

Міністерство охорони здоров'я України  
Харківський національний медичний університет  
Міністерство охорони здоров'я України  
Харківський національний медичний університет

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

Ріга Артем Сергійович

УДК 617.55-089.168-06-002.3-089.819(043.3)

## **ДИСЕРТАЦІЯ**

Лікування післяопераційних внутрішньочеревних абсцесів із  
застосуванням міні-інвазивних технологій

зі спеціальністю 222 «Медицина»  
спеціалізація Хірургія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

\_\_\_\_\_Ріга А.С.

Науковий керівник:

член-кореспондент НАМН України,

професор, доктор медичних наук, Бойко Валерій Володимирович,

Харків – 2021

## АНОТАЦІЯ

*Piga A.C.* Лікування післяопераційних внутрішньочеревних абсцесів із застосуванням міні-інвазивних технологій - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (Хірургія). – Харківський національний медичний університет, Харків, 2021.

Науковий керівник: Бойко Валерій Володимирович, член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри хірургії №1 Харківського національного медичного університету

Дисертація присвячена покращенню результатів хірургічного лікування пацієнтів на післяопераційні абсцеси черевної порожнини за рахунок впровадження міні-інвазивних технологій.

Об'єктом дослідження стали післяопераційні внутрішньочеревні абсцеси, міні-інвазивні технології хірургічного лікування.

Методологія проведення дослідження складалася із семи етапів, кожен з яких реалізував вирішення завдань роботи та формував дизайн дослідження. Дослідження просте крос-секційне, когортне, одноцентрове, за типом «випадок-контроль», мало проспективний та ретроспективний підхід.

Клінічний матеріал представлено даними стану здоров'я 93 пацієнтів: 29 пацієнтів з післяопераційними абсцесами та 33 пацієнтів з внутрішньочеревними інфекціями різного походження (13 з первинними абсцесами черевної порожнини, 20 пацієнтів з дифузним перитонітом внаслідок внутрішньочеревних інфекцій). В якості групи контролю включено дані 31 здорової людини.

Для діагностики післяопераційних абсцесів черевної порожнини використовували клініко-анамнестичні дані, показники загального клінічного аналізу крові із підрахунком абсолютної кількості нейтрофілів та лейкоцитарного індексу, інструментальні методи дослідження – ультразвукове дослідження черевної порожнини та комп'ютерну томографію.

Для поглибленого вивчення особливостей стану імунної системної реакції застосовували імуноферментний аналіз з метою визначення прозапального інтерлейкіну-8 (ІЛ-8) та протизапального інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) в сироватці крові.

Використовували непараметричні методи статистичної обробки матеріалу, аналіз Крсаке-Уолліса, регресійний логістичний аналіз та ROC-аналіз.

Продемонстровано складність клінічної діагностики післяопераційних абсцесів та визначені фактори ризику їх виникнення залежно від застосування лапаротомного доступу або використання міні-інвазивних технологій хірургічного лікування.

Доведена низька інформативність клінічного аналізу крові у діагностиці післяопераційних абсцесів. Уточнено дані імунологічної депресії у пацієнтів з післяопераційними абсцесами черевної порожнини: «псевдонормальний» рівень лейкоцитів зі збільшенням відносної кількості паличкоядерних нейтрофілів; найнижча частота нейтрофілозу; зменшення абсолютної кількості нейтрофілів та виснаження імунологічної реактивності макрофагальної ланки імунітету після хірургічного лікування.

Уперше встановлено дані щодо взаємозв'язків про- та протизапальної цитокінової реакції при післяопераційних абсцесах черевної порожнини: наявність позитивного та негативного кореляційних зв'язків між ІЛ-10 сироватки крові та показниками загального аналізу крові, відсутність жодних зв'язків між показниками клінічного аналізу крові та ІЛ-8. Уточнено наукові дані щодо траєкторій змін про- та протизапальної цитокінової реакцій у периопераційний період при лікуванні післяопераційних абсцесів. Визначено достовірне зменшення ІЛ-8 на 5-7 добу раннього післяопераційного періоду у 70,8% пацієнтів з післяопераційними абсцесами черевної порожнини, та у 73% пацієнтів, яким проводилося застосування міні-інвазивних технологій, що пов'язано з тривалим запаленням та збільшенням продукції ІЛ-8 у вогнищі запалення та ймовірною меншою хірургічною травматизацією.

Уперше визначено діагностично-прогностичні показники формування післяопераційних абсцесів з високими показниками чутливості та специфічності: рівні ІЛ-8 у сироватці крові 49,71 – 64,4 пг / мл, ІЛ-10 - 4,87 - 6,78 пг / мл з високим показником чутливості (100%) та специфічності (58%).

З'ясовані провідні збудники післяопераційних абсцесів, серед яких 86,6% були представники грам-негативної флори - *Escherihia Coli*, *Enterobacter (Klebsiella) aerogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp*, *Edwardsiella tarda*, *Klebsiella spp*. Визначено частоту грам-негативної резистентної до антибактеріальної терапії флори (9,7%). Загалом у 34,1% пацієнтів з внутрішньочеревними інфекціями зареєстровано поєднання бактеріальної флори, а у 21,9% пацієнтів збудників не виявлено, що вимагає проведення інфекційного контролю в хірургічному стаціонарі. Найчастішим режимом антибактеріальної терапії у пацієнтів з післяопераційними абсцесами була бітерапія у комбінації антибіотика цефалоспоринового або фторхінолонового ряду з метронідазолом.

Доведено, що лікування післяопераційних абсцесів черевної порожнини передбачає адекватний контроль над патологічним вогнищем (аспірація та дронування абсцесу) та раннє призначення антибактеріальної терапії з урахуванням бактеріальної флори.

Визначена роль черезшкірної пункції та черезшкірного дронування під контролем УЗД та лапароскопічного дронування при лікуванні післяопераційних абсцесів черевної порожнини.

Проведене дослідження дозволило оптимізувати діагностичний процес післяопераційних абсцесів черевної порожнини.

Обґрунтовано й розроблено алгоритм діагностики та показання до застосування міні-інвазивних технологій хірургічного лікування післяопераційних абсцесів черевної порожнини, який дозволяє систематизувати уявлення практичних лікарів про сучасну хірургічну тактику лікування, скоротити час діагностичного пошуку. Доведена

ефективність їх використання. Набули подальшого розвитку інноваційні елементи лікування післяопераційних абсцесів черевної порожнини.

Застосування міні-інвазивних технологій, а саме лапароскопії, черезшкірної пункції, черезшкірного дренивання порожнини абсцесу під контролем УЗД, є ефективним методом лікування післяопераційних абсцесів черевної порожнини; який дозволив покращити найближчі результати лікування; скорочує тривалість антибактеріальної терапії на дві доби; госпіталізацію на п'ять діб; частоту ускладнень, що підвищує якість життя пацієнта та зменшує дороговартісність лікування.

**Ключові слова:** післяопераційні внутрішньочеревні абсцеси, інтерлейкін-8, інтерлейкін-10, міні-інвазивні технології

### SUMMARY

*Riga A.C.* Management of postoperative intra-abdominal abscesses using mini-invasive technologies - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript. Thesis for the degree of a Doctor of Philosophy in specialty 222 «Medicine» (Surgery). - Kharkiv National Medical University. - Kharkiv, 2021.

Supervisor: Boyko Valerii Volodymyrovych, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Surgery №1 of Kharkiv National Medical University

The dissertation is devoted to the improvement of the results of surgical treatment of patients with postoperative intra-abdominal abscesses due to implementation of mini-invasive technologies.

The object of the study was postoperative intra-abdominal abscesses, mini-invasive technologies of surgical treatment.

The methodology of the study consisted of seven stages, each of which realized the tasks of the work and shaped the design of the research. There was a simple cross-sectional, cohort, single-center, case-control type, with a prospective and retrospective approach.

The clinical material is presented by the data of the health status of 93 individuals: 29 patients with postoperative abscesses and 33 patients with intra-abdominal infections of different origins (13 with primary abscesses of the abdominal cavity, 20 patients with diffuse peritoneal collection due to intra-abdominal infections). As a control group, 31 healthy people are included.

For the diagnosis of postoperative abscesses of the abdominal cavity, clinical and anamnestic data, indicators of general clinical blood count with counting the absolute number of neutrophils and the leukocyte index, instrumental methods of investigation, ultrasound examination of the abdominal cavity and computed tomography were used.

For an in-depth study of the features of the state of the immune system reaction, an enzyme-linked immunosorbent assay was used to determine proinflammatory interleukin-8 and anti-inflammatory interleukin-10 in blood serum.

Non-parametric methods of statistics, Kruskal-Wallis analysis, regression logistic analysis and ROC-analysis were used.

There was a complexity of clinical diagnosis of postoperative intra-abdominal abscesses and identified risk factors for their occurrence, depending on the use of open laparotomic access or the use of mini-invasive surgical treatment technologies.

The low informativeness of clinical blood analysis in the diagnosis of postoperative abscesses has been proved. The data of immunological depression in patients with postoperative abdominal abscesses have been clarified: "pseudonormal" level of leukocytes with an increase in the relative number of rod-shaped neutrophils; the lowest frequency of neutrophilia; reduction of the absolute number of neutrophils and depletion of the immunological reactivity of the macrophage immune system after surgery.

The scientific data on the interconnections of pro- and anti-inflammatory cytokine reactions in postoperative abscesses of the abdominal cavity have been supplemented: presence of positive and negative correlations between IL-10 serum

and blood coagulation indices, absence of any links between clinical blood tests and IL-8.

The scientific data on the trajectories of pro-and anti-inflammatory cytokine reactions changes in the perioperative period in the treatment of postoperative abscesses has been refined.

A significant decrease in IL-8 for 5<sup>th</sup> - 7<sup>th</sup> days postoperative period was determined in 70.8% of patients with postoperative abscesses of the abdominal cavity, and in 73% of patients who received mini-invasive technologies, which was associated with prolonged inflammation and an increase in IL production -8 in the center of inflammation and probable less surgical traumatization.

The diagnostic and prognostic indicators for the formation of postoperative intra-abdominal abscesses with high sensitivity and specificity were determined at first time: IL-8 levels in blood serum from 49.71 to 64.4 pg / ml, IL-10 - 4.87 - 6.78 pg / ml with high sensitivity (100%) and specificity (58%) index.

The leading causes of postoperative abscesses were identified, among which 86.6% were representatives of Gram negative flora - *Escherihia Coli*, *Enterobacter (Klebsiella) aerogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp*, *Edwardsiella tarda*, *Klebsiella spp*.

The frequency of Gram-negative resistant to antibacterial therapy flora (9.7%) was determined. In general, 34.1% of patients with intra-abdominal infections recorded a combination of bacterial flora, and 21.9% of pathogens patients were not detected, which requires infection control in a surgical hospital.

The most common scheme of antibacterial therapy in patients with postoperative intra-abdominal abscesses was so called «bitherapy» in a combination of cephalosporins or fluoroquinolones with metronidazole.

The management of postoperative intra-abdominal abscesses has been shown to provide adequate source control (aspiration and drainage of abscess) and the early appointment of flora-based antibacterial therapy.

The role of ultrasound-guided percutaneous puncture, and percutaneous drainage (with needle aspiration only or with catheter placement), and laparoscopic

drainage of the management of postoperative intra-abdominal abscesses was based. The conducted research allowed to optimizing the diagnostic process of postoperative intra-abdominal abscesses.

The algorithm of diagnostics and indications for the application of mini-invasive technologies of surgical treatment of postoperative intra-abdominal abscesses is substantiated and developed, which allows to systematizing the presentation of practical doctors about the modern surgical treatment tactics, to shorten the time of diagnostic search. The efficiency of their use is proved.

Further development of innovative elements of treatment of postoperative intra-abdominal abscesses has been acquired.

The applying of mini-invasive surgical technologies as laparoscopy, ultrasound-guided percutaneous puncture, and percutaneous drainage is effective management of postoperative intra-abdominal abscesses. It has allowed improving the treatment outcomes, reducing the duration of antibiotic therapy for two days, hospitalization for five days, and frequency of complications, which increases the quality of life of the patients and reduces the high cost of treatment.

**Key words:** postoperative intra-abdominal abscesses, interleukin-8, interleukin-10, mini-invasive technologies

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

*Видання, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:*

1. Boyko V.V., Riga A.S. Type 2 diabetes mellitus – IL-8 and IL-10 profile in patients with intra-abdominal postoperative abscesses. Wiadomości Lekarskie. 2020; 73(2):220-223

**Особистий внесок здобувача** - проведено клінічний набір пацієнтів, статистичне опрацювання матеріалу, підготовка рукопису

2. Riga A., Boyko V., Grigorov Y. Serum Interleukin-8 in Patients with Different Origin of Intra-abdominal Infections in Perioperative Period. Med.Sci. 2019; 7, 94 doi:10.3390/medsci7090094

**Особистий внесок здобувача** - проведено валідацію даних, створення бази даних та збір інформації, статистичний аналіз, збір лабораторних аналізів, підготовку оригінального рукопису, малюнків та таблиць, формулювання висновків, провів листування з редакцією та упорядкував остаточну рукопис.

3. Riga A.S., Boyko V.V. Intra-abdominal Infections: Serum Interleukin-10 in Perioperative Period. Klinichna khirurgiia. 2019; 86(2): 28-32

**Особистий внесок здобувача** - проведено валідацію даних, створення бази даних та збір інформації, статистичний аналіз, збір лабораторних аналізів, підготовку оригінального рукопису, малюнків та таблиць, формулювання висновків, провів листування з редакцією та упорядкував остаточну рукопис.

4. Riga A.S., Smachilo R.M.. Фактори ризику для розвитку післяопераційних абсцесів черевної порожнини. Харківська хірургічна школа. 2019: 1 (94): 100-103

**Особистий внесок здобувача** - провів аналіз сучасних інформаційно-літературних джерел, виконав підбір хворих, провів дослідження, статистично опрацював, проаналізував й узагальнив дані, підготував статтю до друку.

5. Бойко В.В., Ріга А.С., Григоров Ю.Б. Аналіз перебігу та сучасна емпірична антибактеріальна терапія ускладнених інтраабдомінальних інфекцій в залежності від застосування рутинної хірургічної тактики або міні-інвазивних втручань. Харківська хірургічна школа. 2018; 3 (90): 37-40  
**Особистий внесок здобувача** - провів аналіз сучасних інформаційно-літературних джерел, виконав підбір хворих, провів дослідження, статистично опрацював, проаналізував й узагальнив дані, підготував статтю до друку.
6. Бойко В.В., Ріга А.С. Емпірична антибактеріальна терапія ускладнених внутрішньочеревних інфекцій. Український журнал медицини, біології та спорту. 2017; 4 (6): 54-58  
**Особистий внесок здобувача** - провів аналіз сучасних інформаційно-літературних джерел, виконав підбір хворих, провів дослідження, статистично опрацював, проаналізував й узагальнив дані, підготував статтю до друку.
7. Бойко В.В., Лихман В.Н., Д.А.Мирошніченко. А.А.Меркулов, Л.В.Рощина, А.В.Москаленко. А.С.Ріга. Этапное лечение холангиогенных абсцессов печени. Харківська хірургічна школа. 2018; 2 (89): 50-53  
**Особистий внесок здобувача** - особисто виконав підбір хворих, опрацював, проаналізував й узагальнив дані, сформулював висновків.  
*Видання, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:*
8. Ріга А.С., Бойко В.В. Різні підходи до застосування антибактеріальної терапії при внутрішньочеревних інфекціях в Україні. СІМЕС: матеріали міжнародної науково-практичної конференції. Чернівці, 5 грудня 2017. С. 59-61  
**Особистий внесок здобувача** - опрацював літературу, провів набір клінічного матеріалу та статистичну обробку, підготував тези до друку.
9. Бойко В.В., Ріга А.С. Сучасні хірургічні підходи до лікування гнійних абсцесів печінки. «Нове у медицині сучасного світу»: матеріали міжнародної науково-практичної конференції. Львів. 24-25 листопада 2017. С.6-8

*Особистий внесок здобувача* - опрацював літературу, провів набір клінічного матеріалу та статистичну обробку, підготував тези до друку).

10. Ріга А.С. Особливості мікробного пейзажу черевної порожнини у хворих на перитоніт. «Медична наука в практику охорони здоров'я»: матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених. м. Полтава, 17 листопада 2017. С.53.
11. Ріга А.С. Периоперативні фактори ризику для розвитку післяопераційних абсцесів. VIMCO Journal. Abstract book of the congress VIMCO, 2019: 457
12. Деклараційний патент на корисну модель: 137476, и 201903207, МПК А61В 17/00 G01N 33/50 (2006.01). Спосіб ранньої діагностики післяопераційних абсцесів внутрішньочеревної порожнини. Бойко В.В., Ріга А.С., Лихман В.Н., виданий 25.10.2019, Бюл. № 20.

*Особистий внесок здобувача* – ідея способу, оформлення патенту

## ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	14
ВСТУП	16
РОЗДІЛ 1 ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	25
1.1 Об'єкт та етапи дослідження	25
1.2 Методи дослідження	29
1.2.1 Методи верифікації клінічного діагнозу та хірургічного втручання	29
1.2.2 Методи лабораторного дослідження	30
1.2.3 Методи статистичного та клініко-інформаційного аналізу	32
РОЗДІЛ 2 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	33
2.1 Сучасний стан проблеми діагностики післяопераційних абсцесів черевної порожнини	35
2.2 Сучасний погляд на діагностичне значення цитокінів для післяопераційних абсцесів черевної порожнини	41
2.3 Сучасний стан проблеми мікробіоти та антибіотикорезистентності як тригерів формування післяопераційних абсцесів черевної порожнини	46
2.4 Сучасні погляди на лікування післяопераційних абсцесів черевної порожнини за допомогою міні-інвазивних технологій	50
РОЗДІЛ 3 ЗАГАЛЬНА КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТІВ	54
РОЗДІЛ 4 ХАРАКТЕРИСТИКА ЦИТОКІНІВ СИРОВАТКИ КРОВІ ПАЦІЄНТІВ З ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИМИ АБСЦЕСАМИ ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ	72
4.1 Характеристика ІЛ-8 сироватки крові у пацієнтів з післяопераційними абсцесами черевної порожнини	72
4.2 Характеристика ІЛ-10 сироватки крові у пацієнтів з післяопераційними абсцесами черевної порожнини	76

	13
4.3 Характеристика траєкторій ІЛ-8 та ІЛ-10 сироватки крові пацієнтів з післяопераційними абсцесами черевної порожнини у периопераційний період	82
4.4 Характеристика діагностичної та прогностичної цінності взаємозв'язку ІЛ-8 та ІЛ-10 сироватки крові у пацієнтів з післяопераційними абсцесами черевної порожнини	89
РОЗДІЛ 5 ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЗУЛЬТАТІВ БАКТЕРІОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ АБСЦЕСІВ ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ ТА ЕМПІРИЧНОЇ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ	103
РОЗДІЛ 6 ІННОВАЦІЙНІ ЕЛЕМЕНТИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ АБСЦЕСІВ ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ ЗА ДОПОМОГОЮ МІНІ-ІНВАЗИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ	110
ВИСНОВКИ	130
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	132
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	134
ДОДАТКИ	152

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

AKH	- абсолютна кількість нейтрофілів
BP	- відносний ризик
BЧІ	- внутрішньочеревні інфекції
BШ	- відношення шансів
г/л	- грам у літрі
ДІ	- довірчий інтервал
ІЛ	- інтерлейкін
кл/мкл	- клітин на мікролітр
КТ	- комп'ютерна томографія
МКХ	- міжнародна статистична класифікація хвороб
НАМН	- Національна академія медичних наук
НІ	- нейтрофільний індекс
ПВВЧІ	- перитоніти внаслідок внутрішньочеревних інфекцій
ПВЧА	- первинні внутрішньочеревні абсцеси
ПОА	- післяопераційні абсцеси
пг /мл	- пікограм на мілілітр
УЗД	- ультразвукове дослідження
ШОЕ	- швидкість осідання еритроцитів
AUC	- Area Under the Curve (площа під кривою)
KW	- факторний аналіз Крсакеда-Уолліса
g	- відцентрове прискорення
ln	- натуральний логарифм
Me	- медіана
max	- максимальне значення
min	- мінімальне значення
MW	- статистичний метод попарного порівняння Манна-Уїтні
n	- абсолютне значення
p	- достовірні відмінності між групами спостереження

ROC - receiver operating characteristic (робоча характеристика приймача)

## ВСТУП

### **Актуальність теми.**

Однією з проблем абдомінальної хірургії до теперішнього часу залишається лікування ВЧІ та їх ускладнень [1, 2]. За даними консенсусу Всесвітнього товариства невідкладної хірургії (WSES) 2016 року – ВЧІ є важливими чинниками захворюваності та смертності у світі [3]. У публікації 2014 року результатів багатоцентрового світового дослідження CIAOW (Complicated Intra-abdominal Infections Worldwide Observational Study) із залученням 68 медичних та дослідницьких закладів й 1898 пацієнтів було продемонстровано загальний рівень смертності від ВЧІ - 10,5%; а 29,8% пацієнтів вимагали інтенсивної терапії; 11,7 % пацієнтів потребували повторних хірургічних втручань; 11,3% з них пройшли відкриті абдомінальні процедури. Окрім того, в найближчому післяопераційному періоді 14,0% пацієнтів були в критичному стані внаслідок сепсису. У 16,0% пацієнтів розвинулися післяопераційні абсцеси черевної порожнини [4].

В Україні за даними проведеного епідеміологічного дослідження у 2014 - 2015 роках вітчизняними дослідниками серед 1986 пацієнтів з ВЧІ рівень летальності був у 4,1% пацієнтів внаслідок позалікарняної інфекції та у 7,7 % випадках внаслідок нозокоміальної флори, але епідеміологічні дані щодо розвитку післяопераційних абсцесів черевної порожнини досі відсутні [5].

Внутрішньочеревні абсцеси набувають важливої та серйозної проблеми в хірургічній практиці, оскільки лікування часто затримується через незрозумілий характер багатьох станів, що призводять до утворення абсцесів та їхню локалізацію, що також ускладнює діагностику. Затримка їхнього лікування, навіть на 24 години, призводить в свою чергу до збільшення частоти смертності [2].

Розвиток післяопераційних абсцесів пов'язаний передусім, по-перше, веденням операцій «відкритим доступом», що підвищує надходження

мікроорганізмів, по-друге, при зростанні складних абдомінальних хірургічних втручань, їх об'єму й тривалості, використання антибіотиків широкого спектру дії, які формують мультирезистентну флору [6]. Резистентні штами мікроорганізмів можуть передаватися від пацієнта до пацієнта контактним побутовим шляхом і через навколишнє середовище в хірургічному стаціонарі. Дослідження, виконані за останні 20 років, доводять, що одним з провідних джерел ендogenousного інфікування є також мікробна транслокація [7].

Більшість авторів визначають складність діагностики післяопераційних абсцесів черевної порожнини, оскільки анальгетики та антибіотики, які призначаються в післяопераційний період часто маскують такі характерні симптоми, як біль, лихоманку і лейкоцитоз. Крім того, нозокоміальна флора пригнічує імунну відповідь та класичну запальну реакцію, що нівелює клінічну картину [8 - 12].

Залишається також проблема визначення впливу факторів ризику розвитку післяопераційних абсцесів. Серією досліджень визначені фактори ризику розвитку ВЧІ, натомість дослідження факторів ризику розвитку післяопераційних абсцесів продовжується, оскільки сучасна антибактеріальна терапія, запровадження міні-інвазивних хірургічних втручань остаточно не вирішують цю проблему. Пацієнти піддаються підвищеному ризику формування післяопераційних абсцесів, якщо будь-який з цих ключових факторів не дають відповіді на адекватне лікування [13 - 16].

У зв'язку з відсутністю специфічних клінічних проявів, пошуки діагностики післяопераційних абсцесів тривають. Актуальним з огляду на цей аспект є визначення стану імунної системи організму [17 – 22]. Незважаючи на те що, механізми цитокінових реакцій запалення широко вивчаються ще з 90-х років, але науковою спільнотою все ще не визначено їх діагностичну роль при ВЧІ різного походження, особливо при наявності їх ускладнень [23 – 26]. Науковці зробили висновок, що для прогнозування перебігу ВЧІ та онкологічної патології слід визначати цитокіновий профіль

незалежно від хірургічних втручань, втім дані щодо діагностичної цінності окремих цитокінів досі не визначені [27 – 29].

Поліморфізм генів, взаємовідношення та регуляція прозапальних та протизапальних цитокінових реакцій все ще є предметом багатьох досліджень, а в хірургічних практиках вони є предметом прогнозування ускладнень та фокусом вивчення впливу не лише хірургічної травми, а й мікробними агентами [25, 30 – 33].

На сьогодні існує дві різні хірургічні тактики лікування післяопераційних абсцесів черевної порожнини – за допомогою класичного лапаротомного доступу та із застосуванням міні-інвазивних втручань. Тип операції залежить від основного захворювання і складності ВЧІ [34 - 37]. Лапароскопічні методи революціонізували сферу хірургії з перевагами, які включають зменшення післяопераційного болю, більш раннє повернення до нормальної діяльності після операції, і меншу кількість і якість післяопераційних ускладнень порівняно з відкритими методами [38 - 39]. Черезшкірна пункція абсцесів черевної порожнини або дренивання зазвичай мають вирішальне значення для їх лікування й за даними останніх декількох досліджень доведена їх доцільність у покращенні його результатів [40 - 41].

Літературні дані, які узагальнені в британських рекомендаціях, демонструють основні ключові чинники відповіді на лікування абсцесів черевної порожнини: розмір гнійника; вірулентність мікроорганізмів; адекватність місцевих, регіональних і системних захисних сил макроорганізму й адекватність початкового хірургічного та антибактеріального лікування [42].

На сьогодні більшість схем антибактеріальної терапії для лікування ВЧІ, які охоплюють коліформні та анаероби, є порівняно ефективними, проте лікування післяопераційних абсцесів залежить від інфекційного контролю в конкретному лікувальному закладі [43 - 45]. Така авторитетна організація як Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center

for Drug Evaluation and Research (CDER) рекомендує продовжувати вивчати такі питання як, фармакокінетика та фармакодинаміка антибіотиків в сукупності з клінічними та мікробіологічними результатами, враховувати ризики наркозу, моніторинг інфекційного контролю у відділеннях хірургічного профілю, оскільки неефективна початкова емпірична антибактеріальна терапія підвищує вартість лікування, його ускладнення, та навіть смертність [46].

Залишається також така проблема, як тривалість призначення антибіотикотерапії, вона найбільш дискутабельна на сторінках медичних джерел. З цих позицій зберігається гострота й актуальність наряду в області наукових досліджень стосовно вивчення діагностики та лікування післяопераційних абсцесів черевної порожнини.

У зв'язку з викладеним, особливої актуальності набувають наукове обґрунтування, розробка і впровадження нових підходів щодо створення діагностичного процесу, раннього виявлення, вибору тактики хірургічного лікування та прогнозування післяопераційних абсцесів черевної порожнини. Залишаються відкритими питання щодо вивчення факторів ризику виникнення післяопераційних абсцесів, стану імунної про- та протизапальної відповіді макроорганізму, особливостей мікробіоти, яка є їхнім чинником та своєчасної ефективної хірургічної тактики лікування, яка зменшує ускладнення, дорожнечу лікування, смертність.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри хірургії №1 Харківського національного медичного університету на тему: «Удосконалення та розробка методів діагностики та хірургічного лікування захворювань і травм органів черевної порожнини та грудної клітки, судин верхніх та нижніх кінцівок із використанням міні-інвазивних методик у пацієнтів з високим ризиком розвитку післяопераційних ускладнень» (номер державної реєстрації 0116U004991). У межах науково-дослідної роботи здобувачем здійснено патентний пошук, відбір пацієнтів до

груп спостереження, аналіз і узагальнення даних обстеження, статистичне опрацювання матеріалу та його узагальнення, підготовку доповідей і матеріалів до друку.

**Мета дослідження:** покращення результатів хірургічного лікування пацієнтів з післяопераційними абсцесами черевної порожнини за рахунок впровадження міні-інвазивних технологій.

**Задачі дослідження:**

1. Вивчити особливості прогнозування, діагностики та фактори ризику виникнення внутрішньочеревних у пацієнтів, які перенесли операції на органах черевної порожнини.
2. Провести вивчення цитокінового профілю (прозапального ІЛ-8 та протизапального ІЛ-10) сироватки крові у пацієнтів з післяопераційними абсцесами черевної порожнини.
3. Визначити провідні збудники, які формують післяопераційні абсцес черевної порожнини.
4. Вивчити ефективність та тривалість застосування антибактеріальної терапії післяопераційних абсцесів при використанні міні-інвазивних технологій та відкритих оперативних втручань.
5. Визначити роль міні-інвазивних методів хірургічних втручань у лікуванні післяопераційних абсцесів черевної порожнини.
6. На основі одержаних критеріїв запропонувати тактику ведення хворих на післяопераційні абсцеси черевної порожнини.

**Об'єкт дослідження:** післяопераційні внутрішньочеревні абсцеси. (K63.0 абсцес кишечника, K75.0 – абсцес печінки, K91 – порушення органів травлення після медичних процедур за МКХ-10) [47], міні-інвазивні технології хірургічного лікування.

**Предмет дослідження:** показники клінічного та біохімічного аналізів крові, мікробного пейзажу вмісту абсцесу, прозапальний ІЛ-8, протизапальний ІЛ-10, УЗД органів черевної порожнини, лапаротомний доступ, міні-інвазивні хірургічні втручання.

**Методи дослідження:** клініко-анамнестичний, лабораторний, імуноферментний, бактеріальний, інструментальний, статистичний.

**Наукова новизна.** Набули подальшого розвитку питання визначення факторів ризику розвитку післяопераційних абсцесів черевної порожнини: при лапаротомному доступі хірургічного лікування ВЧІ відносний ризик підвищено у 156 разів (ВР=156, 95% ДІ 1,7 – 20,6), при застосуванні міні-інвазивних технологій – у 5,5 разів (ВР=5,5 95% ДІ 1,6 – 16,5).

Доведено імунологічну депресію у пацієнтів з післяопераційними абсцесами черевної порожнини: «псевдонормальний» рівень лейкоцитів зі збільшенням відносної кількості паличкоядерних нейтрофілів; найменша частота нейтрофілозу; зменшення абсолютної кількості нейтрофілів та виснаження імунологічної реактивності макрофагальної ланки імунітету після хірургічного лікування.

Доповнено наукові дані щодо взаємозв'язків про- та протизапальної цитокінової реакції при післяопераційних абсцесах черевної порожнини: наявність позитивного та негативного кореляційних зв'язків між ІЛ-10 сироватки крові та показниками загального аналізу крові, відсутність жодних зв'язків між показниками клінічного аналізу крові та ІЛ-8.

Уточнено наукові дані щодо траєкторій змін про- та протизапальної цитокінової реакцій у периопераційний період при лікуванні післяопераційних абсцесів. Визначено зменшення ІЛ-8 на 5-7 добу післяопераційного періоду у 70,8% пацієнтів з післяопераційними абсцесами черевної порожнини.

Уперше визначено діагностично-прогностичні показники формування післяопераційних абсцесів з високими показниками чутливості та специфічності (Наукова новизна результатів підтверджена Деклараційним патентом України на корисну модель: 137476, у 201903207, МПК А61В 17/00 G01N 33/50 (2006.01). Спосіб ранньої діагностики післяопераційних абсцесів внутрішньочеревної порожнини. Бойко В.В., Ріга А.С., Лихман В.Н., виданий 25.10.2019, Бюл. № 20).

З'ясовані провідні збудники післяопераційних абсцесів та визначено частоту грам-негативної резистентної до антибактеріальної терапії флори.

Розроблено діагностичний алгоритм та обґрунтовані показання до застосування міні-інвазивних технологій хірургічного лікування післяопераційних абсцесів черевної порожнини. Доведена ефективність їх використання.

Визначена роль черезшкірної пункції та черезшкірного дренивання під контролем УЗД або лапароскопічного дренивання при лікуванні післяопераційних абсцесів черевної порожнини, які скорочують призначення антибактеріальної терапії на дві доби, перебування у хірургічному стаціонарі на п'ять діб, що підвищує якість життя пацієнта та зменшує дороговартісність лікування

**Практичне значення одержаних результатів.** Проведене дослідження дозволило оптимізувати діагностичний процес післяопераційних абсцесів черевної порожнини.

Обґрунтовано й розроблено алгоритм діагностики та показання до застосування міні-інвазивних технологій хірургічного лікування післяопераційних абсцесів черевної порожнини, який дозволяє систематизувати уявлення практичних лікарів про сучасну хірургічну тактику лікування, скоротити час діагностичного пошуку.

Доведена низька інформативність клінічного аналізу крові у діагностиці післяопераційних абсцесів. Для удосконалення діагностики та прогнозу розвитку післяопераційних абсцесів черевної порожнини варто дослідити ІЛ-8 та ІЛ-10. Рівні ІЛ-8 у сироватці крові 49,71 – 64,4 пг / мл, ІЛ-10 - 4,87 - 6,78 пг / мл є діагностично-прогностичними показниками формування післяопераційних абсцесів з високим показником чутливості (100%) та специфічності (58%).

Набули подальшого розвитку інноваційні елементи лікування післяопераційних абсцесів черевної порожнини. Доведена необхідність проведення інфекційного контролю в хірургічних стаціонарах з

моніторингом інфекційного контролю та призначених схем антибактеріальної терапії. Застосування міні-інвазивних технологій, а саме лапароскопії, черезшкірної пункції, черезшкірного дренивання порожнини абсцесу під контролем УЗД скорочує частоту ускладнень, тривалість антибактеріальної терапії на дві доби, госпіталізацію на п'ять діб.

Результати дослідження впроваджено до навчальної програми із підготовки спеціалістів на до- та післядипломному етапах на кафедрі хірургії № 1 Харківського національного медичного університету (акт впровадження від 30.12.2019 р.), на кафедрі дитячої хірургії з травматологією та ортопедією Української медичної стоматологічної академії (акт впровадження від 28.12.2019 р.), в клінічну практику ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т.Зайцева НАМН України» (акт впровадження від 02.01.2020р.), КНП «Кіровоградська обласна лікарня КОР» (акт впровадження від 30.12..2019 р.), КНП «Чугуївська центральна районна лікарня ім. М.І. Кононенка (акт впровадження від 02.01.2010 р.)

**Особистий внесок здобувача.** Здобувачеві належить дизайн даного дослідження, формулювання мети, завдання та визначення етапів дослідження. Здобувачем самостійно проведено всі етапи дослідження, відбір дітей до груп спостереження, трактовку отриманих результатів. Здобувачем особисто сформовано комп'ютерну базу даних, здійснено їх статистичне опрацювання, аналіз та узагальнення результатів дослідження, що дозволило сформулювати висновки, обґрунтувати практичні рекомендації та забезпечити впровадження наукових розробок у практичну діяльність лікувальних закладів.

**Апробація роботи.** Основні результати дослідження були предметом доповідей та обговорень на всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених «Медична наука в практику охорони здоров'я» (Полтава, 17 листопада 2017); науково-практичній конференції молодих вчених «Тенденції розвитку клінічної та експериментальної хірургії» (Харків, 15 червня 2018), міжвузівській конференції молодих вчених та студентів

«Медицина третього тисячоліття» (Харків, 29-31 січня 2019), 6-му міжнародному медичному та фармацевтичному Конгресі студентів та молодих вчених ВІМСО (Чернівці, 2-5 квітня 2019), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання невідкладної хірургії» (Харків, 4-5 квітня 2019).

**Структура та обсяг дисертації.** Текст дисертації викладено українською мовою на 153 сторінках машинопису й складається зі вступу, шістьох розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Роботу ілюстровано 45 рисунками, 21 таблицями. Перелік використаної літератури містить 166 найменувань, з них 19 – кирилицею, 139 – латиницею.

**Публікації.** Результати дисертаційної роботи представлено у 7 статтях: 5 у науково-практичних журналах, рекомендованих МОН України, 2 - в журналах країн Організації економічного співробітництва та розвитку та Європейського Союзу (1 з них у видані, проіндексованого у базі даних Scopus), 4 публікації у матеріалах наукових конференцій, з'їздів, конгресів, 1 деклараційний патент на корисну модель.

## РОЗДІЛ 1

### ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 1.1 Об'єкт та етапи дослідження

Комісією з біоетики Харківського національного медичного університету (протокол № 7 від 6 листопада 2019 р.) з'ясовано, що проведені дослідження відповідали етичним принципам медичного дослідження, які проводяться на людях. Роботу було проведено відповідно до вимог Європейської конвенції по захисту хребетних тварин (Страсбург, 08.03.1986р.), директиви Ради Європейського економічного товариства по захисту хребетних тварин (Страсбург, 24.11.1986 р.), закону України «Про лікарські засоби», 1996 р., ст. 7,8,12, настанов ІСН GCP (2008 р.), GLP (2002 р.), «Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань» та «Типового положення про комісію з питань етики», затверджених наказами МОЗ України № 523 від 12.07.2012 р. та № 616 від 03.08.2012р. Дослідження виконувалося з мінімальними психологічними втратами з боку пацієнтів. Пацієнти були повністю проінформовані про методи та об'єм досліджень [48 - 52].

Клінічний матеріал було отримано у 62 пацієнтів, які перебували в ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т.Зайцева НАМН України» (директор – проф. Бойко В.В.) упродовж 2015-2018 років та 31 здорових добровольців за їхню власною згодою (контрольна група). До 1-ої, основної групи спостереження увійшли дані 24 пацієнтів з післяопераційними абсцесами. В якості груп порівняння відібрано 12 пацієнтів з первинними абсцесами внаслідок ВЧІ (2 група – група порівняння) та 20 пацієнтів із вторинними перитонітами внаслідок ВЧІ (3 група – група порівняння). Пацієнтів також розподілено залежно від техніки хірургічного втручання: 37 пацієнтів, які отримали міні-інвазивні технології (І група ) та 25 пацієнтів, яким виконувався лапаротомний доступ (ІІ група) (рис.1.1.).

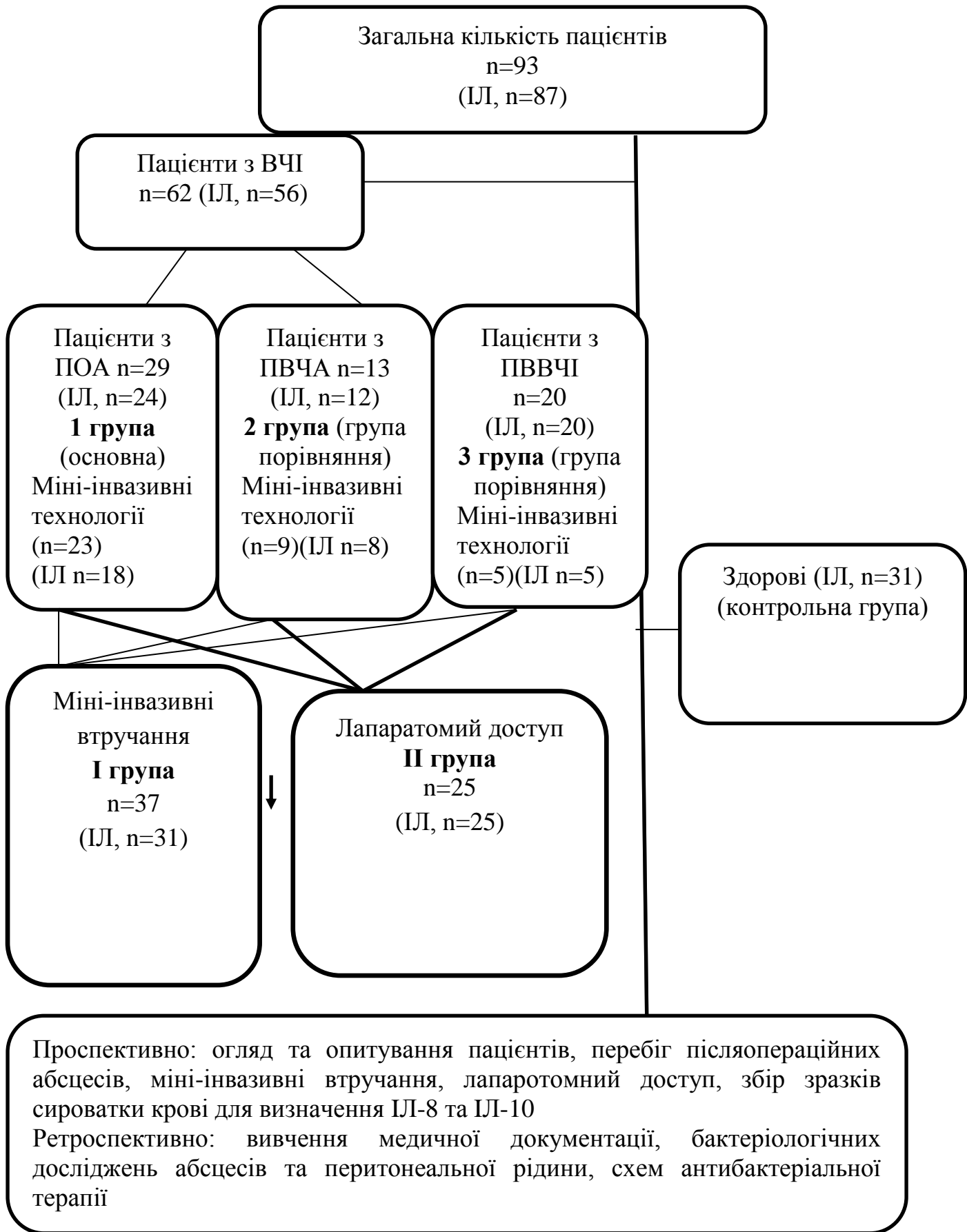


Рис. 1.1 Схема формування груп спостереження для дослідження.

Розподіл пацієнтів за віком та статтю залежно від групи спостереження: вірогідно частіше серед пацієнтів 3 групи спостерігалися чоловіки та пацієнти у віці 21-60 років (табл.1.1.).

Таблиця 1.1

**Розподіл пацієнтів груп спостереження за віком і статтю, абс. (%)**

Група Стать Вік	1 група n=29		2 група n=13		3 група n=20		Контрольна група n=31	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Чоловіки	12	41,3	4	30,7	15	75,0	18	26,9±3,7
Жінки	17	58,6	9	69,2	5	25	13	73,1±3,7
p	0,1759		0,0645		<b>0,0031</b>			
Зрілий вік 21 - 60 років <sup>^</sup>	15	51,7	7	53,6	17	85	21	67,7±1,1
Похилий вік 61 - 74 років <sup>#</sup>	13	44,8	5	38,4	3	15	10	32,2±1,1
Старечий вік 75 - 90 років <sup>&amp;</sup>	1	3,4	1	7,6	0	0+4	0	0+1,7
p	0,5959 <sup>^#</sup> 0,0001 <sup>^&amp;</sup> 0,0007 <sup>#&amp;</sup>		0,4211 <sup>^#</sup> 0,0181 <sup>^&amp;</sup> 0,0817 <sup>#&amp;</sup>		0,0001 0,0001 0,2429		0,29 0,29 0,29	

Примітка. \*- порівняння з контрольною групою

Медіаною, максимальним та мінімальним значенням віку пацієнтів по групах спостереження були: 1 група – 60 (min – 32, max – 78) років; 2 група – 59 (min – 32, max – 79) років, 3 група - 48 (min – 21, max – 67) років (KW test  $H=3,0$ ,  $p=0,2203$ ). Загалом серед пацієнтів було мешканців міст – 70 (75,2%), мешканців сільської місцевості – 23 (24,7%) ( $p=0,0001$ ), але без значущих відмінностей по групах спостережень.

Методологія проведення дослідження складалася із сімох етапів, кожен з яких реалізував вирішення завдань роботи та формував дизайн дослідження (рис.1.2).



Рис. 1.2 Схема I – VII етапів дослідження

Критеріями включення в дослідження були: пацієнти дорослого віку з післяопераційними абсцесами черевної порожнини внаслідок внутрішньочеревних інфекцій, які потребували хірургічного втручання та ті, що підписали інформовану згоду.

Критеріями виключення були: пацієнти без внутрішньочеревних інфекцій, та ті, хто не погодився брати участь у цьому дослідженні.

Дослідження просте крос-секційне, когортне, одноцентрове, за типом «випадок-контроль», мало проспективний та ретроспективний підхід.

## 1.2 Методи дослідження

### 1.2.1. Методи верифікації клінічного діагнозу та хірургічного втручання

Основним методом було клінічне дослідження з аналізом та інтерпретацією клініко-лабораторних та інструментальних даних. З метою з'ясування причино-значущих чинників для розвитку післяопераційних абсцесів ретельно вивчався анамнез шляхом опитування пацієнта, вивчення медичної документації - Медична карта стаціонарного хворого (облікова форма 003/о), проводився фізикальний огляд та аналіз результатів лабораторних й інструментальних досліджень (УЗД та/або КТ) [53]. Діагноз базувався на МКХ 10-го перегляду [47].

Хірургічну корекцію виконували завдяки лапаротомному доступу до черевної порожнини та застосуванню міні-інвазивних технологій (лапароскопії, черезшкірної пункції внутрішньочеревних абсцесів під контролем УЗД та наступним видаленням абсцесу з санацією водними антисептиками широкого спектру дії, дренажування).

Лапаротомний доступ використовувався у пацієнтів з вторинними перитонітами внаслідок ВЧІ, при неефективності застосування міні-інвазивних технологій, нориці внутрішньочеревного абсцесу або множинними абсцесами з утрудненням доступу до них.

Пацієнтам інтраопераційно проводили забір матеріалу з порожнини абсцесу та/або перитоніальної рідини для бактеріологічного дослідження з метою корекції антибактеріальної терапії в післяопераційний період.

З метою аналізу ефективності лікування проводили клінічне спостереження за пацієнтом, спостереження за дренажною системою та динамічний УЗД-контроль черевної порожнини з ретельним спостереженням за місцем абсцесу.

### 1.2.2 Методи лабораторного та інструментального дослідження

Клінічний аналіз крові й сечі проводили за загальноприйнятими методами [54, 55].

Також обчислювали абсолютну кількість нейтрофілів за формулою:

$$AKH = (\text{Лейкоцити (г/л)} * \% (\text{зрілі нейтрофіли} + \text{незрілі нейтрофіли}) / 100) * 1000 \text{ (кл/мкл)} \quad (1)$$

Нейтрофільозом вважали, якщо АКН була понад 7700/мкл, нейтропенією, якщо АКН була менше за 1500/мкл, лейкоцитоз понад 12000/мм<sup>3</sup>, лейкопенією менше за 4000/мм<sup>3</sup> [56 - 58].

З метою визначення значного зсуву лейкоцитарної формули вліво, асоційованого з розвитком системної запальної відповіді, проводили розрахунок нейтрофільного індексу (НІ) за формулою [59 - 61]:

$$HI = \text{юні форми нейтрофілів (\%)} / \text{загальна кількість нейтрофілів (\%)} \quad (2)$$

Для мікробіологічного дослідження вмісту абсцесу або перитонеальної рідини проводили посів матеріалу для ідентифікації мікроорганізмів. Чутливість до антибактеріальних препаратів виявлених мікроорганізмів визначали згідно Наказу МОЗ України від 05.04.2007р. №167 [62].

Рівень холестерину у сироватці крові визначали ферментативним методом Триндера з використанням біореагенту за допомогою комерційного набору “Реагент” (Україна) на аналізаторі біохімічному «ERBA XL-200» згідно інструкції до набору. Рівень АЛТ, АСТ у сироватці крові визначали турбодіметричним методом Бурштейна-Самая з використанням гепарину та хлориду кальцію за допомогою комерційного набору реагентів ТОВ НВП “Філісіт-Діагностика” (Україна) на аналізаторі біохімічному «ERBA XL-200» згідно інструкції до набору. Рівень загального білка крові визначали методом К’ельдаля за допомогою комерційного набору реагентів ТОВ НВП “Філісіт-Діагностика” (Україна) на аналізаторі біохімічному «ERBA XL-200» згідно інструкції до набору. Рівень сечової кислоти креатиніну у сироватці крові визначали уніфікованим методом з використанням фосфорно-вольфрамового реагенту за допомогою комерційного набору реагентів ТОВ НВП “Філісіт-Діагностика” (Україна) на аналізаторі біохімічному «ERBA XL-200» згідно інструкції до набору [53, 54].

Визначення рівня ІЛ-8 та ІЛ-10 в сироватці крові у 56 пацієнтів та у 31 практично здорових людей проводили за допомогою комерційних тест-систем фірми «ВекторБЕСТУкраїна» на імуноферментному аналізаторі «LabLine-90» (Австрія) відповідно до інструкції, що додається до набору. У кожен лунку спеціального планшета, який входив до складу набору, додавали по 100 мкл розчину для розведення зразків, після чого до відповідних лунок додавали по 100 мкл калібрувальних зразків, контрольної сироватки і досліджуваних проб. Планшет інкубували 2 години при температурі 37°C на шейкері. Рідину з лунок видаляли, лунки промивали 5 разів спеціальним буфером для промивок і в кожен лунку додавали по 100 мкл кон'югату 1. Інкубували 1 годину при температурі 37°C на шейкері, після чого всі лунки знову промивали 5 разів буфером. У кожен лунку додавали по 100 мкл кон'югату 2. Проби знову інкубували 30 хвилин при температурі 37°C на шейкері, після чого всі лунки знову промивали 5 разів буфером для промивок. Потім в усі лунки додавали 100 мкл субстратного розчину і

залишали на 25 хвилин в темряві при кімнатній температурі (22°C). Реакцію зупиняли додаванням в кожен лунку по 100 мкл стоп-реагенту, ретельно перемішували і через 5 хвилин визначали оптичну щільність при довжині хвилі 450 нм. Кількість ІЛ-8 та ІЛ-10 визначали по калібрувальним кривим, які будували паралельно з визначенням в пробах, використовуючи стандарти, що додаються до наборів. Кількість ІЛ-8 та ІЛ-10 в пробі вимірювали в пікограмах на мілілітр сироватки (пг/мл).

Для імунологічного аналізу було отримано 5 мл крові вакуумними стерильними одноразовими пробірками (Vacutainer) упродовж доби перед хірургічним втручанням, в часові інтервали на 2-3 та 5-7 день після хірургічного втручання. Сироватку центрифугували при 800 g упродовж 10 хвилин при температурі 4°C і зберігали при температурі 20°C.

Вивчали траєкторії змін інтерлейкінів у периопераційний період:

1-й часовий інтервал - у першу добу до хірургічного втручання;

2-й часовий інтервал – на 2-3 добу після хірургічного втручання;

3-й часовий інтервал - на 5-7 добу після хірургічного втручання.

Зміни кривих визначали як «збільшення»; «зменшення»; «уповільнення» або «без змін».

Використовували інструментальні методи діагностики та лікування: УЗД на апаратах «Toshiba Aplio XG» (Японія) та «Siemens Acuson» (Німеччина), КТ на томографі «Toshiba Astension» (Японія), лапароскопічні дослідження виконувалися за допомогою відеолапароскопічної системи «Karl Storz» (Німеччина).

### 1.2.3 Методи статистичного та клініко-інформаційного аналізу

Перевірка розподілу даних на відповідність закону Гаусса виконувалася за допомогою критеріїв Шапіро-Вілка або  $\chi^2$  Пірсона. Оскільки вибірчі сукупності не відповідали законам Гаусса, наприклад розподіл ІЛ-10 у пацієнтів контрольної групи (рис. 1.3), для статистичного аналізу обрано

непараметричні методи, які можна застосовувати щонайменше для вибірчих сукупностей не менше 5 спостережень для перевірки гіпотез [63, 64].

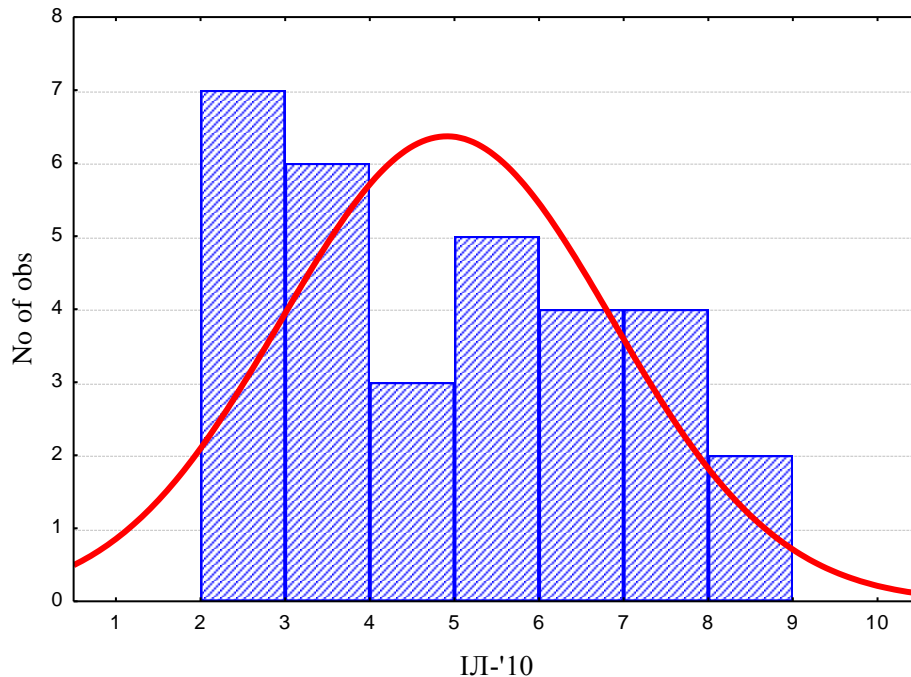


Рис.1.3 Приклад перевірки розподілу даних ІЛ-10 сироватки крові здорових індивідуумів (n=31) за законом Гаусса та гістограмою.

З метою визначення часу госпіталізації використовувалися статистики часового інтервалу за допомогою аналізу виживання (Survival Analysis). Для кожного інтервалу часу розраховували число об'єктів по кожній групі спостереження. Оскільки нами прослідковано стовідсотковий ліжко-день усіх пацієнтів, тобто не було цензурованих спостережень, функція виживання оцінювалася за допомогою методу множинних оцінок за Kaplan-Meier з визначенням розподілу за Gompertz. Для зрівняння функції виживання в двох групах використовували F-критерій Кокса [65].

Для вибірок з розподілом, що не відповідали закону Гаусса, визначали медіану (Me) й максимальне (max) та мінімальне (min) значення. Для порівняння двох вибірок використовували непараметричний U-критерій Манна-Уїтні (MW). Оскільки порівняння проводилося більш ніж у двох групах (1 група, 2 група, 3 група, контрольна група), використовували дисперсійний непараметричний аналіз Крсакела-Уолліса ANOVA, а

відмінності вважали вірогідними з урахуванням поправки Бонферроні (при  $p^{\wedge}=p/k$ , де  $k$  – кількість парних порівнянь) за формулою:  $p^{\prime}=p/m-1$ , де  $m$  – кількість груп в експерименті.

Для порівняння вибірових часток (%) використовували метод кутового перетворення з оцінкою F-критерія.

Також було використано регресійний логіт-аналіз з обчислюванням відношення шансів (ВШ) та відносного ризику виникнення події (ВР), визначено 95% інтервал надійності для прогнозування подій або визначення факторів ризику несприятливої події [66].

Результати вважалися статистично значущими при  $p < 0,05$ .

Оцінку зв'язку між низками показників проводили за допомогою методів рангової непараметричної кореляції Spearman ( $r$ ).

Для відображення співвідношення між часткою об'єктів від загальної кількості носіїв ознаки використано процедуру ROC-аналізу з побудовою кривої між чутливістю та специфічністю методу діагностики з обчислюванням площі під кривою AUC при рівні статистичної достовірності  $p < 0,0001$ . Якість побудованої моделі з визначенням чутливості та специфічності методу оцінювали за інтервалом площі AUC: 0,9-1,0 – відмінна; 0,8-0,9 – дуже гарна, 0,7-0,8 гарна, 0,6-0,7 – середня, 0,5-0,6 – незадовільна [67].

Чутливість тесту визначали як відсоток пацієнтів, у яких діагностичний тест правильно виявляє певну ознаку.

Специфічність тесту визначали як частку осіб, які правильно ідентифіковані як такі, що не мають цієї ознаки.

Для статистичного аналізу використовували пакети програм «Exel for Windows», «Statistica 7.0. for Windows» (США) та «MedCalc Software» (Acaciaaan 22 B-8400 Ostend, Бельгія).

## РОЗДІЛ 2

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

#### 2.1 Сучасний стан проблеми діагностики післяопераційних абсцесів черевної порожнини

Однією з проблем абдомінальної хірургії до теперішнього часу залишається лікування ВЧІ, та їх ускладнень [1, 2]. За даними консенсусу Всесвітнього товариства невідкладної хірургії (WSES) 2016 року – ВЧІ є важливими чинниками захворюваності та смертності у світі [3]. У публікації 2014 року результатів багатоцентрового світового дослідження CIAOW (Complicated Intra-abdominal Infections Worldwide Observational Study) із залученням 68 медичних та дослідницьких закладів й 1898 пацієнтів було продемонстровано загальний рівень смертності від ВЧІ - 10,5%; а 29,8% пацієнтів вимагали інтенсивної терапії; 11,7% пацієнтів потребували повторні хірургічні втручання; а 11,3% з них пройшли відкриті абдомінальні процедури. Окрім того, в найближчому післяопераційному періоді 14,0% пацієнтів були в критичному стані внаслідок сепсису. У 16,0% пацієнтів розвинулися післяопераційні абсцеси черевної порожнини [4].

В Україні за даними проведеного епідеміологічного дослідження у 2014 -2015 роках вітчизняними дослідниками серед 1986 пацієнтів з ВЧІ рівень летальності був у 4,1% пацієнтів внаслідок позалікарняної інфекції та у 7,7% випадках внаслідок нозокоміальної флори, але епідеміологічні дані щодо розвитку післяопераційних абсцесів черевної порожнини відсутні [5].

Внутрішньочеревні абсцеси набувають важливої та серйозної проблеми в хірургічній практиці, оскільки лікування часто затримується через незрозумілий характер багатьох станів, що призводять до утворення абсцесів, їхню локалізацію, що також ускладнює діагностику. Затримка лікування, навіть на 24 години, призводить в свою чергу до збільшення смертності [2].

Розвиток післяопераційних абсцесів пов'язаний по-перше з веденням операцій «відкритим доступом», що підвищує надходження мікроорганізмів, по-друге, при зростанні складних абдомінальних хірургічних втручань, їх об'єму й тривалості, використання антибіотиків широкого спектру дії, які формують мультирезистентну флору [6]. Резистентні штами мікроорганізмів можуть передаватися від пацієнта до пацієнта контактним побутовим шляхом і через навколишнє середовище в хірургічному стаціонарі. Дослідження, виконані за останні 20 років, доводять, що одним з провідних джерел ендогенного інфікування є також мікробна транслокація [7].

Більшість авторів визначають складність діагностики післяопераційних абсцесів черевної порожнини, оскільки анальгетики та антибіотики, які призначаються в післяопераційний період часто маскують такі характерні симптоми, як біль, лихоманку і лейкоцитоз. Крім того, нозокоміальна флора пригнічує імунну відповідь та класичну запальну реакцію, що нівелює клінічну картину [8 - 12].

Залишається також проблема визначення впливу факторів ризику розвитку післяопераційних абсцесів. Серією досліджень визначені фактори ризику розвитку ВЧІ, натомість дослідження факторів ризику розвитку післяопераційних абсцесів продовжується, оскільки сучасна антибактеріальна терапія, запровадження міні-інвазивних хірургічних втручань остаточно не вирішують цю проблему. Пацієнти піддаються підвищеному ризику формування післяопераційних абсцесів, якщо будь-який з цих ключових факторів не відповідає адекватному лікуванню [13 - 16].

У зв'язку з відсутністю специфічних клінічних проявів, пошуки діагностики післяопераційних абсцесів тривають.

Абсцеси можуть розташовуватися в будь-якій частині черевної порожнини [11, 42]. Абсцеси Дугласового простору, прилеглі до ректосигмоїдного кута, можуть провокувати розвиток діареї. Локація біля сечового міхура може супроводжуватися імперативними прискореними позивами на сечовипускання, а якщо абсцес ускладнює дивертикуліт,

можливе формування кишково-міхурової фістули. Піддіафрагмальні абсцеси можуть викликати симптоми, характерні для захворювань органів грудної клітки: непродуктивний кашель, біль в грудній клітці, задишка, гикавка і біль у плечовому поясі. Можуть визначатися сухі і вологі хрипи, шум тертя плеври. Вкорочення перкуторного звуку і ослаблення дихальних шумів характерні для розвитку ателектазу легень, пневмонії, плеврального випоту. Як правило, при пальпації визначається болючість живота в зоні розташування абсцесу. Абсцес великого розміру може пальпуватися як об'ємне утворення [68]. Але серед всіх внутрішньочеревних абсцесів, абсцеси печінки є найбільш поширеним типом вісцеральних абсцесів та складають близько 48,0% від їх кількості і 13,0% від внутрішньочеревних абсцесів. Щорічна захворюваність на абсцеси печінки - 2,3 випадків на 100000 населення, вище серед чоловіків ніж у жінок (3,3 проти 1,3 на 100000) [69]. Відомі на сьогодні фактори ризику включають цукровий діабет, захворювання гепатобіліарної системи, підшлункової залози, печінки, колоректальну неоплазію [69, 70]. Абсцеси печінки також є соціальною проблемою, оскільки смертність навіть в розвинених країнах становить від 2 до 12,0% [70, 71]. Незалежні фактори ризику смертності від абсцесів включають наявність злоякісних новоутворень та анаеробної інфекції [70, 72]. Механізмами розвитку абсцесів печінки є попадання гною у ворітну вену внаслідок перитоніту або внаслідок прямого поширення біліарної інфекції (захворювання жовчних шляхів, таких як камені в жовчному міхурі або злоякісні обструкції – від 40 до 60,0%) [71, 73]. Іноді абсцеси виникають в результаті хірургічних маніпуляцій або проникаючих поранень [74, 75].

Варто зазначити, що абсцеси печінки можуть бути також результатом гематогенної інфекції внаслідок сепсису, інфекційного ендокардиту або інших джерел інфекції. Взагалі більшість абсцесів печінки є полімікробними, змішані, кишкові, факультативно анаеробні та аеробні [70 -72].

Типовими клінічними проявами абсцесу печінки є лихоманка і біль в животі. Інші загальні симптоми включають нудоту, блювоту, анорексію,

втрату ваги і загальне нездужання. Лихоманка виникає приблизно у 90% пацієнтів, абдомінальні симптоми - у 50 – 75% пацієнтів [71]. Близько половини пацієнтів з абсцесами печінки мають гепатомегалію або жовтяницю [70]. Відсутність гепатомегалії не виключає абсцеси печінки.

Слід зазначити, що таке рідкісне ускладнення, як розрив абсцесу, виникає у 3,8% пацієнтів. Існує думка, що абсцеси діаметром понад 5-6 см разом із цирозом печінки частіше призводять до їх розриву [76].

Сучасна діагностика абсцесів печінки базується на клінічній картині, анамнезі, інструментальному та бактеріологічному дослідженні.

Інструментальні методи дослідження, а саме, КТ та УЗД допомагають відрізнити абсцеси від пухлин і кіст. Тим не менш диференціація їх може бути досить складним завданням.

Матеріал абсцесу, отриманий за допомогою аспірації під контролем КТ або ультразвукового наведення, повинен бути відправлений в лабораторію для бактеріологічного дослідження. Посів крові також має важливе значення, але, як зазначають науковці, він є позитивним лише у 50% випадків [77].

Культури, отримані з внутрішньочеревних дренажів не є достатньо надійними для призначення цільової антибактеріальної терапії, оскільки вони часто забруднені флорою шкіри. Культури з дренажів, які установлені за допомогою черезшкірної пункції печінки корелюють з культурами дренажних катетерів тільки у 50% пацієнтів [77]. Лабораторні відхилення можуть включати в себе підвищені білірубін і ферменти печінки. Сироваткова лужна фосфатаза підвищується у 67 – 90,0% випадків, а сироватковий білірубін і аспартатамінотрансфераза підвищується у 50,0% пацієнтів [71]. Інші лабораторні ознаки абсцесів печінки включають лейкоцитоз, підвищення рівня С-реактивного білка, гіпоальбумінемію, нормохромну, нормоцитарну анемію [71, 77].

Сучасні хірургічні підходи до лікування гнійних абсцесів печінки включають міні-інвазивні технології і антибактеріальну терапію [71].

Перш за все, хірургічний підхід залежить від розміру і кількості абсцесів. Так, одиночний абсцес діаметром до 5 см може потребувати лише черезшкірного дренивання під контролем УЗД / КТ або лише аспірації голкою (пункції). Дренажні катетери мають залишатися на місці, доки дренаж функціонує (зазвичай до семи днів). За даними декількох досліджень повторна черезшкірна пункція абсцесу може знадобитися у 50,0% випадків, якщо дренажну систему не залишати на місці [78, 79].

При внутрішньочеревних абсцесах діаметром понад 5 см – дренажний катетер має бути присутнім обов'язково [80]. Доведено, що у пацієнтів з абсцесом діаметром понад 5 см лікування було успішним в 100,0% випадків з наявністю дренажної системи в порівнянні з 50,0% ефективністю лікування у пацієнтів, які мали пункцію без дренивання. Навіть дуже великі абсцеси (діаметром > 10 см) можна успішно лікувати дрениванням, але ризик неефективності лікування та інших ускладнень (сепсис, плеврит та ін.) є істотним [80]. Тим не менш, існують дослідження, які продемонстрували, що розмір абсцесу понад 5 см пов'язаний з високою частотою функціональної недостатності черезшкірного дренажу [81]. За даними ретроспективного дослідження 80 пацієнтів з внутрішньочеревним абсцесом діаметром понад 5 см, частота неефективності лікування була нижчою при застосуванні хірургічного дренажу (7% проти 28%), але не було ніяких відмінностей в смертності, захворюваності, тривалості лихоманки [82].

В рутинній медичній практиці задля діагностики внутрішньочеревних інфекцій, в тому числі післяопераційних абсцесів черевної порожнини, широко використовується клінічний аналіз крові [3, 4, 18]. Лише британські рекомендації «BJM best practice Intra-abdominal abscess» стверджують, що нормальні значення лейкоцитів у периферичній крові не виключають діагнозу внутрішньочеревних абсцесів [42].

Особливо інформативним клінічний аналіз крові є для діагностики системної запальної відповіді. Низка досліджень продемонструвала зв'язок між ЛП та розвитком системної запальної відповіді [84 - 90].

Ризик виникнення післяопераційних абсцесів печінки зменшується при застосуванні лапароскопічних хірургічних технік, що було продемонстровано більш ніж у 70 рандомізованих дослідженнях, які аналізували в багатьох систематичних оглядах і мета-аналізах, де порівнювали класичний лапаротомний доступ та лапароскопію [91 - 93]. Так, наприклад, у систематичному огляді дев'яти метааналізів середньої та високої якості (кожен з яких аналізував від 8 до 67 рандомізованих досліджень) показано, що, застосування лапароскопії призводить до зменшення частоти післяопераційних внутрішньочеревних абсцесів (три з шести мета-аналізів; (ВШ 1.56 - 2.29), також скорочує час оперативного втручання (вісім мета-аналізів) [94].

Ще один систематичний огляд і мета-аналіз показав що лапароскопічна апендектомія пов'язана з меншою кількістю внутрішньочеревних абсцесів (ВШ 0,33, 95% ДІ 0,19-0,56) [95]. Хоча лапароскопічна апендектомія отримала широке застосування, існують як переваги, так і обмеження лапароскопічного підходу. Але сучасні дані високоякісних досліджень свідчать про те, що оперативний підхід у пацієнтів з підозрою на апендицит найкраще вирішується хірургом на основі особистого досвіду, інституційних можливостей та окремих факторів пацієнта, таких як впевненість у діагнозі; історія попередніх хірургічних втручань; вік, стать та габітус тіла пацієнта; тяжкість захворювання.

При хірургічних операціях на жовчовивідних органах експертами Національної програми поліпшення якості хірургічних засобів Американського коледжу хірургів (ACS NSQIP) (США) було проведено порівняння застосування відкритого лапаротомного доступу та лапароскопічної холецистектомії. Показано, що пацієнти, які пройшли відкриту хірургічну операцію, мали більш високі показники смертності (2,8 проти 0,3%) та післяопераційні інфекції (8,4 проти 1,3%) [96]. Тому, на погляд багатьох дослідників, лапароскопічна холецистектомія вважається «золотим стандартом» лікування [97, 98]. Отже досі тривають дослідження

стосовно застосування тих чи інших підходів до лікування ВЧІ, оскільки вони асоційовані з короткочасними та довготривалими ускладненнями, в тому числі й післяопераційними абсцесами черевної порожнини.

## 2.2 Сучасний погляд на діагностичне значення цитокінів для післяопераційних абсцесів черевної порожнини

Імунна система є важливою регуляцією відповіді на внутрішньочеревні інфекції різного походження. Більш того, навіть різні хірургічні підходи, такі як лапаротомія і лапароскопія, впливають на імунну відповідь і розвиток різними шляхами внутрішньочеревного сепсису, що було показано на експериментальних моделях. [99, 100]. Імунна система активує і інспектує адаптивні імунні реакції, регулює запалення і опосередковує імунний гомеостаз (баланс між прозапальними і протизапальними процесами) [101]. ІЛ-8 є прозапальним багатofункціональним цитокіном з різною фізіологічною функцією, і роль його у патогенезі ВЧІ все ще відсутня [102]. Він модулює місцеву і системну гостру і хронічну запальну реакцію [103]. Деякі дослідження демонструють кореляцію рівня ІЛ-8 з сепсисом і післяопераційною травмою [104, 105]. Дослідження нормальної реакції організму на ІЛ-8 після внутрішньовенного введення ендотоксину показало максимальний відбір через 2 години і тривалість реакції близько 12 годин [106]. ВЧІ, як і вважалося раніше, досі є важливою причиною захворюваності та смертності у всьому світі, незважаючи на застосування антибіотиків [107, 108]. Ці інфекції викликані грамнегативними, аеробними і анаеробними і часто змішаними бактеріальними агентами [109, 110]. Серед чинників, що впливають на прогресування ВЧІ, відносяться літній вік, недоїдання, коморбідні захворювання, застосування імуносупресивного лікування, тривалого перитоніту, вірулентність мікроорганізмів, та імунна відповідь [111]. Проте клінічна значимість цих висновків не зрозуміла. Багато клінічних ситуацій

вимагають дорогих і трудомістких досліджень для їх діагностики. Тому існує загальна потреба у вивченні неінвазивних маркерів у клінічній медицині. Тому ІЛ-8 на теперішній час застосовується в різних спеціальностях медицини або з метою швидкої діагностики, або як предиктор прогнозу захворювання [112].

Висока захворюваність на ВЧІ, в тому числі, післяопераційні, пов'язана з деякими причинами, наприклад, з неадекватним емпіричним лікуванням і слабким інфекційним контролем в лікувальних закладах, що призводить до збільшення бактеріальної резистентності [113].

Сучасні світові рекомендації з менеджменту ВЧІ доводять, що вони досі є однією з основних проблем для системи охорони здоров'я, оскільки пов'язані з системною запальною реакцією [114]. На сьогодні є різні дані щодо рівнів інтерлейкінів при внутрішньочеревних інфекціях. Деякі публікації показали високий рівень сироваткового рівня ІЛ-8, пов'язаного з важкою інфекцією та поганими наслідками [115, 116]. Крім того, не виявлено кореляції між вмістом цитокінів у сироватці та у вогнищі запалення [100].

Останні дослідження Zhengwen Xiao et al. і Жоао Фернандо Гонсалвес Феррейра та ін., довели, що найбільша концентрація ІЛ-8 міститься у вогнищі запалення порівняно з сироваткою [108, 109].

Цілком характерну імунологічну недостатність при післяопераційних абсцесах черевної порожнини не можна уявити та її не описано у джерелах літератури, оскільки імунологічну реактивність слід розглядати як суто індивідуальний процес кожного окремого пацієнта [117]. Це підтверджено одним багатоцентровим дослідженням «WISS Study», яке проведено упродовж 2014-2015 років у 4553 пацієнтів з 132 лікарень по всьому світу [118].

Відповідно до результатів Barnett et al., внутрішньолікарняні інфекції є більш тяжкими, потребують більш тривалої госпіталізації та показують більш високу смертність у пацієнтів групи ризику та корелюють з високим показником сироваткового ІЛ-8. Але дослідники вимірювали його тільки при

виборі захворювання (запалення, хірургічна травма); вони не постійно контролювалися в різні часові точки, тому, пікові рівні цих цитокінів були незрозумілі [119].

Протизапальний ІЛ-10 здатний інгібувати активацію і ефекторну функцію Т-клітин, моноцитів і макрофагів, є багатфункціональним цитокіном, основна рутинна функція якого полягає в обмеженні та в припиненні запальної відповіді [120].

В експериментах на тваринах показано, що миші із дефіцитом ІЛ-10 спонтанно розвивають коліт. Тобто, ІЛ-10 надає імунну регуляторну дію *in vivo* в основному в кишковому тракті. У людини ІЛ-10 також був підтверджений як ген сприйнятливості при запальних захворюваннях кишечника [121]. Більш того, протизапальний ІЛ-10 посилює функцію В-клітин (проліферацію, секрецію імуноглобулінів) і стимулює розвиток цитотоксичних Т-клітин [121]. Проте роль ІЛ-10 в клінічних підходах до діагностики ускладнених і неускладнених ВЧІ є не зовсім зрозумілою.

Аналогічно до ІЛ-8, дані щодо ІЛ-10 суперечливі. В дослідженні Kato M. et al із визначенням ІЛ-10 плазми за допомогою імуноферментного аналізу в периопераційний період (перед анестезією, об 0, о 2 та о 4 години під час операції, а також в кінці операції з подальшим відбором проб вранці 1-го та 3-го післяопераційних днів у 10 пацієнтів з інтра-абдомінальними втручаннями, показано, що перед анестезією і при операції ІЛ-10 не виявлявся. Рівні плазми ІЛ-10 були значно підвищені і досягали їх максимального значення через 4 години після розрізу шкіри, повертаючись до рівнів такого, як перед анестезією лише на 3 добу [10].

У моделі на тваринах (мишах) навпаки, рівень ІЛ-10 сироватки крові підвищувався лише після ускладненої абдомінальної хірургії. Дефіцит ІЛ-10 знижує післяопераційну експресію хемокінів, що рекрутують нейтрофіли, внаслідок чого зменшує екстравацію нейтрофілів у післяопераційну стінку кишечника і, нарешті, захищає мишей від післяопераційного ілеусу [122].

В той самий час, деякі дослідження показали достовірно вищий рівень ІЛ-10 в очеревині порівняно з системними значеннями [123]. Питання вивільнення синхронізації вивільнення водночас прозапальних та протизапальних цитокінів все ще залишаються незрозумілими для наукової спільноти [124].

Ще одне дослідження показало, що ІЛ-10 частіше виявляється в сироватці, ніж у секретії очеревини. Наприклад, тільки 7% (2/30) пацієнтів показали рівні ІЛ-10 вище межі виявлення в черевній секретії, тоді як у 52% (16/31) пацієнтів був виявлений ІЛ-10 в сироватці. Крім того, показники рівнів ІЛ-10 були в 14 разів вищими в сироватці (2,59 пг / мл, ДІ: 0,91-11,59), ніж у перитонеальній рідині (0,18 пг / мл, ДІ: 0,06-0,71) [125].

Отже, з одного боку, траєкторії та модуляція протизапальної реакції у вигляді продукції ІЛ-10 для ВЧІ різного походження не є специфічними, в той час концентрація сироваткового ІЛ-10 за даними багатьох авторів у пацієнтів з різним походженням ВЧІ, різноманітна.

Ще одним відкритим питанням модуляції інтерлейкінів є цукровий діабет, який згідно численним публікаціям є фактором ризику розвитку внутрішньочеревних інфекцій [126, 127]. Хронічна гіперглікемія сприяє підвищенню ризику шлунково-кишкових інфекційних процесів [128].

Але дані про рівень цитокінів також суперечливі. Так, дослідження Cimini F.A. et al., показує, що сироватковий ІЛ-8 збільшується у хворих на цукровий діабет [129]. Аналогічно суперечлива інформація щодо концентрації ІЛ-10, оскільки в одному дослідженні доведено, що мононуклеарні клітини і моноцити осіб з цукровим діабетом виділяють менше цитокінів у відповідь на стимуляцію ліпополісахаридами [128]. В той час, як інші дослідження повідомили, що підвищена глікемія може інгібувати продукцію ІЛ-10 мієлоїдними клітинами, що погіршує клітинний імунітет [130].

Звичайно, імунна відповідь цитокінового профілю змінюється у пацієнтів з бактеріальною інфекцією черевної порожнини. Але остаточного

результату не було досягнуто щодо визначення рівнів інтерлейкінів. Деякі дослідження показують збільшення ІЛ-8 і ІЛ-10 в сироватці крові, а також їх зменшення в периопераційний період в інших дослідженнях [108, 122].. Поєднання підвищення ІЛ-8 і ІЛ-10 в сироватці крові у пацієнтів з післяопераційними внутрішньочеревними абсцесами та хворих на цукровий діабет супроводжується складним взаємозв'язком між імунною реакцією макроорганізму і внутрішньолікарняною флорою.

Низький рівень сироваткової про- і протизапальної реакції на інфекцію у пацієнтів з цукровим діабетом пояснює більш тривалу їх госпіталізацію. Оцінка ризику форматування післяопераційних абсцесів черевної порожнини у пацієнтів, хворих на цукровий діабет є важливою в оптимізації вибору контролю джерела та антимікробної терапії, а також контролю діабету. У когортному дослідженні з використанням канадської електронної системи спостереження на основі медичних записів, шанси на будь-яку інфекцію були вищими серед 1779 пацієнтів з діабетом (22,0%) [131, 132].

Зокрема, цукровий діабет був пов'язаний з інфекціями шкіри та м'яких тканин, за якими слідували сечостатевої, шлунково-кишкорові та респіраторні інфекції; не було ніяких зв'язків з головою та шиєю, опорно-руховим апаратом та вірусними інфекціями. В іншому ретроспективному когортному дослідженні, використовуючи велику базу даних первинної медичної допомоги в Англії, коефіцієнт захворюваності для будь-якої інфекції був вищим серед 5863 пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу (ВШ 1,66, 95% ДІ 1,59-1,74) і 96 930 з цукровим діабетом 2 типу ( ВШ 1,47, 95% ДІ 1,46-1,49) порівняно з контролем [133].

Таким чином, вимірювання цитокінів слід додатково досліджувати як більш чутливий детермінант внутрішньочеревної запальної реакції, а високоякісні клінічні випробування необхідні для кращого розуміння ролі медіаторів запалення при післяопераційних абсцесах, що відкриває перспективи подальших досліджень в цьому напрямку [134, 135].

### 2.3 Сучасний стан проблеми мікробіоти та антибіотикорезистентності, як тригерів формування післяопераційних абсцесів черевної порожнини

Пацієнти з післяопераційними абсцесами черевної порожнини мають ризик смертності, який зазвичай пов'язаний безпосередньо з етіологією абсцесу. Пацієнт з важким інфекційним панкреатитом і гострим респіраторним дистрес-синдромом, безумовно, має більш високу смертність, ніж пацієнт з невеликим абсцесом. А мультирезистентні організми, як джерела внутрішньочеревної інфекції, також збільшують захворюваність і, ймовірно, смертність [42].

За даними відомого британського керівництва, на сьогодні дані про ефективність і безпеку специфічних антимікробних препаратів обмежені, особливо щодо лікування внутрішньочеревних інфекцій. Як зазначає керівництво, кожна країна створює власні орієнтири для контролю мультирезистентних бактерій та призначення антибактеріальної терапії [42].

Більшість позалікарняних внутрішньочеревних абсцесів є полімікробними, як аеробними так й анаеробними організмами шлунково-кишкового тракту, такі як *Escherichia coli* та *Bacteroides* [41].

Найчастішими нозокоміальними збудниками післяопераційних абсцесів черевної порожнини є грам-негативні бактерії, та особливо ті, які резистентні до антибактеріальних лікарських засобів - цефалоспоринів третьої генерації і фторхінолонів (*P. aeruginosa* і *Enterobacteriaceae*) [2, 4, 7, 41].

Внутрішньочеревні абсцеси мають низький окисно-відновний потенціал і низький рН як наслідок обмеженої васкуляризації і поганої перфузії, анаеробних умов і вимирання тканин. Високі бактеріальні концентрації схильні знижувати залежний від кисню фагоцитоз і вбивати бактерії нейтрофілами, а також виснажувати обмежений простір з високими концентраціями бета-лактамазних ферментів. Проникнення антибіотиків в абсцес обмежується не тільки поганою перфузією, але і механічними

бар'єрами, такими як фібринові згустки і стінка абсцесу. Абсцеси можуть бути висушені завдяки черезшкірному, відкритому або лапароскопічному хірургічному методу. Отже, вміст абсцесу часто надає особливі складності для надходження та дії антимікробної терапії [41].

Опубліковані дані, які доводять, що існують клінічні практики, які при позитивній клініко-лабораторній картині неускладнених позаликарняних внутрішньочеревних абсцесах, обмежують антибактеріальну терапію до чотирьох-п'яти днів [41].

На сьогодні більшість схем антибактеріальної терапії для лікування ВЧІ, які охоплюють коліформні бактерії та анаероби, мають порівнювану ефективність, проте лікування післяопераційних абсцесів залежить від інфекційного контролю в кожному конкретному лікувальному закладі [43 - 45].

Така авторитетна організація як Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) рекомендує продовжувати вивчення таких питань як, фармакокінетика та фармакодинаміка антибіотиків в сукупності з клінічними та мікробіологічними результатами, враховувати ризики наркозу, моніторинг інфекційного контролю у відділеннях хірургічного профілю, оскільки неефективна початкова емпірична антибактеріальна терапія підвищує вартість лікування, його ускладнення, та навіть смертність [46].

Ефективність короткого курсу антибактеріальної терапії була продемонстрована у дослідженні «Оптимізація перитонеальної інфекційної терапії» (STOP-IT), в якій 518 пацієнтам з ускладненими ВЧІ випадково призначався фіксований курс антибіотиків упродовж  $4 \pm 1$  дня (експериментальна група) або антибіотиків до двох днів після розв'язання лихоманки, лейкоцитозу з максимальною тривалістю 10 днів антимікробної терапії (контрольна група) [136, 137]. Середня тривалість антибактеріальної терапії становила 4 дні в експериментальній групі проти 8 днів у контрольній групі. Нагноєння післяопераційної рани, рецидиви внутрішньочеревних

інфекцій або смерть спостерігалися однаково (21,8% в експериментальній групі та 22,3% в контрольній групі). Це дало змогу рекомендувати тривалість антибактеріальної терапії при контрольованих внутрішньочеревних інфекціях до 4-5 днів [2, 4, 7, 41, 137, 138].

Однак існує кілька ситуацій, в яких доцільно проводити більш тривалий курс антибіотикотерапії: у пацієнтів, у яких, як відомо, контроль над джерелами є субоптимальним, оптимальна тривалість лікування антибіотиками є невизначеною, і рішення про тривалість лікування повинні приймати індивідуально. Наприклад, клініцисти рекомендують для пацієнтів з неускладненим апендицитом та ті, які не потребують хірургічного втручання, призначати антибактеріальну терапію упродовж 10 днів [139]. Також рекомендовано проводити антибактеріальну терапію понад 4-5 днів у випадках постійного дренивання до тих пір, доки не буде встановлена ефективність дренивання катетера, що може зажадати від двох до трьох тижнів для перитонеального абсцесу.

Клініцистам та науковцям відомо, що у пацієнтів з абсцесами часто розвивають погіршення клінічних ознак і симптомів інфекції після зупинки застосування антибіотиків. Кілька досліджень оцінювали користь маркерів запалення для сприяння припинення антибіотиків, але більшість з них проводили з прокальцитоніном, який не є широко розповсюдженим для застосування у рутинній хірургічній практиці. В одному дослідженні пацієнтів з вторинним перитонітом, які пройшли екстрену операцію, припиняли лікувати антибіотиками на основі порогових значень прокальцитоніну (рівень  $<1,0$  нг / мл або  $> 80\%$  зменшення порівняно з першим післяопераційним днем), що було пов'язано з меншою тривалістю використання антибіотиків [140].

Призначення антибактеріальної терапії пов'язано з мікробіологічними змінами флори кишечника, а внутрішньочеревні інфекції в таких умовах більш схильні до залучення нозокоміальних патогенів, таких як *Pseudomonas aeruginosa* та інших стійких організмів. Існує думка, що ентерококи

відіграють роль переважно при нозокоміальних, та, особливо, післяопераційних інфекцій. Цільова антимікробна терапія призначається на підставі результатів дослідження культури та чутливості зразків. Більшість антибіотичних схем, що охоплюють коліформні і анаеробні бактерії, мають порівняну ефективність [141]. Так, в одному метааналізі оцінено 40 рандомізованих або квазі-рандомізованих контрольованих досліджень застосування схем антибіотиків для лікування вторинного перитоніту у дорослих [41]. Всі антибіотики (16 різних порівняльних схем) показали еквівалентний клінічний успіх. Інший систематичний огляд виявив 16 досліджень, які порівнювали різноманітні схеми ускладнених внутрішньочеревних інфекцій, включаючи цефтріаксон плюс метронідазол, піперацилін-тазобактам, ертапенем, доріпенем, іпіпенем-циластатин, меропенем, цефтозозан-тазобактам плюс метронідазол і цефтазидим-авібабат і метронідазол. Клінічний успіх становив від 75,0% до 97,0%, і порівнювані препарати загалом були ефективні.

Захворюваність, ускладнення та смертність від ВЧІ в умовах використання сучасних хірургічних методик та раціональної антибактеріальної терапії залишається високою. Це стосується й розвитку післяопераційних абсцесів при яких зростає резистентність бактеріальної флори до антибактеріальних препаратів. Такі розвинені країни світу, як США та Великобританія, в останні роки розробили урядові рекомендації в підході до діагностики та лікування ВЧІ різного походження (World Society of Emergency Surgery (WSES): Recommendations for the management of intra-abdominal infections (2017), United States [2, 3], Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM): A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases, update (2018) [141], SIS/IDSA: Guidelines for the diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children [115], Surgical Infection Society (SIS): Revised guidelines on the management of intra-abdominal infection (2017) [127], Choosing Wisely UK: British Society for Antimicrobial

Chemotherapy – Consider stopping antibiotics after 4 days for patients with abdominal infection under control after operation or drain (2018) [142].

Отже, ймовірними чинниками виникнення післяопераційних внутрішньочеревних абсцесів, а особливо їх рецидиву, є сучасний стан антибактеріальної резистентності нозокоміальної інфекції. Тому, їх терапія повинна ґрунтуватися, зокрема, на місцевих антибіотикограмах та знаннях про спільні мікроорганізми в лікарні або побуті [143 - 149].

#### 2.4 Сучасні погляди на лікування післяопераційних абсцесів черевної порожнини за допомогою міні-інвазивних технологій

На сьогодні існує дві різні хірургічні тактики лікування післяопераційних абсцесів черевної порожнини – за допомогою класичного лапаротомного доступу й із застосуванням міні-інвазивних втручань. Тип операції залежить від основного захворювання і складності ВЧІ [34 - 37].

Лапароскопічні методи революціонізували сферу хірургії з перевагами, які включають зменшення післяопераційного болю, більш раннє повернення до нормальної діяльності після операції, і меншу кількість і якість післяопераційних ускладнень порівняно з відкритими методами [38 - 39]. Черезшкірна пункція абсцесів черевної порожнини або черезшкірне дренивання зазвичай мають вирішальне значення для їх лікування й за даними останніх декількох досліджень доведена їх доцільність у покращенні результатів [40 - 41].

Метою хірургічного лікування післяопераційних абсцесів черевної порожнини за допомогою міні-інвазивних технологій є перш за все повне евакуювання порожнини абсцесу та хірургічний контроль гнійника за допомогою черезшкірного дренажу, оскільки неадекватний контроль за джерелами під час первинної операції пов'язаний з підвищеною смертністю [150, 151].

Варто зазначити, що на сьогодні УЗД та КТ є не лише діагностичними методами, які зазвичай використовуються для ідентифікації внутрішньочеревних абсцесів, в тому числі, післяопераційних, а й вкрай необхідні складові, завдяки яким виконуються міні-інвазивні технології. [152, 153]. Якщо при УЗД не візуалізуються абсцеси черевної порожнини, а є клінічна підозра на них, варто використовувати КТ [154].

Основним компонентом лікування післяопераційних абсцесів черевної порожнини є дренаж. Літературні джерела висвітлюють, що дренаж завжди варто робити, коли це можливо, оскільки він володіє терапевтичним ефектом – санацією гнійника й допомагає визначити збудник, що є вкрай важливим у пацієнтів з нозокоміальним інфікуванням, резистентною флорою, рецидивуючими абсцесами. Дренажні методи включають в себе черезшкірне дренивання під контролем УЗД /КТ (тільки з аспірацією голки або з розміщенням катетера), відкритий хірургічний дренаж, лапароскопічний дренаж або дренивання за допомогою ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії. Дренаж за допомогою ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії може бути корисним для абсцесів печінки у пацієнтів з попередніми жовчовивідними захворюваннями [155].

Порівняння дренивання за допомогою катетера або аспірації голкою продемонстровано результатами мета-аналізу. Перевагу надано саме катетерному дрениванню, оскільки воно забезпечує адекватний дренаж без необхідності відкритого дренивання – 96,0% проти 78,0% аспірацією голки; скорочує на один день госпіталізацію та до 50,0% зменшення розміру порожнини абсцесу [40, 156, 157].

Рішення щодо дренажного підходу для множинних абсцесів повинно прийматися на індивідуальній основі з урахуванням кількості, розміру та доступності абсцесу, досвіду хірургів та рентгенологів, а також основним станом і супутніми захворюваннями пацієнта. Хірургічний дренаж (відкритий або лапароскопічний) був традиційним підходом для цих обставин, але в деяких конкретних випадках множинні або локалізовані

абсцеси можна успішно лікувати завдяки черезшкірному дренажу під контролем УЗД, особливо коли абсцеси мали малі діаметри та були легко доступні черезшкірно, але є публікації які вважають, що множинні абсцеси та абсцеси діаметром понад 5-10 см вимагають відкритого лапаротомного доступу лікування [68, 158].

Успішного лікування післяопераційних абсцесів черевної порожнини лише медикаментозними методами ми не знайшли у літературних джерелах.

Стосовно лапароскопічних підходів, продовжується суперечка щодо того, яка з двох принципових методів, метод Хассона або метод голки Вереса, забезпечує безпечніший доступ до очеревини для лапароскопічної хірургії. Систематичний огляд рандомізованих досліджень, що порівнювали ці методи, не виявив суттєвих відмінностей [159] Ретроспективні огляди показують, що ризик серйозних ускладнень знижується за допомогою використання методів відкритого доступу або розміщення троакарів з візуальним підтвердженням (пристрої прямого зору або візуальних пристроїв) [160]. Висновки, зроблені з систематичного огляду, такі: троакари, що радіально розширюються зменшують кровотечу в портовому місці (ВШ 0,13, 95% ДІ 0,05-0,37) порівняно різучими троакарами; не піднімати черевну стінку порівняно з підйомом її при використанні техніки голки Вереса виявило більш низьку частоту невдалого введення без збільшення ризику ускладнень; метод прямого входу або використання радіально-розширювального троакара знижує екстраперітонеальну інсуфляцію (ВШ 0,16, 95% ДІ 0,08-0,29)), досвід хірурга відіграють певну роль у зведенні до мінімуму ризику травмування невдале введення (OR 0,25, 95% ДІ 0,11-0,53) Розширювальні троакари можуть мінімізувати кровотечу і ризик грижі [161].

Розміщення первинного порту - після вдування голки Вереса, первинний порт може бути розміщений або через голкову доріжку Вереса (за винятком 9-го реберного підходу) або в іншому місці живота за допомогою простого (сліпого) троакара або троакара візуального входу. [162].

Накопичено багато досвіду у рандомізованих дослідженнях: холецистектомії, апендектомії та нефректомії, які порівнювали звичайну лапароскопічну операцію з лапаротомією на одному розрізі [163 - 166]. Ці випробування виявили переваги лапароскопічних технік у меншій тривалості часу оперативного втручання, коротші середні терміни перебування в стаціонарі, зменшення болю.

Найважливішим фактором у виборі лапаротомного доступу є те, що він забезпечує зміну обсягів хірургічного втручання залежно від інтраопераційних ситуацій. Варто брати до уваги наявність супутніх захворювань.

Огляд літературних доступних джерел доказує існування труднощів ранньої діагностики та виявлення факторів ризику виникнення післяопераційних абсцесів, проблеми визначення провідної етіології та тривалості призначення антибіотикотерапії, лікування післяопераційних абсцесів черевної порожнини, а саме, вибору тактики хірургічного лікування та прогнозування розвитку післяопераційних абсцесів черевної порожнини.

У зв'язку з викладеним, вважаємо за доцільне спрямувати свої дослідження на виявлення клінічних, патогенетичних закономірностей виникнення післяопераційних абсцесів черевної порожнини та обґрунтування визначення хірургічної тактики завдяки порівнянню двох підходів – за допомогою лапаротомного доступу та за допомогою міні-інвазивних технологій, що надасть змогу покращити лікування пацієнтів з хірургічною патологією.

## РОЗДІЛ 3

## ЗАГАЛЬНА КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТІВ

Найбільш загальними скаргами у пацієнтів були: больовий абдомінальний синдром [1 група – 20 (68,9%), 2 група – 11 (84,6%), 3 група – 19 (95%),  $p_{1,2}=0,2813$ ;  **$p_{1,3}=0,0313$** ;  $p_{2,3}=0,2967$ ]; підвищена температура тіла [1 група – 13 (44,8%), 2 група – 4 (30,7%), 3 група – 8 (40%),  $p_{1,2}=0,3982$ ;  $p_{1,3}=0,7818$ ;  $p_{2,3}=0,8213$ ]; нудота [1 група – 4 (13,7%); 2 група – 2 (15,3%), 3 група – 2 (10%),  $p_{1,2}=0,8632$ ;  $p_{1,3}=0,6778$ ;  $p_{2,3}=0,7280$ ]; загальна слабкість [1 група – 20 (68,9%), 2 група – 4 (30,7%), 3 група – 8 (40%),  **$p_{1,2}=0,0233$** ;  **$p_{1,3}=0,0495$** ;  $p_{2,3}=0,6034$ ]. Отже, у пацієнтів з післяопераційними абсцесами частіше були скарги на загальну слабкість, абдомінальний больовий синдром та підвищення температури тіла.

Для ідентифікації периоперативних факторів ризику виникнення післяопераційних абсцесів визначено їхню частоту по групах спостереження завдяки ретельному вивченню анамнезу пацієнтів (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

**Частота периоперативних факторів ризику для розвитку  
післяопераційних абсцесів, n, (%)**

Фактор ризику	1 група n=29	2 група n=13	3 група n=20	p
1	2	3	4	5
Доопераційні				
Цукровий діабет 2 тип	8 (27,5)	3 (23,0)	1 (5,0)	$p_{1,2}=0,7359$ , <b><math>p_{1,3}=0,0477</math></b> $p_{2,3}=0,1314$
Ожиріння	6 (20,6)	2 (15,3)	2 (10,0)	$p_{1,2}=0,6502$ , $p_{1,3}=0,3133$ $p_{2,3}=0,6685$
Ішемічна хвороба серця	4 (13,7)	1 (7,6)	3 (15,0)	$p_{1,2}=0,5851$ , $p_{1,3}=0,8428$ $p_{2,3}=0,5532$

Продовження табл.3.1

1	2	3	4	5
Гіпертонічна хвороба II-III ст.	6 (20,6)	1 (7,6)	1 (5,0)	$p_{1,2}=0,3058$ , $p_{1,3}=0,1243$ $p_{2,3}=0,7290$
Температура тіла > 38°C	8 (27,5)	4 (30,7)	3 (15,0)	$p_{1,2}=0,8439$ , $p_{1,3}=0,2911$ $p_{2,3}=0,2812$
Загальний стан - субкомпесований* - декомпенсований	16 (55,1) 13 (44,8)	8 (61,5) 5 (38,4)	10 (50,0) 10 (50,0)	* $p_{1,2}=0,6740$ , $p_{1,3}=0,7319$ $p_{2,3}=0,5036$
Хронічний холецистит/панкре- атит	8 (27,5)	3 (23,0)	3 (15,0)	$p_{1,2}=0,72911$ , $p_{1,3}=0,7319$ $p_{2,3}=0,5644$
Хірургічні втручання в анамнезі, в т.ч. міні-інвазивні	29 (100) 19 (65,5)	1 (7,6) 0+7,6	4 (25,0) 0+5,0	<b><math>p_{1,2}=0,0001</math></b> , <b><math>p_{1,3}=0,0001</math></b> $p_{2,3}=0,2265$
Тривалість скарг < 7 діб > 7 діб	11 (37,9) 18 (62,0)	3 (23,0) 10 (76,9)	0+5,0 4 (20)	$p_{1,2}=0,3462$ , <b><math>p_{1,3}=0,0113</math></b> $p_{2,3}=0,1314$
<b>Інтраопераційні</b>				
Міні-інвазивні технології	23 (79,3)	9 (69,2)	5 (15,0)	$p_{1,2}=0,4876$ , <b><math>p_{1,3}=0,0005</math></b> <b><math>p_{2,3}=0,0179</math></b>
Лапаротомний доступ	6 (20,6)	4 (30,7)	15 (75,0)	$p_{1,2}=0,4876$ , <b><math>p_{1,3}=0,0005</math></b> <b><math>p_{2,3}=0,0179</math></b>
<b>Післяопераційні</b>				
Госпіталізація > 7 діб	25 (86,2)	12 (92,3)	13 (65,0)	$p_{1,2}=0,5851$ , $p_{1,3}=0,0905$ $p_{2,3}=0,0873$
Рідина в плевральній порожнині	3 (10,3)	0+7,6	0+5,0	$p_{1,2}=0,8108$ , $p_{1,3}=0,7764$ $p_{2,3}=0,7290$

Продовження табл.3.1

1	2	3	4	5
Залишений дренаж при виписці	4 (13,7)	0+7,6	1 (5,0)	$p_{1,2}=0,5851$ , $p_{1,3}=0,3141$ $p_{2,3}=0,7290$
Серома рани	1 (3,4)	1 (7,6)	0+5,0	$p_{1,2}=0,5936$ , $p_{1,3}=0,7211$ $p_{2,3}=0,7290$
Рекомендовано повторну операцію	3 (10,3)	0+7,6	0+5,0	$p_{1,2}=0,7667$ , $p_{1,3}=0,4641$ $p_{2,3}=0,7290$

Нами обраний критерій госпіталізації «7 днів» - період, за який відбувається санація абсцесу, функціонує дренажна система, покращується загальний стан та лабораторні показники пацієнта, відбуваються активно процеси регенерації хірургічного травмування. Оскільки не визначено частотну різницю в тривалості госпіталізації понад 7 днів, для визначення тривалості госпіталізації пацієнтів з післяопераційними абсцесами використано більш глибокий статистичний аналіз - функцію Kaplan-Meier (рис.3.1).

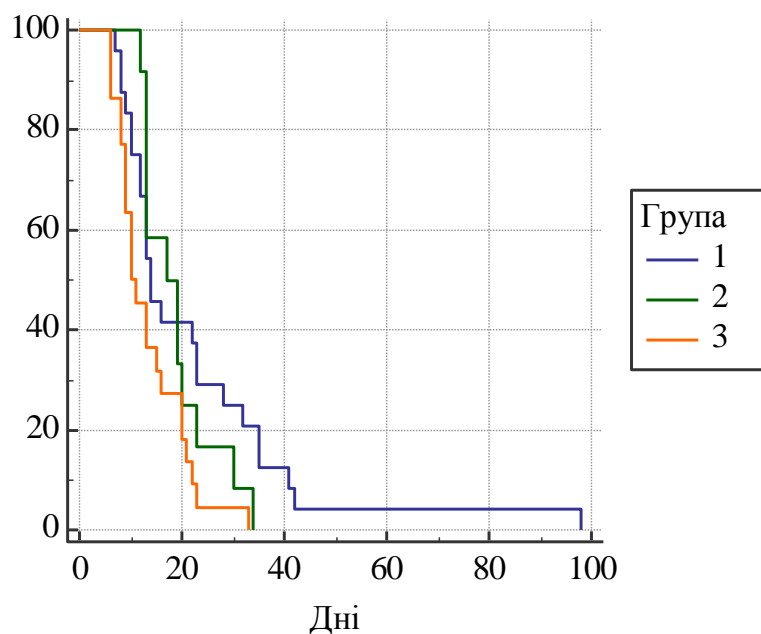


Рис.3.1 Визначення тривалості госпіталізації пацієнтів з післяопераційними абсцесами у порівнянні з ВЧІ іншого походження.

До аналізу залучено суму днів госпіталізацій по кожному пацієнтові (повторних в тому числі). Одержані дані демонструють те, що загальна тривалість госпіталізації вірогідно збільшується у пацієнтів, якщо вони мають післяопераційні абсцеси понад 40 діб ( $p < 0,001$ ).

Оскільки під час аналізу отримано вірогідну різницю ( $p < 0,005$ ) периоперативних факторів ризику формування післяопераційних абсцесів за чотирма критеріями, здебільшого доопераційні (цукровий діабет, хірургічні втручання в анамнезі, в т.ч. міні-інвазивні технології, тривалість скарг понад 7 діб) та інтраопераційні (міні-інвазивні технології) (табл.3.1). Для цих факторів розраховано відносний ризик виникнення події, а саме, післяопераційних абсцесів (табл.3.2).

Таблиця 3.2

**Відносний ризик (ВР) виникнення післяопераційних абсцесів у пацієнтів з ВЧІ**

Ознака	Вихідні данні				ВР	ln ВР	Sln ВР	95% ДІ ВР
	a	b	c	d				
Цукровий діабет	8	21	4	29	2,7	1,01	0,467	0,71 – 10,6
Лапаротомний доступ в анамнезі	28	1	5	28	156	5,05	1,12	<b>1,7 – 20,6</b>
Тривалість скарг понад 7 діб	18	11	14	19	2,2	0,79	0,52	0,78 – 6,2
Міні-інвазивні технології в анамнезі	23	6	14	19	5,5	1,64	0,57	<b>1,6 – 16,5</b>
а – пацієнти 1 групи з наявністю ознаки; b – пацієнти 1 групи без ознаки; c – пацієнти 2 та 3 групи з ознакою; d – пацієнти 2 та 3 групи без ознаки								

Цілком логічно, що виникнення післяопераційних абсцесів у 156 разів вище при попередньому хірургічному втручанні з лапаротомним доступом (ВР=156) у пацієнтів з ВЧІ. На відміну від лапаротомного доступу, міні-

інвазивні технології збільшують ризик виникнення післяопераційних абсцесів лише у 5,5 рази ( $BP=5,5$ ).

Оскільки ДІ для таких факторів ризику, як «цукровий діабет» та «тривалість скарг понад 7 діб» містить «1», ці фактори не достовірні лише для післяопераційних абсцесів. Вони відіграють роль у виникненні інфекцій черевної порожнини як локального, так і дифузного характеру, тобто характерні для ВЧІ різного походження.

Визначено частоту локалізації абсцесів у пацієнтів 1 та 2 груп спостереження (рис.3.2).

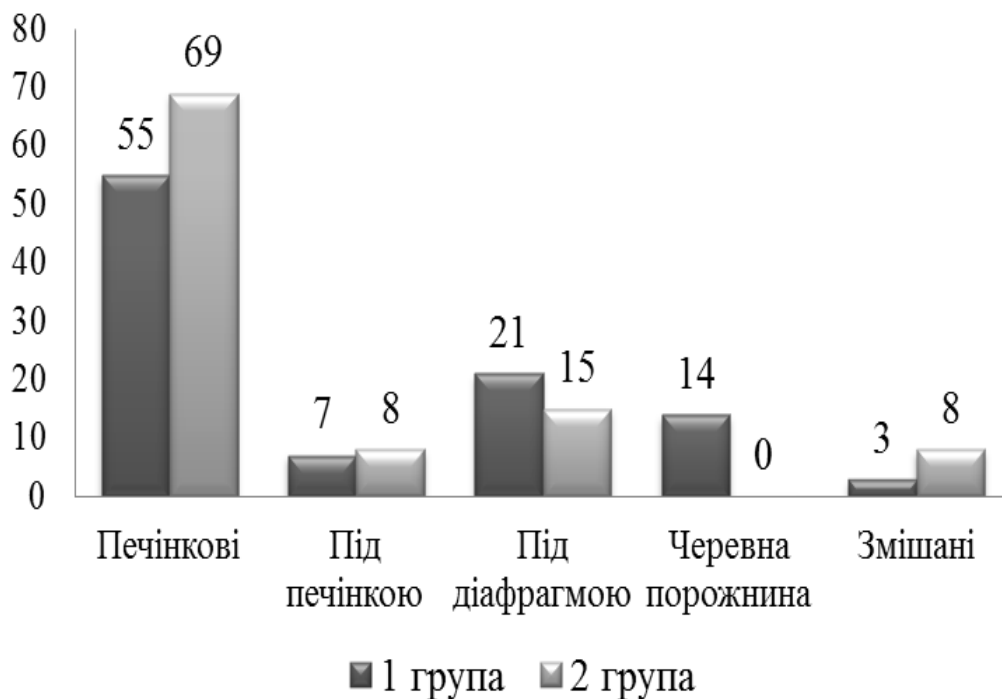


Рис.3.2 Частота локалізації первинних та післяопераційних абсцесів.

Не визначено статистично достовірної різниці між частотою локалізації первинних та післяопераційних абсцесів у пацієнтів 1 та 2 групи спостереження. Найбільш частою локалізацією абсцесів була печінка ( $p=0,0001$ ), на другому місці - піддіафрагмальна локалізація ( $p=0,0001$ ).

Варто зазначити, що післяопераційні абсцеси з локалізацією петель кишечника спостерігалися у 14,0% пацієнтів лише 1 групи та не

спостерігалися зовсім у пацієнтів 2 групи. Але достовірної різниці даної частоти не отримано ( $p=0,2012$ ).

За допомогою УЗД або КТ визначали не лише наявність та локалізацію абсцесів черевної порожнини, а й їхню характеристику: поодинокі, множинні, моно- чи багатокамерність, діаметр абсцесу, наявність нориці абсцесу. Під час проведення хірургічного втручання вимірювали об'єм вмісту абсцесів (табл. 3.3). Об'єми гною абсцесів черевної порожнини в абсолютних значеннях (мл) не мали різниці залежно від їхнього походження: медіаною об'єму гною в абсцесах у пацієнтів 1 групи було значення 250 (min - 50; max – 800) мл, у пацієнтів 2 групи – 306 (min - 10; max – 1000) мл (MW test  $p=0,2907$ ).

Таблиця 3.3

### Характеристика абсцесів черевної порожнини, n, (%)

Ознака абсцесу	1 група n=28	2 група n=13	p
Об'єм вмісту абсцесу			
- 0 - 99 мл	17 (60,7)	6 (46,1)	0,3732
- 100 - 499 мл	7 (25,0)	4 (30,7)	0,6890
- > 500 мл	4 (14,2)	3 (23,0)	0,4780
Абсцес багатокамерний	11 (39,2)	3 (23,0)	0,3202
Множинні абсцеси	11 (39,2)	5 (38,4)	0,9515
Наявність нориці абсцесу	3 (10,7)	0±7,6	0,2741
Діаметр абсцесу > 5 см	19 (67,8)	10 (76,9)	0,5585
Рідина в плевральній порожнині	3 (10,7)	7 (53,8)	<b>0,0050</b>

За морфологічними характеристиками абсцеси черевної порожнини різного походження не відрізнялися. Достовірно частіше спостерігалася рідина плевральної порожнини у пацієнтів 2 групи спостереження ( $p=0,0050$ ).

Абсцеси печінки дуже складні для діагностики та вибору тактики лікування. На сьогодні відсутні рекомендації з хірургічного лікування або черезшкірної пункції на засадах доказової медицини в цих обставинах, тому хірургічні підходи базуються на індивідуальній основі [68].

В якості складності лікування післяопераційних абсцесів печінки наводимо власний клінічний приклад.

Пацієнт Т., 58 років, госпіталізований 16.05.2017 зі скаргами на біль у післяопераційній ділянці, температуру тіла 38,5°C, загальну слабкість. В 2006 році переніс інфаркт міокарду. Хворіє біля 2,5 місяців. З 06.03.2017 до 17.03.2017 року лікувався в міській лікарні з діагнозом: Жовчокам'яна хвороба III стадії, хронічний рецидивуючий холецистопанкреатит, холедохолітіаз, гостра механічна жовтяниця. Оперований 09.03.2017 року – лапаротомія, холецистектомія, холедохолітотомія, дренивання холедоуху за Вишневським. Післяопераційний період перебігав без ускладнень.

Але повторна госпіталізація відбувалася в міську лікарню 12.04.2017 року внаслідок високої температури тіла 38,5°C та болю в животі. Пацієнт прооперований вдруге 15.04.2017 року з приводу множинних абсцесів печінки та піддіафрагмального простору (лапароскопічно). 8.05.2017 року проведено КТ: абсцеси правої долі печінки, піддіафрагмальної та парагастральної локалізації діаметром до 6 см, візуалізується осумкована рідина розмірами 6 на 7 см. Під шлунком візуалізується рідина з газом розміром 15 на 7 см (рис. 2.3).

10.05.2017 року пацієнту виконана лапаротомія, дренивання піддіафрагмальних абсцесів. Для подальшого лікування переведений в ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім.В.Т.Зайцева НАМН України». При лабораторному дослідженні виявлено анемію (гемоглобін 79 г/л) та гіпоальбумінемію (45 г/л).

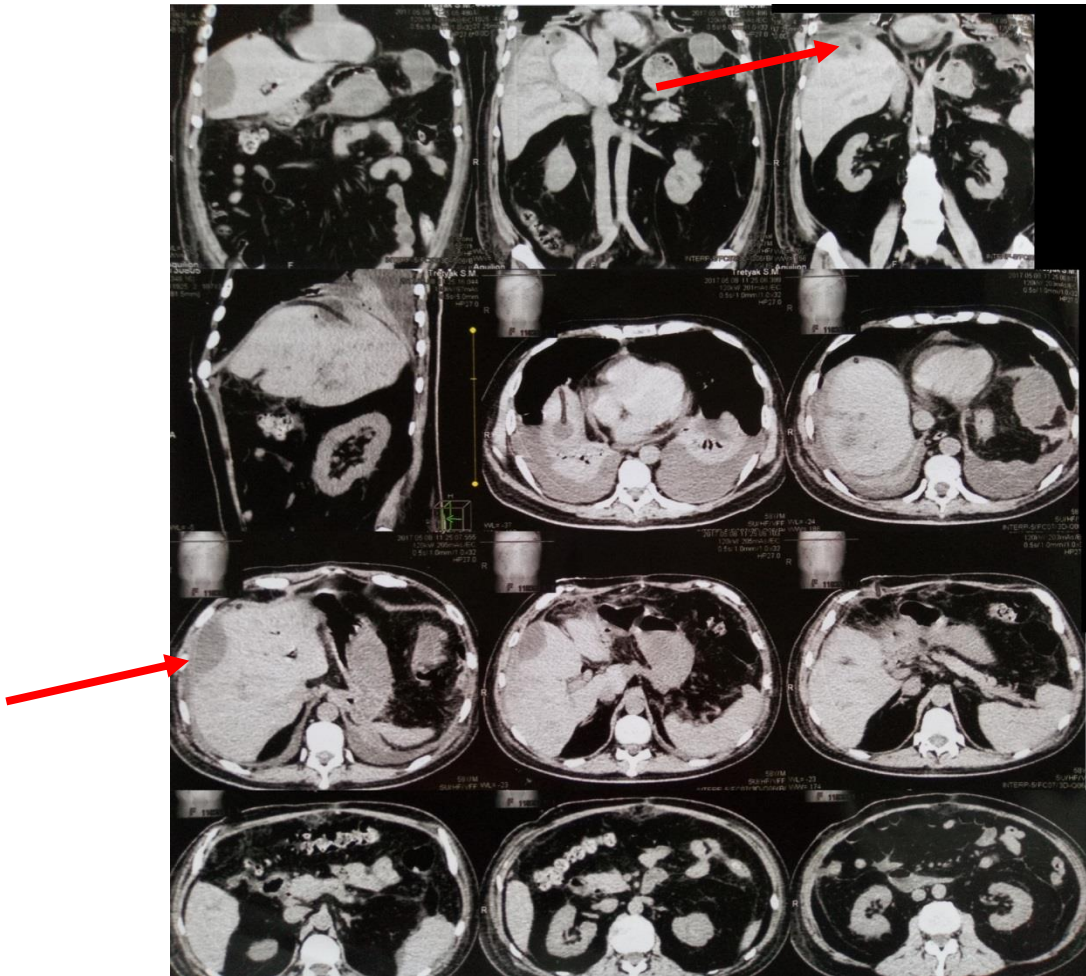


Рис.3.3 Пацієнт Т., 58 років: КТ органів черевної порожнини. Абсцеси правої долі печінки.

19.05.2017 року виконано черезшкірне дренування абсцесів печінки. Післяопераційний період перебігав без ускладнень. Проводилася антибактеріальна, інфузійна терапія, двічі гемотрансфузія. Пацієнта виписано 3.06.2017 року в задовільному стані з нормальними лабораторними та інструментальними показниками.

Таким чином, абсцеси печінки у даного пацієнта сформувалися внаслідок захворювання гепатобіліарної системи (жовчокам'яної хвороби), мали тривалий постхолецистектомічний синдром (біля 11 тижнів). Перебіг абсцесів характеризувався розповсюдженням інфекції та потребував 4 хірургічних втручання.

На сьогодні через відсутність доказової бази клініцистові важко зробити загальні рекомендації з хірургічного або черезшкірного підходу в цих обставинах. Рішення, як правило, проводиться на індивідуальній основі, беручи до уваги кількість, розмір і локалізацію абсцесу, досвід хірургів, і особливо, основне захворювання і супутні захворювання пацієнта. Більш того, на сьогодні не проведено рандомізованих контрольованих досліджень з оцінювання емпіричних схем антибіотикотерапії для лікування абсцесів черевної порожнини. Рекомендації їх лікування засновані на вірогідному джерелі інфекції. Визначення більш ніж одного збуднику вимагає оцінювати оптимальну тривалість терапії, імунну та клінічну реакцію пацієнта. Зазвичай антибактеріальна терапія повинна тривати протягом двох-шести тижнів [83].

Отже навіть сучасна хірургічна тактика не завжди має можливість завершити інфекційний процес в черевній порожнині. Оскільки це стосується не лише мікрофлори, а й реактивності макроорганізму, тому подальший аналіз проводився з метою визначення імунологічної реактивності за даними загального аналізу крові у періопераційний період (табл.3.4, табл.3.5).

Таблиця 3.4

**Характеристика імунологічної реактивності за даними клінічного аналізу крові у пацієнтів до хірургічного втручання, Me (min; max)**

Показник	Групи спостереження			p MW test
	1 група n=27	2 група n=11	3 група n=15	
1	2	3	4	5
Лейкоцити, 10 <sup>9</sup> /л	6,7 (2,3; 22,3)	7 (4; 32,9)	12 (10; 20)	p <sub>1,2</sub> =0,5226 <b>p<sub>1,3</sub>=0,0001</b> <b>p<sub>2,3</sub>=0,0018</b>

Продовження табл.3.4

1	2	3	4	5
Нейтрофіли, %	80 (55; 95)	83 (65; 92)	82 (77; 90)	$p_{1,2}=0,1404$ $p_{1,3}=0,1361$ $p_{2,3}=0,5765$
Паличкоядерні нейтрофіли, %	9 (3; 25)	8 (5; 25)	6 (2; 36)	$p_{1,2}=0,6823$ <b><math>p_{1,3}=0,0326</math></b> <b><math>p_{2,3}=0,0262</math></b>
Сегментоядерні Нейтрофіли,%	67 (51; 83)	74 (60; 82)	75 (49; 88)	$p_{1,2}=0,1154$ <b><math>p_{1,3}=0,0005</math></b> $p_{2,3}=0,3175$
АКН, кл/мкл	5600 (2001; 20516)	5810 (3400; 27965)	10700 (7700; 17000)	$p_{1,2}=0,4083$ <b><math>p_{1,3}=0,0003</math></b> <b><math>p_{2,3}=0,0026</math></b>
Лімфоцити,%	17 (6; 40)	12 (4; 28)	11 (3; 15)	$p_{1,2}=0,0645$ <b><math>p_{1,3}=0,0062</math></b> $p_{2,3}=0,5743$
Моноцити,%	3 (1; 7)	3 (2; 7)	5 (4; 8)	$p_{1,2}=0,7608$ <b><math>p_{1,3}=0,0003</math></b> <b><math>p_{2,3}=0,0003</math></b>

До хірургічного втручання статистично достовірна у пацієнтів 1 й 2 групи загальна кількість лейкоцитів у порівнянні з пацієнтами 3 групи була меншою з одночасним збільшенням відносного показника паличкоядерних нейтрофілів (%). Відносний показник сегментоядерних нейтрофілів у пацієнтів 1 групи зменшений у порівнянні з 3 групою, хоча нейтрофіли (%) не відрізнялися. Це свідчить на користь того, що у пацієнтів з вторинними перитонітами імунна реакція виражена за рахунок дифузного запалення.

Найбільш чутливим показником у порівнянні з показником відносної кількості нейтрофілів, виявився показник АКН. У пацієнтів 1 групи

спостерігалися найменші значення АКН крові. Поряд з цим у пацієнтів 1 групи визначено найбільші значення ЛП. Тобто, на фоні найменшого значення лейкоцитів складно трактувати відсотковий розподіл юних та зрілих нейтрофілів, тому варто проводити обчислювання АКН та ЛП. Останній показує зсув формули в бік молодих форм, що свідчить про подразнення кісткового мозку ендотоксинами та молекулами запалення. Низка досліджень також продемонструвала зв'язок між ЛП та розвитком системної запальної відповіді [84 - 87].

Для діагностики системного запального процесу внаслідок бактеріальних інфекцій важливим є визначення абсолютного нейтрофільозу та абсолютної нейтропенії.

Ми спостерігали абсолютний нейтрофільоз до хірургічного втручання у 24 (46,1%) з 52 пацієнтів та різним розподілом серед груп спостереження (рис.3.4).

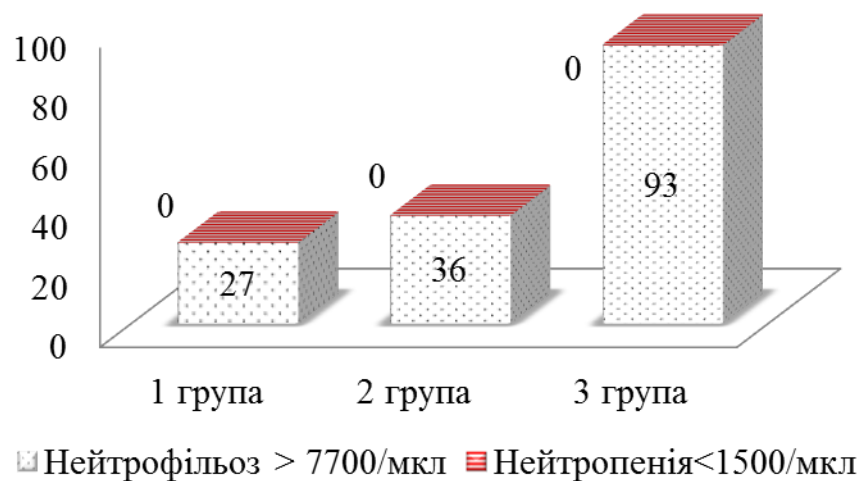


Рис.3.4 Частота абсолютного нейтрофільозу та абсолютної нейтропенії у групах спостереження до хірургічного втручання.

Найменша частота абсолютного нейтрофільозу спостерігалася у групах пацієнтів з післяопераційними абсцесами ( $p_{1,2}=0,5439$ ,  $p_{1,3}=0,0002$ ,  $p_{2,3}=0,0049$ ). Отже «нормальні» значення лейкоцитів та нейтрофілів у

клінічному аналізі крові можна розглядати у пацієнтів з післяопераційними абсцесами як «псевдонормальні», або трактувати, як виснаження продукції макрофагальної ланки захисту макроорганізму на бактеріальну інфекцію.

Нами не зареєстровано абсолютної нейтропенії по групах спостереження до хірургічного втручання.

Цікавим на власний погляд виявилася частота НІ понад «0,2» (рис.2.5).

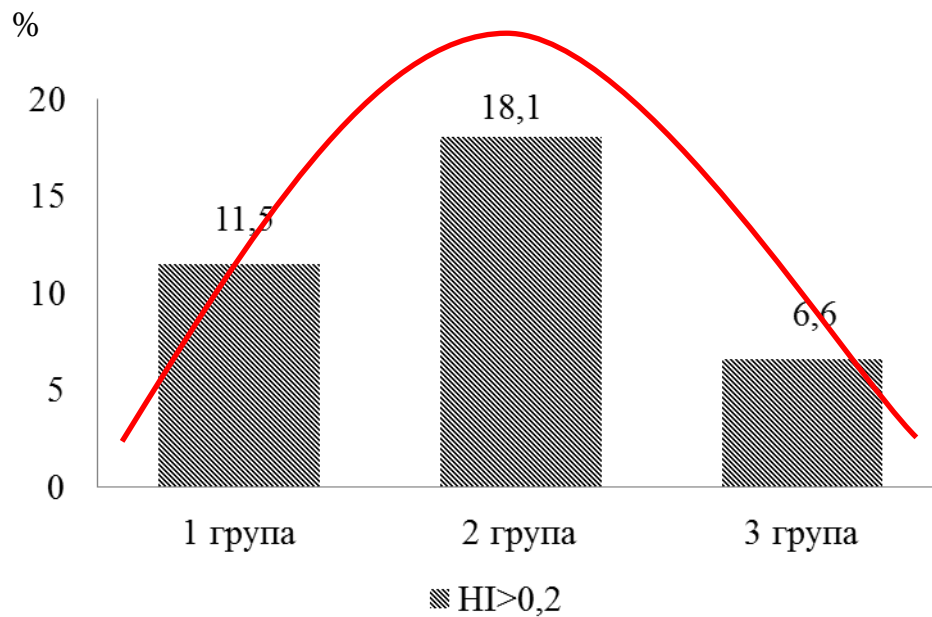


Рис.3.5 Частота НІ понад «0,2» у групах спостереження до хірургічного втручання.

НІ понад «0,2» відбувався у 6 (11,5%) з 52 пацієнтів, що свідчило на користь системної запальної відповіді.

Не отримано статистично достовірної різниці в частоті НІ понад «0,2» по групах спостереження ( $p_{1,2}=0,6315$ ,  $p_{1,3}=0,5374$ ,  $p_{2,3}=0,3450$ ), але завдяки лінії тренду можна бачити тенденцію її до зростання у пацієнтів 2 групи до хірургічного втручання, що ще раз свідчить на користь виснаження імунологічної реактивності у пацієнтів з післяопераційними абсцесами.

Аналіз імунологічної реактивності за даними клінічного аналізу крові проводили у пацієнтів на 2 добу після хірургічного втручання (табл.3.5).

Таблиця 3.5

**Характеристика клінічного аналізу крові у пацієнтів з ВЧІ на 2 добу після хірургічного втручання, Me (min; max)**

Показник	Групи спостереження			p MW test
	1 група n=26	2 група n=10	3 група n=16	
1	2	3	4	5
Лейкоцити, 10 <sup>9</sup> /л	7,5 (3,3; 15,7)	7,5 (5,9; 10,1)	5,5 (4,7; 16)	p <sub>1,2</sub> =0,6639 p <sub>1,3</sub> =0,2116 p <sub>2,3</sub> =0,5511
Нейтрофіли, %	77 (62; 95)	79 (65; 94)	80 (14; 89)	p <sub>1,2</sub> =0,3929 p <sub>1,3</sub> =0,9897 p <sub>2,3</sub> =0,4837
Паличкоядерні нейтрофіли, %	9 (4; 45)	12,5 (4; 21)	4 (1; 40)	p <sub>1,2</sub> =0,9032 <b>p<sub>1,3</sub>=0,0112</b> <b>p<sub>2,3</sub>=0,0467</b>
Сегментоядерні нейтрофіли, %	65 (48; 80)	71 (60; 81)	72 (45; 86)	p <sub>1,2</sub> =0,1171 <b>p<sub>1,3</sub>=0,0256</b> p <sub>2,3</sub> =0,5169
АКН, кл/мкл	5762 (2046; 14601)	6158 (4307; 9494)	6295 (2044; 13600)	p <sub>1,2</sub> =0,4753 p <sub>1,3</sub> =0,5641 p <sub>2,3</sub> =0,8159
Лімфоцити, %	17 (3; 30)	15 (3; 28)	13 (6; 25)	p <sub>1,2</sub> =0,3551 p <sub>1,3</sub> =0,4188 p <sub>2,3</sub> =0,8563
Моноцити, %	3 (2; 8)	3 (2; 6)	5 (4; 8)	p <sub>1,2</sub> =0,7413 p <sub>1,3</sub> =0,4338 p <sub>2,3</sub> =0,3630

Продовження табл.3.5

1	2	3	4	5
Еозинофіли, %	1 (0; 3)	0,5 (0; 2)	5 (1; 10)	$p_{1,2}=0,4827$ $p_{1,3}=0,6248$ $p_{2,3}=0,3101$
ШОЕ, мм/год	40 (10; 65)	37 (5; 53)	7 (5; 20)	$p_{1,2}=0,8577$ <b><math>p_{1,3}=0,0001</math></b> <b><math>p_{1,3}=0,0145</math></b>
НІ	0,12 (0,05; 0,47)	0,13 (0,05; 0,22)	0,06 (0,01; 0,47)	$p_{1,2}=0,9308$ <b><math>p_{1,3}=0,0037</math></b> <b><math>p_{2,3}=0,0408</math></b>

У ранній післяопераційний період кількість лейкоцитів не відрізнялася по групах спостереження. Найбільші значення відносної кількості паличкоядерних нейтрофілів (%) спостерігали у пацієнтів 1 та 2 груп спостереження, що свідчить про процеси більш глибокого подразнення ендотоксинами кісткового мозку та реакцію на хірургічну травму. Також найменші значення відносної кількості сегментоядерних нейтрофілів спостерігалися у пацієнтів 1 групи у порівнянні з пацієнтами 3 групи.

Варто зазначити, що у післяопераційний період показник АКН у групах спостереження не відрізнявся у порівнянні з показником до хірургічного втручання. Але ЛІ зберігався таким самим у пацієнтів 1 групи, зростав у пацієнтів 2 групи, та був вище за показник ЛІ у пацієнтів 3 групи.

Після хірургічного втручання ми спостерігали зменшення абсолютного нейтрофільозу у загальній когорті пацієнтів з ВЧІ з 24 (46,1%) до 11 (21,1%),  **$p=0,00081$**  (рис.3.6). Але відмінності між частотою абсолютного нейтрофільозу в післяопераційний період по групах спостереження нами не отримано ( $p_{1,2}=0,9461$ ;  $p_{1,3}=0,6471$ ;  $p_{2,3}=0,7710$ ).

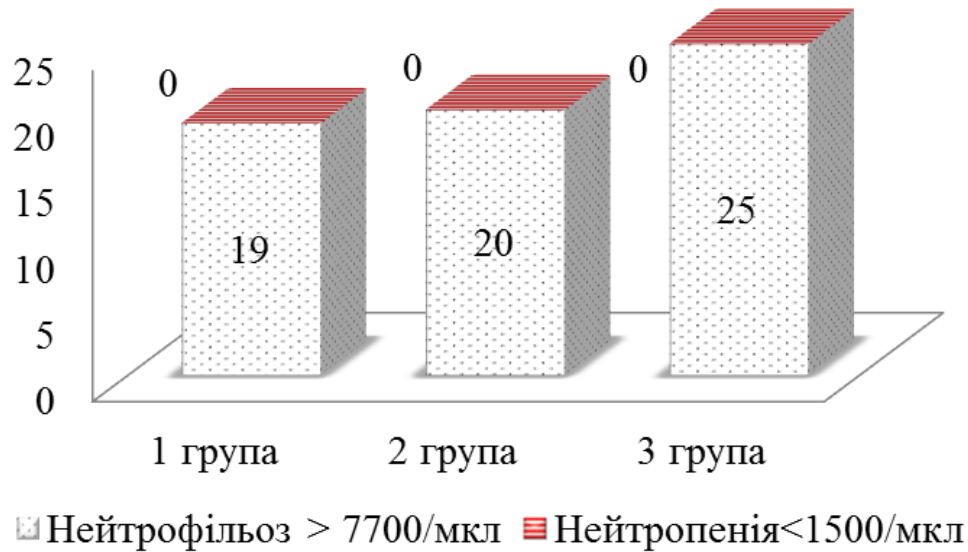


Рис.3.6 Частота абсолютного нейтрофіліозу та абсолютної нейтропенії у групах спостереження на 2 день після хірургічного втручання.

Зазначимо, що зменшення частоти абсолютного нейтрофіліозу в післяопераційний період у порівнянні з передопераційним періодом відбувалося на 29,9% у пацієнтів 1 групи ( $p=0,4962$ ), на 45,0% у пацієнтів 2 групи ( $p=0,4267$ ) та 73,0% у пацієнтів 3 групи ( **$p=0,0005$** ).

Це підтверджує виснаження імунологічної реактивності у пацієнтів 1 та 2 груп спостереження та активну імунну відповідь на бактеріальну інфекцію у пацієнтів 3 групи спостереження з швидкою нормалізацією макрофагальної ланки імунітету після усунення причини (інфекційного джерела та хірургічної травми).

Так само, як і до хірургічного втручання, абсолютної нейтропенії у пацієнтів груп спостереження на 2 день після хірургічного втручання не зареєстровано.

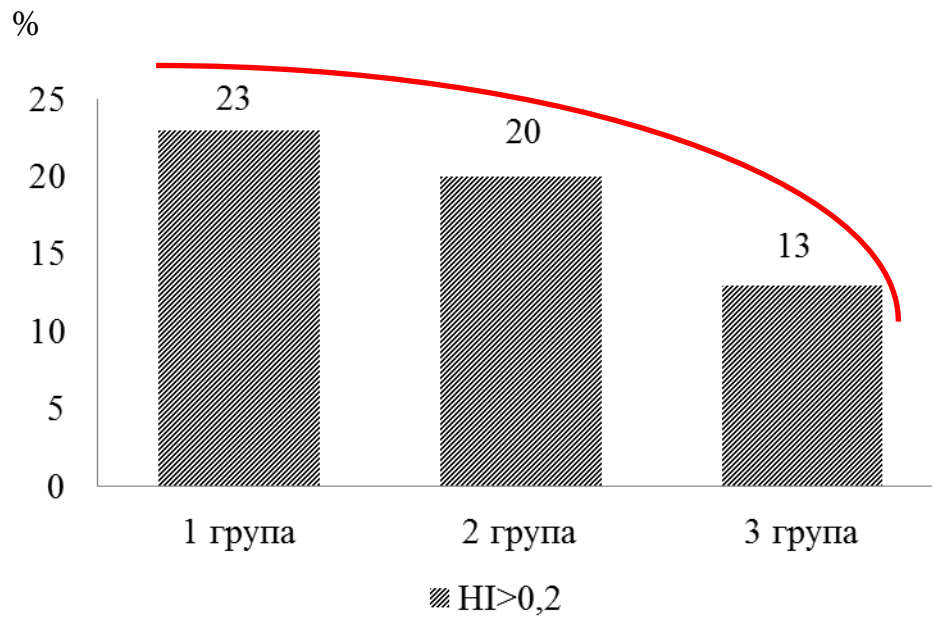


Рис.3.7 Частота NI понад «0,2» у групах спостереження на 2 день після хірургічного втручання.

У загальній когорті пацієнтів в післяопераційний період частота NI понад «0,2» підвищувалася з 6 (11,5%) до 10 (19,2%) без статистичної достовірності,  $p=0,2560$ . Не отримано статистичної достовірності в частоті збільшення NI й по групах спостереження на 2-3 день після хірургічних втручань ( $p_{1,2}=0,8473$ ;  $p_{1,3}=0,4289$ ;  $p_{2,3}=0,6374$ ) (рис.3.7).

Аналіз порівняння частоти NI понад «0,2» до та після хірургічного втручання показав, що він збільшився на 52,1% у пацієнтів 1 групи, на 10,0% у пацієнтів 2 групи, на 49,2% у пацієнтів 3 групи ( $p_{1,2}=0,0224$ ;  $p_{1,3}=0,8512$ ;  $p_{2,3}=0,0523$ ).

Також змінилася лінія тренду, завдяки якій можна бачити, що тенденція до збільшення NI понад «0,2» набуває у пацієнтів з післяопераційними абсцесами після хірургічного втручання, що свідчить про тенденцію до підвищення частоти системного запального процесу у цій категорії пацієнтів.

Порівняння показників біохімічного дослідження крові (загального білірубину, холестерину, аланінамінотрансферази, аспартаттрансферази,

сечової кислоти, креатініну, загального білка крові) не засвідчило достовірних відмінностей в групах спостереження.

Таким чином, власні дослідження та опубліковані дані стосовно внутрішньочеревних абсцесів доводять, що майже у 80,0% пацієнтів вони викликані ВЧІ, а ще близько 70,0% з них післяопераційними [88, 89]. Але власні дані довели, що найчастіше серед внутрішньочеревних абсцесів є абсцеси печінки, в той час, як існують дані, в яких відсоток печінкових абсцесів складає лише 13,0% від усіх внутрішньочеревних абсцесів [90]. Більшість печінкових абсцесів пов'язані з правою часткою, ймовірно, внаслідок більшого розміру і, отже, більшого кровопостачання.

#### Висновки до розділу 3:

1. Післяопераційні абсцеси черевної порожнини дуже складні для діагностики та вибору тактики лікування. На сьогодні відсутні рекомендації з лапаротомного або черезшкірного підходу лікування на засадах доказової медицини, тому хірургічні підходи базуються на індивідуальній основі.

2. Загальна тривалість госпіталізації вірогідно збільшена у пацієнтів з післяопераційними абсцесами (понад 40 діб ( $p < 0,001$ )), що поряд з високою вартістю призначеної терапії та хірургічного втручання, збільшує витрати на лікування.

5. Виникнення післяопераційних абсцесів у 156 разів вище при попередньому хірургічному втручанні з лапаротомним доступом ( $BP=156$ ). На відміну від лапаротомного доступу, міні-інвазивні технології збільшують ризик виникнення післяопераційних абсцесів лише у 5,5 разів ( $BP=5,5$ ).

6. Вірогідність отримати той чи інший метод хірургічного лікування базується не лише на даних УЗД та/або КТ органів черевної порожнини, а й на клінічному стані пацієнтів: наявність тривалих скарг на абдомінальний біль, загальну слабкість, підвищення температури тіла (понад 7 діб) ( $BP=8,9$ ) та субкомпенсований загальний стан ( $BP=4,6$ ), то вірогідність отримати

лікування за допомогою міні-інвазивних технологій в лікувальному закладі, де проводився набір пацієнтів, збільшується у 4,6 - 8,9 разів (ВР=4,6; ВР=8,9).

7. Для пацієнтів з післяопераційними абсцесами черевної порожнини у доопераційний період характерними є рівень лейкоцитів  $6,7-7 \cdot 10^9/\text{л}$  зі збільшенням відносної кількості паличкоядерних нейтрофілів (8-9,0%) та найменшою частотою нейтрофілозу; зменшення абсолютної кількості нейтрофілів (5600 – 5810 кл/мкл). У пацієнтів з післяопераційними абсцесами у доопераційний період реєструються найвищі значення НІ - 0,12 (0,04-0,29).

9. У пацієнтів з післяопераційними абсцесами не відбувається зменшення частоти абсолютного нейтрофілозу в ранній післяопераційний період, що підтверджує виснаження імунологічної реактивності макрофагальної ланки імунітету після усунення причини та з'являється тенденція до збільшення частоти НІ понад «0,2» на 2-3 день післяопераційного періоду.

Список опублікованих праць до Розділу 3:

1. Ріга А.С., Смачило Р.М. Фактори ризику для розвитку післяопераційних абсцесів черевної порожнини. Харківська хірургічна школа. 2019: 1 (94): 100-103
2. Ріга А.С. Периоперативні фактори ризику для розвитку післяопераційних абсцесів. ВІМСО Journal. Abstract book of the congress ВІМСО, 2019: 457
3. Бойко В.В., Ріга А.С. Сучасні хірургічні підходи до лікування гнійних абсцесів печінки. «Нове у медицині сучасного світу»: матеріали міжнародної науково-практичної конференції. Львів. 24-25 листопада 2017. С.6-8

## РОЗДІЛ 4

ХАРАКТЕРИСТИКА ЦИТОКІНІВ СИРОВАТКИ КРОВІ ПАЦІЄНТІВ  
З ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИМИ АБСЦЕСАМИ ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ

## 4.1 Характеристика ІЛ-8 сироватки крові пацієнтів з післяопераційними абсцесами черевної порожнини

Для визначення прогностичної та діагностичної ролі цитокінів в механізмах формування післяопераційних абсцесів обрано визначення прозапального ІЛ-8 та протизапального ІЛ-10 сироватки крові упродовж доби до операційного втручання, на 2-3 день та 5-7 день після нього. Для порівняння рівнів ІЛ-8 та ІЛ-10 у пацієнтів цитокіни досліджувалися у 31 практично здорової людини (контрольна група).

Розподіл ІЛ-8 у пацієнтів 1 та 2 груп спостереження наведено на рис.4.1., рис.4.2.

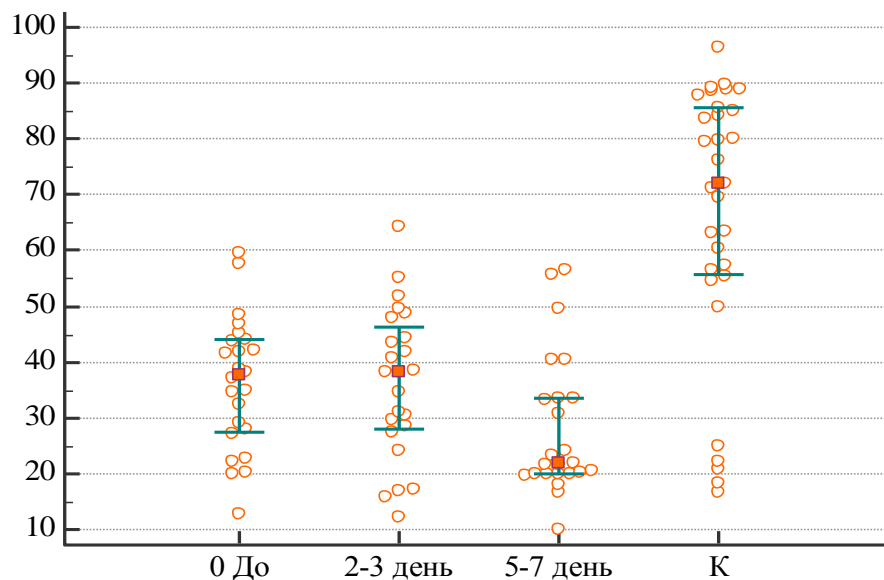


Рис. 4.1 Значення та розподіл ІЛ-8 сироватки крові у пацієнтів з післяопераційними абсцесами черевної порожнини у периопераційний період

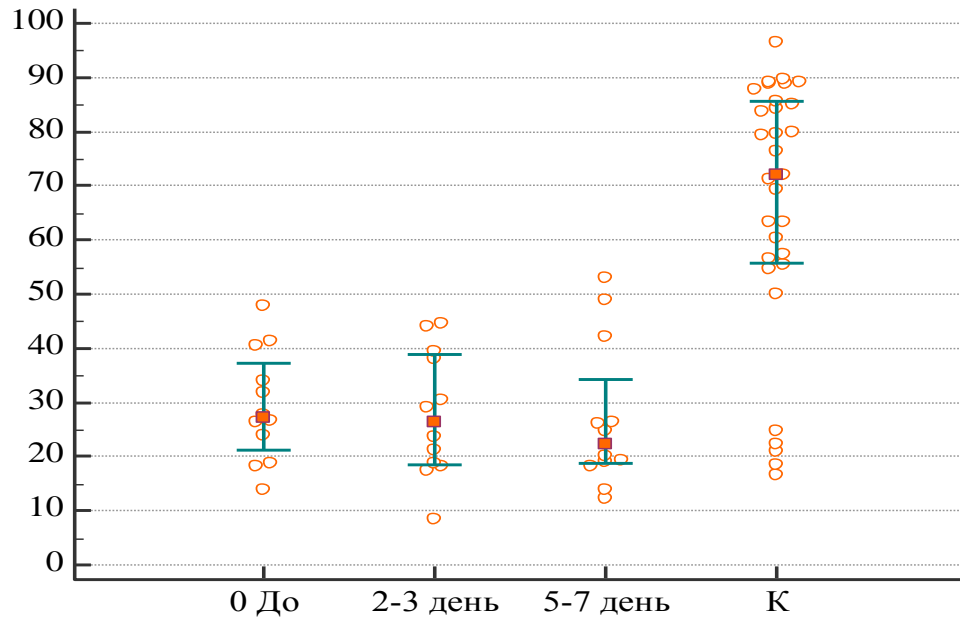


Рис.4.2 Значення та розподіл ІЛ-8 сироватки крові у пацієнтів з первинними абсцесами черевної порожнини у периопераційний період

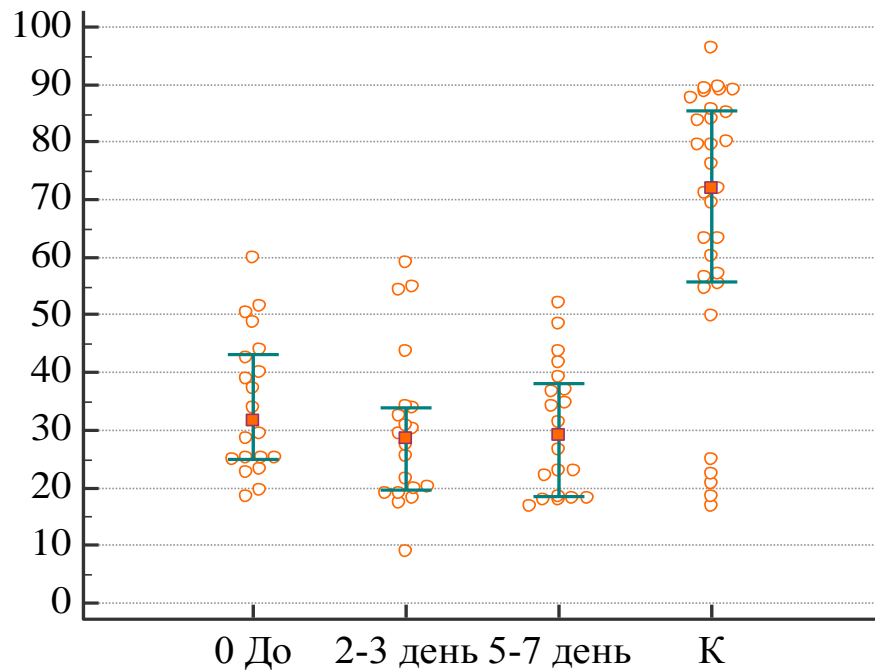


Рис.4.3 Значення та розподіл ІЛ-8 сироватки крові у пацієнтів з вторинними перитонітами внаслідок ВЧІ у периопераційний період

Медіаною та варіаціями концентрації ІЛ-8 сироватки крові для контрольної групи були значення 72,07 (min – 16,67; max - 96,3) пг / мл.

Визначено статистично достовірну різницю між розподілом сироваткового ІЛ-8 у пацієнтів 1-ї групи в периопераційний період зі зниженням на 5-7 день (рис.3.1) (KW тест  $H=7,1$ ,  $p=0,0285$ ).

Не отримано достовірної різниці в розподілі ІЛ-8 у сироватці крові у пацієнтів 2-ї і 3-ї груп у периопераційний період (рис.3.3), (KW тест  $H=0,4$ ,  $p=0,7969$  і  $H=2,2$ ,  $p=0,3296$ ).

Як і очікувалося, рівні ІЛ-8 в сироватці крові не відрізнялися у пацієнтів з різним походженням ВЧІ, тобто в групах спостереження, як до, так і після хірургічного втручання. Так, медіанами концентрації ІЛ-8 у сироватці крові були значення 37,68 пг / мл в 1-й групі, 27,21 пг / мл у 2-й і 31,62 в 3-й групі напередодні хірургічного втручання (KW-тест  $H=2,8$ ,  $p=0,2381$ ) (рис.4.4).

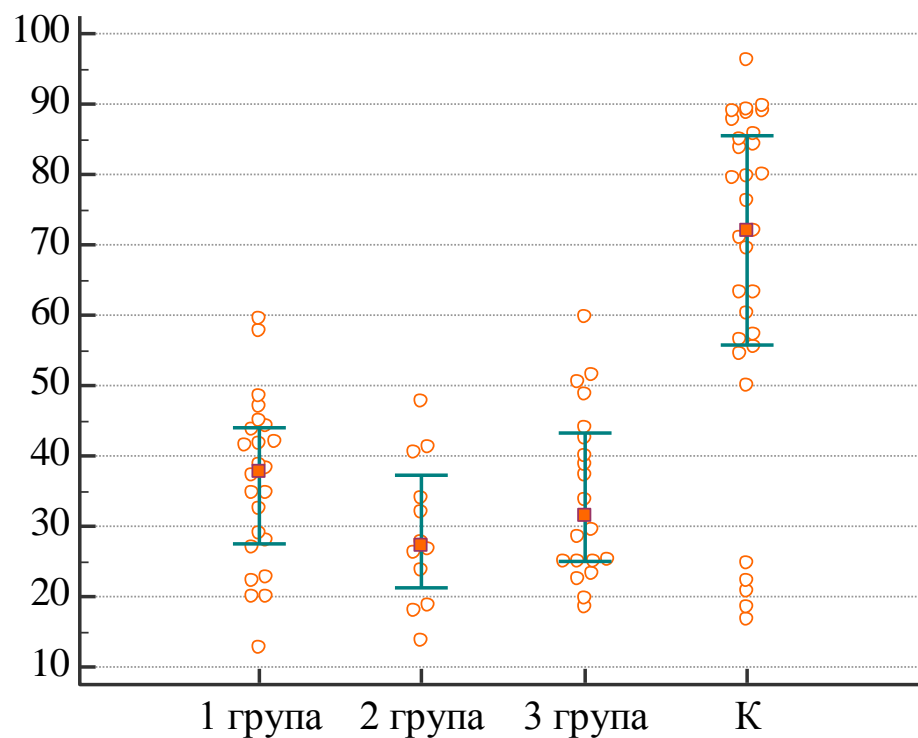


Рис.4.4 Значення та розподіл ІЛ-8 сироватки крові у пацієнтів груп спостереження та контрольної групи упродовж першої доби до хірургічного втручання

Медіанами концентрації ІЛ-8 в 1-й групі були значення 38,33 пг / мл, у 2-й групі- 26,28 пг / мл, а в 3-й групі - 28,47 пг / мл на 2-3 день після хірургічного втручання (KW-тест  $N=3,5$ ,  $p=0,1659$ ) без статистично достовірної відмінності. (рис.4.5).

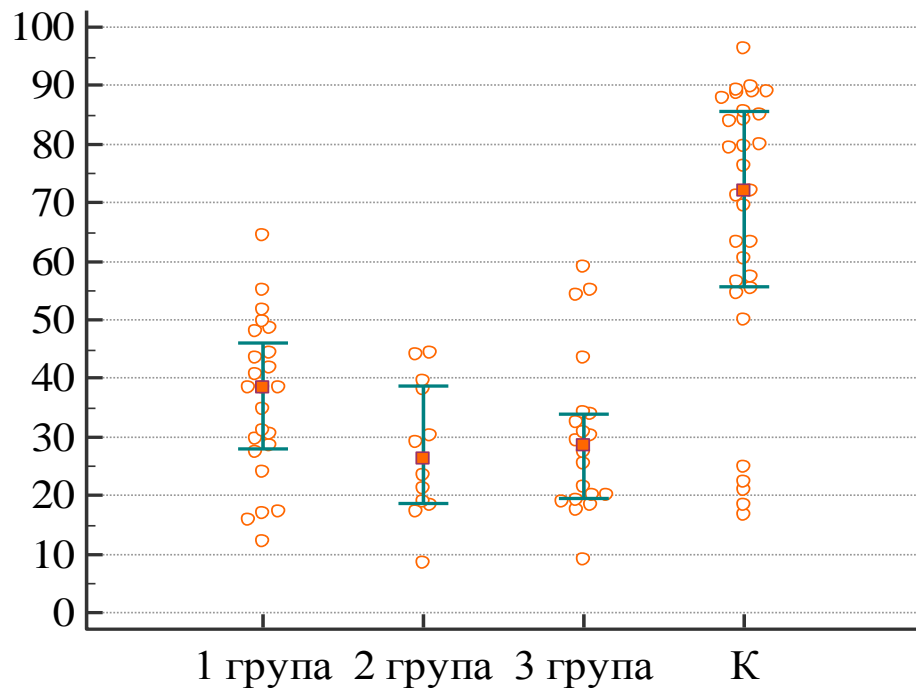


Рис.4.5 Значення та розподіл ІЛ-8 сироватки крові у пацієнтів груп спостереження та контрольної групи на 2-3 день після хірургічного втручання

Медіанами концентрації ІЛ-8 в 1-й групі були значення 21,85 пг / мл, у 2-й - 22,38 пг / мл, а в 3-й групі - 29,11 пг / мл на 5-7 день хірургічного втручання (KW-тест  $N=0,5$ ,  $p=0,7417$ ).

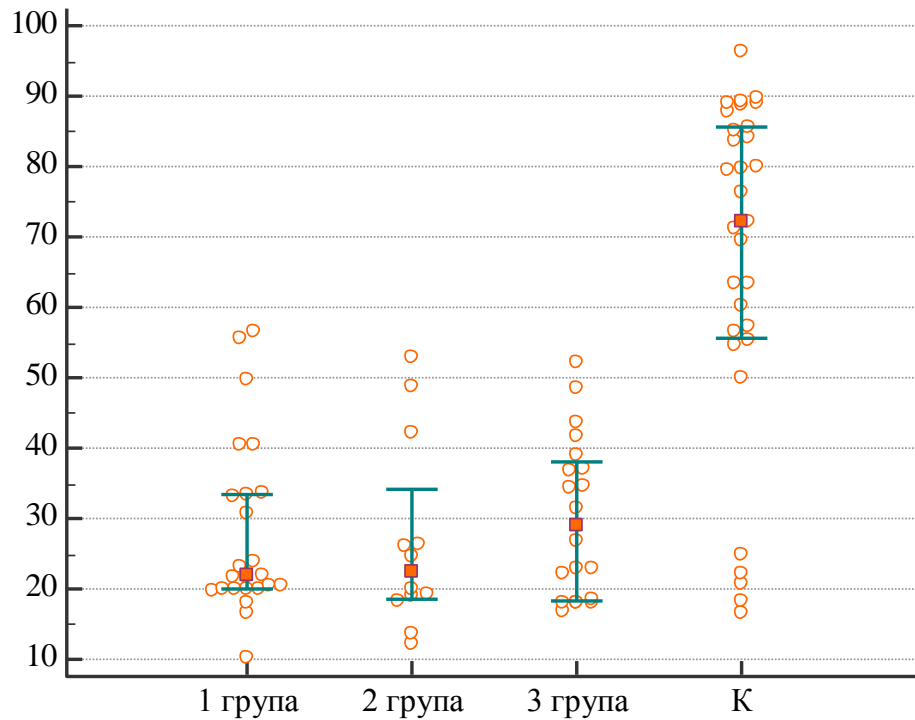


Рис.4.6 Значення та розподіл ІЛ-8 сироватки крові у пацієнтів груп спостереження та контрольної групи на 5-7 день після хірургічного втручання

Отримано достовірне зменшення концентрації ІЛ-8 в сироватці крові у хворих з ВЧІ у порівнянні зі здоровими індивідуумами (KW-тест  $N=35,9$ ,  $p<0,0001$ ).

#### 4.2 Характеристика ІЛ-10 сироватки крові пацієнтів з післяопераційними абсцесами

Медіаною та варіаціями ІЛ-10 сироватки крові у здорових індивідуумів були значення 4,87 пг / мл, (min 2,35 пг / мл, max - 8,94 пг / мл).

Не було виявлено різниці між розподілом сироваткового ІЛ-10 у пацієнтів 1-ї групи в периопераційний період (KW тест  $N=3,0$ ,  $p=0,2169$ ) (рис.4.7). Визначено статистично достовірну різницю сироваткового ІЛ-10 між 1 групою та контрольною (рис.3.7) (KW тест  $N = 47,0$ ,  $p = 0,0001$ ). Як

видно з рис.3.7, в післяопераційний період у пацієнтів 1 групи концентрація ІЛ-10 поступово знижується, але все ще не досягає значень ІЛ-10 контрольної групи за винятком 8 (30,70%) осіб.

Жодної достовірної різниці розподілу ІЛ-10 в сироватці крові не отримано у пацієнтів 2 групи в периопераційний період (тест KW  $H = 1,7$ ;  $p = 0,4171$ ).

Графіка показує зменшення концентрації ІЛ-10 на 5-7 добу в післяопераційний період, але не остаточно, у порівнянні з контрольною групою (тест KW  $H = 29,7$ ;  $p = 0,0001$ ) (рис.4.8).

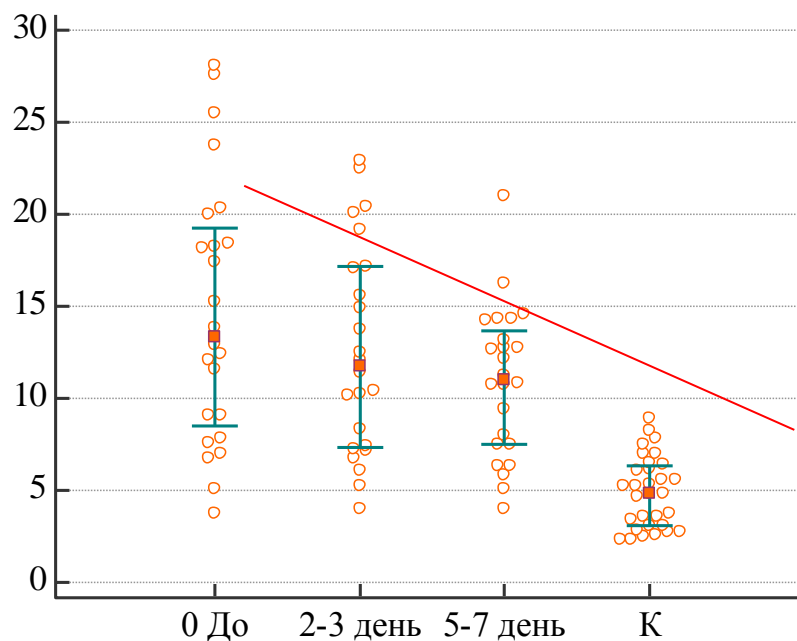


Рис. 4.7 Значення та розподіл ІЛ-10 сироватки крові у пацієнтів з післяопераційними абсцесами черевної порожнини у периопераційний період

Аналогічні дані отримано при визначенні розподілу сироваткового ІЛ-10 у пацієнтів 3-ї групи спостереження в периопераційний період.

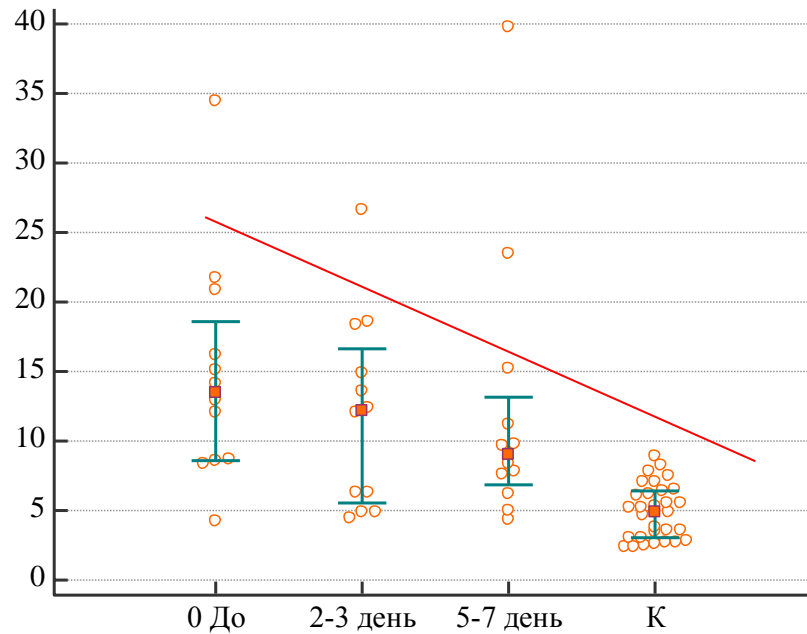


Рис. 4.8 Значення та розподіл ІЛ-10 сироватки крові у пацієнтів з первинними внутрішньочеревними абсцесами у периопераційний період

Не визначено істотної різниці рівня ІЛ-10 сироватки крові по днях периопераційного періоду (KW-тест  $H = 0,2$ ,  $p = 0,9196$ ) за винятком різниці з контрольною групою (KW-тест  $H = 47,2$ ,  $p = 0,0001$ ) (рис.4.9).

Якщо порівняти графіку розподілів ІЛ-10 у пацієнтів 3 групи з графікою пацієнтів 1 та 2 груп, то можна бачити, що у пацієнтів 2 групи концентрації ІЛ-10 на 2-3 день після хірургічного втручання мають тенденцію до збільшення, що свідчить про активність протизапальної відповіді у пацієнтів з перитонітами саме в цей період.

Порівняння графіків розподілів ІЛ-10 у пацієнтів 3 групи з даними 1 та 2 груп, демонструє тенденцію до збільшення концентрації ІЛ-10 на 2-3 день після хірургічного втручання у пацієнтів 2 групи, що свідчить про активність протизапальної відповіді у пацієнтів з перитонітами саме в цей період.

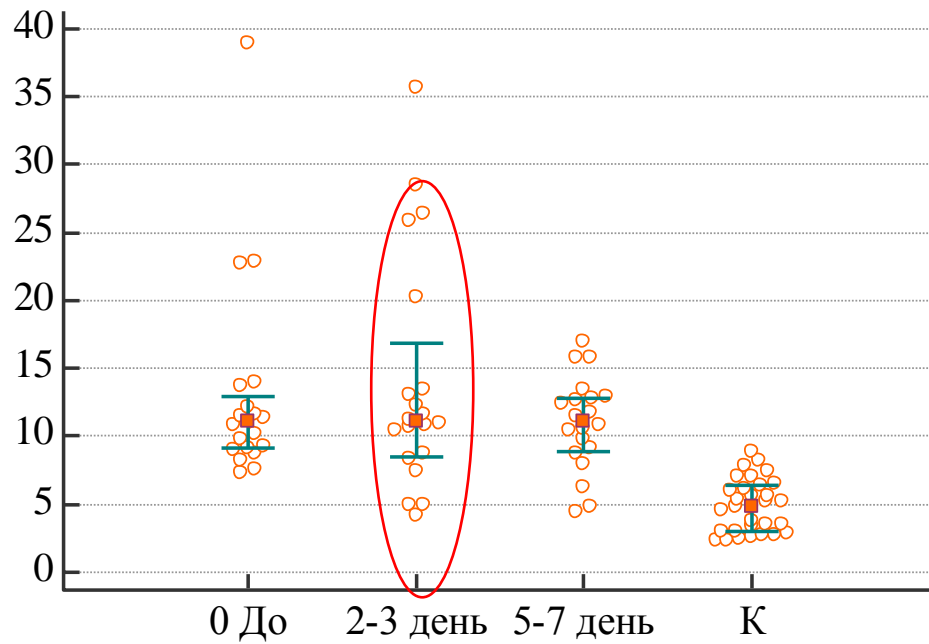


Рис. 4.9 Значення та розподіл ІЛ-10 сироватки крові у пацієнтів з вторинними перитонітами на фоні ВЧІ у периопераційний період.

Проведене порівняння сироваткових рівнів ІЛ-10 у осіб з різним походженням ВЧІ не визначило статистично достовірної різниці по групах спостереження у периопераційний період.

Так, медіаною (мінімальною та максимальною) концентрацією ІЛ-10 сироватки крові були значення 13,3 (3,7; 28,1) пг / мл у пацієнтів 1 групи, 13,4 (4,2; 34,4) пг / мл у пацієнтів 2 групи; 11,0 (7,3; 39,0) пг / мл у пацієнтів 3 групи напередодні хірургічного втручання (тест КВ Н = 0,6, р = 0,7539) (рис.4.10). Різницю отримано у порівнянні з контрольною групою (КВ тест Н = 48,6, р <0,0001).

Якщо звернути увагу на графіку розподілу, то можна бачити тенденції до зберігання високих концентрацій ІЛ-10 в сироватці крові у пацієнтів 1 та 2 групи спостереження та тенденцію до наближення концентрації у пацієнтів 3 групи до такої у осіб контрольної групи.

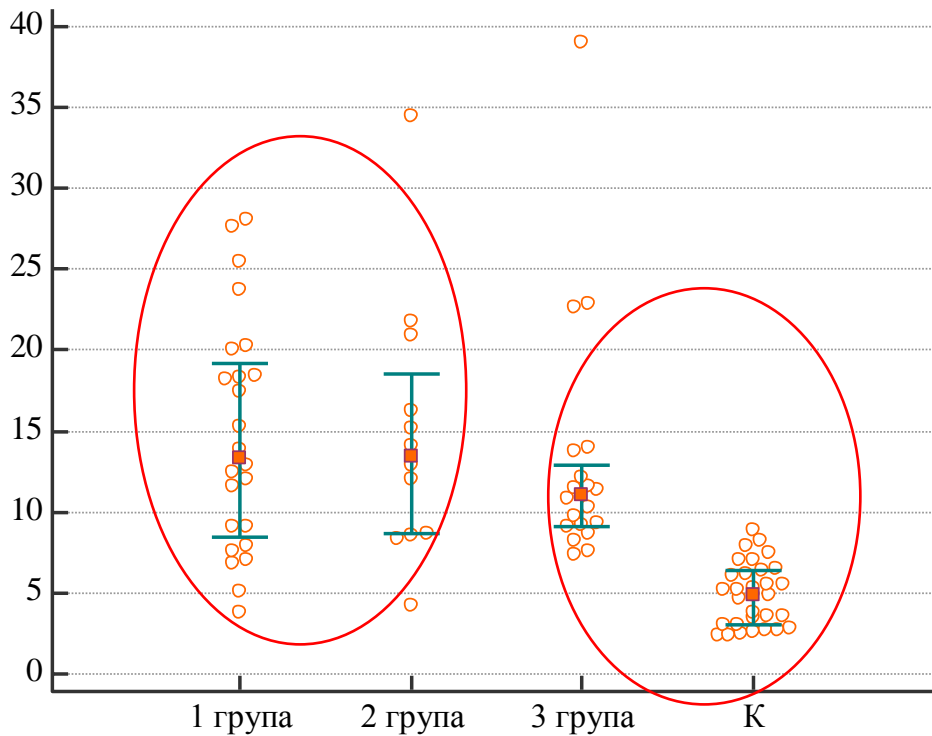


Рис.4.10 Значення та розподіл ІЛ-10 сироватки крові у пацієнтів груп спостереження та контрольної групи упродовж першої доби до хірургічного втручання

Не отримано статистично достовірної різниці розподілу ІЛ-10 сироватки крові у пацієнтів з різним походженням ВЧІ на 2-3 добу після хірургічного втручання. Медіаною (min; max) концентрації ІЛ-10 в сироватці крові було значення 11,7 (4,0; 22,9) пг / мл у пацієнтів 1 групи; 12,2 (4,5; 26,6) пг / мл у пацієнтів 2 групи; 11,0 (4,1; 35,6) пг / мл у пацієнтів 3 групи 3 на 2-3 добу після хірургічного втручання (KW-тест  $H=0,5$ ,  $p = 0,7838$ ) (рис.4.11). Різницю отримано у порівнянні з контрольною групою (KW тест  $H=38,0$ ,  $p<0,0001$ ).

Аналогічні дані отримано й на 5-7 день після хірургічного втручання. Медіаною (min; max) концентрації ІЛ-10 в сироватці крові було значення 11,0 (4,0; 21,0) пг / мл у пацієнтів 1 групи, 9,0 (4,3; 39,7) пг / мл у пацієнтів 2 групи; 11,1 (4,3; 16,9) у пацієнтів 3 групи на 5-7 добу після хірургічного втручання (KW-тест  $H=0,7$ ,  $p=0,6885$ ). Достовірну різницю отримано порівняно з контрольною групою (KW-тест  $H = 39,4$ ,  $p < 0,0001$ ) (рис.4.12).

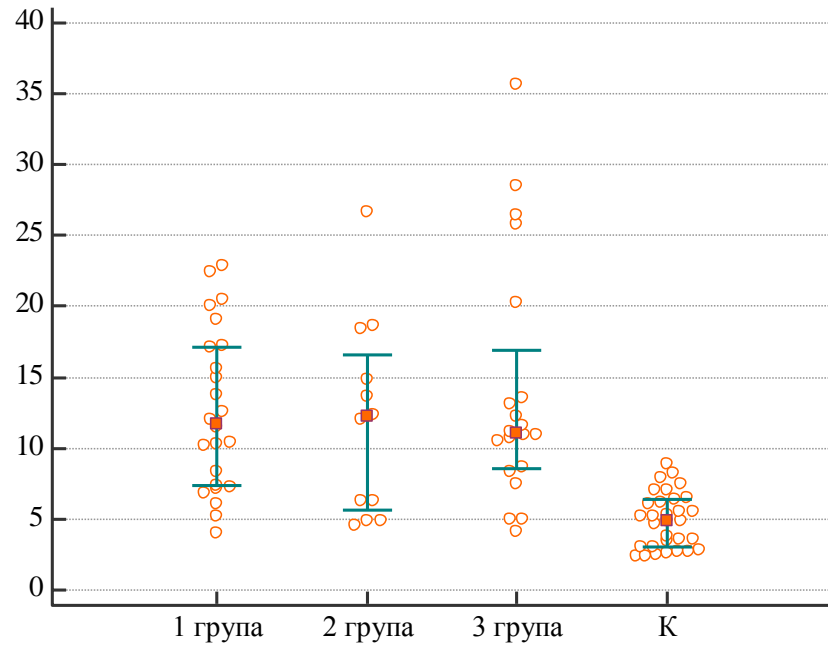


Рис.4.11 Значення та розподіл ІЛ-10 сироватки крові у пацієнтів груп спостереження та контрольної групи на 2-3 день після хірургічного втручання.

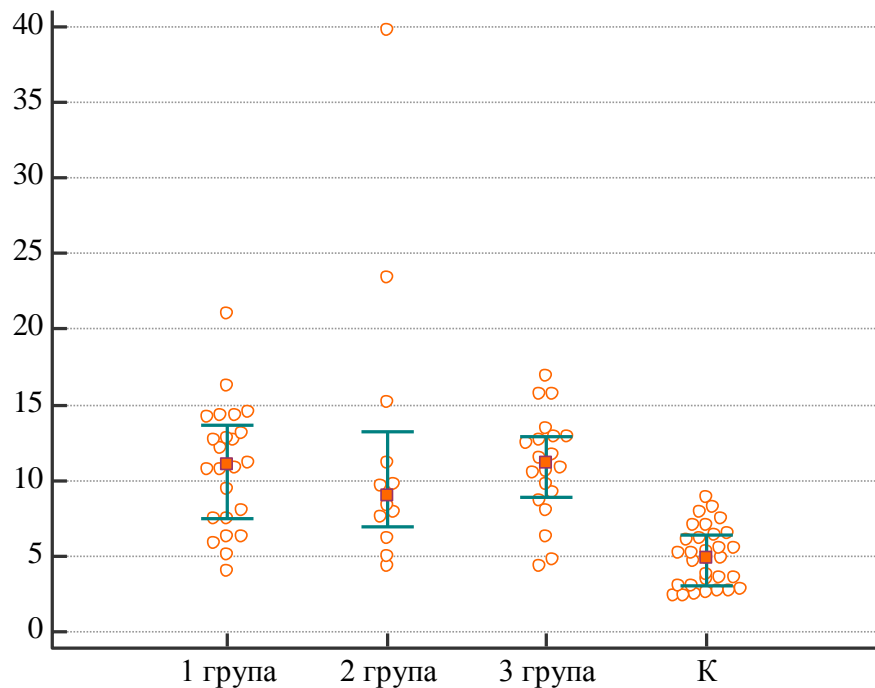


Рис.4.12 Значення та розподіл ІЛ-10 сироватки крові у пацієнтів груп спостереження та контрольної групи на 5-7 день після хірургічного втручання.

#### 4.3 Характеристика траєкторій ІЛ-8 та ІЛ-10 сироватки крові пацієнтів з післяопераційними абсцесами у периопераційний період

Оскільки під час аналізу виявлені тенденції до збільшення або зменшення концентрації інтерлейкінів, проведено аналіз траєкторій змін інтерлейкінів у периопераційний період залежно від часових інтервалів: у першу добу до хірургічного втручання, на 2-3 добу та на 5-7 добу після хірургічного втручання. Зміни кривих визначали як «збільшення», «зменшення», «уповільнення» (без змін). Визначено частотну характеристику траєкторій рівня ІЛ-8 залежно від групи спостереження на 2-3 день після хірургічного втручання (табл.4.1).

Таблиця 4.1

#### Частотна характеристика траєкторій рівня ІЛ-8 сироватки крові на 2-3 добу післяопераційного періоду, n, (%)

Ознака кривої	Групи спостереження			p (міжгрупове порівняння)
	1 група n=24	2 група n=12	3 група n=20	
Збільшення*	7 (29,1)	3 (25,0)	8 (40,0)	p <sub>1,2</sub> =0,8019, p <sub>1,3</sub> =0,4474, p <sub>2,3</sub> =0,3940
Зменшення <sup>#</sup>	11 (45,8)	2 (16,6)	9 (45,0)	p <sub>1,2</sub> =0,0972, p <sub>1,3</sub> =1,0000, p <sub>2,3</sub> =0,1043
Уповільнення <sup>^</sup>	6 (14,2)	6 (50,0)	3 (15,0)	p <sub>1,2</sub> =0,1428, p <sub>1,3</sub> =0,4176, <b>p<sub>2,3</sub>=0,0413</b>
p (внутрішньо- групове порівняння)	*#0,2300 *^0,2123 #^ <b>0,0196</b>	*#0,5905 *^0,2191 #^0,0904	*#0,7508 *^0,0847 #^ <b>0,0453</b>	

Для пацієнтів 1 та 3 групи характерним було зменшення частоти «уповільнення» (без змін) кривої концентрації ІЛ-8 на 2-3 добу після хірургічного втручання на відміну від 2 групи. Визначено частоту траєкторій змін ІЛ-8 залежно від групи спостереження на 5-7 день після хірургічного втручання (табл.4.2).

Таблиця 4.2

**Частотна характеристика траєкторій рівня ІЛ-8 сироватки крові на 5-7 добу післяопераційного періоду, n (%)**

Ознака кривої	Групи спостереження			p (міжгрупове порівняння)
	1 група n=24	2 група n=12	3 група n=20	
Збільшення*	4 (16,6)	4 (33,3)	6 (30,0)	p <sub>2,3</sub> =0,8604
Зменшення <sup>#</sup>	17 (70,8)	6 (50,0)	7 (35,0)	p <sub>1,2</sub> =0,2486, p <sub>1,3</sub> = <b>0,0215</b> , p <sub>2,3</sub> =0,4095
Уповільнення <sup>^</sup>	3 (12,6)	2 (16,6)	7 (35,0)	p <sub>1,2</sub> =0,7488, p <sub>1,3</sub> =0,0916 p <sub>2,3</sub> =0,2823
p (внутрішньо-групове порівняння)	<b>*#0,0005</b> * <sup>^</sup> 0,6251 <b>#<sup>^</sup>0,0001</b>	*#0,4071 * <sup>^</sup> 0,3752 # <sup>^</sup> 0,1008	*#0,7375 * <sup>^</sup> 0,7375 # <sup>^</sup> 1,0000	

Достовірно частіше у пацієнтів 1 групи зменшується траєкторія концентрації прозапального ІЛ-8 на 5-7 добу післяопераційного періоду.

Внутрішньогрупове порівняння свідчить про частоту зменшення концентрації ІЛ-8 саме у пацієнтів з післяопераційними абсцесами.

Визначено частоту траєкторій рівня ІЛ-10 залежно від групи спостереження на 2-3 день після хірургічного втручання (табл.4.3).

Найбільшу частоту траєкторії «зменшення» ІЛ-10 в сироватці крові спостерігали у пацієнтів 2 групи у порівнянні з іншими групами, а також при внутрішньогруповому порівнянні. Визначено частотну характеристику

траєкторій рівня ІЛ-10 залежно від групи спостереження на 5-7 день після хірургічного втручання (табл.4.4).

Таблиця 4.3

**Частотна характеристика траєкторій рівня ІЛ-10 сироватки крові на 2-3 добу післяопераційного періоду, n (%)**

Ознака кривої	Групи спостереження			p (міжгрупове порівняння)
	1 група n=24	2 група n=12	3 група n=20	
Збільшення*	7 (29,1)	1 (8,3)	8 (40,0)	$p_{1,2}=0,1607$ , $p_{1,3}=0,4474$ , $p_{2,3}=0,0604$
Зменшення <sup>#</sup>	11 (45,8)	9 (75,0)	7 (35,0)	$p_{1,2}=0,1079$ , $p_{1,3}=0,4642$ , <b><math>p_{2,3}=0,0364</math></b>
Уповільнення <sup>^</sup>	7 (29,1)	2 (16,6)	8 (40,0)	$p_{1,2}=0,4386$ , $p_{1,3}=0,7680$ , $p_{2,3}=0,6009$
p (внутрішньо- групове порівняння)	*#0,2300 *^1,0000 #^0,2300	*# <b>0,0030</b> *^0,5120 #^ <b>0,0093</b>	*#0,7458 *^1,000 #^0,7458	

На 5-7 добу післяопераційного періоду також у пацієнтів 2 групи відбувається частіше «зменшення» траєкторії концентрації ІЛ-10 сироватки крові при внутрішньо груповому порівнянні.

Таблиця 4.4

**Частотна характеристика траєкторій рівня ІЛ-10 сироватки крові на 5-7 добу післяопераційного періоду, n (%)**

Ознака кривої	Групи спостереження			p (міжгрупове порівняння)
	1 група n=24	2 група n=12	3 група n=20	
1	2	3	4	5
Збільшення*	5 (20,8)	4 (33,3)	8 (40,0)	$p_{1,2}=0,4386$ , $p_{1,3}=0,1767$ , $p_{2,3}=0,6947$

1	2	3	4	5
Зменшення <sup>#</sup>	11 (45,8)	7 (58,3)	8 (40,0)	$p_{1,2}=0,5018$ , $p_{1,3}=0,6912$ , $p_{2,3}=0,3311$
Уповільнення <sup>^</sup>	7 (29,1)	1 (8,5)	7 (35,0)	$p_{1,2}=0,1607$ , $p_{1,3}=0,6724$ $p_{2,3}=0,0975$
p (внутрішньо- групове порівняння)	*#0,0730 *^0,5253 #^0,2300	*#0,2318 *^0,1435 #^0,0162	*#1,0000 *^0,7458 #^0,7458	

В якості клінічного прикладу змін траєкторій ІЛ-8 та ІЛ-10 у ранній периопераційний період наводимо дані пацієнта М., стать чоловіча, 62 роки. Діагноз: Післяопераційний абсцес печінки С8. 15.01.2016 року виконано операцію лапароскопічної холецистектомії жовчокам'яної хвороби. 11.10.2016 діагностовано багатокамерний абсцес правої долі печінки С8 та проведено транскутанне пункційне дренивання абсцесу печінки під контролем УЗД. Виділено 30 мл гною. Характер траєкторій ІЛ-8 та ІЛ-10 у периопераційний період у пацієнта М. наведено на рис.4.13.

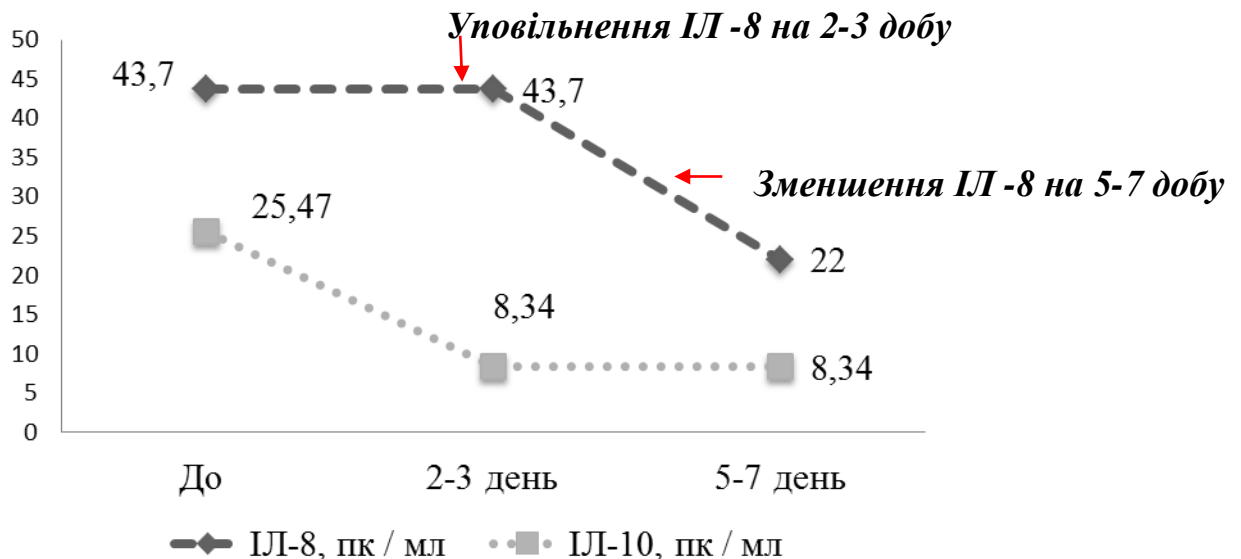


Рис. 4.13 Характер траєкторій ІЛ-8 та ІЛ-10 у пацієнта М. з багатокамерним післяопераційним абсцесом правої долі печінки С8 у ранній периопераційний період.

Отже, траєкторіями змін ІЛ-8 сироватки крові у пацієнта М. було уповільнення значень на 2-3 добу та зменшення на 5-7 добу після хірургічного втручання, що цілком співпадає із розподілом ІЛ-8 по групі спостереження (рис. 4.1) та свідчить про характерну для цієї когорти пацієнтів прозапальну відповідь імунної системи.

Траєкторіями змін ІЛ-10 сироватки крові у пацієнта М. було зменшення значень на 2-3 добу та уповільнення на 5-7 добу після хірургічного втручання, що не співпадає із загальною тенденцією по групі спостереження (рис.4.7). У пацієнта М. не відбувається зменшення протизапального ІЛ-10 до 5-7 доби, а відбувається уповільнення кривої, що свідчить про затримку продукції протизапального ІЛ-10.

Проведено аналіз змін концентрації (траєкторій) ІЛ-8 сироватки крові у пацієнтів з ВЧІ залежно від вибраної хірургічної тактики (табл.4.5, табл.4.6).

Таблиця 4.5

**Частотна характеристика траєкторій рівня ІЛ-8 сироватки крові у пацієнтів з ВЧІ на 2-3 добу післяопераційного періоду залежно від вибраної хірургічної тактики, n (%)**

Ознака кривої	Хірургічна тактика		р (міжгрупове порівняння)
	Міні-інвазивні технології, n=26	Лапаротомний доступ, n=30	
Збільшення*	9 (34,6)	10 (33,3)	0,8753
Зменшення <sup>#</sup>	8 (30,7)	14 (46,6)	0,2273
Уповільнення <sup>^</sup>	9 (34,6)	6 (20,0)	0,2126
р (внутрішньо-групове порівняння)	<sup>#</sup> 0,7603 <sup>^</sup> 1,0000 <sup>#</sup> 0,7603	<sup>#</sup> 0,2730 <sup>^</sup> 0,2586 <sup>#</sup> 0,0364	

У пацієнтів з ВЧІ різного походження спостерігається достовірно зменшення концентрацій ІЛ-8 сироватки крові при проведенні лапаротомії (p=0,0364) на 2-3 добу. Це можна пояснити тим фактом, що лапаротомія

здебільшого виконувалася у пацієнтів з перитонітами на фоні ВЧІ, в той час, як траєкторії змін ІЛ-8 на 2-3 добу при міні-інвазивних втручаннях були рівнозначними. Отже гостре дифузне запалення, а саме перитоніт, та його швидкий перебіг визиває гостру запальну відповідь, проте після усунення чинника, запалення зменшується вже на 2-3 добу за даними концентрації прозапального ІЛ-8 сироватки крові. Не виключено дію більш травматичного фактору, зокрема лапаротомії.

Зовсім іншу картину змін траєкторій ІЛ-8 можна спостерігати на 5-7 добу після оперативного втручання (табл.4.6).

Таблиця 4.6

**Частотна характеристика траєкторій рівня ІЛ-8 сироватки крові у пацієнтів з ВЧІ на 5-7 добу післяопераційного періоду залежно від вибраної хірургічної тактики, n (%)**

Ознака кривої	Хірургічна тактика		р (міжгрупове порівняння)
	Міні-інвазивні технології, n=26	Лапаротомний доступ, n=30	
Збільшення*	4 (15,3)	10 (33,3)	0,1249
Зменшення <sup>#</sup>	19 (73,0)	11 (36,6)	<b>0,0094</b>
Уповільнення <sup>^</sup>	3 (11,7)	9 (30,0)	0,1086
р (внутрішньо-групове порівняння)	<b>*#0,0001</b> * <sup>^</sup> 0,7529 <b>#<sup>^</sup>0,0001</b>	*#0,8078 * <sup>^</sup> 0,8034 <b>#<sup>^</sup>0,6230</b>	

Траєкторія «зменшення» концентрації ІЛ-8 сироватки крові лише на 5-7 добу при використанні міні-інвазивних технологій свідчить про більш тривалий інфекційний процес в організмі при формуванні післяопераційних абсцесів, та, можливо, пов'язано з нозокоміальною флорою, яка пригнічує імунітет людини. Не виключено варіант менш травматизуючого фактору міні-інвазивних технологій.

Проведено аналіз траєкторій рівня ІЛ-10 залежно від вибраної хірургічної тактики (табл.3.7, табл.3.8).

Таким чином, як й траєкторії ІЛ-8, частіше у пацієнтів з ВЧІ різного походження спостерігається достовірне зменшення концентрацій ІЛ-10 при проведенні лапаротомії на 2-3 добу післяопераційного періоду ( $p=0,0089$ ). Це можна пояснити тим, що активність протизапального ІЛ-10 зростає паралельно з активністю ІЛ-8 при перитонітах.

Таблиця 4.7

**Частотна характеристика траєкторій рівня ІЛ-10 сироватки крові у пацієнтів з ВЧІ на 2-3 добу післяопераційного періоду залежно від вибраної хірургічної тактики, n (%)**

Ознака кривої	Хірургічна тактика		p (міжгрупове порівняння)
	Міні-інвазивні технології, n=26	Лапаротомний доступ, n=30	
Збільшення*	6 (23,0)	10 (33,3)	0,4113
Зменшення <sup>#</sup>	12 (46,1)	15 (50,0)	0,7663
Уповільнення <sup>^</sup>	9 (34,6)	5 (16,6)	0,1065
p (внутрішньо-групове порівняння)	*#0,0872 * <sup>^</sup> 0,7349 # <sup>^</sup> 0,4230	*#0,1867 * <sup>^</sup> 0,1578 # <sup>^</sup> <b>0,0089</b>	

Таблиця 4.8

**Частотна характеристика траєкторій рівня ІЛ-10 сироватки крові у пацієнтів з ВЧІ на 5-7 добу післяопераційного періоду залежно від вибраної хірургічної тактики, n (%)**

Ознака кривої	Хірургічна тактика		р (міжгрупове порівняння)
	Міні-інвазивні технології, n=26	Лапаротомний доступ, n=30	
Збільшення*	5 (19,2)	9 (30,0)	0,3466
Зменшення <sup>#</sup>	13 (50,0)	14 (46,6)	0,8236
Уповільнення <sup>^</sup>	8 (30,7)	7 (23,3)	0,5027
р (внутрішньо-групове порівняння)	<b>*#0,0227</b> * <sup>^</sup> 0,3225 <sup>#</sup> 0,1690	<b>*#0,2068</b> * <sup>^</sup> 0,5414 <sup>#</sup> 0,0660	

Траєкторії ІЛ-10 на відміну від траєкторій ІЛ-8 отримані при різних хірургічних тактиках на 5-7 день післяопераційного періоду характеризуються уповільненням та зменшенням при міні-інвазивних втручаннях. Це можна розглядати у комплексі меншої травматизації організму та більш тривалого запального процесу в організмі при формуванні абсцесів черевної порожнини.

**4.4 Характеристика діагностичної та прогностичної цінності взаємозв'язку ІЛ-8 та ІЛ-10 сироватки крові у пацієнтів з післяопераційними абсцесами черевної порожнини**

Для більш детального вивчення зв'язку між характером ВЧІ та рівнем ІЛ-8 та ІЛ-10 сироватки крові використано процедуру ROC-аналізу.

Першим кроком ROC-аналізу було визначення взаємозв'язку між рівнем ІЛ-8 та наявністю післяопераційного абсцесу (1 група). Результати аналізу показників ІЛ-8 сироватки крові демонструють, що його рівень  $\leq$

49,71 пг / мл передбачає розвиток абсцесу з чутливістю 90,3% (95% ДІ 81,0 – 96,0), специфічністю 83,8% (95% ДІ 66,4 - 94,5). Під час побудови ROC-моделі отримано характеристичну криву, яка не пересікала контрольну діагональ та забезпечувала площу під кривою AUC=0,86 (дуже гарна якість моделі), при рівні статистичної достовірності  $p < 0,0001$  (рис. 4.14).

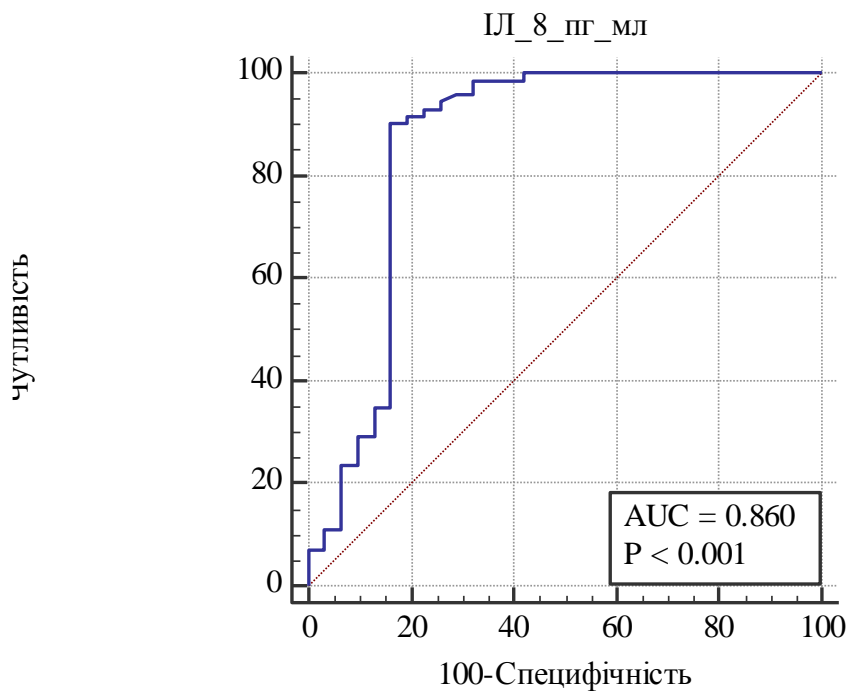


Рис.4.14 Крива ROC-аналізу для ІЛ-8 у пацієнтів з післяопераційними абсцесами черевної порожнини.

Другим кроком ROC-аналізу було визначення взаємозв'язку між рівнем ІЛ-8 та наявністю первинного абсцесу черевної порожнини (2 група). Результати аналізу показників ІЛ-8 демонструють, що його рівень  $\leq 48,88$  пг / мл передбачає розвиток абсцесу з чутливістю 97,2% (95% ДІ 85,5 – 99,9), специфічністю 83,8% (95% ДІ 66,3 - 94,5). Під час побудови ROC-моделі отримано характеристичну криву, яка не пересікала контрольну діагональ та забезпечувала площу під кривою AUC=0,88 (дуже гарна якість моделі), при рівні статистичної достовірності  $p < 0,0001$ . (рис. 4.15).

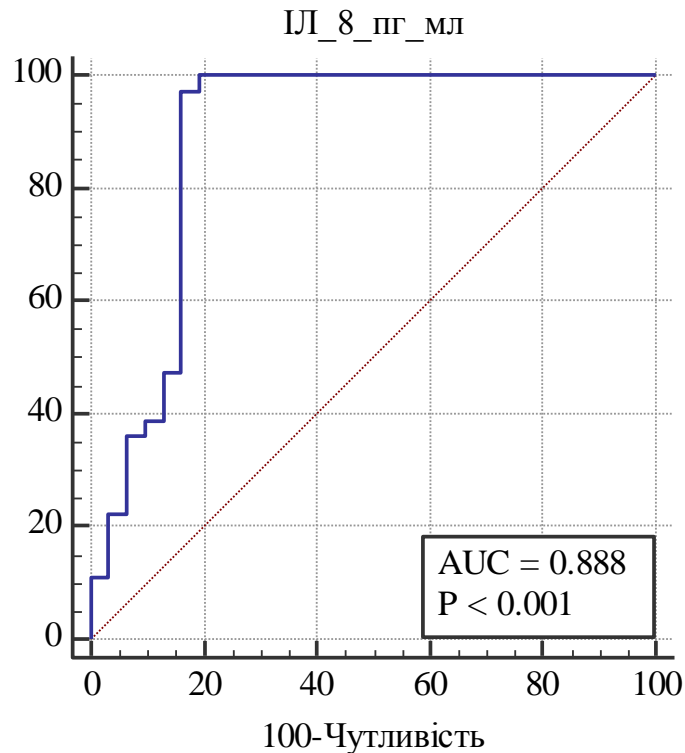


Рис.4.15 Крива ROC-аналізу для ІЛ-8 у пацієнтів з первинними абсцесами внутрішньочеревної порожнини.

Третім кроком аналізу було визначення взаємозв'язку між рівнем ІЛ-8 та наявністю вторинного перитоніту внаслідок ВЧІ (3 група). Рівень ІЛ-8  $\leq$  54,35 пг / мл передбачає розвиток перитоніту з чутливістю 95,0% (95% ДІ 86,1 – 99,0), специфічністю 80,6% (95% ДІ 62,5 - 92,5).

Під час побудови ROC-моделі отримано характеристичну криву, яка не пересікала контрольну діагональ та забезпечувала площу під кривою  $AUC=0,86$  (дуже гарна якість моделі), при рівні статистичної достовірності  $p<0,000$  (рис. 4.16).

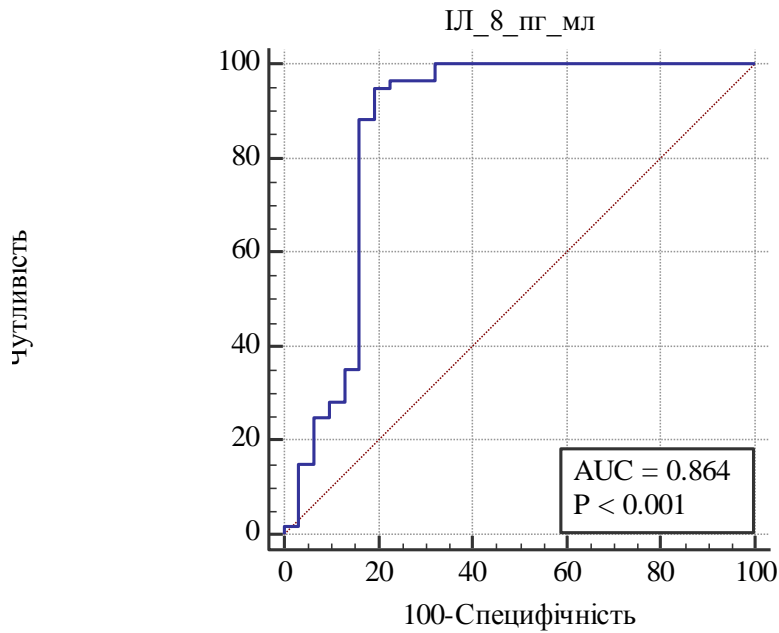


Рис.4.16 Крива ROC-аналізу для ІЛ-8 у пацієнтів з вторинними перитонітами на фоні ВЧІ.

Враховуючи, що ВЧІ з різним походженням мали високу чутливість методу діагностики на рівні  $\leq 44,8-54,3$  пг /мл, побудовано загальну модель взаємозв'язку ВЧІ та ІЛ-8 сироватки крові (рис.4.17).

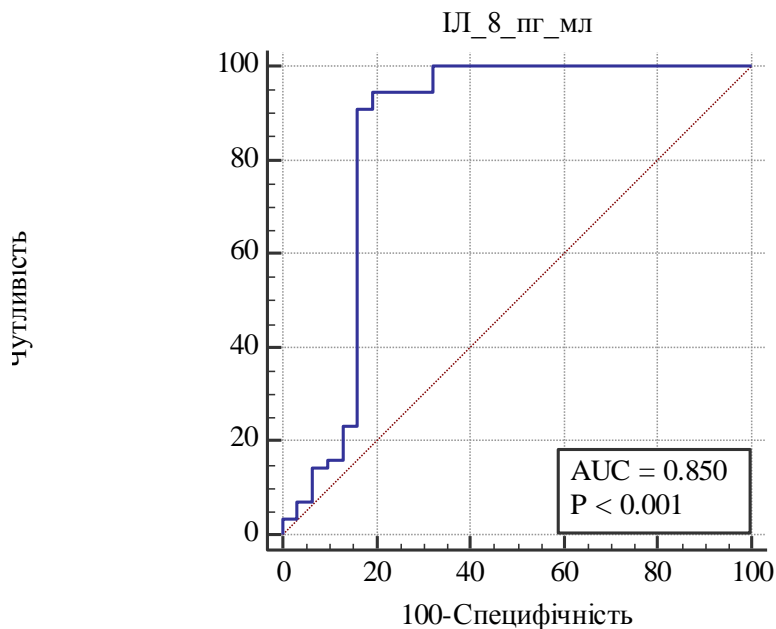


Рис.4.17 Крива ROC-аналізу для ІЛ-8 у пацієнтів з ВЧІ різного походження.

Під час побудови ROC-моделі отримано характеристичну криву, яка не пересікала контрольну діагональ та забезпечувала площу під кривою  $AUC=0,85$  (дуже гарна якість моделі), при рівні статистичної достовірності  $p<0,0001$  (Додаток А, рис. А1).

Отже, для всіх ВЧІ діагностичне та прогностичне значення ІЛ-8 визначення сироватки крові є його рівень  $\leq 51,52$  пг / мл з чутливістю 94,6% (95% ДІ 85,1 – 98,9), специфічністю 80,6% (95% ДІ 62,5 - 92,5) (рис.3.18).

Усі чотири кроки ROC-аналізу було виконано для більш детального вивчення зв'язку між характером ВЧІ та рівнем ІЛ-10.

Першим кроком було визначення взаємозв'язку між рівнем ІЛ-10 та наявністю післяопераційного абсцесу (1 група). Результат аналізу показників  $IL-10 > 6,54$  пг / мл передбачає розвиток абсцесу з чутливістю 86,1% (95% ДІ 75,9 – 93,1), специфічністю 80,6% (95% ДІ 62,5 - 92,5). Під час побудови ROC-моделі отримано характеристичну криву, яка не пересікала контрольну діагональ та забезпечувала площу під кривою  $AUC=0,92$  (відмінна якість моделі), при рівні статистичної достовірності  $p<0,0001$  (рис. 4.18).

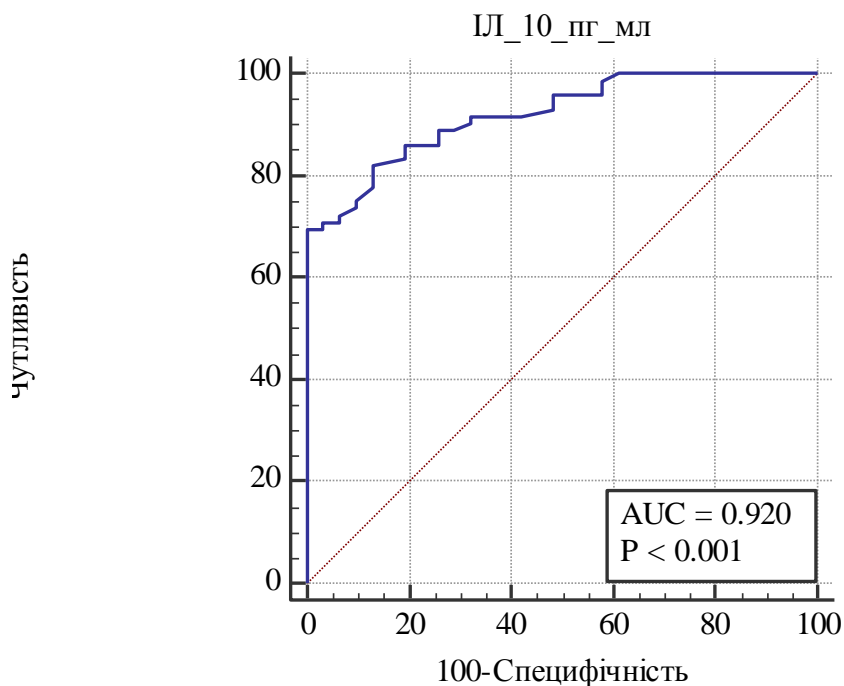


Рис.4.18 Крива ROC-аналізу для ІЛ-10 у пацієнтів з післяопераційними абсцесами черевної порожнини.

Другим кроком аналізу було визначення взаємозв'язку між рівнем ІЛ-10 та наявністю первинного абсцесу внутрішньочеревної порожнини (2 група). Результати аналізу показників ІЛ-10  $> 6,06$  пг / мл передбачає розвиток абсцесу з чутливістю 83,3% (95% ДІ 67,2 – 93,6), специфічністю 70,9% (95% ДІ 52,0 - 85,8). Під час побудови ROC-моделі отримано характеристичну криву, яка не пересікала контрольну діагональ та забезпечувала площу під кривою  $AUC=0,87$  (дуже гарна якість моделі), при рівні статистичної достовірності  $p<0,0001$  (рис. 4.19).

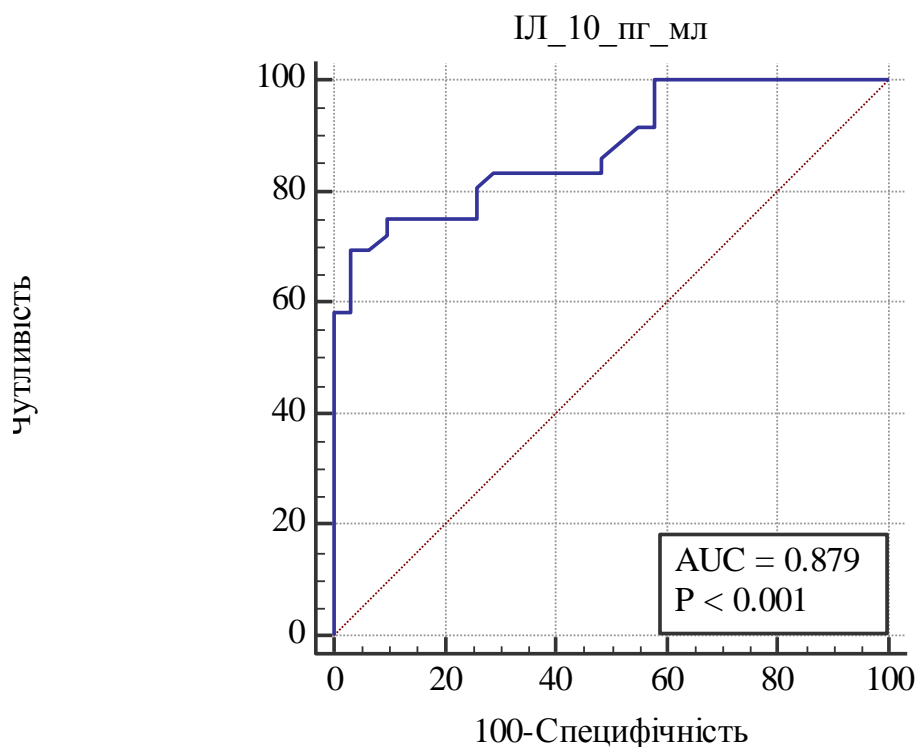


Рис.4.19 Крива ROC-аналізу для ІЛ-10 у пацієнтів з первинними абсцесами черевної порожнини.

Третім кроком аналізу було визначення взаємозв'язку між рівнем ІЛ-10 та наявністю вторинного перитоніту на фоні ВЧІ (3 група). Результати аналізу показників ІЛ-10  $>7,02$  пг / мл передбачає розвиток перитоніту з чутливістю 90,0% (95% ДІ 79,5 – 96,2), специфічністю 87,1% (95% ДІ 70,2 - 96,4).

Під час побудови ROC-моделі отримано характеристичну криву, яка не пересікала контрольну діагональ та забезпечувала площу під кривою  $AUC=0,94$  (відмінна якість моделі), при рівні статистичної достовірності  $p<0,0001$  (рис. 4.20).

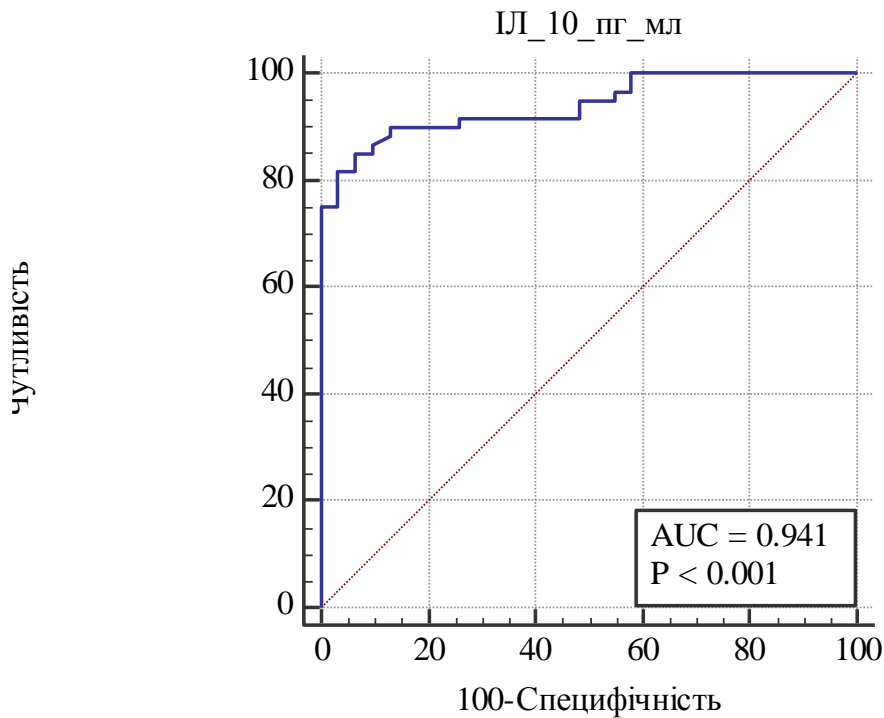


Рис.4.20 Крива ROC-аналізу для ІЛ-10 у пацієнтів з вторинними перитонітами внаслідок ВЧІ.

Остаточним, четвертим кроком аналізу, було визначення взаємозв'язку ІЛ-10 сироватки крові з ВЧІ різного походження (рис.4.21).

Під час побудови ROC-моделі отримано характеристичну криву, яка не пересікала контрольну діагональ та забезпечувала площу під кривою  $AUC=0,95$  (відмінна якість моделі), при рівні статистичної достовірності  $p<0,0001$  (Додаток А, рис.А 2).

Отже, для всіх ВЧІ діагностичне та прогностичне значення ІЛ-8 визначення сироватки крові є його рівень  $>7,5$  пг / мл з чутливістю 92,86% (95% ДІ 82,7 – 98,0), специфічністю 80,6% (95% ДІ 62,5 - 92,5). Визначено інтервали показників ІЛ-8 та ІЛ-10 сироватки крові для ВЧІ різного походження з високою чутливістю та специфічністю  $>50\%$  (табл.4.9).

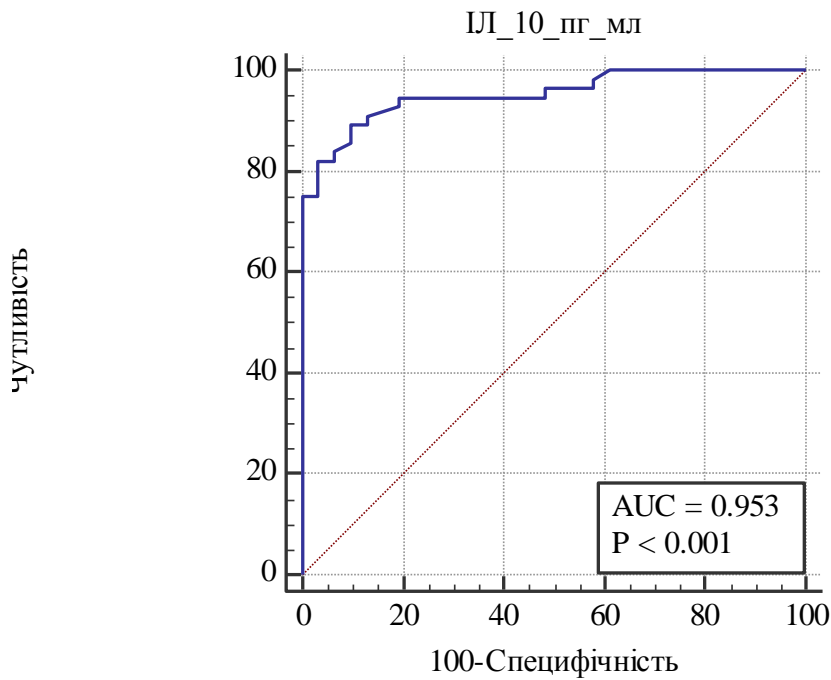


Рис.4.21 Крива ROC-аналізу для ІЛ-10 у пацієнтів з ВЧІ різного походження.

Таблиця 4.9

**Інтервальні значення ІЛ-8 та ІЛ-10 сироватки крові для пацієнтів з  
післяопераційними абсцесами та ВЧІ різного походження у  
періопераційний період**

Група	Концентрація, пк / мл	p	Чутливість	Специфічність
<b>ІЛ-8</b>				
1	49,71 – 64,4	<0.0001	100,0	58,0
2	48,88 – 52,9	<0.0001	100,0	83,8
3	59,84 – 48,65	<0.0001	100,0	83,8
Усі ВЧІ	48,65 - 51,52	<0.0001	100,0	66,3
<b>ІЛ-10</b>				
1	4,87 - 6,78	<0.0001	95,8	51,6
2	4,87 – 6,18	<0.0001	86,1	51,4
3	4,87 – 8,26	<0.0001	95,0	93,5
Усі ВЧІ	4,87 – 8,22	<0.0001	96,4	51,6

Таким чином, ІЛ-8 володіє більшою чутливістю, ніж ІЛ-10 в умовах бактеріального запалення червної порожнини. Рівні ІЛ-8 менше за 64,4 пг / мл можуть вказувати на початок розвитку післяопераційного абсцесу поряд з рівнем ІЛ-10 понад 4,87 пг/мл.

Вивчаючи взаємозв'язки концентрацій ІЛ-8 та ІЛ-10 у пацієнтів з післяопераційними абсцесами та ВЧІ іншого походження, проведено непараметричний кореляційний аналіз Spearman ( $r$ ) між показниками клінічного аналізу крові та досліджуваними цитокінами. В групах спостереження визначено різні взаємозв'язки між показниками клінічного аналізу крові, що свідчить про різні функціональні стани імунної відповіді при ВЧІ різного походження як в доопераційний період, так й після.

Так, для пацієнтів з післяопераційними абсцесами характерним було наявність позитивного кореляційного зв'язку між протизапальним ІЛ-10 та відносним значенням сегментоядерних нейтрофілів ( $r=0,63$ ,  $p<0,05$ ) та негативного його зв'язку з відносним показником лімфоцитів ( $r= -0,52$ ,  $p<0,05$ ). Після хірургічного втручання не відбувалося жодного кореляційного зв'язку. Це свідчить про виснаження імунологічної реактивності або на автономію продукції цитокінів в умовах тривалої системи «запалення-антизапалення».

Для пацієнтів з первинними абсцесами черевної порожнини до хірургічного втручання не отримано кореляційних взаємовідношень між цитокінами та показниками клінічного аналізу крові, але в післяопераційний період виникає позитивний зв'язок між прозапальним та протизапальним інтерлейкінами ( $r=0,59$ ,  $p<0,05$ ), негативний зв'язок між ІЛ-10 та відносним показником лімфоцитів ( $r= -0,66$ ,  $p<0,05$ ), що вказує на якісно інші умови функціонування регуляторних механізмів при відсутності нозокоміальної флори та свідчить про наявність достатньої імунологічної відповіді макроорганізму на інфекцію та хірургічну травму.

Відмінна від попередніх картина взаємовідношень виявляється у пацієнтів з вторинними перитонітами внаслідок ВЧІ. До хірургічного

втручання в умовах гострого запалення є позитивний кореляційний взаємозв'язок між продукцією ІЛ-8 та ІЛ-10 ( $r=0,54$ ,  $p<0,05$ ), ІЛ-10 має позитивну кореляцію з відносним показником еозинофілів ( $r=0,69$ ,  $p<0,05$ ) та негативну з відносним показником паличкоядерних нейтрофілів ( $r=-0,67$ ,  $p<0,05$ ). У післяопераційний період у пацієнтів з вторинними перитонітами з'являється позитивний кореляційний зв'язок ІЛ-8 з відносним показником сегментоядерних нейтрофілів ( $r=0,57$ ,  $p<0,05$ ) та ІЛ-10 з відносним показником паличкоядерних нейтрофілів ( $r=0,51$ ,  $p<0,05$ ), що свідчить на користь напруженої, але адекватної інтеграції «запалення-антизапалення».

Зважаючи на той факт, що серед пацієнтів з післяопераційними та первинними абсцесами спостерігався цукровий діабет 2 типу ( $n=12$ ), нами проведено порівняльну характеристику ІЛ-8 та І-10 сироватки крові у пацієнтів з діабетом та без (табл.4.10).

Таблиця 4.10

**Порівняльна характеристика рівня ІЛ-8 та ІЛ-10 сироватки крові у пацієнтів з абсцесами черевної порожнини залежно від наявності цукрового діабету 1 або 2 типу у периопераційний період, Ме (min; max)**

Часові інтервали периопераційного періоду	Пацієнти з цукровим діабетом $n=12$	Пацієнти без цукрового діабету $n=12$	$p$
1	2	3	4
ІЛ-8, пг / м			
день до хірургічного втручання	27,11 (18,09; 48,42)	38,44 (20,11; 59,55)	0,1955
2–3 день після хірургічного втручання	23,99 (17,31; 40,7)	38,39 (16,99; 64,4)	0,0683
5-7 день після хірургічного втручання	20,08 (12,13; 30,81)	43 (19,78; 56,5)	<b>0,0358</b>

Продовження табл.4.10

1	2	3	4
ІЛ-10, пг / м			
день до хірургічного втручання	12,08 (7,62; 18,16)	17,86 (9,06; 28,1)	0,0683
2–3 день після хірургічного втручання	7,26 (4,87; 14,93)	12,89 (6,06; 22,91)	<b>0,0449</b>
5-7 день після хірургічного втручання	7,5 (4,39; 15,17)	12,68 (4,03; 21,03)	<b>0,0349</b>

Рівень ІЛ-8 і ІЛ-10 значно нижчі у пацієнтів з цукровим діабетом: прозапальний ІЛ-8 знижується на 5-7 добу, а протизапальний ІЛ-10 зменшується на 2-3 добу післяопераційного періоду в сироватці крові і зберігається таким до 5-7 доби. Рівень ІЛ-8 у сироватці крові збільшувався у хворих з післяопераційними внутрішньочеревними абсцесами без цукрового діабету до 5-го дня післяопераційного періоду. Рівень протизапального ІЛ-10 був значно вищим у пацієнтів без цукрового діабету. Отримані нами дані щодо зниження сироваткового ІЛ-8 у періопераційний період відповідають останнім даним інших дослідників Zhengwen Xiao et al. [108] і Жоао Фернандо Гонсалвес Феррейра та ін. [109], які довели, що найбільша концентрація ІЛ-8 міститься у вогнищі запалення порівняно з сироваткою крові.

Ми показали, що рівні ІЛ-8 в сироватці статистично достовірно не відрізнялися у осіб з різним походженням ВЧІ. З іншого боку, найнижча концентрація сироваткового ІЛ-8 була у пацієнтів з післяопераційними абсцесами з значною чутливістю і специфічністю.

Ми припускаємо, що внутрішньолікарняні інфекції проявляють зовсім іншу запальну реакцію, ніж позалікарняні інфекції, хоча імунологічну реактивність слід розглядати як суто індивідуальний процес кожного окремого пацієнта [117]. Це підтверджено одним багатоцентровим

дослідженням «WISS Study», яке проведено упродовж 2014-2015 років у 4553 пацієнтів з 132 лікарень по всьому світі [118].

Відповідно до результатів Barnett et al., внутрішньолікарняні інфекції є більш важкими, потребують більш тривалої госпіталізації та показують більш високу смертність у пацієнтів групи ризику та корелюють з високим показником сироваткового ІЛ-8. Але дослідники вимірювали його тільки при виборі захворювання (запалення, хірургічна травма); вони не постійно контролювалися в різні часові точки, тому, пікові рівні цих цитокінів були незрозумілими [119].

#### Висновки до розділу 4:

1. Концентрація прозапального ІЛ-8 в сироватці крові у пацієнтів з післяопераційними абсцесами в периопераційний період достовірно нижча за здорових (KW,  $p=0,0285$ ) та не відрізняється від ВЧІ іншого походження (KW,  $p=0,2381$ ).
2. Концентрація протизапального ІЛ-10 в сироватці крові у пацієнтів з післяопераційними абсцесами в периопераційний період достовірно вища за здорових (KW,  $p=0,0001$ ) та набуває значень здорових осіб на 5-7 день після хірургічного втручання лише у 30,0% пацієнтів та не відрізняється від концентрації при ВЧІ іншого походження (KW,  $p=0,7838$ ).
3. У 70,8% пацієнтів з післяопераційними абсцесами частіше зменшується траєкторія концентрації прозапального ІЛ-8 на 5-7 добу післяопераційного періоду ( $p=0,0215$ ).
4. Достовірне зменшення концентрацій ІЛ-8 на 2-3 добу у периопераційний період відбувається у 75% пацієнтів, яким виконується лапаротомний доступ ( $p=0,0364$ ), а на 5-7 добу у 73,0% пацієнтів, яким проводяться міні-інвазивні втручання ( $p=0,0094$ ), що пов'язано з тривалим запаленням та збільшенням продукції ІЛ-8 у вогнищі запалення та ймовірною меншою хірургічною травматизацією.

5. Діагностично-прогностичними показниками формування післяопераційних абсцесів з високим показником чутливості (100%) та специфічності (58,0%) є рівні ІЛ-8 у сироватці крові 49,71 – 64,4 пг / мл ( $p < 0.0001$ ). Для ІЛ-10 - 4,87 - 6,78 пг / мл ( $p < 0.0001$ ), чутливість 95,8%, специфічність 51,6%.
6. У групах спостереження визначено різні взаємозв'язки між показниками клінічного аналізу крові, що свідчить про різні функціональні стани імунної відповіді при ВЧІ різного походження як в доопераційний період, так й післяопераційний.
7. У пацієнтів з післяопераційними абсцесами відбувається виснаження імунологічної реактивності або/та існує автономія продукції цитокінів в умовах тривалого запалення, оскільки є позитивний кореляційний зв'язок між ІЛ-10 сироватки крові та відносним показником сегментоядерних нейтрофілів ( $r = 0,63$ ,  $p < 0,05$ ) та негативний кореляційний зв'язок ІЛ-10 з відносним показником лімфоцитів ( $r = -0,52$ ,  $p < 0,05$ ). Після хірургічного втручання не відбувалося жодного кореляційного зв'язку. Не визначено взаємозв'язків між показниками клінічного аналізу крові та ІЛ-8.
8. У пацієнтів з первинними абсцесами черевної порожнини до хірургічного втручання не отримано кореляційних взаємовідношень між цитокінами та показниками клінічного аналізу крові, а в післяопераційний період виникає позитивний кореляційний зв'язок між ІЛ-8 та ІЛ-10 ( $r = 0,59$ ,  $p < 0,05$ ), негативний кореляційний зв'язок ІЛ -10 з відносним показником лімфоцитів ( $r = -0,66$ ,  $p < 0,05$ ), що вказує на якісно інші умови функціонування регуляторних механізмів при відсутності нозокоміальної флори та свідчить про наявність достатньої імунологічної відповіді макроорганізму.
9. У пацієнтів з вторинними перитонітами до хірургічного втручання визначено позитивний кореляційний взаємозв'язок між продукцією ІЛ-8 та ІЛ-10 ( $r = 0,54$ ,  $p < 0,05$ ), ІЛ-10 має позитивний кореляційний зв'язок з відносним показником еозинофілів ( $r = 0,69$ ,  $p < 0,05$ ) та негативний з відносним показником паличкоядерних нейтрофілів ( $r = -0,67$ ,  $p < 0,05$ ). У післяопераційний період у пацієнтів з вторинними перитонітами набуває

позитивний кореляційний зв'язок ІЛ-8 з відносним показником сегментоядерних нейтрофілів ( $r=0,57$ ,  $p<0,05$ ) та ІЛ-10 з відносним показником паличкоядерних нейтрофілів ( $r=0,51$ ,  $p<0,05$ ), що свідчить на користь напруженої, але адекватної інтеграції «запалення-антизапалення».

10. У пацієнтів з післяопераційними абсцесами черевної порожнини та цукровим діабетом відбувається загальне зменшення про- та протизапальних цитокінів: ІЛ-8 та ІЛ-10, що є перспективами подальших поглиблених досліджень.

Список опублікованих праць до розділу 4:

1. Boyko V.V., Riga A.S. Type 2 diabetes mellitus – il-8 and il-10 profile in patients with intraabdominal postoperative abscesses. *Wiadomości Lekarskie*. 2020; 73(2):220-223
2. Riga A., Boyko V., Grigorov Y. Serum Interleukin-8 in Patients with Different Origin of Intra-abdominal Infections in Perioperative Period. *Med.Sci*. 2019; 7, 94 doi:10.3390/medsci7090094
3. Riga A.S, Boyko V.V. Intra-abdominal Infections: Serum Interleukin-10 in Perioperative Period. *Klinichna khirurgiia*. 2019; 86(2): 28-32
4. Деклараційний патент на корисну модель: 137476, u 201903207, МПК А61В 17/00 G01N 33/50 (2006.01). Спосіб ранньої діагностики післяопераційних абсцесів внутрішньочеревної порожнини. Бойко В.В., Ріга А.С., Лихман В.Н., виданий 25.10.2019, Бюл. № 20

## РОЗДІЛ 5

ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЗУЛЬТАТІВ БАКТЕРІОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ АБСЦЕСІВ ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ ТА ЕМПІРИЧНОЇ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ

З метою визначення вірогідних збудників післяопераційних абсцесів черевної порожнини проведено аналіз бактеріологічного дослідження вмісту абсцесів та перитонеальної рідини у пацієнтів груп спостереження (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

**Виявлені бактеріальні ізоляти вмісту абсцесів та рідини черевної порожнини, n (%)**

Збудник	Фарбування за Грамом	1 група n=15	2 група n=6	3 група n=20	Усього n=41
<i>Escherihia Coli</i>	Негативне	4 (26,6)	2 (33,3)	13 (65,0)	19 (46,3)
<i>Enterobacter (Klebsiella) aerogenes</i>	Негативне	3 (20,0)	1 (16,6)		4 (9,7)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Негативне	1 (6,6)	-	3 (15,0)	4 (9,7)
<i>Enterobacter spp</i>	Негативне	3 (20,0)	-		3 (7,3)
<i>Edwardsiella tarda</i>	Негативне	1 (6,6)	-		1 (2,4)
<i>Klebsiella spp</i>	Негативне	1 (6,6)	-		1 (2,4)
<i>Staphilococcus epidermidis</i>	Позитивне	1 (6,6)	-	3 (15,0)	4 (9,7)
<i>Enterococcus fecalis</i>	Позитивне	1 (6,6)	-	7 (35,0)	8 (19,5)
<i>Staphilococcus aureus</i>	Позитивне	-	-	8 (40,0)	8 (19,5)
З них сполучення		1 (6,6)	-	13 (65,0)	14 (34,1)
Роста флори не було		1 (6,6)	3 (50,0)	5 (25,0)	9 (21,9)

Найчастішими збудниками післяопераційних абсцесів у пацієнтів 1 групи була грам-негативна флора, яка представлена шістьма видами - 13 (86,6%),  $p=0,0004$ .

На відміну від пацієнтів 1 групи, вторинні перитоніти у пацієнтів 3 групи були викликані здебільшого сполученням флори – 13 (65,0%), куди входили грам-позитивні представники у 100%.

Найчастішим збудником ВЧІ різного походження була *Escherihia Coli*. На другому місці *Enterococcus faecalis* та *Staphilococcus aureus*. У третини пацієнтів -14 (34,1%) флора була поєднаною, а у кожного п'ятого пацієнта - 9 (21,9%) не вдалося виявити збудника.

Представник грамнегативної флори, який є частим збудником нозокоміальних інфекцій та має високу стійкість до антибіотиків, *Pseudomonas aeruginosa*, реєструвався у 4 (9,7%) пацієнтів. Але в сучасних умовах неможливо виявити стійкий до метициліну стафілокок; штами, що продукують розширений спектр бета-лактамази; ентеробактерії, що продукують карбапенемази та ентерококи, стійкі до ванкоміцину. Саме ця мікрофлора є резистентною до антибактеріальної терапії, та не лише збільшують вартість лікування та подовжують перебування пацієнта в стаціонарі, а й приводять до летальних випадків.

Варто зазначити, що кандидози також є частою причиною внутрішньолікарняних інфекцій та частою причиною інвазивних кандидозів внаслідок хірургічного втручання на черевній порожнині. Зареєстровано найбільш частою етіологією внутрішньочеревних інфекцій *Candida albicans* та *Candida glabrata*. Незважаючи на те, що за останні роки зростає частота виявлення *Candida non-albicans* (*C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. pseudotropicalis*, *C. kefyr*, *C. parapsilosis*), в сучасних умовах в Україні їх виявлення обмежено (Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Schuster MG, Vazquez JA, Walsh TJ, Zaoutis TE, Sobel JD Clin Infect Dis. 2016;62(4):e1. Epub 2015 Dec 16.).

Кожна країна створює власні рекомендації для контролю мультирезистентного бактерій та призначення антибактеріальної терапії. (*Multidrug-resistant bacteria in hospitals M Guidelines 11.2.2017 Jaana Vuopio ; <http://guidelines.moz.gov.ua/documents>*)

За даними відомого британського керівництва, на сьогодні дані про ефективність і безпеку специфічних антимікробних препаратів обмежені, особливо щодо лікування внутрішньочеревних інфекцій [42].

Усім пацієнтам було призначено антибактеріальну терапію емпірично, яка націлена була на ймовірний збудник, а її тривалість залежала від клінічної позитивної динаміки. Проаналізовано частоту використання антибіотиків у 53 пацієнтів з ВЧІ різного походження (табл.5.2).

Таблиця 5.2

**Частота використання антимікробних засобів у пацієнтів з ВЧІ  
різного походження**

Антимікробний засіб	n (%)
1	2
Метронідазол	32 (60,3)
Орнідазол	4 (7,5)
Амікацин	6 (11,3)
Цефуроксим	1 (1,8)
Цефтріаксон	12 (22,6)
Цефоперазон	8 (15,0)
Цефтазидим	1 (1,8)
Цефепім	3 (5,6)
Цефтріаксон+сульбактам	1 (1,8)
Цефаперазон+сульбактам	1 (1,8)
Амоксицилін+клавулонова кислота	1 (1,8)

Продовження табл.5.2

1	2
Левофлоксацин	12 (22,6)
Ципрофлоксацин	26 (49,0)
Моксифлоксацин	1 (1,8)
Флуконазол	2 (3,7)

Примітка. В таблиці наведено лікарські засоби за діючою речовиною без торгової марки виробника або аналогів засобу.

Отже, найчастіше призначалися антибіотики фторхінолонового ряду 39 (73,5%), за ними – метронідазол 32 (60,3%) та цефалоспорины 27 (50,9%). Серед цефалоспоринові II покоління призначено 1 (3,75), III покоління – 21 (77,7%,  $p=0,0001$ ), IV покоління – 3 (11,1%), захищених сульбактамом – 2 (7,4%). Лише пацієнти 1 групи отримали препарат з дією на анаеробні бактерії з групи імідазолів, що було спрямоване на анаеробну інфекцію.

Порівняння частоти монотерапії, бітерапії та комбінованої терапії по групах спостережень не виявило відмінностей (рис.5.1).

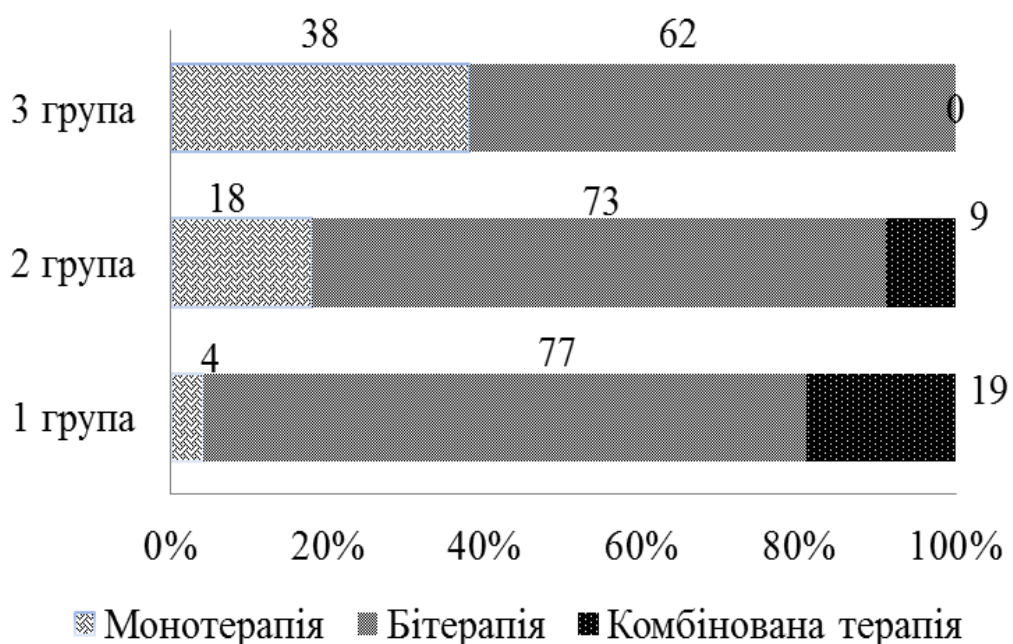


Рис.5.1 Режими емпіричної антибактеріальної терапії у пацієнтів груп спостереження.

Найчастішим режимом антибактеріальної терапії у пацієнтів з післяопераційними абсцесами була бітерапія у комбінації антибіотика цефалоспоринового або фторхінолонового ряду з метронідазолом.

Проаналізовано, що визначення антибактеріальних засобів у пацієнтів, які в подальшому потребували релапаротомії, відбувалося не пізніше 24 годин від початку клінічної маніфестації захворювання.

Загальна тривалість призначеної антибактеріальної терапії мала статистично достовірну різницю, та залежала від ймовірного збудника. Так, у пацієнтів 2 групи тривалість антибактеріальної терапії складала 5 (min - 2; max - 7) днів, у пацієнтів 1 та 3 групи - 9 (min - 4; max - 12) днів (MW test:  $p=0,0067$ ).

Порівняння тривалості антибактеріальної терапії у пацієнтів з післяопераційними абсцесами в залежності від вибраної хірургічної тактики – лапаротомного доступу чи транскутанного пункційного дренивання ствердило, що при останньому тривалість антибактеріальної терапії скорочується на 2 дні. При лапаротомному доступі - 8 (min - 2; max - 12) днів, при застосуванні міні-інвазивних технологій - 6 (min - 3; max - 9) днів (MW test:  $p=0,0485$ ).

Висновки до розділу 5:

1. У медичному закладі, де проводилося дослідження найчастішими збудниками післяопераційних абсцесів (86,6%) була грам-негативна флора, яка представлена шістьма видами *Escherihia Coli*, *Enterobacter (Klebsiella) aerogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp*, *Edwardsiella tarda*, *Klebsiella spp*
2. Збудниками вторинних перитонітів внаслідок ВЧІ були лише грам-позитивні бактерії, а у 65,0% - їх комбінація.
3. Найчастішим збудником ВЧІ різного походження була *Escherihia Coli*. На другому місці *Enterococcus faecalis* та *Staphilococcus aureus*. У третини

пацієнтів -14 (34,1%) флора була поєднаною, а у кожного п'ятого пацієнта - 9 (21,9%) не вдалося виявити збудника.

4. У 9,7% пацієнтів визначено грамнегативну резистентну флору.
5. У пацієнтів дорослого віку з ВЧІ тривалість антибактеріальної терапії в умовах хірургічного стаціонару склала у середньому 5 днів, у пацієнтів з післяопераційними абсцесами – 9 днів.
6. Найчастішим режимом антибактеріальної терапії у пацієнтів з післяопераційними абсцесами була бітерапія у комбінації антибіотика цефалоспоринового або фторхінолонового ряду з метронідазолом.
7. Міні-інвазивні технології хірургічного лікування післяопераційних абсцесів черевної порожнини скорочують призначення антибактеріальної терапії на дві доби, що підвищує якість життя пацієнта та зменшує вартість лікування.
8. Лікування післяопераційних абсцесів черевної порожнини передбачає адекватний контроль за джерелами (аспірація та дренивання абсцесу) та раннє призначення антибактеріальної терапії з урахуванням можливої нозокоміальної флори, що вимагає проведення інфекційного контролю з визначенням антибіотикорезистентної мікрофлори.

Список публікацій до розділу 5:

1. Бойко В.В., Ріга А.С., Григоров Ю.Б. Аналіз перебігу та сучасна емпірична антибактеріальна терапія ускладнених інтраабдомінальних інфекцій в залежності від застосування рутинної хірургічної тактики або міні-інвазивних втручань. Харківська хірургічна школа. 2018; 3 (90): 37-40
2. Бойко В.В., Ріга А.С. Емпірична антибактеріальна терапія ускладнених внутрішньочеревних інфекцій. Український журнал медицини, біології та спорту. 2017; 4 (6): 54-58
3. Бойко В.В., Ріга А.С. Емпірична антибактеріальна терапія ускладнених внутрішньочеревних інфекцій. Український журнал медицини, біології та спорту. 2017; 4 (6): 54-58

4. Ріга А.С., Бойко В.В. Різні підходи до застосування антибактеріальної терапії при внутрішньочеревних інфекціях в Україні. СІМЕС: матеріали міжнародної науково-практичної конференції. Чернівці, 5 грудня 2017. С. 59-61
5. Ріга А.С. Особливості мікробного пейзажу черевної порожнини у хворих на перитоніт. «Медична наука в практику охорони здоров'я»: матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених. м.Полтава, 17 листопада 2017. С.53

## РОЗДІЛ 6

## ІННОВАЦІЙНІ ЕЛЕМЕНТИ ХІРУРГІЧНОЇ ТАКТИКИ ЛІКУВАННЯ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ АБСЦЕСІВ ЗА ДОПОМОГОЮ МІНІ-ІНВАЗИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

Хірургічні втручання на органах черевної порожнини викликають післяопераційні ускладнення такі, як післяопераційні абсцеси. З ціллю вибору тактики хірургічного лікування на доопераційному етапі проведено обстеження пацієнтів за розробленим алгоритмом (рис 6.1).

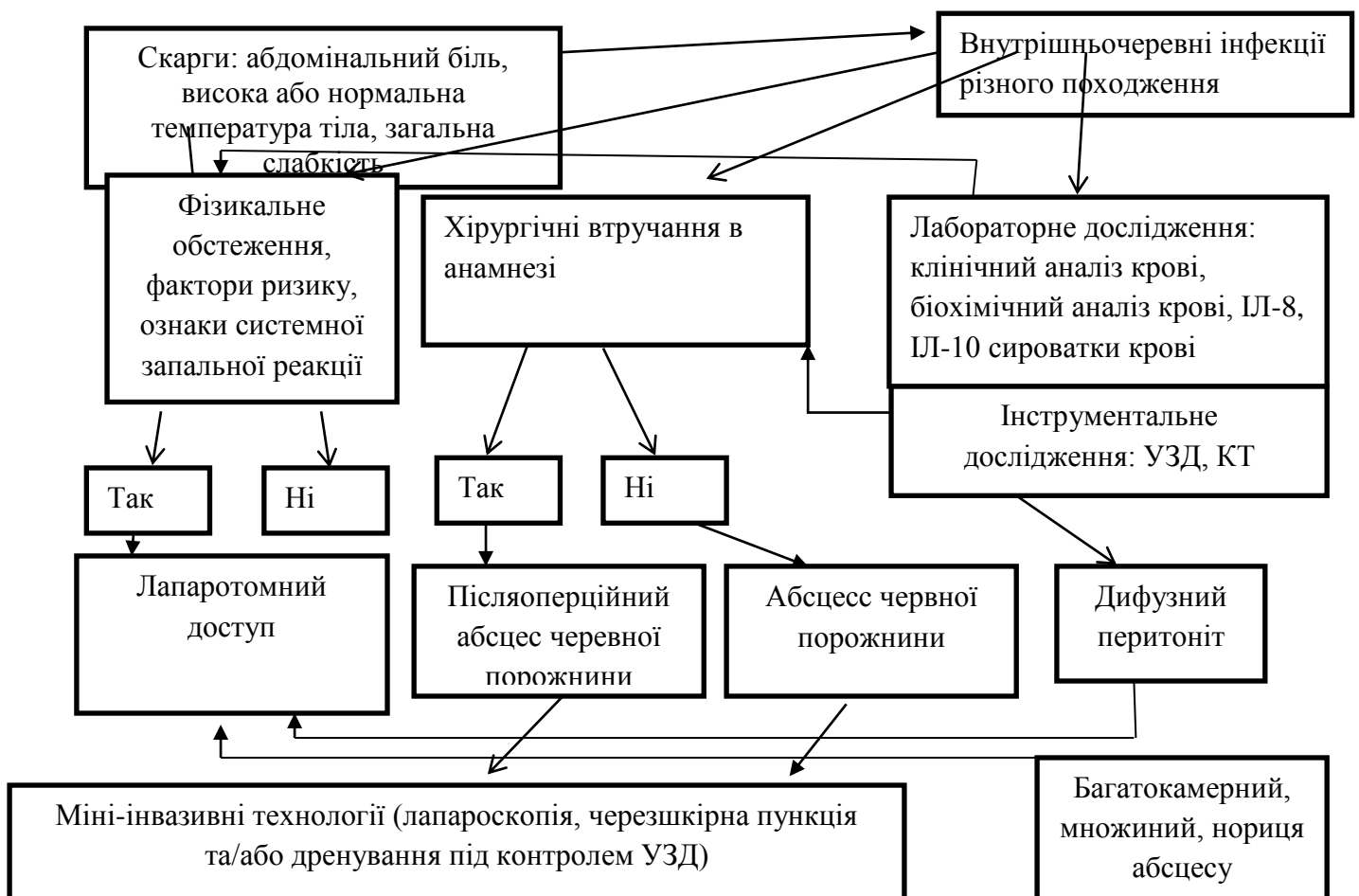


Рис.6.1 Схема алгоритму діагностики та вибору хірургічної тактики лікування післяопераційних абсцесів

Лапаротомний доступ виконували у разі:

- 1) вторинного дифузного перитоніту внаслідок внутрішньочеревних інфекцій; ознак системної запальної реакції у пацієнта;
- 2) локалізації абсцесу, де пункційний доступ є технічно неможливим;
- 3) наявності норицевого ходу внутрішньочеревного абсцесу.

Як вже було зазначено у Розділі 2 (рис.2.1) та Розділі 3 (табл.3.1), серед 62 пацієнтів лапаротомний доступ хірургічного лікування виконувався у 25 пацієнтів (6-х з післяопераційними абсцесами черевної порожнини, 4-х з первинними абсцесами черевної порожнини та 15-ти пацієнтів з вторинними перитонітами внаслідок ВЧІ). Міні-інвазивні втручання, а саме, транскутанну пункцію використовували у 37 пацієнтів: 29-ти з післяопераційними абсцесами черевної порожнини, 9-ти у пацієнтів з первинними абсцесами черевної порожнини, та лапароскопічне втручання у 5 пацієнтів з вторинним перитонітом на ґрунті ВЧІ.

Лапаротомний доступ лікування післяопераційних абсцесів виконували за класичними прийомами. Після застосування загальної анестезії та обробки операційного поля виконували розтин передньої черевної стінки (рис.6.2).



Рис.6.2 Виявлення місця гнійника під час операції за допомогою лапаротомного доступу.

Розкривали гнійник (рис.6.3) та проводили аспірацію його вмісту (рис.6.4).

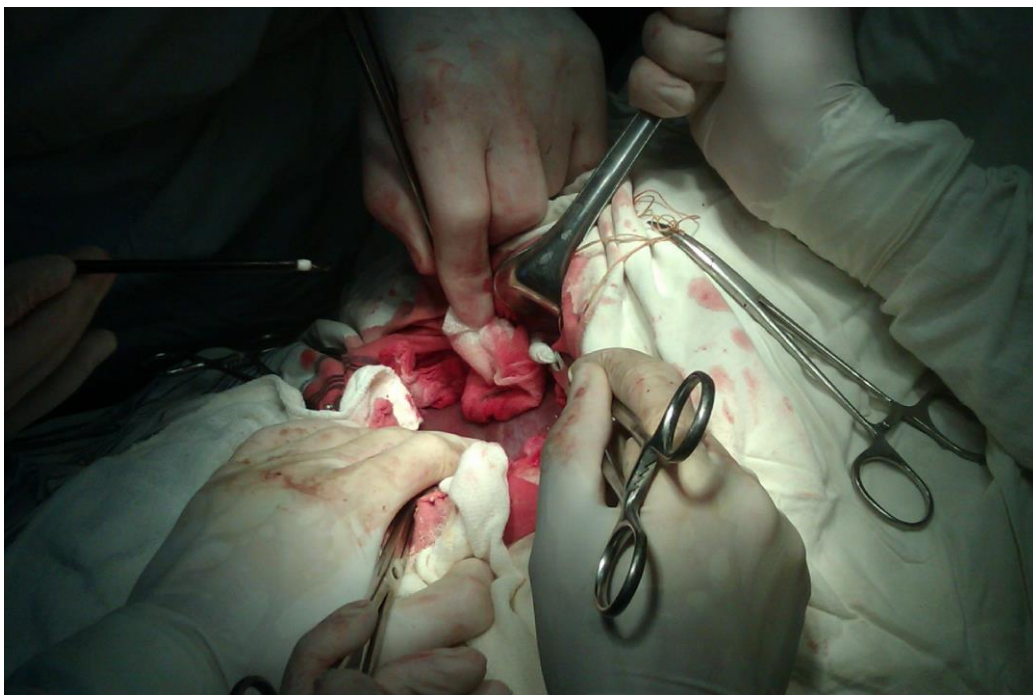


Рис.6.3 Розкриття гнійника під час операції за допомогою лапаротомного доступу



Рис 6.4. Аспірація гною з порожнини абсцесу під час операції за допомогою лапаротомного доступу

Після аспірації вмісту гнійника та обробки порожнини водними розчинами антисептиків, встановлювали дренажну систему.

Подальші етапи лікування внутрішньочеревного абсцесу після рутинної операції включали:

- аспірацію вмісту гнійника в післяопераційному періоді через встановлені дренажі,
- діагностичний контроль резольції гнійника,
- ефективну антимікробну та дезінтоксикаційну терапію.

Загальними принципами лікування хворих після лапаротомного доступу були: 1) дренування порожнини абсцесу 2) інтенсивна інфузійна терапія з метою корекції водно-електролітного, білкового та енергетичного балансу 3) емпірична антибактеріальна терапія, в подальшому з урахуванням збудника.

До міні-інвазивних технологій лікування післяопераційних абсцесів якими ми користувалися були два методи – лапароскопічне та транскутанне пункційне дренування абсцесу (або без дренування) черевної порожнини під контролем УЗД.

При лапароскопічній тактиці лікування абсцесів проводилось під загальним знеболюванням, операційне поле обробляли водними антисептиками широкого спектру дії. Для максимального збільшення робочого поля верхньої частини живота проводили одномоментну декомпресію шлунка, а органів малого тазу – катетеризацію сечового міхура за Фолейем.

Анатомічно середня лінія черевної стінки позбавлена важливих судин і нервів. Пупок являє собою злиття фасціальних шарів і позбавлений підшкірного жиру, тому лапароскопічний вхід в черевну порожнину виконували закритим способом за допомогою візуального введення троакара 2см нижче пупка, перетинали шкіру, вводили троакар для встановлення відеокамери через міофасціальний шар, передчеревний жир і парієтальну очеревину. Під час операції кровоточивість судин коагулювали.

Порти для маніпуляторів встановлювали на 1-2 см нижче мечоподібного відростку, в правому або лівому підребер'ї по середньоаксиллярній лінії, в правій або лівій клубовій ділянці залежно від локалізації гнійника. Усі порти фіксували вузловими швами до шкіри. До канюлі порту підключали діоксид вуглецю (CO<sub>2</sub>) створення тиску з потоком 10-20 літрів за хвилину для підтримки тиску 10-15 мм ртутного стовчика з метою заповнення черевної порожнини для візуалізації внутрішньочеревних органів.

Як тільки пневмоперитонеум був встановленим, просували лапароскопічну відеокамеру в черевну порожнину до кінця оптичного порту. Оптичний лапароскоп вводили, створюючи колоподібні повороти ручкою до тих пір, коли з боку черевної порожнини лунав газ.

Візуалізація сальника (середньої лінії доступу) або темного простору на рані підтверджувало правильне розміщення пристрою в черевній порожнині. Проводили ревізію черевної порожнини для визначення місця абсцесу (абсцесів).

Після видалення абсцесу, стінку його руйнували, проводили евакуацію гною, місце абсцесу промивали водними розчинами антисептиків широкого спектру дії (рис.6.5).

До порожнини абсцесу вводили поліхлорвінілову дренажну трубку. Лапароскоп видаляли. Після закінчення процедури шви знімали або використовували для закриття фасціального дефекту. Операцію закінчували фіксацією дренажу до шкіри та встановленням активного аспіраційного приймача («гармошки»). У післяопераційний період контролювали вміст абсцесу, його розміри, вид та кількість виділень з дренажної трубки, оцінювали загальний клінічний стан хворих.



Рис.6.5 Лапароскопічне дронування піддіафрагмального післяопераційного абсцесу.

Під час застосування лапароскопічної тактики хірургічного лікування абсцесів черевної порожнини застосовували множинні порти. Місця множинного доступу вибирали для підтримки зручного робочого положення для хірурга, зручності розміщення інструментів навколо хірургічного фокусу в області живота, мінімізації обмеженого руху через зіткнення порту з тілом пацієнта (кісткові виступи, стегна) або операційний стіл.

Тяжких післяопераційних ускладнень після лапароскопічної хірургічної тактики не було.

Черезшкірну пункцію або дронування порожнини абсцесу проводили під контролем УЗД за допомогою спеціальних пункційних голок, розміром F8 - F12, вимогами до яких є те, що вони мають бути атравматичними та короткими (рис. 6.6).

Мета даного методу хірургічного лікування полягала у точному потраплянні голкою або дренажним стилет-катетером в порожнину абсцесу, з

подальшою аспірацією вмісту абсцесу та отриманням матеріалу для бактеріологічного дослідження із залишенням дренажної системи.

Після підготовки пацієнта до втручання, важливим етапом був вибір доступу. Під контролем УЗД використовували черезочеревний та черезорганний (черезпечінковий) доступ, виключаючи доступ через порожнину порожнистого органа (тонкого або товстого кишечника) та судин.



Рис.6.6 Голки для виконання черезшкірного пункційного дренивання абсцесів черевної порожнини (8F - 12 F)

При абсцесах печінки здебільшого виконували позаочеревний доступ через 7-10 міжреберні проміжки по пахвовим лініям залежно від анатомічного місця локації абсцесу (рис 6.7).

Під час виконання пункцій використовували апарати УЗД «Toshiba Arlio XG» (Японія) із конвексними та лінійними датчиками з різними частотними характеристиками 3,5-5МГц та бічним прорізом для виконання інвазивних втручань.

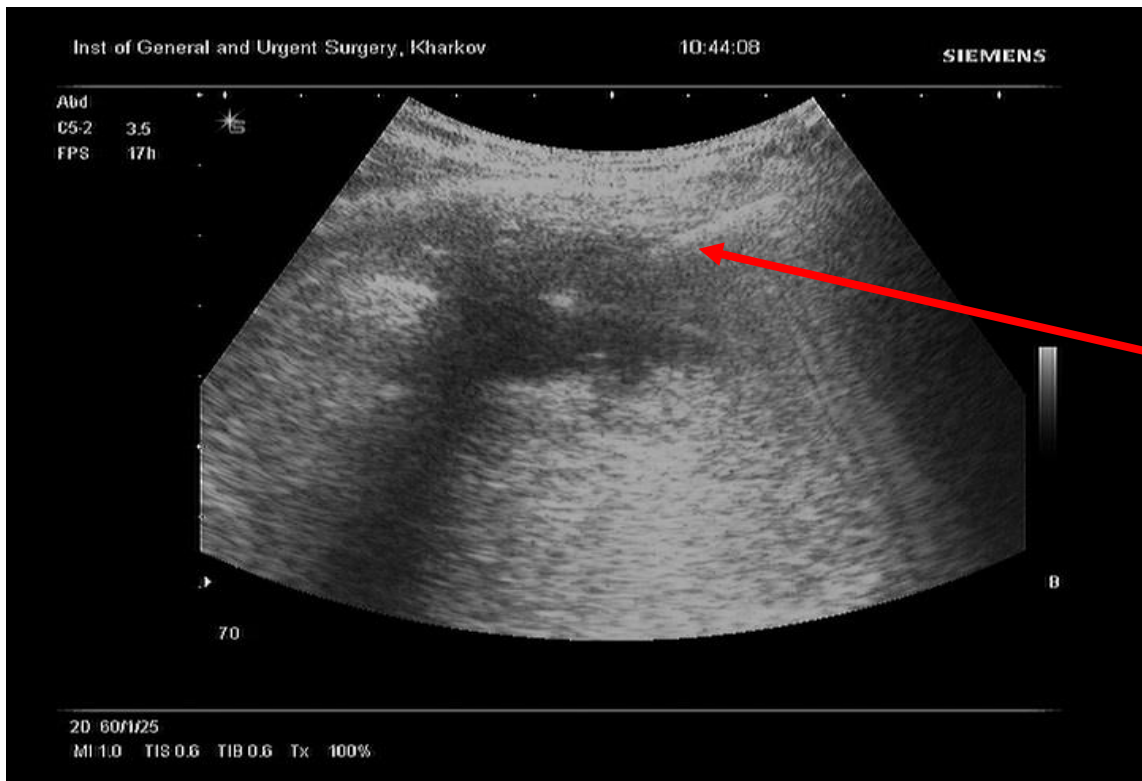


Рис. 6.7 Проникнення голки в порожнину післяопераційного абсцесу при виконанні черезшкірної та черезорганної (печінка) пункції.

Після обробки місця шкіри антисептиками, де проводилася пункція, здійснювалося місцеве інфільтраційне знеболення анестетиками (0,5% новокаїн або 0,25% лонгокаїн). Під візуальним контролем та контролем за допомогою УЗД вводилась пункційна голка з різним розміром F8 - F12 в порожнину абсцесу із заданою траєкторією та глибиною.

Вміст абсцесу евакуювався та порожнину абсцесу промивали водними розчинами антисептиків широко спектру дії (рис 6.8).

Після завершення маніпуляції, пункційну голку видаляли та накладали на місце асептичну пов'язку. Також встановлювали атравматичний катетер «Pigtail» для подальшого контролю обсягу гнійних виділень та зменшення розмірів гнійника. Наявність вигнутого кінчика катетера попереджує зміщення його в тканинах, а гладка поверхня, тонкі стінки, великі бічні отвори і спеціально підібраний тип пластичного матеріалу катетера дозволяє

проводити ефективне дренування на тривалий термін та уникати пошкодження тканин.

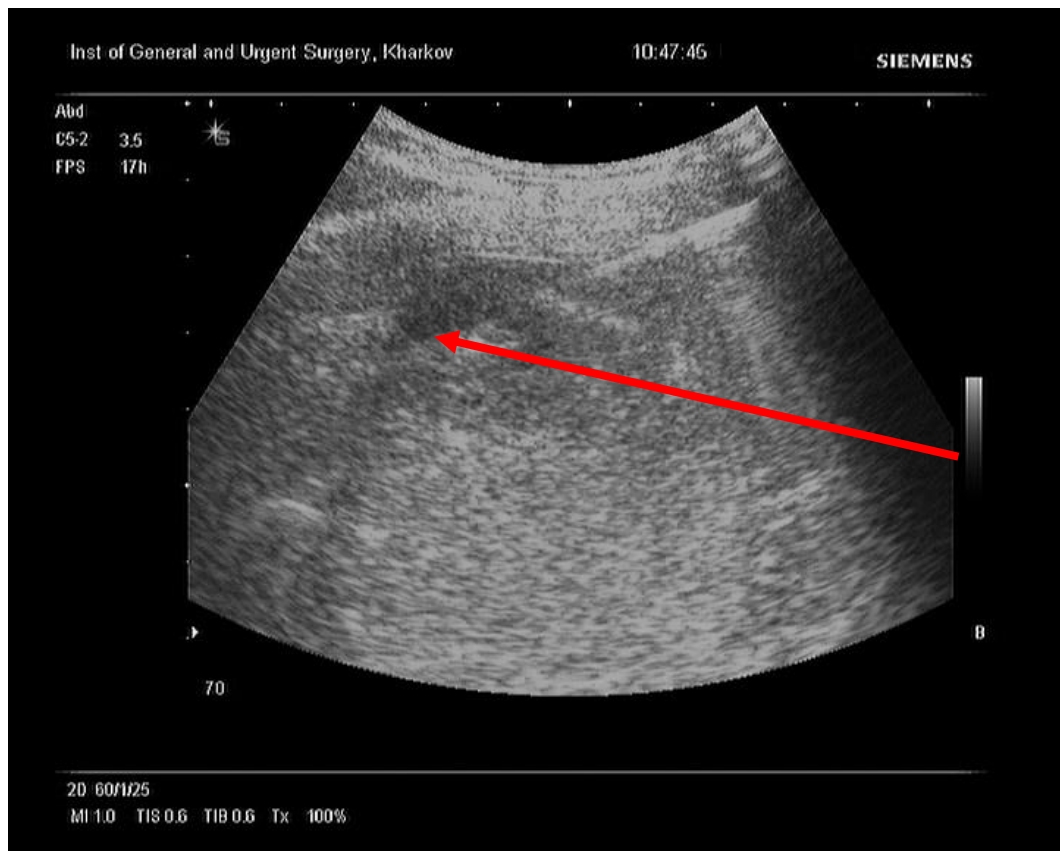


Рис. 6.8 Зменшення порожнини післяопераційного абсцесу при виконанні черезшкірної та черезорганної (печінка) пункції.

Катетерна система окрім голки містить також фіксуючий ремінець та комірець з метою запобігання зміщення з порожнини абсцесу. Після завершення маніпуляції катетер прикріпляли до шкіри (рис.6.9).

Черезшкірний дренаж видаляли залежно від:

- 1) стабільного субкомпенсованого стану пацієнта при нормалізації температури тіла та лабораторних ознак запалення;
- 2) зміни гнійних виділень на серозні та повного очищення порожнини абсцесу;
- 3) відсутності рідини в порожнині абсцесу за даними УЗД або КТ (рис.6.10);
- 4) відсутності реактивного випоту в черевній та плевральній порожнині.



Рис.6.9 Фіксація черезшкірної дренажної системи у пацієнта з післяопераційним абсцесом печінки



Рис. 6.10 Візуалізація черевної порожнини за допомогою КТ після застосування черезшкірного дренивання післяопераційного абсцесу печінки.

Контроль за дренаванням абсцесу за допомогою черезшкірного дренажу визначався повним евакуюванням вмісту його порожнини, оскільки неадекватний контроль за гнійним вогнищем під час первинної санації асоційований з підвищеною смертністю [150, 151].

Обмеженням до застосування транскутанного дренажу під контролем УЗД були: злякисні новоутворення печінки в стадії абсцедування, абсцеси із сформованими норицевими ходами, багатокамерні абсцеси, випадки коли хід траєкторії пункційної голки до абсцесу спричиняв перехресне забруднення іншої порожнини, зокрема плевральної, або коли за порожниною гнійника було неможливим здійснення адекватного УЗД контролю. В даних ситуаціях приймалося рішення для використання хірургічної тактики за допомогою лапаротомного доступу. Проте у більшості випадків черезшкірне дренавання було ефективним.

Пацієнти з післяопераційними абсцесами черевної порожнини мають ризик смертності, який зазвичай пов'язаний безпосередньо з етіологією абсцесу. Хворий з важким інфікованим панкреатитом і гострим респіраторним дистрес-синдромом, безперечно, має більш високу смертність, ніж пацієнт з невеликим абсцесом. А мультирезистентні організми, як джерело внутрішньочеревної інфекції, також збільшує захворюваність і, можливо, смертність [42].

Тому нами проведено порівняння показників анатомічних характеристик абсцесів, частоту дренавання та серйозних ускладнень залежно від групи спостереження (табл.) та від вибраної хірургічної тактики. З метою ідентифікації периопераційних факторів ризику у відповідності до техніки хірургічного втручання було ретельно проаналізовано анамнез та перебіг післяопераційних абсцесів та ВЧІ пацієнтів груп порівняння (табл.6.1).

Таблиця 6.1

**Частота периоперативних факторів ризику післяопераційних абсцесів залежно від вибраної хірургічної тактики, n, (%)**

Фактор ризику	I група n=37	II група n=25	p
Доопераційні			
Цукровий діабет	7 (18,9)	5 (20,0)	$p_{I,II}=0,8440$
Ожиріння	6 (16,2)	4 (16,0)	$p_{I,II}=1,0000$
Ішемічна хвороба серця	4 (10,8)	4 (16,0)	$p_{I,II}=0,4850$
Гіпертонічна хвороба	3 (8,1)	5 (20,0)	$p_{I,II}=0,1710$
Лихоманка > 38°C	9 (24,3)	6 (24,0)	$p_{I,II}=1,000$
Загальний стан			
-субкомпенсований	30 (81,0)	12 (48,0)	<b><math>p_{I,II}=0,0084</math></b>
-декомпенсований	7 (18,9)	13 (52,0)	
Хронічний холецистит/панкреатит	6 (16,2)	8 (32,0)	$p_{I,II}=0,1438$
Хірургічні втручання в анамнезі	19 (51,3)	15 (60,0)	$p_{I,II}=0,4877$
Тривалість скарг			
< 7 діб	3 (8,1)	11 (44,0)	<b><math>p_{I,II}=0,0015</math></b>
> 7 діб	34 (91,8)	14 (56,0)	
Післяопераційні			
Госпіталізація > 7 діб	28 (75,6)	22 (88,0)	$p_{I,II}=0,2122$
Плеврит	2 (5,4)	1 (4,0)	$p_{I,II}=0,8543$
Дренаж при виписці	3 (8,1)	2 (8,0)	$p_{I,II}=1,0000$
Серома рани	2 (5,4)	0±4,0	$p_{I,II}=0,8543$
Рекомендовано повторну операцію	2 (5,4)	1 (4,0)	$p_{I,II}=0,8543$

Серед факторів ризику отримано статистичну достовірність. Для пацієнтів, яким проводили міні-інвазивні втручання, характерним було тривалість скарг понад 7 діб та субкомпенсований загальний стан. Проаналізовано характеристику абсцесів та можливі ускладнення при застосуванні двох методів хірургічного лікування (табл.6.2). Навіть при діаметрі абсцесу понад 5 см виконувалися міні-інвазивні технології, ускладнень при яких не спостерігалось. Навпаки, наявність випоту у плевральну порожнину приводило до рішення застосування лапаротомного доступу.

Таблиця 6.2

**Характеристика абсцесів черевної порожнини залежно від застосування різних тактик хірургічного лікування, n, (%)**

Ознака	I група n=28	II група n=13	P
Об'єм рідини абсцесу			
- 0-99 мл	18 (64,2)	5 (38,4)	0,1269
- 100-499 мл	8 (28,5)	5 (38,4)	0,5682
- > 500 мл	2 (7,1)	3 (23,0)	0,1514
Абсцес багатокammerний	8 (28,5)	7 (53,8)	0,1151
Множинні абсцеси	13 (46,4)	3 (23,0)	0,1513
Наявність нориці абсцесу	0±3,5	3 (23,0)	0,0669
Діаметр абсцесу > 5 см	23 (82,1)	6 (46,1)	<b>0,0237</b>
Рідина в плевральній порожнині	4 (14,2)	6 (46,1)	<b>0,0317</b>
Наявність дренажу	23 (82,1)	9 (69,2)	0,3564
Наявність дренажу при виписці пацієнта	4 (14,2)	0±7,6	0,5217

Наявність нориці абсцесу черевної порожнини також була фактором вибору тактики лікування із застосуванням лапаротомного доступу. Для факторів, які мали статистично достовірну відмінність, розраховано відносний ризик (табл. 6.3).

Таблиця 6.3

**Фактори відносного ризику (ВР) у пацієнтів з ВЧІ, яким проведено міні-інвазивні втручання**

Ознака	Вихідні данні				ВР	ln ВР	Sln ВР	95% ДІ ВР
	a	b	c	d				
Тривалість скарг > 7 діб	34	3	14	11	8,9	2,1	0,72	2,0 – 37,9
Загальний стан -субкомпенсований	30	7	12	13	4,6	1,5	0,58	1,1 – 20,6
Діаметр абсцесу > 5 см	23	5	6	7	5,4	1,7	0,74	1,2-23,7
Рідина в плевральній порожнині	4	24	6	7	0,19	-1,63	0,77	0,04-0,91
а – пацієнти 1 та 2 групи з наявністю ознаки та ті, яким проведено міні-інвазивні втручання; б – пацієнти 1 та 2 групи без ознаки та ті, яким проведено міні-інвазивні втручання; с – пацієнти 1 та 2 групи з наявністю ознаки та ті, яким проведено міні-інвазивні втручання; d – пацієнти 1 та 2 групи без ознаки та ті, яким проведено лапаротомію								

Отже, якщо у пацієнта тривалі скарги та субкомпенсований загальний стан, то вірогідність отримати лікування за допомогою міні-інвазивних технологій підвищується у 4,6-8,9 разів (ВР=4,6; ВР=8,9). Це вказує на локалізований хронічний або підгострий інфекційний процес в черевній порожнині. Діаметр абсцесу черевної порожнини понад 5 см у закладі, в

якому виконувалася дисертаційна робота, не вирішує застосування хірургічної тактики з лапаротомним доступом. Навпаки, рідина в плевральній порожнині призводить до прийняття рішення на користь лапаротомного доступу. Варто зазначити, що ми не отримали різниці при порівнянні частоти госпіталізації понад 7 днів відповідно до застосування міні-інвазивних технологій або лапаротомного доступу. Тому для визначення тривалості госпіталізації залежно від хірургічної тактики проведено статистичний аналіз виживання та використано функцію Kaplan-Meier (рис.6.11).

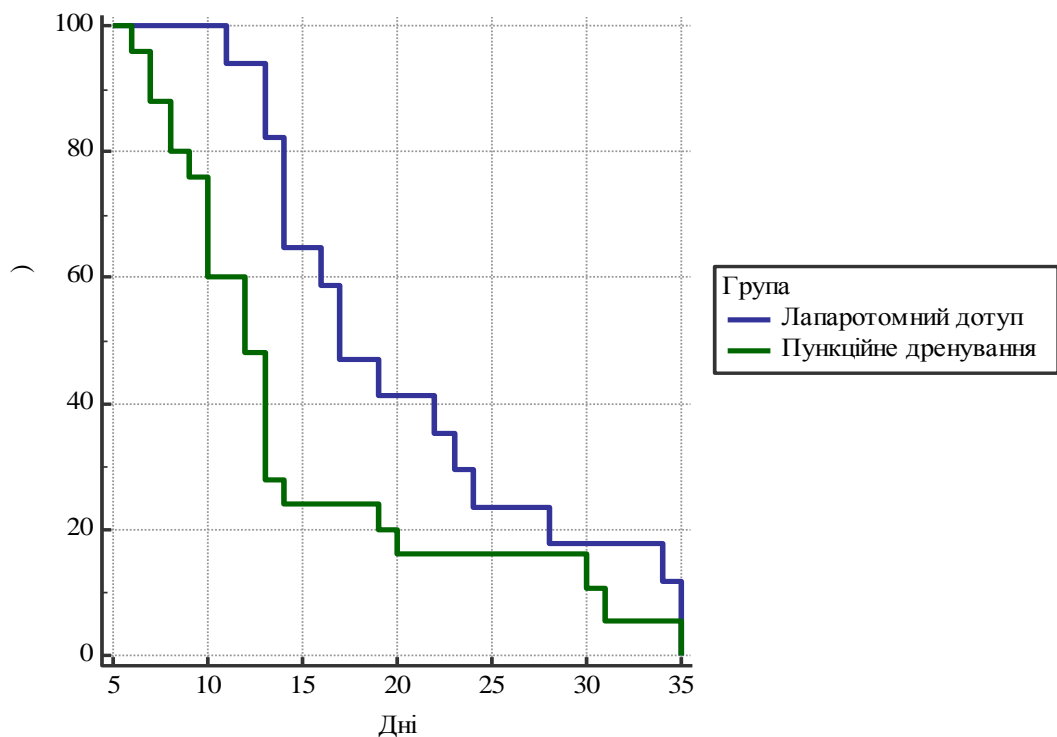


Рис.6.11 Визначення тривалості госпіталізації залежно від вибраної хірургічної тактики – лапаротомного доступу чи застосування міні-інвазивних технологій хірургічного лікування.

Отже, завдяки проведеному аналізу виживання доведено, що при застосуванні міні-інвазивних технологій перебування в хірургічному стаціонарі скорочується навіть якщо у пацієнтів розвиваються післяопераційні абсцеси, які викликані нозокоміальною флорою (Розділ 5).

Це зменшує вартість лікування, покращує якість життя пацієнта та зменшує ризик реінфікування нозокоміальною флорою. Як вже було зазначено у Розділі 4, застосування міні-інвазивних технологій знижує тривалість призначення антибактеріальної терапії. Застосування міні-інвазивних технологій лікування післяопераційних абсцесів черевної порожнини скорочує перебування пацієнтів у стаціонарі на 5 днів – з 17 (мін – 7; мах – 35) при застосуванні лапаротомного доступу до 12 (мін – 6; мах – 98) днів (аналіз Kaplan-Meier,  $p < 0,05$ ).

Варто зазначити, що такі ускладнення хірургічних втручань, як розвиток системної запальної відповіді, септичний шок, кровотечі, розриви абсцесів, несприятливі наслідки ми не спостерігали серед пацієнтів груп спостереження.

Але коротке за часом спостереження за пацієнтами не дає змогу діагностувати таке ускладнення, як рецидив абсцесів черевної порожнини, для чого мають проводитися подальші проспективні епідеміологічні дослідження серед популяції міста Харкова та Харківської області.

Отже, кінцевим результатом відбулось створення алгоритму інтра- та післяопераційної тактики ведення пацієнтів з післяопераційними абсцесами черевної порожнини (рис.6.12).

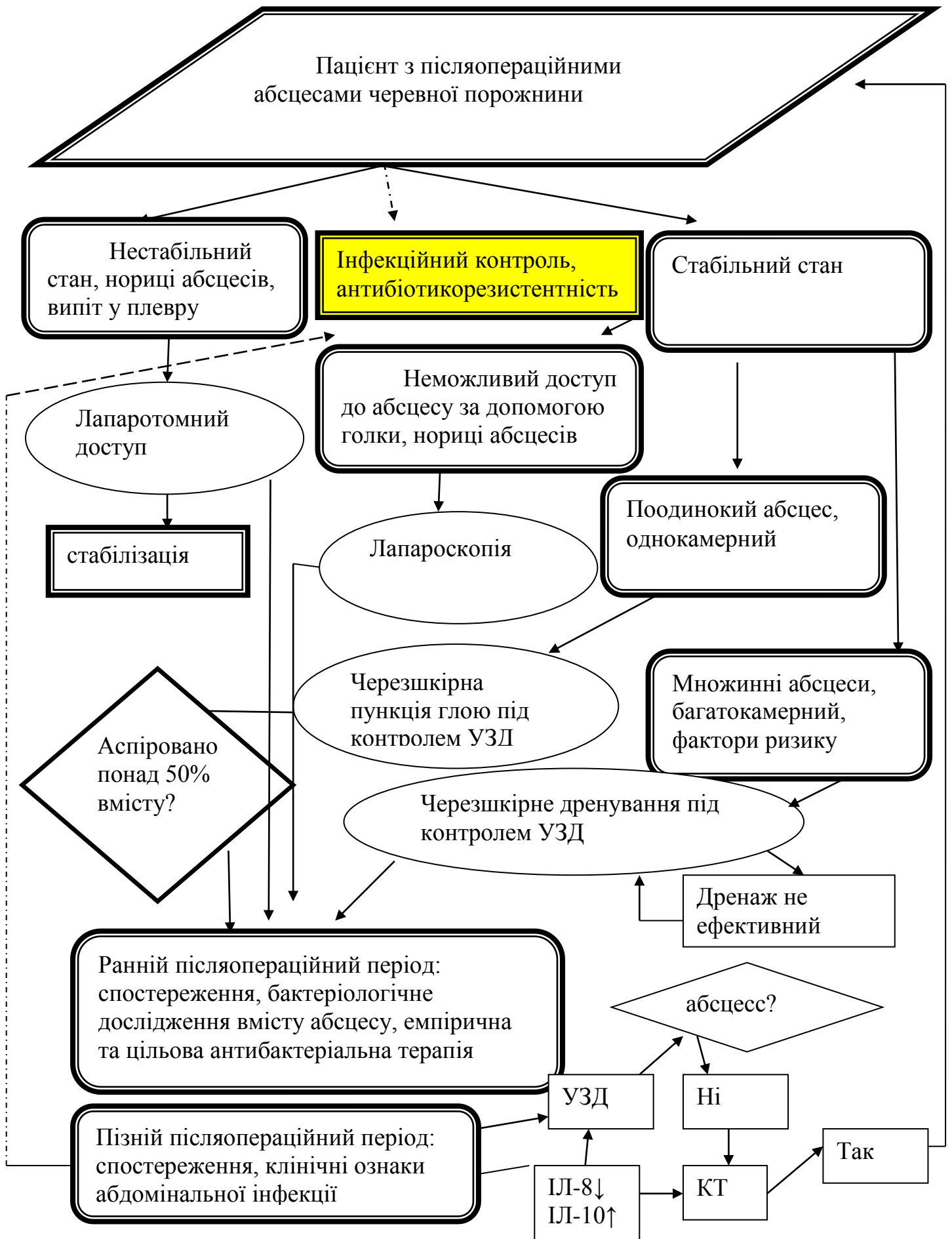


Рис.6.12 Схема алгоритму хірургічної тактики й післяопераційного ведення пацієнтів з післяопераційними абсцесами черевної порожнини

Висновки до розділу 6:

1. Міні-інвазивні технології (лапароскопія, черезшкірна пункція/дренування післяопераційних абсцесів печінки під контролем УЗД) є успішною хірургічною тактикою для лікування післяопераційних абсцесів черевної порожнини.
2. Застосування міні-інвазивних технологій лікування післяопераційних абсцесів черевної порожнини дозволило скоротити перебування пацієнтів у стаціонарі на 5 діб (аналіз Kaplan-Meier,  $p < 0,05$ ).
3. Черезшкірне дренування післяопераційних абсцесів черевної порожнини під контролем УЗД є ефективним хірургічним методом лікування абсцесів черевної порожнини, навіть понад 5 см діаметром, без ускладнень для пацієнтів.
4. На етапі передопераційної підготовки пацієнтів з післяопераційними абсцесами черевної порожнини варто проводити визначення факторів ризику, ретельне клінічне дослідження із визначенням стабільності та коморбідного стану пацієнта, лабораторне дослідження, УЗД та/або КТ із визначенням точної локалізації абсцесів, їхньої морфологічної структури (багатокамерність, нориці), діаметру, можливості доступу голкою.
5. З метою покращення діагностики та економії часу практичному лікарю рекомендовано використовувати алгоритм діагностики та обрання хірургічної тактики лікування післяопераційних абсцесів черевної порожнини (рис.5.1).
6. На інтраопераційному етапі використання міні-інвазивних технологій лікування післяопераційних абсцесів черевної порожнини варто вимірювати об'єм абсцесу, відсоток евакуйованого вмісту, розглядати можливість дренування, збирати аспірат абсцесу для бактеріологічного дослідження.
7. На ранньому післяопераційному етапі використання міні-інвазивних технологій лікування післяопераційних абсцесів черевної порожнини

варто визначати загальний стан пацієнта, динамічно оцінювати функціональний стан дренажної системи, результати лабораторного дослідження, УЗД та/або КТ з особливостями морфологічних даних абсцесів, проводити емпіричну антибактеріальну терапію, яку при неефективності змінювати на цільову після отримання результатів бактеріологічного дослідження.

8. На пізньому післяопераційному етапі варто продовжувати спостереження за пацієнтом з метою профілактики пізніх ускладнень та рецидивів абсцесів, моніторувати загальний стан. Залежно від нього, проводити лабораторний та інструментальний контроль (УЗД та/або КТ) з вирішенням подальшої тактики хірургічного втручання (релапаротомія, релапароскопія, повторне черезшкірне дронування абсцесів під контролем УЗД).
9. На інтраопераційному, ранньому та пізньому післяопераційному періоді з метою організації робочого часу та вибору хірургічної тактики й спостереження використовувати алгоритм хірургічної тактики й післяопераційного ведення пацієнтів з післяопераційними абсцесами черевної порожнини (рис.5.12). Для прогнозування розвитку післяопераційних абсцесів черевної порожнини у ранньому та пізньому післяопераційному періоді досліджувати сироватку крові на вміст ІЛ-8 та ІЛ-10 (Деклараційний патент на корисну модель).

Список опублікованих праць до Розділу 6:

1. Бойко В.В., Ріга А.С., Григоров Ю.Б. Аналіз перебігу та сучасна емпірична антибактеріальна терапія ускладнених інтраабдомінальних інфекцій в залежності від застосування рутинної хірургічної тактики або міні-інвазивних втручань. Харківська хірургічна школа. 2018; 3 (90): 37-40
2. Бойко В.В., Лихман В.Н., Д.А.Мирошніченко. А.А.Меркулов, Л.В.Рощина, А.В.Москаленко. А.С.Рига. Этапное лечение

- холангиогенних абсцессов печени. Харківська хірургічна школа. 2018: 2 (89): 50-53
3. Бойко В.В., Ріга А.С. Сучасні хірургічні підходи до лікування абсцесів печінки. «Нове у медицині сучасного світу»: матеріали міжнародної науково-практичної конференції. Львів. 24-25 листопада 2017. С.6-8
  4. Деклараційний патент на корисну модель: 137476, u 201903207, МПК А61В 17/00 G01N 33/50 (2006.01). Спосіб ранньої діагностики післяопераційних абсцесів внутрішньочеревної порожнини. Бойко В.В., Ріга А.С., Лихман В.Н., виданий 25.10.2019, Бюл. № 20

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено вирішення актуального завдання сучасної хірургії - покращення результатів хірургічного лікування пацієнтів з післяопераційними абсцесами черевної порожнини за рахунок впровадження міні-інвазивних технологій.

1. Післяопераційні абсцеси черевної порожнини дуже складні для діагностики та вибору тактики лікування. За даними World Journal of Emergency Surgery (2017) на сьогодні відсутні рекомендації з лапаротомного доступу або міні-інвазивного лікування на засадах доказової медицини, тому хірургічні підходи базуються на індивідуальній основі. За нашими даними виникнення післяопераційних абсцесів у 156 разів вище при попередньому хірургічному втручанні з лапаротомним доступом (ВР=156 95% ДІ 1,7 – 20,6), та у 5,5 разів при застосуванні міні-інвазивних технологій хірургічного лікування (ВР=5,5 95% ДІ 1,6 – 16,5).

2. У пацієнтів з післяопераційними абсцесами черевної порожнини концентрація прозапального ІЛ-8 в сироватці крові в периопераційний період значимо нижче за здорових (KW,  $p=0,0285$ ) та не відрізняється від внутрішньочеревних інфекцій іншого походження (KW,  $p=0,2381$ ), концентрація протизапального ІЛ-10 достовірно вище за здорових (KW,  $p=0,0001$ ) та набуває значень здорових осіб на 5-7 день після хірургічного втручання лише у 30% (KW,  $p=0,7838$ ). Діагностично-прогностичними показниками формування післяопераційних абсцесів з високим показником чутливості (100%) та специфічності (>50%) є рівні для ІЛ-8 у сироватці крові 49,71 – 64,4 пг / мл, для ІЛ-10 - 4,87 - 6,78 пг / мл.

3. Доведено дані, що провідними збудниками післяопераційних абсцесів черевної порожнини у 86,6% пацієнтів була грам-негативна флора: *Escherihia Coli*, *Enterobacter (Klebsiella) aerogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp*, *Edwardsiella tarda*, *Klebsiella spp*, а у 9,7% пацієнтів зареєстровано грам-негативну резистентну до антибактеріальної терапії флору.

4. Найчастішим режимом антибактеріальної терапії у пацієнтів з післяопераційними абсцесами черевної порожнини була бітерапія у комбінації антибіотика цефалоспоринового або фторхінолонового ряду з метронідазолом. Застосування міні-інвазивних технологій хірургічного лікування післяопераційних абсцесів черевної порожнини скорочують призначення антибактеріальної терапії на дві доби.
5. Застосування міні-інвазивних технологій (лапароскопія, черезшкірна пункція/дренування післяопераційних абсцесів черевної порожнини під контролем УЗД) є успішною хірургічною тактикою для лікування післяопераційних абсцесів черевної порожнини діаметром понад 5 см, за нашими даними дозволило скоротити перебування пацієнтів у стаціонарі на п'ять діб.
6. Тактика лікування післяопераційних абсцесів черевної порожнини передбачає вибір методу хірургічного втручання, найрезультативнішим є пункція з або без дренування (повна аспірація абсцесу черевної порожнини) або лапаротомний доступ. Важливим є адекватний контроль за джерелом інфекції (вміст бактеріальної флори абсцесу), раннє призначення антибактеріальної терапії з урахуванням можливої нозокоміальної флори, проведення інфекційного контролю з визначенням антибіотикорезистентної мікрофлори.
7. З метою покращення діагностики післяопераційних абсцесів черевної порожнини та економії часу практичному лікарю рекомендовано використовувати алгоритм діагностики, обрання хірургічної тактики лікування післяопераційних абсцесів черевної порожнини та алгоритм хірургічної тактики й післяопераційного ведення пацієнтів, деклараційний патент на корисну модель: 137476, у 201903207, МПК А61В 17/00 G01N 33/50 (2006.01). Спосіб ранньої діагностики післяопераційних абсцесів внутрішньочеревної порожнини. 25.10.2019, Бюл. № 20). Лікування, обрання хірургічної тактики міні-інвазивного або відкритого доступу до абсцесів черевної порожнини залишається вибором фахівця.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. На етапі передопераційної підготовки пацієнтів з післяопераційними абсцесами черевної порожнини варто проводити визначення факторів ризику, ретельне клінічне дослідження із визначенням стабільності та коморбідного стану пацієнта, лабораторне дослідження, УЗД та/або КТ із визначенням точної локалізації абсцесів, їхньої морфологічної структури (багатокамерність, нориці), діаметру, можливості доступу голкою.
2. З метою покращення діагностики та економії часу практичному лікарю рекомендовано використовувати алгоритм діагностики та обрання хірургічної тактики лікування післяопераційних абсцесів.
3. На інтраопераційному етапі використання міні-інвазивних технологій лікування післяопераційних абсцесів черевної порожнини варто вимірювати об'єм абсцесу, відсоток евакуйованого вмісту, розглядати можливість дренивання, збирати аспірат абсцесу для бактеріологічного дослідження.
4. На ранньому післяопераційному етапі використання міні-інвазивних технологій лікування післяопераційних абсцесів черевної порожнини варто визначати загальний стан пацієнта, динамічно оцінювати функціональний стан дренажної системи, результати лабораторного дослідження, УЗД та/або КТ з визначенням морфологічних даних абсцесів, проводити емпіричну антибактеріальну терапію, яку при неефективності змінювати на цільову після отримання результатів бактеріологічного дослідження
5. На пізньому післяопераційному етапі варто продовжувати спостереження за пацієнтом з метою профілактики пізніх ускладнень та рецидиву абсцесів, моніторувати загальний стан. Залежно від нього проводити лабораторний та інструментальний контроль (УЗД та/або

КТ) з вирішенням подальшої тактики хірургічного втручання (релапаротомія, релапароскопія, повторне черезшкірне дронування абсцесів під контролем УЗД).

6. На інтраопераційному, ранньому та пізньому післяопераційному періоді з метою організації робочого часу та вибору хірургічної тактики й спостереження використовувати алгоритм хірургічної тактики й післяопераційного ведення пацієнтів з післяопераційними абсцесами черевної порожнини. Для прогнозування розвитку післяопераційних абсцесів черевної порожнини у ранньому та пізньому післяопераційному періоді досліджувати сироватку крові на вміст ІЛ-8 та ІЛ-10 (Деклараційний патент на корисну модель 137476, u 201903207, МПК А61В 17/00 G01N 33/50 (2006.01). Спосіб ранньої діагностики післяопераційних абсцесів внутрішньочеревної порожнини. 25.10.2019, Бюл. № 20).

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Torer N, Yorganci K, Elker D, Sayek I. Prognostic factors of the mortality of postoperative intraabdominal infections. *Infection*. 2010 Aug; 38(4):255-60. doi: 10.1007/s15010-010-0021-4.
2. Криворучко І.А., Усенко О.Ю., Бойко В.В., Андрєщев С.А., Гончарова Н.М., Шафранський В.В. Лікування внутрішньочеревних інфекцій: рекомендації консенсусної конференції WSES (2016). *Клінічна хірургія*. 2018; Т. 85, 3:5-13.
3. Sartelli M. et al. Management of intra-abdominal infections: recommendations by the WSES 2016 consensus conference *World Journal of Emergency Surgery*. 2017; 12:22 doi 10.1186/s13017-017-0132-7
4. Sartelli M. et al. Complicated intra-abdominal infections worldwide: the definitive data of the CIAOW Study, 2014. *World J Emerg Surg*. 2014; 9: 37.
5. Salmanov AG, Kolesnik AV, Andriuschenko DV. Epidemiology of intra-abdominal infections in Ukraine: results of a multicenter study (2014-2015). *Wiad Lek*. 2019;72(4):513-518.
6. Cohen ME, Salmasian H, Li J, Liu J, Zachariah P, Wright JD, Freedberg DE. Surgical Antibiotic Prophylaxis and Risk for Postoperative Antibiotic-Resistant Infections. *J Am Coll Surg*. 2017 Nov; 225(5):631-638. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2017.08.010.
7. Solomkin J, Hershberger E, Miller B, Popejoy M, Friedland I, Steenbergen J, Yoon M, Collins S, Yuan G, Barie PS, Eckmann C. Ceftolozane/Tazobactam Plus Metronidazole for Complicated Intra-abdominal Infections in an Era of Multidrug Resistance: Results From a Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial (ASPECT-cIAI). *Clin Infect Dis*. 2015 May 15; 60(10):1462-71. doi: 10.1093/cid/civ097.
8. Carnelutto NE, Carpio M, Farini ET, Chiaradia V, Vega P, Zamora RJ, Pisarevsky AA. Giant abdominal abscess. *Medicina (B Aires)*. 2016;76(6):400.

9. Kaplan GG, Gregson DB, Laupland KB. Population-based study of the epidemiology of and the risk factors for pyogenic liver abscess. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2:1032-38.
10. Lawson EH1, Ko CY, Adams JL, et al. Reliability of evaluating hospital quality by colorectal surgical site infection type. *Ann Surg.* 2013;258:994-1000.
11. Kreiner, L., MD, FACS. (2018, January). Intra-abdominal abscess. Retrieved September 22, 2018, from <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/996>
12. Saber, A. A. Abdominal Abscess: Background, Anatomy, Pathophysiology. Retrieved September 23, 2018, from <https://emedicine.medscape.com/article/1979032-overview>
13. Tsai FC, Huang YT, Chang LY, et al. Pyogenic liver abscess as endemic disease, Taiwan. *Emerg Infect Dis.* 2008;14:1592-1600.
14. Ріга А.С., Смачило Р.М. Фактори ризику для розвитку післяопераційних абсцесів черевної порожнини. *Харківська хірургічна школа.* 2019; 1(94): 100-3.
15. Ріга А.С. Периоперативні фактори ризику для розвитку післяопераційних абсцесів. *BIMCO Journal. Abstract book of the congress BIMCO,* 2019: 457
16. Maher MM, Gervais DA, Kalra MK, et al. The inaccessible or undrainable abscess: how to drain it. *Radiographics.* 2004; 24:717 – 35.
17. The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections *World J Emerg Surg.* 2017; 12: 29. Published online 2017 Jul 10. doi: 10.1186/s13017-017-0141-6
18. Sartelli M, Abu-Zidan FM, Catena F, Griffiths EA, Di Saverio S, Coimbra R, et al. Global validation of the WSES Sepsis Severity Score for patients with complicated intraabdominal infections: a prospective multicenter study (WISS Study) *World J Emerg Surg.* 2015;10:61. doi: 10.1186/s13017-015-0055-0.

19. Søreide K, Thorsen K, Søreide JA. Clinical patterns of presentation and attenuated inflammatory response in octo- and nonagenarians with perforated gastroduodenal ulcers. *Surgery*. 2016;160:341–9. doi: 10.1016/j.surg.2016.02.027.
20. Florence Riché, Etienne Gayat, Corinne Collet, Joaquim Matéo, Marie-Josèphe Laisné, Jean-Marie Launay, Patrice Valleur, Didier Payen, Bernard P Cholley Local and systemic innate immune response to secondary human peritonitis *Crit Care*. 2013; 17(5): R201. Published online 2013 Sep 12. doi: 10.1186/cc12895 PMID: PMC4057228
21. Oludolapo Ola Afuwape, Omobolaji O Ayandipo, Modupe Kuti, TA Adigun, OK Idowu. Tumor Necrosis Factor-Alpha and Interleukin-1 Alpha as Predictors of Survival in Peritonitis: A Pilot Study Niger J Surg. 2018 Jul-Dec; 24(2): 107–110. doi: 10.4103/njs.NJS\_40\_17 PMID: PMC6158982 PMID: 30283221
22. Xie T, Zhao C, Ding C, Zhang L, Cheng M, Chun C, Yu W, Gong J, Zhu W. Postoperative Interleukin-6 Predicts Intra-abdominal Septic Complications at an Early Stage After Elective Intestinal Operation for Crohn's Disease Patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2018 Jun 15. doi: 10.1093/ibd/izy090.
23. Ma T, Liu T. Immunological characteristics of peritoneal cavity and intra-abdominal infection *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2018 Dec 25;21(12):1347-1350.
24. Lilly EA, Ikeh M, Nash EE, Fidel PL Jr, Noverr MC. Immune Protection against Lethal Fungal-Bacterial Intra-Abdominal Infections. *MBio*. 2018 Jan 16;9(1). pii: e01472-17. doi: 10.1128/mBio.01472-17.
25. Xiao Z, Wilson C, Robertson HL, Roberts DJ, Ball CG, Jenne CN, Kirkpatrick AW. Inflammatory mediators in intra-abdominal sepsis or injury - a scoping review. *Crit Care*. 2015;19:373. doi: 10.1186/s13054-015-1093-4.
26. Weledji EP, Ngowe MN. The challenge of intra-abdominal sepsis. *Int J Surg*. 2013;11(4):290-5. doi: 10.1016/j.ijssu.2013.02.021.
27. Pacheco-Yépez J, Galván-Moroyoqui JM, Meza I, Tsutsumi V, Shibayama M. Expression of cytokines and their regulation during amoebic liver abscess

- development. *Parasite Immunol.* 2011; 33(1):56-64. doi: 10.1111/j.1365-3024.2010.01252.x.
28. Tajima A, Seki K, Shinji H, Masuda S. Inhibition of interleukin-8 production in human endothelial cells by *Staphylococcus aureus* supernatant. *Clin Exp Immunol.* 2007 Jan;147(1):148-54.
29. Alonso S, Pascual M, Salvans S, Mayol X, Mojal S, Gil MJ, Grande L, Pera M. Postoperative intra-abdominal infection and colorectal cancer recurrence: a prospective matched cohort study of inflammatory and angiogenic responses as mechanisms involved in this association. *Eur J Surg Oncol.* 2015 Feb;41(2):208-14. doi: 10.1016/j.ejso.2014.10.052.
30. Sushil Kumar, Niraj Kumari, Rama Devi Mittal, Samir Mohindra, Uday C. Ghoshal. Association between pro-(IL-8) and anti-inflammatory (IL-10) cytokine variants and their serum levels and *H. pylori*-related gastric carcinogenesis in northern India. *Meta Gene.* 2015 Dec; 6: 9–16. Published online 2015 Aug 26. doi: 10.1016/j.mgene.2015.07.008 MCID: PMC4556814 PMID: 26380815
31. Chasovskyi Kyrylo, Zhovnir Volodymyr, Vorobiova Ganna, Yemets Ilyia. Relationship Between Antiinflammatory Cytokine Interleukin-10 and Lactate Concentrations in Neonates Undergoing the Arterial Switch Operation *Ann Thorac Surg* 2016;101:1020 – 4
32. Xia ZF, Wu GS. Role of cytokines in sepsis and its current situation of clinical application. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* 2019 Jan 20;35(1):3-7. doi: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2019.01.002.
33. Anthony J. Rongione, Amy M. Kusske, Karen Kwan, Stanley W. Ashley, Howard A. Reber, David W. McFadden. Cite as Interleukin-10 protects against lethality of intra-abdominal infection and sepsis. *Journal of Gastrointestinal Surgery.* 200; 4 (1): 70–6.
34. Русак П.С. Лікування абсцесів черевної порожнини із застосуванням лапароскопії. *Хірургія України.* 2013; 3: 71- 6.
35. Мошківський Г.Ю. Методологічні та тактико-технічні основи виконання черезшкірних ехоконтрольованих втручань. *Клінічна хірургія.* 2012; 9: 25-7.

- 36.Бойко В.В., Лихман В.Н., Мирошніченко Д.А., Меркулов А.А., Рощина Л.В., Москаленко А.В., Рига А.С. Етапное лечение холангиогенных абсцессов печени. Харківська хірургічна школа. 2018; 2 (89):50 - 3.
- 37.Рига А.С. Хірургічні підходи до лікування абсцесів печінки: клінічний випадок. «Медицина третього тисячоліття»: матеріали міжвузівської конференції молодих вчених та студентів. м.Харків, 29-31 січня 2019. С.231-232
- 38.Shabanzadeh DM, Sørensen LT. Laparoscopic surgery compared with open surgery decreases surgical site infection in obese patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Sur.* 2012; 256:934.
- 39.Mandai K, Uno K, Yasuda K. Endoscopic ultrasound-guided drainage of postoperative intra-abdominal abscesses. *World J Gastroenterol.* 2015 Mar 21;21(11):3402-8. doi: 10.3748/wjg.v21.i11.3402.
- 40.Ahmed S, Chia CL, Junnarkar SP, et al. Percutaneous drainage for giant pyogenic liver abscess--is it safe and sufficient? *Am J Surg* 2016; 211:95.
- 41.Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2010; 50:133.
- 42.BJM best practice Intra-abdominal abscess, (2018)  
<https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/996>
- 43.Golan Y. Empiric therapy for hospital-acquired, Gram-negative complicated intra-abdominal infection and complicated urinary tract infections: a systematic literature review of current and emerging treatment options. *BMC Infect Dis.* 2015; 15:313.
- 44.Goldstein EJ, Solomkin JS, Citron DM, Alder JD. Clinical efficacy and correlation of clinical outcomes with in vitro susceptibility for anaerobic bacteria in patients with complicated intra-abdominal infections treated with moxifloxacin. *Clin Infect Dis.* 2011; 53:1074.

45. Identification of Specific Components of the Eicosanoid Biosynthetic and Signaling Pathway Involved in Pathological Inflammation during Intra-abdominal Infection with *Candida albicans* and *Staphylococcus aureus*. *Infect Immun*. 2018 Jun 21;86(7). pii: e00144-18. doi: 10.1128/IAI.00144-18.
46. Complicated Intra-Abdominal Infections: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 2015; <https://www.federalregister.gov/documents/2015/02/10/2015-02591/complicated-intra-abdominal-infections-developing-drugs-for-treatment-guidance-for-industry>
47. Міжнародна статистична класифікація хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я Десятого перегляду. Режим доступу: <http://mkh10.com.ua/>
48. Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей Страсбург, 18 березня 1986 року [https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994\\_137](https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994_137)
49. Добреля Н.В., Стрелков Є.В., Бухтіарова Т.А. Розвиток європейського законодавства в сфері використання тварин у наукових експериментах. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2014; 2(38):88-91.
50. Закон України «Про лікарські засоби» від 04.04.1996 р. № 123/96-ВР. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80>
51. Наказ МОЗ України №690 від 23.09.2009 Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1010-09>
52. Наказ МОЗ України № 523 від 12.07.2012 р. «Типове положення про комісії з питань етики при лікувально-профілактичних закладах, у яких проводять клінічні випробування». Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1236-12>
53. Наказ МОЗ України від 29.05.2013 №435 Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я, які надають амбулаторно-

- поліклінічну та стаціонарну допомогу населенню, незалежно від підпорядкування та форми. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0990-13>
- 54.Руководство к практическим занятиям по клинической лабораторной диагностике. К.: Вища школа, 1988; 317 с.
55. Мошкин А.В., Долгов В.В. Обеспечение качества в клинической лабораторной диагностике: Руководство для специалистов клинической лабораторной диагностики. - М.: Медиздат, 2004;192 с.
- 56.Boxer LA. How to approach neutropenia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012; 2012:174.
- 57.Valent P. Low blood counts: immune mediated, idiopathic, or myelodysplasia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012; 2012:485.
- 58.Bain BJ. Diagnosis from the blood smear. N Engl J Med. 2005; 353:498.
- 59.Haase N, Ostrowski SR, Wetterslev J, et al. Thromboelastography in patients with severe sepsis: a prospective cohort study. Intensive Care Med. 2015; 41:77.
- 60.Neyra JA, Canepa-Escaro F, Li X, et al. Association of Hyperchloremia With Hospital Mortality in Critically Ill Septic Patients. Crit Care Med. 2015; 43:1938.
- 61.Thiery-Antier N, Binquet C, Vinault S, et al. Is Thrombocytopenia an Early Prognostic Marker in Septic Shock? Crit Care Med. 2016; 44:764.
- 62.Наказ МОЗ України №167 від 05.04.2007р. «Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів». Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0167282-07>
63. Атраментова Л.О., Утевська О.М. Статистичні методи в біології. Горлівка: ПП «Видавництво Ліхтар», 2008; 248 С.
- 64.Славин М.Б. Методы системного анализа в медицинских исследованиях. М.: Медицина, 1989; 304 с.
- 65.Kaplan-Meier survival estimates. Режим доступу: [http://www.statsdirect.com/help/survival\\_analysis/kaplan.htm](http://www.statsdirect.com/help/survival_analysis/kaplan.htm)
- 66.Logistic regression in MedCalc. Режим доступу: <https://www.medcalc.org/features/logisticregression.php>

67. ROC curve analysis with MedCalc. Режим доступу: <https://www.medcalc.org/manual/roc-curves.php>
68. Singh O, Gupta S, Moses S, Jain DK. Comparative study of catheter drainage and needle aspiration in management of large liver abscesses. *Indian J Gastroenterol.* 2009; 28:88.
69. Kaplan GG, Gregson DB, Laupland KB. Population-based study of the epidemiology of and the risk factors for pyogenic liver abscess. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004; 2:1032-8.
70. Chan KS, Chen CM, Cheng KC, et al. Pyogenic liver abscess: a retrospective analysis of 107 patients during a 3-year period. *Jpn J Infect Dis.* 2005; 58:366-8.
71. Qu K, Liu C, Wang ZX, et al. Pyogenic liver abscesses associated with nonmetastatic colorectal cancers: an increasing problem in Eastern Asia. *World J Gastroenterol.* 2012; 18:2948-55.
72. Rahimian J, Wilson T, Oram V, Holzman RS. Pyogenic liver abscess: recent trends in etiology and mortality. *Clin Infect Dis.* 2004; 39:1654-9.
73. Chen SC, Huang CC, Tsai SJ, et al. Severity of disease as main predictor for mortality in patients with pyogenic liver abscess. *Am J Surg.* 2009; 198:164-72.
74. Бойко В.В., Тищенко А.М., Малоштан А.В., Малоштан А.А., Скорый Д.И., Смачило Р.М. Лечение солитарных абсцессов печени: дренирование или резекция? *Хірургія України* 2013; (1): 16-21.
75. Бойко В.В., Ріга А.С. Сучасні хірургічні підходи до лікування абсцесів печінки. «Нове у медицині сучасного світу»: матеріали міжнародної науково-практичної конференції. Львів. 24-25 листопада 2017. С.6-8.
76. Jun CH, Yoon JH, Wi JW, et al. Risk factors and clinical outcomes for spontaneous rupture of pyogenic liver abscess. *J Dig Dis.* 2015; 16:31-6.
77. Chemaly RF, Hall GS, Keys TF, Procop GW. Microbiology of liver abscesses and the predictive value of abscess gram stain and associated blood cultures. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2003; 46:245-8.

- 78.Бойко В.В., Тищенко А.М., Малоштан А.В., Малоштан А.А., Скорый Д.И., Смачило Р.М. Лечение солитарных абсцессов печени: дренирование или резекция? *Хірургія України* 2013; (1): 16-21.
- 79.Зубов А.Д., Вилсон Дж.И. Посттравматические абсцессы печени: ультразвуковая диагностика и мини-инвазивное эхоконтролируемое лечение. *Травма*. 2014; 15 (3): 89-93.
- 80.Ahmed S, Chia CL, Junnarkar SP, et al. Percutaneous drainage for giant pyogenic liver abscess--is it safe and sufficient? *Am J Surg*. 2016; 211:95-101.
- 81.Liao WI, Tsai SH, Yu CY, et al. Pyogenic liver abscess treated by percutaneous catheter drainage: MDCT measurement for treatment outcome. *Eur J Radiol*. 2012; 81:609-15.
- 82.Tan YM, Chung AY, Chow PK, et al. An appraisal of surgical and percutaneous drainage for pyogenic liver abscesses larger than 5 cm. *Ann Surg*. 2005; 241:485-90.
- 83.Chen YW, Chen YS, Lee SS, et al. A pilot study of oral fleroxacin once daily compared with conventional therapy in patients with pyogenic liver abscess. *J Microbiol Immunol Infect*. 2002; 35:179-83.
- 84.Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med*. 2017; 45:486.
- 85.Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, et al. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med*. 2015; 372:1629.
- 86.Churpek MM, Zdravcevic FJ, Winslow C, et al. Incidence and Prognostic Value of the Systemic Inflammatory Response Syndrome and Organ Dysfunctions in Ward Patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015; 192:958.
87. Pavon A, Binquet C, Kara F, et al. Profile of the risk of death after septic shock in the present era: an epidemiologic study. *Crit Care Med*. 2013; 41:2600.
88. Lagana D, Carrafiello G, Mangini M, et al. Image-guided percutaneous treatment of abdominal-pelvic abscesses: a 5-year experience. *Radiol Med*. 2008;113:999-1007. Abstract

89. Lawson EH, Ko CY, Adams JL, et al. Reliability of evaluating hospital quality by colorectal surgical site infection type. *Ann Surg*. 2013;258:994-1000. Abstract
90. Altemeier WA, Culbertson WR, Fullen WD, et al. Intra-abdominal abscesses. *Am J Surg*. 1973;125:70-79. Abstract
91. Brügger L, Rosella L, Candinas D, Güller U. Improving outcomes after laparoscopic appendectomy: a population-based, 12-year trend analysis of 7446 patients. *Ann Surg* 2011; 253:309.
92. Jaschinski T, Mosch CG, Eikermann M, et al. Laparoscopic versus open surgery for suspected appendicitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 11:CD001546.
93. Andersson RE. Short-term complications and long-term morbidity of laparoscopic and open appendectomy in a national cohort. *Br J Surg*. 2014; 101:1135.
94. Jaschinski T, Mosch C, Eikermann M, Neugebauer EA. Laparoscopic versus open appendectomy in patients with suspected appendicitis: a systematic review of meta-analyses of randomised controlled trials. *BMC Gastroenterol*. 2015; 15:48.
95. Markar SR, Penna M, Harris A. Laparoscopic approach to appendectomy reduces the incidence of short- and long-term post-operative bowel obstruction: systematic review and pooled analysis. *J Gastrointest Surg*. 2014; 18:1683.
96. Ingraham AM, Cohen ME, Ko CY, Hall BL. A current profile and assessment of north american cholecystectomy: results from the american college of surgeons national surgical quality improvement program. *J Am Coll Surg*. 2010; 211:176.
97. Sinha R, Gurwara AK, Gupta SC. Laparoscopic cholecystectomy under spinal anesthesia: a study of 3492 patients. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2009; 19:323.
98. Hamp T, Fridrich P, Mauritz W, et al. Cholecystitis after trauma. *J Trauma*. 2009; 66:400.
99. Karantonis FF, Nikiteas N, Perrea D, Vlachou A, Giamarellos-Bourboulis EJ, Tsigris C, Kostakis A. Evaluation of the effects of laparotomy and laparoscopy

- on the immune system in intra-abdominal sepsis--a review. *J Invest Surg.* 2008; 21(6):330-9. doi: 10.1080/0894193080243891
100. Florence Riché, Etienne Gayat, Corinne Collet, Joaquim Matéo, Marie-Josèphe Laisné, Jean-Marie Launay, Patrice Valleur, Didier Payen, and Bernard P Cholley. Local and systemic innate immune response to secondary human peritonitis. *Crit Care.* 2013; 17(5): R201. doi: 10.1186/cc12895PMCID: PMC4057228PMID: 24028733
101. Medzhitov R. Pattern recognition theory and the launch of modern innate immunity. *J Immunol.* 2013; 191:4473.
102. Bickel M. The role of interleukin-8 in inflammation and mechanisms of regulation. *J Periodontol.* 1993 May; 64(5 Suppl):456-60.
103. Edward Lin, Steve E. Calvano, Stephen F. Lowry, Flushing, and New Brunswick. Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery.* 2000; 127 (2): 117-126.
104. Loftus TJ, Mira JC, Stortz JA, Ozrazgat-Baslanti T, Ghita GL, Wang Z, Brumback BA, Ungaro RF, Bihorac A, Leeuwenburgh C, Moore FA, Moldawer LL, Brakenridge SC, Efron PA, Mohr AM. Persistent Inflammation and Anemia among Critically Ill Septic Patients. *J Trauma Acute Care Surg.* 2018 Nov 27; doi: 10.1097/TA.0000000000002147.
105. Sjögren F, Anderson C. Sterile trauma to normal human dermis invariably induces IL1 beta, IL6 and IL8 in an innate response to "danger". *Acta Derm Venereol.* 2009;89(5):459-65. doi: 10.2340/00015555-0683
106. Jeffrey A Norton; R Randal Bollinger; Alfred E Chang; Stephen F Lowry; Sean J Mulvihill. *Surgery: Basic Science and Clinical Evidence.* New York, NY: Springer New York, 2008.
107. Sapin F, Biston P, Piagnerelli M. Predictive value of C-reactive protein in critically ill patients after abdominal surgery. *Clinics (Sao Paulo).* 2017 Jan 1; 72(1):23-29. doi: 10.6061/clinics/2017(01)05.

108. Zhengwen Xiao, Crystal Wilson, Helen Lee Robertson, Derek J. Roberts, Chad G. Ball, Craig N. Jenne, Andrew W. Kirkpatrick Inflammatory mediators in intra-abdominal sepsis or injury – a scoping review. *Crit Care*. 2015; 19: 373.
109. João Fernando Gonçalves Ferreira, João Baptista Rezende-Neto, Rogério Augusto Pinto-Silva, Jaqueline Gontijo de Souza, Luiz de Macêdo Farias, Maria Auxiliadora Roque de Carvalho, Helton Santiago, José Carlos Serufo, Simone Gonçalves dos Santos. Microbiota Evaluation and Extracellular Cytokine Profile in Patients Affected with Intraabdominal Infection. *British Journal of Medicine & Medical Research*. 2016;15(4):1-14.
110. Massimo Sartelli, Fausto Catena, Fikri M. Abu-Zidan. Management of intra-abdominal infections: recommendations by the WSES 2016 consensus conference. *World J Emerg Surg*. 2017; 12:22.
111. Haowen Tang, Wenping Lu, Zhanyu Yang, Kai Jiang, MD, Yongliang Chen, Shichun Lu, Jiahong Dong. Risk factors and long-term outcome for postoperative intra-abdominal infection after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Apr; 96(17): e6795.
112. Aamir Shahzad, Martin Knapp, Irene Lang, Gottfried Köhler. Interleukin 8 (IL-8) - a universal biomarker? *Int Arch Med*. 2010; 3: 11. Published online 2010 Jun 15. doi: 10.1186/1755-7682-3-11
113. Heizmann WR, Dupont H, Montravers P, Guirao X, Eckmann C, Bassetti M, García MS, Capparella MR, Simoneau D, Bodmann KF. Resistance mechanisms and epidemiology of multiresistant pathogens in Europe and efficacy of tigecycline in observational studies. *J Antimicrob Chemother*. 2013 Jul; 68 Suppl 2:ii45-55. doi: 10.1093/jac/dkt144.
114. Joseph S. Solomkin John E. Mazuski John S. Bradley Keith A Rodvold Ellie J.C. Goldstein Ellen J. Baron Patrick J. O'Neill Anthony W. Chow E. Patchen Dellinger Soumitra R. Eachempati Diagnosis and Management of Complicated Intra-abdominal Infection in Adults and Children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America *Clinical*

Infectious Diseases, Volume 50, Issue 2, 15 January 2010, Pages 133–164, <https://doi.org/10.1086/649554>

115. Easton R, Balogh ZJ. Peri-operative changes in serum immune markers after trauma: a systematic review. *Injury*. 2014 Jun; 45(6):934-41. doi: 10.1016/j.injury.2013.12.002.
116. (19) Kraft R, Herndon DN, Finnerty CC, Cox RA, Song J, Jeschke MG. Predictive Value of IL-8 for Sepsis and Severe Infections After Burn Injury: A Clinical Study. *Shock*. 2015 Mar; 43(3):222-7. doi: 10.1097/SHK.0000000000000294.
117. Dimitrios Sinapidis, Vassileios Kosmas, Vasileios Vittoros, Ioannis M. Koutelidakis, Aikaterini Pantazi, Aggelos Stefos, Konstantinos E. Katsaros, Karolina Akinosoglou, Magdalini Bristianou, Konstantinos Toutouzas, Michael Chrisofos, Evangelos J. Giamarellos-Bourboulis. Progression into sepsis: an individualized process varying by the interaction of comorbidities with the underlying infection. *BMC Infect Dis*. 2018; 18: 242. doi: 10.1186/s12879-018-3156-z
118. Massimo Sartelli, Fikri M. Abu-Zidan, Fausto Catena et al. Global validation of the WSES Sepsis Severity Score for patients with complicated intra-abdominal infections: a prospective multicentre study (WISS Study). *World J Emerg Surg*. 2015; 10: 61. Published online 2015 Dec 16. doi: 10.1186/s13017-015-0055-0
119. Barnett AG, Page K, Campbell M, Martin E, Rashleigh-Rolls R, Halton K, Paterson DL, Hall L, Jimmieson N, White K, Grave N. The increased risks of death and extra lengths of hospital and ICU stay from hospital-acquired bloodstream infections: A case-control study. *BMJ Open*. 2013;3:e003587, 1-6
120. Jie Wu, Aini Xie, Wenhao Chen. Cytokine regulation of immune tolerance *Burns & Trauma*. 2014; 2 (1):11-17.
121. Braat H, Rottiers P, Hommes DW, Huyghebaert N, Remaut E, Remon JP, et al. A phase I trial with transgenic bacteria expressing interleukin-10 in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4: 754–9.

122. Stein K, Lysson M, Schumak B, Vilz T, Specht S, Heesemann J, Roers A, Kalff JC, Wehner S. Leukocyte-Derived Interleukin-10 Aggravates Postoperative Ileus. *Front Immunol.* 2018 Nov 13; 9:2599. doi: 10.3389/fimmu.2018.02599. eCollection 2018.
123. Cloë L. Sparreboom, Zhouqiao Wu, Adem Dereci, Geesien S. A. Boersema, Anand G. Menon, Jiafu Ji, Gert-Jan Kleinrensink, Johan F. Lange. Cytokines as Early Markers of Colorectal Anastomotic Leakage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology Research and Practice.* 2016; (4):1-11.
124. Maruna P, Gürlich R, Frasko R, Chachkhiani I, Marunová M, Owen K, Pesková M. Cytokines and soluble cytokine receptors in the perioperative period. *Sb Lek.* 2002; 103(2):273-82.
125. Maja Surbatovic, Nada Popovic, Danilo Vojvodic, Ivan Milosevic, Gordana Acimovic, Milan Stojcic, Milic Veljovic, Jasna Jevdjic, Dragan Djordjevic, Sonja Radakovic. Cytokine profile in severe gram-positive and gram-negative abdominal sepsis. *Scientific Reports.* 2015; 5, Article number 11355 (2015)
126. John E. Mazuski, Jeffrey M. Tessier, Addison K. May, Robert G. Sawyer, Evan P. Nadler, Matthew R. Rosengart et al. The Surgical Infection Society Revised Guidelines on the Management of Intra-Abdominal Infection. *Surgical Infections.* 2017; 18(1), doi: 10.1089/sur.2016.261
127. Muller LM, Gorter KJ, Hak E, Goudzwaard WL, Schellevis FG, Hoepelman AI, et al. Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Infect Dis.* 2005;41:281–8.
128. Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012 Mar; 16(Suppl1): S27–S36. doi: 10.4103/2230-8210.94253
129. Cimini FA, Barchetta I, Porzia A, Mainiero F, Costantino C, Bertocchini L et al. Circulating IL-8 levels are increased in patients with type 2 diabetes and associated with worse inflammatory and cardiometabolic profile. *Acta Diabetol.* 2017; 54(10):961-67. doi: 10.1007/s00592-017-1039-1.

130. Price CL, Al Hassi HO, English NR, Blakemore AI, Stagg AJ, Knight SC. Methylglyoxal modulates immune responses: relevance to diabetes. *J Cell Mol Med.* 2010;14:1806–15.
131. Abu-Ashour W, Twells LK, Valcour JE, Gamble JM. Diabetes and the occurrence of infection in primary care: a matched cohort study. *BMC Infect Dis.* 2018; 18:67.
132. Boyko V.V., Riga A.S. Type 2 diabetes mellitus – il-8 and il-10 profile in patients with intraabdominal postoperative abscesses. *Wiadomości Lekarskie.* 2020; 73(2):220-223
133. Carey IM, Critchley JA, DeWilde S, Harris T, Hosking FJ, Cook DG. Risk of Infection in Type 1 and Type 2 Diabetes Compared With the General Population: A Matched Cohort Study. *Diabetes Care.* 2018; 41:513.
134. Riga A., Boyko V., Grigorov Y. Serum Interleukin-8 in Patients with Different Origin of Intra-abdominal Infections in Perioperative Period. *Med.Sci.*2019, 7,94 doi:10.3390/medsci7090094
135. Riga A., Boyko V.V. Intra-abdominal Infections: Serum Interleukin-10 in Perioperative Period. *Klinichna khirurgiia*, 2019, 86(2): 28-32
136. Sirinek KR. Diagnosis and treatment of intra-abdominal abscesses. *Surg Infect (Larchmt).* 2000;1:31-38.
137. Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB, et al. Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *N Engl J Med.* 2015; 372:1996.
138. Livingston E, Vons C. Treating Appendicitis Without Surgery. *JAMA.* 2015; 313:2327.
139. Huang TS, Huang SS, Shyu YC, et al. A procalcitonin-based algorithm to guide antibiotic therapy in secondary peritonitis following emergency surgery: a prospective study with propensity score matching analysis. *PLoS One.* 2014; 9:e90539.
140. Lucasti C, Jasovich A, Umeh O, et al. Efficacy and tolerability of IV doripenem versus meropenem in adults with complicated intra-abdominal

- infection: a phase III, prospective, multicenter, randomized, double-blind, noninferiority study. *Clin Ther.* 2008; 30:868.
141. Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM): A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases, update (2018) *Clinical Infectious Diseases.* 2018; 67 (6): e1–e94, <https://doi.org/10.1093/cid/ciy381>
142. Choosing Wisely UK: British Society for Antimicrobial Chemotherapy – Consider stopping antibiotics after 4 days for patients with abdominal infection under control after operation or drain. Режим доступу: <http://www.choosingwisely.co.uk/i-am-a-clinician/recommendations/#1528714238703-da5d9084-b404>
143. В.В.Бойко, А.С.Ріга, Ю.Б.Григоров. Аналіз перебігу та сучасна емпірична антибактеріальна терапія ускладнених інтраабдомінальних інфекцій в залежності від застосування рутинної хірургічної тактики або міні-інвазивних втручань. *Харківська хірургічна школа.* 2018; 3 (90): 37-40.
144. Бойко В.В., Ріга А.С. Емпірична антибактеріальна терапія ускладнених внутрішньочеревних інфекцій. *Український журнал медицини, біології та спорту.* 2017; 4 (6):54-58.
145. Riga A.S. Dynamics of biochemical blood tests in patients with severe peritonitis in the first day after surgery and on the moderen antibiotic therapy. «8<sup>th</sup> International Sceintific Interdisciplinary Conference for medical students and young scientists»: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. Харків. 14-15 травня 2015. С. 122-123.
146. Рига А.С. Особенности течения интраабдоминальных инфекций с учётом эмпирической антибактериальной терапии. «Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2016» : матеріали LXX міжнародної конференція студентів та молодих вчених Мінськ. БГМУ. 20-22 квітня 2016. С.753-754.
147. Бойко В.В., Григоров Ю.Б., Макаров В.В., Ріга А.С. Особенности назначения эмперичной антибактериальной терапии при ускладнених

- інтраабдомінальних інфекціях. «Антибактеріальна терапія у XXI сторіччі: проблеми та досягнення»: матеріали науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів. Харків. 23 листопада 2016. С.23-25
148. Ріга А.С., Бойко В.В. Різні підходи до застосування антибактеріальної терапії при внутрішньочеревних інфекціях в Україні. СІМЕС: матеріали міжнародної науково-практичної конференції. Чернівці, 5 грудня 2017. С. 59-61.
149. Ріга А.С. Особливості мікробного пейзажу черевної порожнини у хворих на перитоніт. «Медична наука в практику охорони здоров'я»: матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених. м.Полтава, 17 листопада 2017. С.53.
150. Barie PS, Williams MD, McCollam JS, et al; PROWESS Surgical Evaluation Committee. Benefit/ risk profile of drotrecogin alfa (activated) in surgical patients with severe sepsis. *Am J Surg.* 2004;188:212-220.
151. Pieracci FM, Barie PS. Intra-abdominal infections. *Curr Opin Crit Care.* 2007;13:440-449.
152. Gee D, Babineau TJ. The optimal management of adult patients presenting with appendiceal abscess: "conservative" vs immediate operative management. *Curr Surg.* 2004; 61:524.
153. Lin AC, Yeh DY, Hsu YH, et al. Diagnosis of pyogenic liver abscess by abdominal ultrasonography in the emergency department. *Emerg Med J.* 2009; 26:273.
154. Kasper, DL, Zaleznik, DF. Intra-abdominal infections and abscesses. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 16th ed. Kasper, DL, Braunwald, E, Fauci, AS, Hauser, SL, Longo, DL, Jameson, JL (Eds), McGraw-Hill, New York 2005. p.749.
155. Hasan S, Fearn R. Fungal liver abscess in an immunocompetent patient who underwent repeated ERCPs and subtotal cholecystectomy. *BMJ Case Rep.* 2018; pii: bcr-2017-222013. doi: 10.1136/bcr-2017-222013.

156. Cai YL, Xiong XZ, Lu J, et al. Percutaneous needle aspiration versus catheter drainage in the management of liver abscess: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)*. 2015; 17:195.
157. Brown CV, Abrishami M, Muller M, Velmahos GC. Appendiceal abscess: immediate operation or percutaneous drainage? *Am Surg*. 2003; 69:829.
158. Liu CH, Gervais DA, Hahn PF, et al. Percutaneous hepatic abscess drainage: do multiple abscesses or multiloculated abscesses preclude drainage or affect outcome? *J Vasc Interv Radiol*. 2009; 20:1059.
159. Laparoscopic Entry Techniques. Режим доступа: [www2.cochrane.org/reviews/en/ab006583.html](http://www2.cochrane.org/reviews/en/ab006583.html)
160. Ahmad G, Gent D, Henderson D, et al. Laparoscopic entry techniques. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 8:CD006583.
161. Johnson WH, Fecher AM, McMahon RL, et al. VersaStep trocar hernia rate in unclosed fascial defects in bariatric patients. *Surg Endosc*. 2006; 20:1584.
162. Sharp HT, Dodson MK, Draper ML, et al. Complications associated with optical-access laparoscopic trocars. *Obstet Gynecol*. 2002; 99:553.
163. Champagne BJ, Papaconstantinou HT, Parmar SS, et al. Single-incision versus standard multiport laparoscopic colectomy: a multicenter, case-controlled comparison. *Ann Surg*. 2012; 255:66.
164. St Peter SD, Adibe OO, Juang D, et al. Single incision versus standard 3-port laparoscopic appendectomy: a prospective randomized trial. *Ann Surg*. 2011; 254:586.
165. Lee PC, Lo C, Lai PS, et al. Randomized clinical trial of single-incision laparoscopic cholecystectomy versus minilaparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg*. 2010; 97:1007.
166. Tugcu V, Ilbey YO, Mutlu B, Tasci AI. Laparoendoscopic single-site surgery versus standard laparoscopic simple nephrectomy: a prospective randomized study. *J Endourol*. 2010; 24:1315.

## ДОДАТКИ

## Додаток А

Variable		IL_8_pg_ml						
Sample size		87						
Positive group		56 (64.37%)						
Negative group		31 (35.63%)						
Disease prevalence (%)		10						
Area under the ROC curve (AUC)		0.850						
Standard Error		0.0587						
95% Confidence interval		0.757 to 0.917						
Z statistic		5.960						
Significance level P (Area=0.5)		<0.0001						
Youden index J		0.7529						
Associated criterion		≤51.52						
Sensitivity		94.64						
Specificity		80.65						
Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR	+PV	-PV
<12.72	0.00	0.0 - 6.4	100.0	88.8 - 100.0		1.00		90.0
≤13.74	3.57	0.4 -12.3	100.0	88.8 - 100.0		0.96	100.0	90.3
≤16.68	3.57	0.4 -12.3	96.7	83.3 - 99.9	1.11	1.00	11.0	90.0
≤18.39	7.14	2.0 -17.3	96.7	83.3 - 99.9	2.21	0.96	19.7	90.4
≤18.4	7.14	2.0 -17.3	93.5	78.6 - 99.2	1.11	0.99	11.0	90.1
≤20.11	14.29	6.4 -26.2	93.5	78.6 - 99.2	2.21	0.92	19.7	90.8
≤20.83	14.29	6.4 -26.2	90.3	74.2 - 98.0	1.48	0.95	14.1	90.5
≤22.17	16.07	7.6 -28.3	90.3	74.2 - 98.0	1.66	0.93	15.6	90.6
≤22.29	16.07	7.6 -28.3	87.1	70.2 - 96.4	1.25	0.96	12.2	90.3
≤23.85	23.21	13.0 -36.4	87.1	70.2 - 96.4	1.80	0.88	16.7	91.1
≤24.82	23.21	13.0 - 36.4	83.8	66.3 - 94.5	1.44	0.92	13.8	90.8
≤48.65	91.07	80.4 - 97.0	83.8	66.3 - 94.5	5.65	0.11	38.6	98.8
≤49.88	91.07	80.4 - 97.0	80.6	62.5 - 92.5	4.71	0.11	34.3	98.8
≤51.52	94.64	85.1 - 98.9	80.6	62.5 - 92.5	4.89	0.06	35.2	99.3
≤57.28	94.64	85.1 - 98.9	67.7	48.6 - 83.3	2.93	0.07	24.6	99.1
≤59.84	100.0	93.6 - 100.0	67.7	48.6 - 83.3	3.10	0.00	25.6	100.
≤96.36	100.0	93.6 - 100.0	0.0	0.0 - 11.2	1.00		10.0	

Рис. А 1. Машинограма результатів ROC-аналізу взаємозв'язку ІЛ-8 сироватки крові та ВЧІ різного походження.

Variable		IL_10_pg_ml						
Sample size		87						
Positive group <sup>a</sup>		56 (64.37%)						
Negative group <sup>b</sup>		31 (35.63%)						
Area under the ROC curve (AUC)		0.953						
Standard Error <sup>a</sup>		0.0203						
95% Confidence interval <sup>b</sup>		0.886 to 0.987						
z statistic		22.380						
Youden index J		0.7961						
Associated criterion		>6.78						
Sensitivity		92.86						
Specificity		80.65						
Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR	+PV	-PV
≥2.35	100.0	93.6 - 100.0	0.00	0.0 - 11.2	1.00		10.0	
>3.55	100.0	93.6 - 100.0	38.71	21.8 - 57.8	1.63	0.00	15.3	100.0
>3.79	98.21	90.4 - 100.0	41.94	24.5 - 60.9	1.69	0.043	15.8	99.5
>4.27	96.43	87.7 - 99.6	41.94	24.5 - 60.9	1.66	0.085	15.6	99.1
>4.87	96.43	87.7 - 99.6	51.61	33.1 - 69.8	1.99	0.069	18.1	99.2
>5.11	94.64	85.1 - 98.9	51.61	33.1 - 69.8	1.96	0.10	17.9	98.9
>6.54	94.64	85.1 - 98.9	80.65	62.5 - 92.5	4.89	0.066	35.2	99.3
>6.78	92.86	82.7 - 98.0	80.65	62.5 - 92.5	4.80	0.089	34.8	99.0
>7.02	91.07	80.4 - 97.0	87.10	70.2 - 96.4	7.06	0.10	44.0	98.9
>7.38	89.29	78.1 - 96.0	87.10	70.2 - 96.4	6.92	0.12	43.5	98.7
>7.5	89.29	78.1 - 96.0	90.32	74.2 - 98.0	9.23	0.12	50.6	98.7
>7.62	85.71	73.8 - 93.6	90.32	74.2 - 98.0	8.86	0.16	49.6	98.3
>7.86	83.93	71.7 - 92.4	93.55	78.6 - 99.2	13.01	0.17	59.1	98.1
>8.21	82.14	69.6 - 91.1	93.55	78.6 - 99.2	12.73	0.19	58.6	97.9
>8.22	82.14	69.6 - 91.1	96.77	83.3 - 99.9	25.46	0.18	73.9	98.0
>8.7	75.00	61.6 - 85.6	96.77	83.3 - 99.9	23.25	0.26	72.1	97.2
>8.94	75.00	61.6 - 85.6	100.0	88.8 - 100.0		0.25	100.0	97.3
>39	0.00	0.0 - 6.4	100.0	88.8 - 100.0		1.00		90.0

Рис. А 2. Машинограма результатів ROC-аналізу взаємозв'язку ІЛ-10 сироватки крові та ВЧІ різного походження.