

УДК 577.151.33; 577.18, 616-085;
615, 616-036.82/.85, 616-022

УКПШ

№ держреєстрації 0121U109555

Інв. №

Міністерство освіти і науки України
Сумський державний університет (СумДУ)
40007, м. Суми, вул.Римського-Корсакова, 2 тел.
(0542)33-53-39 факс (0542)33-40-58 e-mail: info@sci.sumdu.edu.ua

ЗАТВЕРДЖУЮ
Проректор з наукової роботи
д-р фіз.-мат.наук, професор

_____ А.М. Черноус

ЗВІТ
ПРО НАУКОВО-ДОСЛІДНУ РОБОТУ
Альтернативна методика антибіотикотерапії при травмах і
ранах живота та гострому апендициті

ПОРІВНЯННЯ ОСОБЛИВОСТЕЙ НАКОПИЧЕННЯ АНТИБІОТИКІВ
У ЧЕРЕВНІЙ ПОРОЖНИНІ ПРИ РІЗНИХ СПОСОБАХ ЇХ ВВЕДЕННЯ
(остаточний)

Керівник НДР,
д-р мед. наук

І.Д. Дужий

2022

Рукопис закінчено 16 грудня 2022 р.

Результати роботи розглянуто науковою радою СумДУ, протокол від 22 грудня 2022 р. № 7

СПИСОК АВТОРІВ

Керівник НДР, док.мед.наук	(16.12.2022)	І.Д. Дужий (реферат; вступ; розділ 5, висновки)
Відповідальний виконавець Провідн. наук. співроб. канд.мед.наук	(16.12.2022)	Г.І. П'ятикоп (розділи 1, 2, 3)
Старш. наук. співроб. док.мед.наук	(16.12.2022)	О.М. Литвиненко (розділ 2, 3, 4)
Старш. наук. співроб. канд.мед.наук	(16.12.2022)	І.О. Винниченко (розділ 2, 3)
Старш. наук. співроб. канд.мед.наук	(16.12.2022)	О.Л. Ситнік (розділ 1)
Лаборант	(16.12.2022)	О.О. Нємцова (розділ 1)
Лаборант	(16.12.2022)	О.О. Мельник (розділ 1)

РЕФЕРАТ

Звіт про НДР: 88 с., 33 рис., 63 джерела
БОЙОВА ТРАВМА, ГОСТРИЙ АПЕНДИЦИТ, ГОСТРИЙ
ПАНКРЕАТИТ, ЛІМФОТРОПНА АНТИБАКТЕРІАЛЬНА ТЕРАПІЯ.

Об'єктом дослідження – є ранова травма черевної порожнини і її органів та гострий апендицит і його ускладнення.

Предмет дослідження – альтернативний спосіб введення антибіотиків при ранах живота та його ускладненнях і гострому апендициті.

Метою даного проекту є розробка альтернативної методики введення антибактеріальних препаратів при гострому апендициті і його ускладненнях та вивчення можливостей його застосування при інших гнійних захворюваннях черевної порожнини, у тому числі й після травм живота.

Для досягнення даної мети нами поставлені *завдання*.

При пораненнях живота:

- 1) уточнити частоту пошкоджень різних порожнистих органів при пораненнях живота;
- 2) вивчити особливості призначень антибіотиків при пораненнях живота;
- 3) уточнити особливості накопичення антибіотиків у різних порожнистих органах при лімфотропному введенні антибіотиків;
- 4) уточнити особливості накопичення антибіотиків у різних органах при традиційних введеннях антибіотиків;
- 5) вивчити особливості медико-соціальної реабілітації поранених при застосуванні лімфотропному введенні антибіотиків;
- 6) вивчити особливості медико-біологічної реабілітації.

При гнійних ускладненнях поранень живота і гострому апендициті:

- 1) уточнити біоценоз при гострому апендициті в умовах сьогодення;
- 2) вивчити особливості накопичення антибіотиків у різних відділах апендикса при різних способах його введення;
- 3) вивчити клінічні особливості перебігу гострого апендициту при лімфотропному введенні антибіотиків;
- 4) порівняти результати лікування хворих на гострий апендицит при застосування лімфотропного введення антибіотиків порівняно з традиційними методами

введення антибактеріальних препаратів; 5) порівняти результати лікування апендикулярного інфільтрату (ускладнення гострого апендициту) при застосуванні лімфотропного введення антибіотиків і при традиційному їх застосуванні.

Методи дослідження:

1. експериментальні
2. клінічні дослідження;
2. клініко-лабораторні дослідження;
3. імунологічні дослідження;
4. ультразвукові дослідження;
5. патоморфологічні дослідження.

В основу дифузійних методів визначення чутливості покладена дифузія антибактеріальних препаратів (АБП) із носія у щільне поживне середовище до концепттрації препарату, яка перевищує мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК), і пригнічує ріст досліджуваної культури в цій зоні. Ми використовували диско-дифузійний метод. У ньому у якості АБП використовують паперовий диск. Утворення зони пригнічення росту відбувається в результаті дифузії АБП з носія в поживне середовище.

ЗМІСТ

	с.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	6
ВСТУП	7
1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	9
2 ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІМФОТРОПНОЇ ТЕРАПІЇ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ АПЕНДИЦИТ ТА ЙОГО УСКЛАДНЕНІ ФОРМИ	14
2.1 Обґрунтування лімфотропної антибіотикотерапії	14
2.2 Спосіб лімфотропного введення антибактеріальних препаратів	17
2.3 Можливості лімфотропної терапії при обмежених гнійних процесах череної порожнини наприкладі гострого апендициту та його ускладнення (апендикулярного інфільтрату)	21
2.4 Наукова новизна одержаних результатів та їх теоретичне значення	23
3 ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІМФОТРОПНОЇ ТЕРАПІЇ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ПАНКРЕАТИТ ТА ЙОГО УСКЛАДНЕНІ ФОРМИ	41
4 ОСОБЛИВОСТІ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ БОЙОВІЙ ТРАВМІ З ПОШКОДЖЕННЯМ ВНУТРІШНІХ ОРГАНАХ	56
5 ОБГОВОРЕННЯ І АНАЛІЗ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	66
ВИСНОВКИ	80
ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАННЯ	82

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ГА – гострий апендицит

ГП – гострий панкреатит

ЗЗР – зона затримки росту

ЛТ – лімфотропна терапія

АБП – антибактеріальні препарати

ВСТУП

Хірургічна інфекція займає одне з провідних місць у структурі хірургічних захворювань і складає 30-45 % [1].

Починаючи від відкриття пеніциліну (О. Флемінг) і стрептоміцину (1942, З. А. Ваксман) лікування запальних і гнійних захворювань отримало у своє розпорядження потужну протимікробну «зброю». Застосування зазначених антибіотиків сприяловилікуванню значної кількості інфекційних патологічних процесів. Проте йшов час і мікроорганізми почали пристосовуватися до дії антибактеріальних препаратів шляхом (вироблення) стійкості. Рівень останньої постійно збільшується. До різних антибіотиків рівень стійкості (резистентності) мікрофлори поступово зростає і знаходиться в межах від 25 до 70–78 %, що суттєво обмежує їх застосування. У той же час встановлено (відомо), що збільшивши концентрацію антибіотика поріг резистентності можна подолати.

Частота гнійно-запальних захворювань в останні роки не має тенденції до зменшення. Гнійні ускладнення навіть після умовно «чистих» оперативних втручань трапляються у значній кількості хворих, яка сягає 3–15 % оперованих. Після оперативних втручань з приводу гострих хірургічних захворювань гнійні ускладнення спостерігаються частіше – у 5–30 % оперованих [9]. Останніми роками публікуються не менш загрозливі повідомлення. За [10], після апендектомії кількість гнійних ускладнень знаходиться в межах 2–23 %, після операцій на жовчних шляхах – 9,9–24,5 %, а після операцій на шлунку – 10,3 %. Зазначимо, що всі наведені втручання виконувалися і виконуються під «прикриттям» антибіотиків, тим не менше летальність при гнійних ускладненнях залишається у межах 20–64,7 % [11].

Воєнні дії проти російського агресора супроводжуються численними пораненнями, у тому числі паренхіматозних органів черевної порожнини. Звільнившись, мікроорганізми викликають поширені, чи локалізовані гнійні запалення, аналогом яких є гострий апендицит. Антибіотики, з огляду на їхню низьку концентрацію в зоні запалення, часто бувають неефективними, оскільки

по кровоносній системі поширюються на весь організм. До того ж резистентність мікроорганізмів витримує їхню дію. З іншого боку відомо, що антибактеріальна дія факторів природного захисту (лейкоцити, інтерферони, лізоцим і т. ін.) грає не меншу захисну роль, ніж антибіотикотерапія.

1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

На сучасному етапі розвитку хірургії, профілактика та лікування гнійної хірургічної інфекції залишається складною проблемою. Існує значна кількість засобів та способів лікування гнійно-запальних захворювань зі своїми перевагами та недоліками, що свідчить за невирішеність проблеми в цілому.

Гострий апендицит (ГА) – це одне з найпоширеніших хірургічних захворювань органів черевної порожнини, яке за своєю частотою перевершує усі інші гострі хірургічні захворювання. Завдяки зусиллям лікарів та науковців, завдяки оптимізації тактико- лікувального алгоритму вдалося досягти значних успіхів у своєчасній діагностиці і лікуванні хворих на цей патологічний процес, значно зменшити відсоток ускладнень і летальності. Проте, незважаючи на наведене та застосування нових сучасних антибіотиків, трапляється значна кількість гнійно-септичних ускладнень, частота яких досягає 5,4–18,8%. На даний час у різних регіонах і клініках летальність становить 0,1–0,5%, а за наявності супутніх ускладнень збільшується до 3–5%. При за давнених процесах летальність досягає навіть 10%. [1]

Незважаючи на задовільні результати лікування хворих на гострий апендицит, зберігається значна кількість його ускладнень, поміж яких найчастішими є гнійно-септичні, які становлять до 45–65% у структурі летальності від цього захворювання. Головним патогенетичним чинником захворювання є інфекційна контамінація апендикса, що зумовлює потребу при лікуванні хворих у застосуванні антибіотиків. Перелічене значно збільшує вартість лікувального процесу за рахунок використання збільшеної кількості медикаментів та тривалості їх застосування. З іншого боку це гальмує участь хворого у суспільно-корисній праці і зменшує його вклад у зростанні бюджету, що додатково обгрунтовує актуальність проблеми.

Вирішальне значення в етіопатогенезі розвитку гострого апендициту має не сама наявність мікроорганізмів у просвіті апендикса, а стан неспецифічної

антимікробної резистентності й реактивності організму, чим і визначається форма захворювання, швидкість його розвитку, ступінь клінічних проявів.

Головною причиною летальних випадків при гострому апендициті є пізня госпіталізація хворих у хірургічний стаціонар, що у значній мірі залежить від місця проживання хворих. Несвоєчасна госпіталізація веде до розвитку деструктивних форм запалення та різноманітних гнійно-септичних ускладнень.

Діагностичні помилки при гострому апендициті сягають 30%, а з ними пов'язана смерть кожного четвертого хворого. Загалом вони бувають наслідками діагностичних помилок, пізньої госпіталізації і, відповідно, інфекційних ускладнень що потребує «направленої», адресної антибіотикотерапії.

Незважаючи на значну кількість різноманітних методів прогнозування й діагностики гострого апендициту, питання, щодо його безпомилкового виявлення залишається невирішеним, за чим стоїть непередбачений та не завжди типовий перебіг захворювання.

З урахуванням лімфоїдної природи апендикса та патогенезу гострого апендициту, частоти його гнійно-септичних ускладнень важливим є розгляд цього захворювання у світлі сучасних уявлень про запалення, та вивчення питання щодо можливого адресного введення антибактеріальних препаратів при лікуванні як апендициту, так і гнійних ускладнень. Останнє дасть змогу розширити уявлення про механізми розвитку гострого апендициту і його ускладнень, розробити інформативні методи прогнозування й профілактики можливих ускладнень. До теперішнього часу це питання належним чином не вивчене і є перспективним для проведення подальших досліджень, що обґрунтовує актуальність даної проблеми.

Разом з тим, в області хірургічних захворювань, гострий панкреатит [ГП] також є одним з важких і досить поширених. Це можна підтвердити статистикою, 10-46 випадків на 100 тис. населення в рік. З них 15-20% носить деструктивний характер. А при некротизуючому панкреатиті рівень смертності становить від 12% до 35% [5].

Захворювання гострий панкреатит [ГП] має виражену концепцію до зростання. Доказом цього є кількість випадків від 4,9 до 73,4 на 100000 населення в усьому світі. З такими показниками захворюваність на ГП вважається надзвичайно поширеною в області шлунково-кишкового тракту і веде до фізичних і фінансових втрат [10].

В останні роки спостерігається безперервне зростання частоти захворюваності на цей патологічний процес, зокрема його тяжких деструктивних форм [1]. Досягнення інтенсивної інфузійної терапії суттєво зменшили летальність у перший період захворювання, проте, незважаючи на застосування високотехнологічних методик мініінвазійних оперативних втручань, та введення нових підходів до інтенсивної терапії, летальність при даному захворюванні залишається досить високою і знаходиться на рівні 15–45 % [12]. Внаслідок інфікування зони некрозу, яке за різними авторами відбувається від першого до третього тижня сприяє обтяжуючому перебігу процесу, при якому летальність досягає 70–80 %. Вплив панкреатичних ферментів збільшує проникність усіх дотичних до залози органів, що у свою чергу сприяє мікробній контамінації як черевної порожнини, так і заочеревинної клітковини. Це той період, коли потрібно виділити хворих з наявним інфікуванням зони некрозу, оскільки виокремити ферментативні та інфекційні прояви важко, а вони ведуть до поліорганної недостатності зі зрозумілим наслідком. Можливості інфузійної інтенсивної терапії при доєднанні *гнійних ускладнень* стають обмеженими. У більшості випадків вони і бувають причиною *летальних наслідків* [3]. Стосовно можливості застосування у таких хворих з профілактичною метою антибіотиків існують різні погляди, які нерідко бувають протилежними і залежать від можливого терміну контамінації. З огляду на це єдиний алгоритм застосування антибіотиків при гострому панкреатиті відсутній. Відомі випадки оперативних втручань на «стерильній» підшлунковій залозі, які закінчуються розвитком гнійних ускладнень у черевній порожнині і в заочеревинному просторі, оскільки відомо, що кишківник багатий на різноманітну мікрофлору, а в умовах високої протеолітичної активності, створюються сприятливі умови для бактеріальної

інвазії і розвитку гнійних ускладнень. Отже, коли розпочинати антибактеріальну терапію у того чи іншого хворого визначитися надзвичайно важко. Свідченням наведеного є те, що і рано розпочата антибактеріальна терапія, і пізня антибактеріальна терапія головним чином зменшують кількість гнійних ускладнень, а наслідок, на жаль, у більшості випадків залишається незадовільним [10].

На підставі експериментальних даних підтверджених клінічними спостереженнями нами була висунута гіпотеза щодо альтернативної методики антибіотикотерапії, яка базувалася на анатомічних і фізіологічних даних щодо регіонарного лімфатичного забезпечення усіх органів і систем та довжині і кількості судин в організмі людини.

Специфічність лікування поранень живота тісно пов'язана з гнійно – септичними ускладненнями, які виникають внаслідок інфікування травмуючим снарядом та розвитком вогнепального перитоніту, який у свою чергу доповнюється механічним ушкодженням та кінетичною енергією снаряда. Гідродинамічний удар при цьому призводить до контузії паренхіми життєво важливих систем і розвитком функціональної недостатності. Морфологічні зміни у порожнистих органах у свою чергу призводять до некрозу їх стінок, що веде до перфорацій з можливими кровотечами [43]. На клітинному рівні виникає реакція зумовлена дією медіаторів запалення (серотонін, гістамін, простагландіни), що призводить до накопичення в тканинах продуктів запалення, порушення метаболізму, порушення мікроциркуляції та порушення кровотоку у регіоні. Мікроциркуляторні реологічні та функціональні порушення не сприяють антибіотикам, введеним у кровоносне русло, «дістатися» зони патологічного вогнища та травмованих тканин, що може впливати на кількість гнійно-септичних ускладнень і їх наслідків.

Невже ж все так похмуро, невідворотно і песимістично? Якщо будемо залишатися на позиціях антибіотикотерапії, які існує на сьогодні, все буде так, як описано. Але ж можливість є все змінити. Нами експериментально доведена і

клінічно підтверджена ефективність антибіотикотерапії, яка виконується шляхом лімфотропного підведення препаратів до різних органів.

Відомо, що провідну роль у збереженні належного гомеостазу в зоні запалення відіграє регіонарний лімфатичний апарат. Саме гемолімфатичний бар'єр у кожному регіоні організму, представлений системою кровоносних і лімфатичних судин та лімфатичних вузлів, які створюють механічний, фізико-хімічний та біологічний захист органів цього регіону за рахунок активного функціонування ендотелію судин і капілярів від проникнення у відповідні органи патогенних агентів. Обмінні процеси між кров'ю, інтерстиціальною рідиною і лімфою та клітинами органів і систем знаходяться у тісній активній взаємодії. Зміна міжклітинної субстанції при травмі та запаленні впливає на її проникність і змінюється відповідно перебігу патологічного процесу. Впливаючи на стан лімфатичної системи та її санацію, можна запобігти порушенню гомеостазу у відповідній ділянці організму людини, що сприяє попередженню чи зворотному розвитку запального процесу, регіональному до зони того чи іншого лімфатичного колектора. З огляду на це вважаємо, що існують всі передумови для застосування запропонованого нами способу лімфотропного підведення антибіотиків при пораненнях живота, що вже доведено при лікуванні гострого апендициту та панкреатиту, органів малої миски, а також травматичних пошкодженнях черевної порожнини.

2 ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІМФОТРОПНОЇ ТЕРАПІЇ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ АПЕНДИЦИТ ТА ЙОГО УСКЛАДНЕНІ ФОРМИ

Гострий апендицит (ГП) – ургентне хірургічне захворювання з різноманітними проявами і ускладненнями.

Запалення апендикса має інфекційно-запальний неспецифічний генез. В ургентній хірургії гострий апендицит займає найбільшу питому вагу. За даними, поміж екстрених оперативних втручань на органах черевної порожнини на апендицит припадає 50–65 %. За іншими даними апендектомія становить 80–85 % від усіх невідкладних операцій в абдомінальній хірургії. Проте існують і повідомлення, що частка апендектомій поміж усіх хірургічних втручань виконаних у загально-хірургічних клініках становить 30–45 %.

Найважливішою проблемою при оперативному лікуванні гострого апендициту залишається застосування антибактеріальних препаратів та способів їх введення в організм хворого. Ідеальним на нашу думку має бути не просто введення антибіотика, а його адресне «посилання» до зони оперативного втручання (ілеоцекальна зона) з метою оперування в «чистому» операційному полі і попередженню «розносу» інфекції на суміжні тканини та операційну рану.

2.1 Обґрунтування лімфотропної антибіотикотерапії

Гострий апендицит – це запалення червоподібного відростка, в яке окрім нього залучені сліпа кишка, термінальний відділ клубової кишки і клітковина клубової ямки. Проникнення антибіотика по мікроциркуляторному руслу в осередок запалення при традиційних методах його введення проходить відносно тривалий час, що нерідко спричиняє небажані наслідки, бо є запізнлим. При таких методиках антибіотик спочатку рівномірно «розподіляється» у макросудинному руслі, потім – у мікросудинному і накінець – у лімфатичному. З огляду на наведене «розпоширення» антибіотика при такому введенні в організм хворої людини, незалежно від локалізації патологічного процесу можна назвати «всім – всім – всім», тобто, циркулюючи в судинному руслі антибіотик діє на всі

без виключення органи. З огляду на це розробка методики адресної доставки антибіотиків до місця запалення, у даному випадку апендикса вельми актуальна. Воно й зрозуміло чому: антибіотик потрапляє у лімфатичну регіонарну систему і відразу у апендикс, оскільки він за своєю будовою нагадує лімфатичні вузли і відноситься до імунокомпетентних органів. Лише після цього антибіотик потрапляє у систему гемомікроциркуляції. Отже, дана методика введення антибіотика чи якогось протизапального препарату (кетальгін, диклоберл) є точно адресною, що доведено при вивченні протимікробної дії гомогенатів апендикса.

На рис. 1 представлена мережа лімфатичних судин, наявність лімфатичних вузлів у зоні сліпої кишки і червоподібного відростка яка анатомічно обгрунтовує доцільність лімфотропного введення медикаментозних препаратів з метою санації ілеоцекальної зони, у тому числі й у хворих на гострий апендицит.

Гемолімфатичний бар'єр у будь – якому регіоні організму людини це система кровоносних і лімфатичних судин та лімфатичних вузлів, які створюють механічний і фізико-хімічний захист органів і тканин за рахунок активного функціонування ендотелію кровоносних і лімфатичних судин, капілярів та інтерстиціальних прошарків від проникнення в органи патогенних агентів. Обмінні процеси між кров'ю, інтерстиціальною рідиною і лімфою та клітинами органів і систем знаходяться у тісній активній взаємодії. Зміна міжклітинної субстанції при запаленні впливає на її проникність і змінюється як в умовах норми, так і при патологічних процесах.

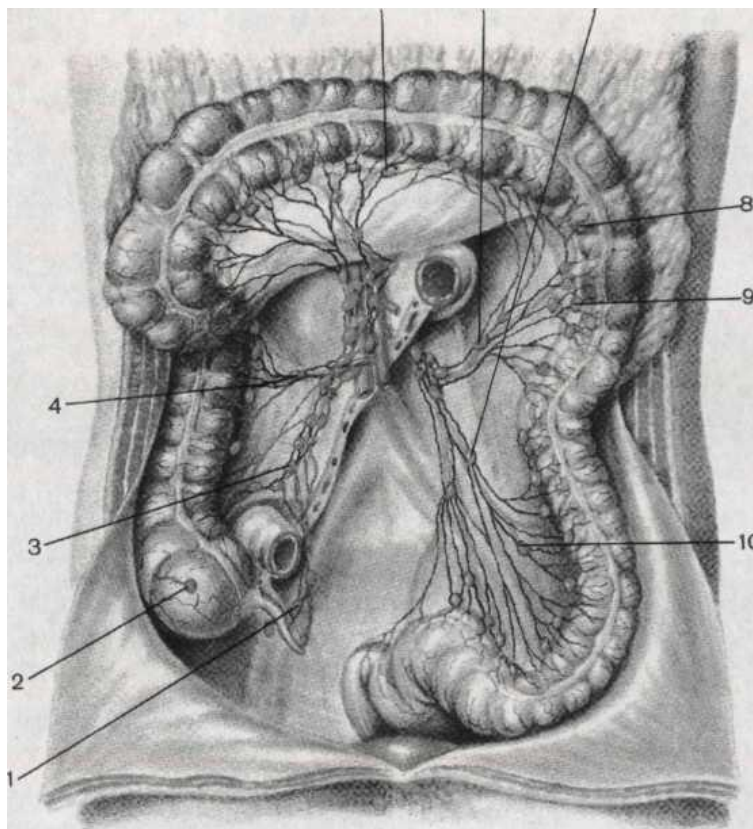


Рисунок 1 – Лімфатичні вузли і судини червоподібного відростка, сліпої і поперечно-ободової кишки: 1 - апендикулярні лімфатичні вузли; 2 - передсліпокишкові лімфатичні вузли; 3 - клубово-ободові лімфатичні вузли; 4 - ободові праві лімфатичні вузли; 5 - ободові середні лімфатичні вузли; 6 - ободові ліві лімфатичні вузли; 7 - нижні брижові лімфатичні вузли; 8 – брижо-ободові лімфатичні вузли; 9 - біляободові лімфатичні вузли; 10 - сигмовидні лімфатичні вузли (із монографії Жданов Д.А. Общая анатомия и физиология лимфатической системы. – М. : Медгиз, 1952)

Спазм у мікросудинному руслі, уповільнення току крові і обмінних процесів, накопичення кислих продуктів порушеного метаболізму в інтерстиції призводять до зменшення відтоку на тлі дилатації прекапілярних сфінктерних механізмів і, як наслідок, збільшення гіпоксії й ацидозу, що супровожується набряком тканин і порушенням умов функціонування клітинних структур. Зазначене веде до порушення кровотоку в регіоні, виходу за межі судинного русла рідини і формених елементів крові, що сприяє збільшенню в'язкості крові й активації адгезії і агрегації формених елементів крові. Таким чином активується складжоутворення, що сприяє некрозу тканин. Провідну роль у

збереженні гомеостазу в зоні запалення на належному функціональному рівні відіграє регіонарний лімфатичний апарат. При запаленні тиск у вражених тканинах і лімфовузлах збільшується, що блокує поступлення в цю зону протизапальних і антибактеріальних препаратів та виведення продуктів патологічного метаболізму. З огляду на це при традиційних методах введення антибіотики діють не «прицільно», а на всі тканини. Порівняно із цим лімфотропна методика підведення медикаментів, у тому числі й антибіотиків та протизапальних препаратів є «вивірено адресною», що наведено далі.

У процесі розвитку гострого апендициту виникає зрив місцевих захисних протимікробних механізмів, порушення відтоку лімфи від сліпої кишки, регіонарний лімфостаз, розвиток ретроградного лимфовідтоку, що призводить до розладу гомеостазу у цій зоні, та приєднання бактеріального компоненту, з яким за таких обставин «справитися» буває завжди важче. Проте, шляхом введення препаратів патогенетичної дії у зону лімфатичного апарату ілеоцекальної зони вдається у максимально короткий термін підвести до запаленого апендикса та оточуючих тканин антибіотики та протизапальні препарати, сприяючи його санації і попередженню ускладнень, що буде показано у наступному розділі.

2.2 Спосіб лімфотропного введення антибактеріальних препаратів

М. Ю. Ничитайло пропонує спосіб лікування апендикулярного інфільтрату за яким щільний неабсцедуючий інфільтрат лікується консервативно шляхом введення антибактеріальних препаратів внутрішньом`язево чи внутрішньовенно.

На їх думку це дозволяє добитись зменшення розмірів інфільтрату за рахунок загальної дії антибіотиків.

Недоліками даного способу є таке:

- антибіотики відносно повільно всмоктуються у кров і лише після цього проявляється їхня терапевтична дія;
- ускладнення (інфільтрат) завжди має місцевий, регіонарний характер, а антибактеріальні препарати циркулюють у кровоносному руслі рівномірно, як

при загальній інфекції, діючи на «місце призначення» – апендикулярний інфільтрат – тільки дотично, внаслідок чого до зони запалення «потрапляє» лише дешиця цих препаратів;

- незважаючи на застосування антибіотиків останніх поколінь не завжди вдається досягти позитивний ефект, відомі випадки абсцедування;

- тривалість та дороговартісність антибактеріальної терапії.

З огляду на перелічене досягти повної санації інфільтрату з незначними залишковими змінами неможливо.

Головним недоліком описаних способів є те, що вони окрім недостатньої санації зони запалення, зовсім не впливають на регіонарний лімфатичний апарат, який є головним бар'єром на шляху поширення будь-якої інфекції, а при запаленні лімфовузлів вони залишаються джерелом інфекції, яке може тривалий час підтримувати запалення.

Найбільш близьким до запропонованої моделі є спосіб лімфотропного введення антибіотиків при гострому апендициті, який ми брали за прототип. Автори рекомендують введення антибіотиків у здухвинну зону, яка є регіонарною по відношенню до ілеоцекальної ділянки, де завжди локалізуються апендикулярні інфільтрати. Введення антибіотиків приводять у заочеревений простір після стимуляції лімфоутворення (лідаза), зняття ангіоспазму (НО-ШПА) та попередження фібриноутворення і знеболення.

За нашим досвідом цей спосіб є найбільш ефективним для попередження ускладнень гострого апендициту та для лікування апендикулярного інфільтрату.

Головним його недоліком є потреба у введенні препаратів двічі на добу, а це «забирає» у лікаря щонайменше 35-40 хвилин. Окрім цього, маніпуляція (кожен сеанс) лімфотропного введення препаратів завжди є психологічним навантаженням як на хворого, так і на лікаря.

Введення антибіотиків приводили у заочеревений простір після стимуляції лімфоутворення (лідаза), зняття ангіоспазму (НО-ШПА) та попередження фібриноутворення і знеболення.

За нашим досвідом цей спосіб є найбільш ефективним для попередження ускладнень гострого апендициту та для лікування апендикулярного інфільтрату.

Головним його недоліком є потреба у введенні препаратів двічі на добу, а це «забирає» у лікаря щонайменше 35–40 хвилин. Окрім цього, маніпуляція (кожен сеанс) лімфотропного введення препаратів завжди є психологічним навантаженням як на хворого, так і на лікаря.

В основу запропонованої нами корисної моделі поставлене завдання удосконалення способу лікування апендикулярного інфільтрату за принципами лімфотропної терапії шляхом створення терапевтичної концентрації антибіотиків у регіонарних лімфовузлах, який відрізняється тим, що у схему лікувальних препаратів додається потужний неспецифічний розсмоктуючий засіб – німулід або німісулід 2–4 мл, що сприятиме прискореному сануванню інфільтрату.

Окрім цього, зменшена кількість введень антибактеріальних препаратів протягом доби.

Перелічене дозволить зменшити економічні витрати на лікування хворих, скоротить термін лікування хворих на апендикулярний інфільтрат у стаціонарі, зменшить кількість гнійних ускладнень та покращить віддалені результати.

Поставлене завдання вирішується тим, що збудники лімфоутворення, а слідком за ними й інші патогенетичні препарати вводяться послідовно з проміжками у 5 хв у заочеревинний простір клубової кістки. Останнім вводиться неспецифічний протизапальний засіб.

Технічно це виконується так. На 2–3 см нижче і на стільки ж сантиметрів медіальніше передньо-верхнього гребеня клубової кістки під кутом 45° пунктують шкіру, підшкірну клітковину та очеревину, «упираючись» («ковзаючи») по внутрішній стінці клубової кістки. Дещо змінивши нахил голки по внутрішній поверхні цієї кістки проходимо у глибину миски на 2–3 см. Після цього вводимо такі фармакологічні засоби: лімфостимулятор – 64 од. лідази, спазмолітик – 2 мл НО-ШПА, антиагрегант – 5000 ОД гепарину, анестетик – 2 мл 2% лідокаїну, антибактеріальний препарат – ампісульбін, або цефтріаксон 1,0.

Останнім вводимо 2 мл німулід, німісулід чи диклофенаку. Після цього рекомендуємо хворому походити 15 хв, що покращує реологічні властивості лімфи. Усі сеанси лімфотропної терапії проводимо кожні 12 год, а потім – 1 раз на добу протягом 5 днів. Перелічене створює максимальну концентрацію патогенетичних та антибактеріальних препаратів у внутрішніх та зовнішніх клубових лімфовузлах, що є регіонарними до ілеоцекальної зони. Це веде до закидання антибактеріальних препаратів у хробакоподібний відросток та у оточуючу його зону запалення, що сприяє швидкому розсмоктуванню інфільтрату.

Таблиця 1 – Особливості затримки росту тест-культури у хробакоподібному відростку залежно від способу введення антибіотика(цефтріаксон)

Група	Шлях введення	Кількість хворих	Зона затримки росту
Контрольна			$30,3 \pm 0,48$ мм
1 а	Лімфотропна терапія за 1год до операції	31	$16,07 \pm 0,63$ мм
1 б	Лімфотропна терапія за 2год до операції	26	$29,4 \pm 0,8$ мм
2 а	Внутрішньовенне введення антибіотика за 1год до операції	27	$16,9 \pm 0,9$ мм
2 б	Внутрішньовенне введення антибіотика за 2год до операції	25	$8,32 \pm 1,0$ мм
3 а	Внутрішньом'язеве введення антибіотика за 1год до операції	28	відсутня
3 б	Внутрішньом'язеве введення антибіотика за 2год до операції	25	відсутня

Таблиця 2 – Стан імунної системи у оперованих хворих

Показники імунної системи	Групи хворих				
	Показники контрольної групи	Основна група		Група порівняння	
		до операції	5 доба	до операції	5 доба
CD 3 (%)	74,14±5,5	53,22±5,39	69,4±1,81	53,42±6,2	61,47±1,51
CD 4 (%)	48,86±3,95	35,89±1,21	43,64±1,31	36,24±1,55	39,38±1,25
CD 8 (%)	25,79±2,58	43,36±3,83	29,96±3,4	44,02±2,26	38,51±3,13
ВГЛ (%)	5±0,58	2±0,69	4,73±0,83	2,13±0,65	3,18±0,89
Об'єм селезінки (см ³)	244,4±16,2	426,66±47,9	281,22±18,8	424,25±52,7	344,71±21,13

Таблиця 3 – Стан протеолітичної системи у хворих на гострий апендицит

Контрольна група	Показники нейтрофільної еластази (нмоль/хв • мл)			
	Основна група		Група порівняння	
	1 доба	5 доба	1 доба	5 доба
70,08±9,98	267,245±26,27	111,797±21,39	265,848±26,75	179,605±26,79

2.3 Можливості лімфотропної терапії при обмежених гнійних процесах черенної порожнини наприкладі гострого апендициту та його ускладнення (апендикулярного інфільтрату)

Нами проаналізовані безпосередні та віддалені результати лікування хворих на гострий апендицит та апендикулярний інфільтрат. З метою попередження гнійних ускладнень хворим проводилася запропонована кафедрою методика лімфотропного введення антибактеріальних препаратів. В основі методики – застосування препаратів-лімфоретиків, що збуджують лімфоутворення і лімфовідтік з послідовним введенням антибіотика. З цією метою застосовували лідазу, а для покращання власне лімфотоку і попередження

тромбоутворення – но-шпа та гепарин. Окрім того, лімфотропно вводили неспецифічний протизапальний розсмоктуючий препарат – діклоберл.

Результати лікування оцінювали за динамікою загального стану хворих, температурної реакції, зменшення інфільтрату та зміною лабораторних показників (лейкоцитоз, ШОЕ, індекс ядерного зсуву), які ми вивчали на 3 – 5 добу, а далі – за показаннями. Окрім цього визначали кількість CD3, CD4, CD8 та великих гранулярних лімфоцитів (ВГЛ). Дані показники вивчали при поступленні хворих до клініки перед апендектомією та на 5 добу після операції. Поряд з цим вивчали об'єм селезінки шляхом ультрасоноскопії черевної порожнини у ті ж терміни.

Відомо, що при різних реакціях запалення та деструкції тканин провідне місце займають процеси протеолізу. Один із основних протеолітичних ферментів, якому останнім часом приділяється багато уваги з боку науковців, є НЕ. Доведено підвищення рівня цього фермента при різних запальних процесах. З огляду на наведене, вважаючи протеолітичну систему дотичною до патогенезу запальних захворювань, індукованих мікрофлорою, ми провели системне вивчення нейтрофільної еластази крові при госпіталізації хворих і в динаміці [30, 31, 32].

Підводячи підсумки можна наголосити, що введення антибіотиків та патогенетичних препаратів лімфотропним шляхом регіонально до ілеоцекальної зони забезпечує адекватне накопичення його в тканинах хробакоподібного відростка, чого не спостерігається при традиційному їх введенні, що забезпечує надійну антибактеріальну санацію цієї зони. Наведене позитивно впливає на лейкоцитарну реакцію та стан протеолітичної системи, а також на імунологічну реактивність організму, що проявляється відповідною реакцією селезінки та імунокомпетентних лімфоцитів. Запропонована методика антибіотикотерапії покращує результати лікування хворих на гострий апендицит, скорочує термін перебування їх у стаціонарі, що відбивається позитивним чином на фінансових проблемах.

З урахуванням етіології та патогенезу гострого апендициту, а також лімфоїдного характеру хробакоподібного відростка, вважаємо санацію регіонарної лімфатичної системи хробакоподібного відростка шляхом лімфотропної антибіотикотерапії доцільним та обґрунтованим патофізіологічно і клінічно. Застосування лімфотропної терапії при гострому апендициті є методом профілактики гнійно-септичних ускладнень, особливо при його деструктивних формах, що дозволяє покращити результати лікування хворих на гострий деструктивний апендицит.

Застосування регіональної лімфотропної антибактеріальної терапії за запропонованою методикою при гострому апендициті забезпечує надійну антибактеріальну санацію черевної порожнини шляхом активного впливу на клітинну і гуморальну ланки імунітету, що дозволяє ефективно позбутися вторинного імунодефіциту, викликаного гострим розвитком хвороби. Регуляція імунітету досягається стимуляцією імунної системи, фрагментом якої є лімфатична, що проявляється реакцією селезінки (зменшення) і збільшенням фракцій імунокомпетентних лімфоцитів.

Лімфотропна терапія позитивно впливає на дисбаланс протеолітичної системи шляхом зменшення її протеолітичної активності.

При апендикулярних інфільтратах запропонована методика скорочує терміни розсмоктування інфільтрату та терміни перебування хворого у стаціонарі в середньому на 7 діб.

Запропонована методика антибіотикотерапії покращує результати лікування, скорочує терміни перебування хворого у стаціонарі і дозволяє заощадити фінансові витрати на лікування, забезпечує своєчасне повернення оперованого до суспільно-корисної праці.

2.4 Наукова новизна одержаних результатів та їх теоретичне значення

Отримані нові наукові дані про вплив методики антибактеріальної лімфотропної терапії на накопичення антибіотика (цефтріаксона) в апендиксі при гострому апендициті.

Доповнено наукові дані щодо впливу гомогенату видаленого апендикса на ріст бактеріальної тест-культури *Escherichia coli* при різних способах введення антибіотика. Показано, що антибіотик, введений внутрішньовенно, у концентрації, гальмуючій ріст лабораторної культури *Escherichia coli* утримується протягом першої години, а на другу годину кількість його значно зменшується. Встановлено, що при внутрішньом'язовому введенні антибіотика накопичення його в апендиксі у концентрації, гальмуючій ріст лабораторної культури *Escherichia coli* не відбувається.

Розширені наукові поняття відносно інтенсивності накопичення антибіотика в апендиксі при різних способах його введення при гострому апендициті. Доведено, що накопичення антибіотика при внутрішньовенному його введенні перед апендектомією відбувається нерівномірно, а у верхівці апендикса у значній частини хворих не накопичується, або накопичується у кількості недостатній для гальмування росту лабораторної культури *Escherichia coli*, що може свідчити за вадку розвитку, чи тромбоз артеріальної системи (гілок *a. appendicularis*) і заважає проникненню антибіотика у цей відділ апендикса.

Уточнені наукові дані про те, що за лімфотропної методики введення антибіотика, накопичення його в усіх відділах апендикса відбувається інтенсивно і рівномірно, що підтверджує морфологічну ідентичність апендикса до лімфатичної тканини.

Доповнено наукові дані про позитивний вплив лімфотропної антибактеріальної терапії на перебіг післяопераційного періоду апендектомії, яка поліпшує безпосередні та віддалені результати лікування хворих на гострий апендицит, що дозволило зменшити кількість післяопераційних ускладнень з 15,2% до 3,8%, та терміни лікування у 1,5 разу.

Гострий апендицит – ургентне хірургічне захворювання з різноманітними проявами і ускладненнями. В Україні показник захворюваності коливається у межах 13,8 – 31,1 хворих на 10 000 населення.

До публікацій С. Мс. Burney (1891 р.), який описав клінічну картину гострого апендициту і запропонував оперативний доступ до червоподібного

відростка, відношення до гострого апендициту і тактики щодо його лікування було стриманим. На теренах України тривало існувала активно – вичікувальна тактика, яка мала на увазі оперативне втручання після деякого періоду очікування та при розвитку ускладнень. Лише у середині ХХ сторіччя була схвалена активна хірургічна тактика ведення таких хворих, згідно якої при підозрі на цю недугу необхідно оперувати не пізніше 6 годин від часу госпіталізації. Завдяки цьому вдалося досягти значного зниження летальності та покращання результатів лікування. Проте, численні питання, пов'язані з цим захворюванням, залишаються до кінця не вирішеними.

Поміж екстрених оперативних втручань на органах черевної порожнини на апендицит припадає 65–85 % операцій. Післяопераційна летальність, знаходиться у межах 0,1 %–0,5 %. За наявності супутніх ускладнень летальність збільшується від 3–5 %, – до 10 %.

Запалення апендикса при його прогресуванні супроводжується розвитком ускладнень, які з практичної точки зору розподіляються на декілька груп, а саме:

- 1) апендикулярний інфільтрат, який у процесі клінічного перебігу захворювання трапляється у 0,3–5,8%;
- 2) локальні абсцеси черевної порожнини (міжкишковий, тазовий, піддіафрагмальний, підпечінковий) у 0,2–0,3%;
- 3) перитоніт та заочеревинна флегмона, яка фіксується у 5–13,7%, а при деструктивних формах апендициту – у 22–65% [15];
- 4) септичний тромбофлебіт ворітної вени (пілефлебіт) – у 0,15–1,3% [33, 34, 35].

Перелічені ускладнення вимагають застосування антибіотиків різного спектра дії, нерідко вимагаючи неодноразової їх зміни та комбінації декількох препаратів. Незважаючи на це летальність при гострому апендициті залишається на гнітючо постійних цифрах.

Антибактеріальні препарати останніх поколінь, які застосовуються, і методи їх введення в організм хворих виявили нездатними покращити ситуацію. Цьому сприяє резистентність патологічної мікрофлори до більшості

антибактеріальних препаратів. Це на нашу думку додатково підкреслює актуальність проблеми і необхідність її нагального вирішення.

У свою чергу ускладнення у післяопераційний період поділяють на три групи:

1) Ускладнення з боку черевної порожнини, які бувають у 2,7–5,8% оперованих;

2) Ускладнення післяопераційних ран, що трапляється у 6,5–15,1% оперованих;

3) Ускладнення з боку інших органів і систем (дихальної, серцево-судинної, сечовидільної та ін.), які виникають у 0,3–9,3% оперованих у значній мірі зумовлюються помилковим вибором антибіотиків.

Поміж ускладнень з боку черевної порожнини виділяють:

– перитоніт, який за характером ексудату розподіляють на серозний, серозно-фібринозний, фібринозно-гнійний та гнійний;

– абсцеси черевної порожнини внаслідок загального перитоніту;

– кишкові нориці;

– кровотечі в підшкірній клітковині та внутрішньочеревні;

– гостра післяопераційна кишкова непрохідність.

Поміж ускладнень післяопераційних ран виділяють: нагноєння рани, евентерації, сероми, інфільтрати та лігатурні нориці. При цьому важко виділити те ускладнення, яке не залежить від застосування антибактеріальних препаратів, що підтверджує доцільність вибраної нами проблеми.

Зваженого підходу до підбору антибіотиків вимагають супутні захворювання, вік хворих та тривалий час до надання допомоги. Ці ж чинники ускладнюють перебіг захворювання і перебіг післяопераційного періоду та «потребують» інтенсифікації антибіотикотерапії, оскільки гнійно-септичні ускладнення у структурі летальності після оперативного втручання продовжують траплятися як причина смерті у 45–65% оперованих. На нашу думку значна частота гнійно-септичних ускладнень при гострому апендициті

спонукає не до пошуку нових антибіотиків, а до розробки нових методів доставки антибактеріальних препаратів до ділянки запалення [26, 27, 28].

З огляду на те, що кількість ускладнень при гострому апендициті зростає відповідно до тривалості перебігу захворювання відносно його маніфестації, завдання хірурга полягає насамперед у своєчасному встановленні діагнозу, що відразу може визначити особливості антибактеріальної терапії. Одночасно перед лікарем стоїть завдання звести до мінімуму кількість випадків видалення відростка за відсутністю його гострого запалення, оскільки організм хворого у такій ситуації втрачає один із імунокомпетентних органів, вже не кажучи за саму операційну травму. З огляду на це жодний окремий симптом чи діагностичне обстеження не забезпечують безпомилкової діагностики гострого апендициту, що вимагає вдумливого і зваженого підходу до отриманих клінічних, лабораторних та інструментальних даних у процесі обстеження.

Віддаючи данину часу існують роботи за якими при діагностиці гострого апендициту пропонується метод лапароскопічного дослідження. Нам здається це вірний шлях у проблемі гострого апендициту взагалі, але ми вважаємо, що даний метод повинен бути не лише діагностичним, а діагностично-лікувальним. Проте для цього потрібно відповідні показання і умови.

Загальнохірургічна тактика при лікуванні гострого апендициту на теренах України протягом останніх десятиліть залишається незмінною і полягає в активному оперативному видаленні апендикса.

Останнє може бути як відкритим так і лапароскопічним. Кожний з методів має свої переваги, але обидва мають один суттєвий «недолік» – вимагають інтенсивного застосування антибіотиків.

На сьогодні так склалося, що більшість авторів пропонують при лікуванні хворих на гострий апендицит застосовувати внутрішньом'язове та внутрішньовенне введення антибактеріальних препаратів, які на жаль, далеко не завжди сприяють ефективній санації зони запалення і зовсім не впливають на регіонарний лімфатичний апарат, який є головним бар'єром на шляху поширення будь-якої інфекції. Останнє й зумовлює розвиток післяопераційних

ускладнень, перелічених вище. Нерідко ці ускладнення розпочинаються вже у доопераційний період, особливо при його тривалому перебігу. З метою попередження і уникнення наведених недоліків запропоновані методики санації регіонарної лімфатичної системи [19, 26, 28]. На кафедрі хірургії, травматології, ортопедії та фтизіатрії Медичного інституту Сумського державного університету розроблена методика регіонарної лімфотропної антибактеріальної терапії при лікуванні гострого апендициту, яка ґрунтується на накопиченні антибіотика у лімфатичній системі ілеоцекальної ділянці і у апендиксі [27, 28]. З метою оптимізації лікувальної тактики у подальшому дана методика нами удосконалена (патенти кафедри: «Спосіб профілактики гнійних ускладнень при лікуванні хворих на гострий апендицит» Державна служба інтелектуальної власності України. – № 44648. – 12.10.2009, бюл. №19; «Спосіб лікування апендикулярного інфільтрату» Державна служба інтелектуальної власності України. – № 119597. – 25.09.2017, бюл. №18; «Спосіб лікування хворих на гострий апендицит» Державна служба інтелектуальної власності України. – № 122753. – 25.01.2018, бюл. №2). Наведене дозволяє досягнути достатньої концентрації антибіотиків з метою адекватної санації вогнища запалення, яким є апендикс, та зменшити мікробну контамінацію «зацікавленої» зони вже у доопераційний період, що сприяє проведенню оперативного втручання у «чистій» зоні та дозволяє знизити відсоток гнійно-септичних ускладнень, суттєво вплинути на летальність та зменшити фінансове навантаження на хворого і на лікувальні заклади.

У даний час методика втілена у життя в хірургічних відділеннях КНП СОР «Сумська обласна клінічна лікарня», КНП «Центральна міська клінічна лікарня» СМР, КНП «Клінічна лікарня №5» СМР, КНП ОМР «Охтирська центральна районна лікарня», ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги», філії «Центр охорони здоров'я» АТ «Укрзалізниця» «Дніпровська клінічна лікарня на залізничному транспорті».

Наявність лімфатичних вузлів у зоні сліпої кишки і червоподібного відростка обґрунтовує анатомічно і патофізіологічно доцільність лімфотропного

введення медикаментозних препаратів з метою санації цієї зони, у тому числі й у хворих на гострий апендицит, оскільки обмінні процеси між кров'ю і лімфою та клітинами органів і систем знаходяться у тісній активній взаємодії за рахунок активного функціонування ендотелію кровоносних і лімфатичних судин [19, 20, 21, 22, 24, 26]. Спазм у мікросудинному руслі та уповільнення току крові і обмінних процесів у зоні запалення, супроводжується набряком тканин і порушенням умов функціонування клітинних структур. Зазначене веде до порушення кровотоку в регіоні, активує сладжоутворення, що сприяє некрозу тканин. Провідну роль у збереженні гомеостазу в зоні запалення на належному функціональному рівні відіграє регіональний лімфатичний апарат. Без санації останнього добитися попередження гнійних ускладнень важко, а нерідко і неможливо. У процесі розвитку гострого апендициту виникає зрив місцевих захисних механізмів, порушення відтоку лімфи від сліпої кишки, регіонарний лімфостаз, що супроводжується розладом гомеостазу у даній зоні, а на цьому фоні – приєднання бактеріального компонента з усіма наслідками [19, 20, 21, 22, 24, 26, 70].

Метою нашої роботи було підвищення ефективності лікування хворих на гострий апендицит та попередження ускладнень шляхом застосування методики лімфотропної антибактеріальної терапії у перед- та післяопераційний періоди.

Показом для включення хворих у дослідження був діагноз «гострий апендицит». Чинником для виключення хворих із дослідження був діагноз «катаральний» апендицит, який встановлювали під час операції. Таких хворих було 11.

У процесі виконання роботи нами обстежено 208 хворих, яким були виконані оперативні втручання із застосуванням антибіотиків. У основній групі було 103 (49,5%) хворих. Антибіотик (цефтріаксон) вводився лімфотропно за запропонованою нами методикою. У групі порівняння було 105 (50,5%) хворих. Антибіотики вводили за традиційними (внутрішньом'язовим та внутрішньовенним) методами. Розпочинали у цій групі антибактеріальну терапію з введення цефтріаксону, який з огляду на клінічні покази у 13 (12%)

замінювався на інші препарати. Оскільки зміни у перебігу захворювання у підгрупах цієї групи практично не відрізнялися, ми їх вивчали сумісно.

Поміж вивчених нами хворих обох груп вік досліджених знаходився у межах 18–68 років. Середній вік хворих основної групи склав $32,5 \pm 13,7$ років, а середній вік хворих групи порівняння – $33,1 \pm 14$ років ($p > 0,05$). Найбільшу кількість хворих в обох групах склали люди молодого працездатного віку. Так, максимальна кількість хворих в основній групі знаходилася у межах 18–29 років – 60 (58,2%) осіб; у групі порівняння – 56 (53,3%). Наведене обґрунтовує відповідальність, яка лежить на медичному персоналі у процесі надання допомоги цим хворим.

За статевою ознакою хворі, оперовані з приводу гострого апендициту суттєво не відрізнялися. В основній групі було 45,6% осіб чоловічої статі, а у групі порівняння – 54,4%.

Час поступлення хворих до відділення з моменту маніфестації захворювання в обох групах відрізнявся. Мешканці сільської місцевості госпіталізувалися після маніфестації захворювання пізніше на $\approx 4,5$ год.

Враховуючи демографічні дані, можна стверджувати, що обидві групи хворих були репрезентабельними і, зрозуміло, вплив антибіотиків на патологічний процес залежав не лише від типу антибіотика, а і від способу його введення. Оскільки антибіотик застосовувався нами в обох групах ідентичний, результат його дії залежав лише від способу введення препарату в організм хворого.

Обстеження хворих проводили за загальноприйнятими методами. При зборі скарг особливу увагу приділяли часу маніфестації захворювання, тобто – його тривалості. Мануальне обстеження проводили у різних положеннях досліджених. Особам жіночої статі за потреби виконували бімануальне дослідження, в основі якого було вагінальне, а у осіб чоловічої статі – ректальне. В усіх випадках дослідження доповнювалося ультрасоноскопічним методом.

Лабораторні методики включали дослідження крові. При цьому вивчали показники, які ілюструють рівень запальної реакції в організмі: ЛШ та ІЯЗ.

Макроскопічно характер запалення відростка визначали безпосередньо після виконання розтину Волковича-Д'яконова. У подальшому форма запалення уточнювалася у процесі гістологічного дослідження

У більшості оперованих нами хворих основної групи 80 (77%) були виявлені флегмонозні зміни апендикса, а у хворих групи порівняння такі форми запалення мали місце у 90 (85,7%). Гангренозні зміни мали місце у 13 (12,6%) оперованих основної групи, та у 5 (4,8%) оперованих групи порівняння. Тобто, більш тяжка форма апендициту у основній групі зафіксована частіше у 2,6 разу, що є свідченням більшої тяжкості захворювання. Гангренозно-перфоративна форма гострого апендициту мала місце у 10 (9,7%) хворих основної групи і у 10 (9,5%) хворих групи порівняння ($p > 0,05$).

Наявність перитоніту і його тип визначали за характером випоту у ілеоцекальній зоні за візуальними характеристиками, підтвердженими у подальшому лабораторними дослідженнями (за клітинним складом лейкоцитів, фібрину, гною). Без ускладнень було лише 22 (21,4%) хворих основної групи і 35 (33,3%) – групи порівняння

При вивченні мікробіоценозу запаленого апендикса встановлено, що у більшості випадків мала місце монокультура – *Esherichia coli* у 55 (53,3%) серій препаратів основної групи, та у 57 (54,3%) – у групи порівняння, *Enterobacter aerogenes* знайшли у 15 (14,6%) дослідженнях препаратів хворих основної групи і у 14 (13,3%) – хворих групи порівняння, *Pseudomonas aeruginosa* виявлена у 4 (3,9%) хворих основної групи та у 5 (4,8%) хворих групи порівняння, *Stafilococcus aureus* був у 4 (3,9%) досліджених основної групи та у 5 (4,8%) досліджених групи порівняння. У інших досліджених була виявлена *Esherichia coli* в асоціації із *St.aureus* – у 42% оперованих, із *Klebsiella sp.* – у 21%, із *Enterobakter spp* – у 18%, із *Bacteroides fr.* – 12%, із *Prot. mirabilis* – 5%, із *St. Epidirmidis* – у 4%, із *Str. Faecies* – у 4%. У 5 (4,9%) дослідженнях препаратів основної групи росту мікрофлори не спостерігалось. У групі порівняння таких випадків не було.

Аналізуючи чутливість мікрофлори до антибіотиків виявилось, що збудники були найбільш чутливими до ванкоміцину, лінезоліду, меропенему, тіенаму; дещо менша чутливість визначена до цефтазідіму, левофлоксацину, цефтріаксону, ампісульбіну, тобраміцину. Малочутливими збудники виявилися до ципрофлоксацину, амікацину, цефазоліну, цефотаксиму, ампіциліну.

Нами вивчено накопичення антибіотика у тканинах апендикса при різних способах його введення. У основній групі ми спостерігали 103 особи. Дослідженням цієї групи проводилася антибактеріальна терапія шляхом лімфотропного введення антибіотика (цефтріаксон) за 1-2 год до оперативного втручання за запропонованою нами методикою. Першу групу порівняння склали 52 особи, вік яких знаходився у межах 18–68 років: осіб чоловічої статі поміж них було 27, жіночої – 25. Антибіотик хворим цієї групи вводили на 200 мл фізіологічного розчину у той же часовий проміжок до оперативного втручання. У другу групу порівняння ввійшли 53 досліджених, вік яких знаходився у межах 20–65 років; осіб чоловічої статі було 32, жіночої – 21. Антибіотик хворим цієї групи вводили за стандартною внутрішньом'язовою методикою у той же часовий проміжок до оперативного втручання. Після виконаної операції (апендектомії) у стерильних умовах протягом 30–40 хвилин видалений апендикс доставлявся у бактеріологічну лабораторію, де гомогенізувався у стерильних умовах. Гомогенат вводили у підготовлені лунки з м'ясо-пептонним бульйоном та агар-агаром, на якому вирощувалася культура *Escherichia coli*. В одну з них (контрольна) вводився розведений антибіотик, в інші – гомогенат видаленого апендикса. Отримані результати оцінювали через 24 години за діаметром зони затримки росту (ЗЗР) тест-культури навколо лунок із дослідженим матеріалом.

Оскільки антибактеріальну терапію практично розпочинали емпірично, ми вибрали як базовий препарат цефтріаксон у оперованих обох груп.

Показано, що у хворих підгрупи 1б, яким антибіотик вводився за 2 години до операції, зона загальмування рісту *Escherichia coli* навколо лунки досягла у діаметрі $29,4 \pm 0,8$ мм, що було рівноцінним ефекту дії чистого антибіотика (контрольна група). У хворих підгрупи 1а, яким антибіотик вводився за 1 год до

операції ріст *Escherichia coli* навколо лунки був загальмований у діаметрі $16,07 \pm 0,63$ мм, що було менш ефективним від контрольного засіву у 1,9 разу. Отримані дані свідчать за наявність антибіотика у видаленому апендиксі у кількості, достатній для гальмування росту *Escherichia coli*. При внутрішньовенному введенні антибіотика хворим підгрупи 2б за 2 години до оперативного втручання «сліди» гальмування тест-культури залишалися на рівні $8,32 \pm 1,0$ мм, проте не були достатніми для її знищення. У хворих підгрупи 2а (внутрішньовенне введення антибіотика за 1 годину до оперативного втручання) гальмування росту тест-культури *Escherichia coli* становило $16,9 \pm 0,9$ мм, що дорівнювало гальмуванню росту тест-культури при лімфотропному введенні антибіотика за годину до оперативного втручання, але було меншим, ніж у контрольній групі у 1,8 разу. Після введення антибіотика внутрішньом'язово за 1 годину до операції, як і за дві, гальмування росту *Escherichia coli* не було (підгрупа 3а і 3б). На нашу думку це було наслідком мізерного накопичення антибіотика у апендиксі, яке не було достатнім для гальмування тест-культури. З іншого боку можна думати за повну відсутність його накопичення. Тобто, після внутрішньом'язового введення антибіотика його проникнення у апендикс у кількості, достатній для гальмування росту тест-культури *Escherichia coli* не спостерігається. У той же час при лімфотропному його введенні за нашою методикою – апендикс накопичує антибіотик у достатній кількості для стійкого гальмування росту тест-культури. Такий ефект спостерігався як через годину, так і через дві години після введення антибіотика. При внутрішньовенному способі введення препарату його активність з гальмування росту лабораторної тест-культури через 1 годину нагадує таку при лімфотропній терапії за годину. А вже за 2 години ефективність такого способу введення препарату зменшується вдвічі, що не є ефективним. Разом з тим, при лімфотропному способі введення антибіотика через 2 год пік його накопичення досягає максимуму.

Вивчена інтенсивність накопичення антибіотика в апендиксі при різних способах його введення при гострому апендициті. Доведено, що накопичення антибіотика при внутрішньовенному його введенні перед апендектомією

відбувається нерівномірно, а у верхівці апендикса у 35% хворих не накопичується, що на нашу думку може свідчити за ваду розвитку, чи тромбоз артеріальної системи (гілок а. appendicularis) і заважає проникненню антибіотика у цей відділ апендикса.

Отримані дані, за якими за лімфотропної методики введення антибіотика, накопичення його в усіх відділах апендикса відбувається інтенсивно і рівномірно, що підтверджує інтенсивність насичення лімфатичними капілярами апендикса, а можливо і морфологічну його ідентичність до лімфатичної тканини.

Отримані нові наукові дані про вплив методики антибактеріальної лімфотропної терапії на накопичення антибіотика (цефтріаксона) в апендиксі при гострому апендициті.

Доповнено наукові дані щодо впливу гомогенату видаленого апендикса на ріст бактеріальної тест-культури *Esherichia coli* при різних способах введення антибіотика. Показано, що антибіотик, введений внутрішньовенно, у концентрації, гальмуючій ріст лабораторної культури *Esherichia coli* утримується протягом першої години, а на другу годину кількість його значно зменшується. Встановлено, що при внутрішньом'язовому введенні антибіотика накопичення його в апендиксі у концентрації, гальмуючій ріст лабораторної культури *Esherichia coli* не відбувається.

Розширені наукові поняття відносно інтенсивності накопичення антибіотика в апендиксі при різних способах його введення при гострому апендициті. Доведено, що накопичення антибіотика при внутрішньовенному його введенні перед апендектомією відбувається нерівномірно, а у верхівці апендикса у значної частини хворих не накопичується, або накопичується у кількості недостатній для гальмування росту лабораторної культури *Esherichia coli*, що може свідчити за ваду розвитку, чи тромбоз артеріальної системи (гілок а. appendicularis) і заважає проникненню антибіотика у цей відділ апендикса.

Уточнені наукові дані про те, що за лімфотропної методики введення антибіотика, накопичення його в усіх відділах апендикса відбувається

інтенсивно і рівномірно, що підтверджує морфологічну ідентичність апендикса до лімфатичної тканини.

Доповнено наукові дані про позитивний вплив лімфотропної антибактеріальної терапії на перебіг післяопераційного періоду апендектомії, яка поліпшує безпосередні та віддалені результати лікування хворих на гострий апендицит, що дозволило зменшити кількість післяопераційних ускладнень з 15,2% до 3,8%, та терміни лікування у 1,5 разу.

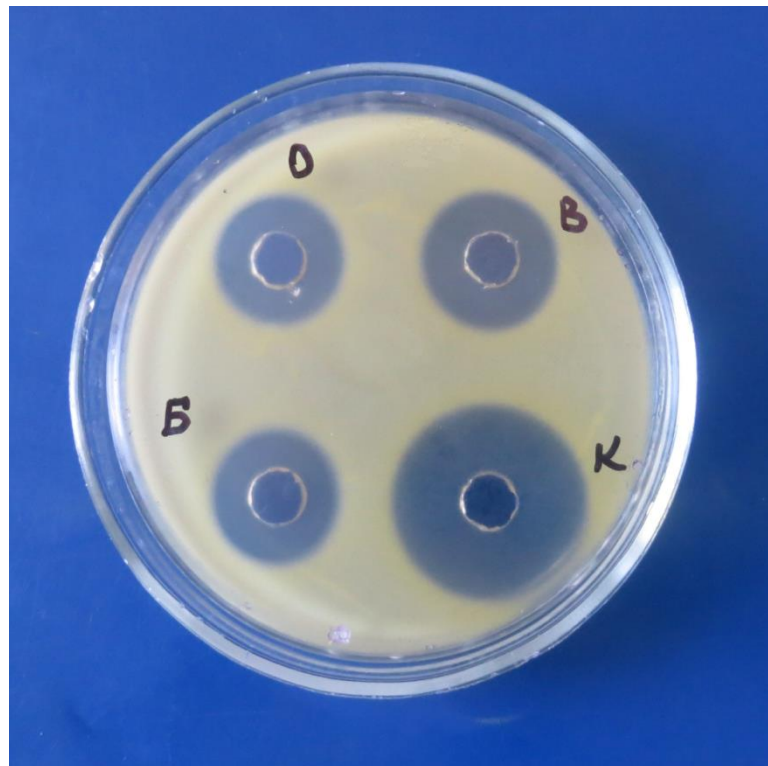


Рисунок 2 – Зони затримки росту лабораторної культури під впливом лімфотропної терапії через одну годину після введення антибіотика, гр. 1а

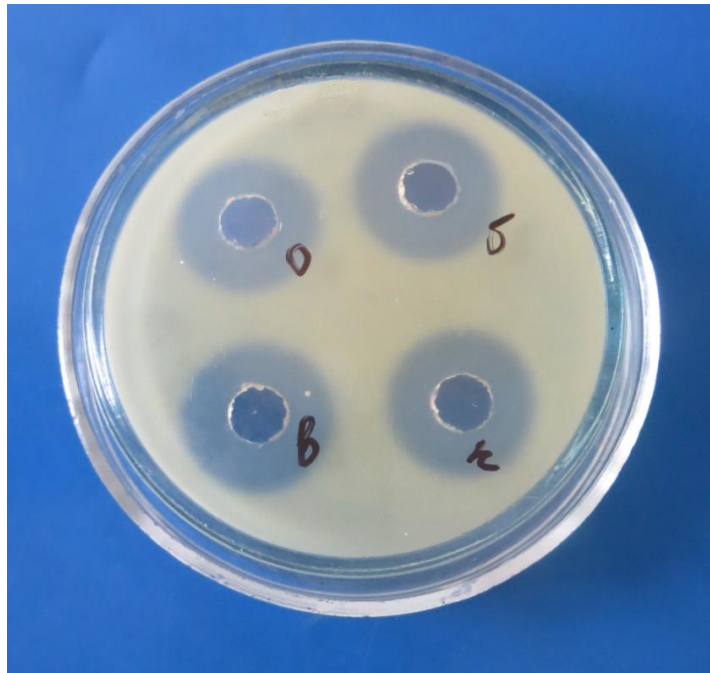


Рисунок 3 – Зони затримки росту лабораторної культури під впливом лімфотропної терапії через дві години після введення антибіотика, гр. 1б

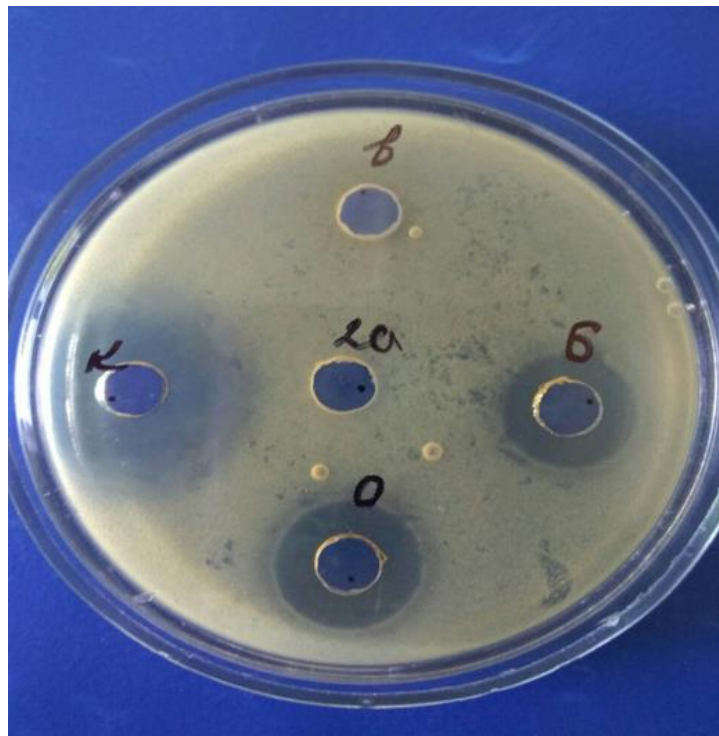


Рисунок 4 – Зони затримки росту лабораторної культури при стандартній терапії (внутрішньовенно) через одну годину після введення антибіотика, гр. 2а

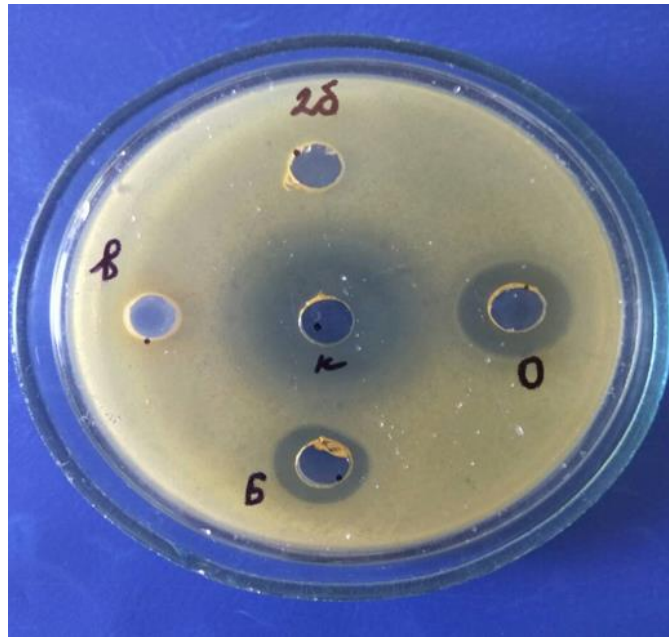


Рисунок 5 – Зони затримки росту лабораторної культури при стандартній терапії (внутрішньовенно) через дві години після введення антибіотика, гр. 2б

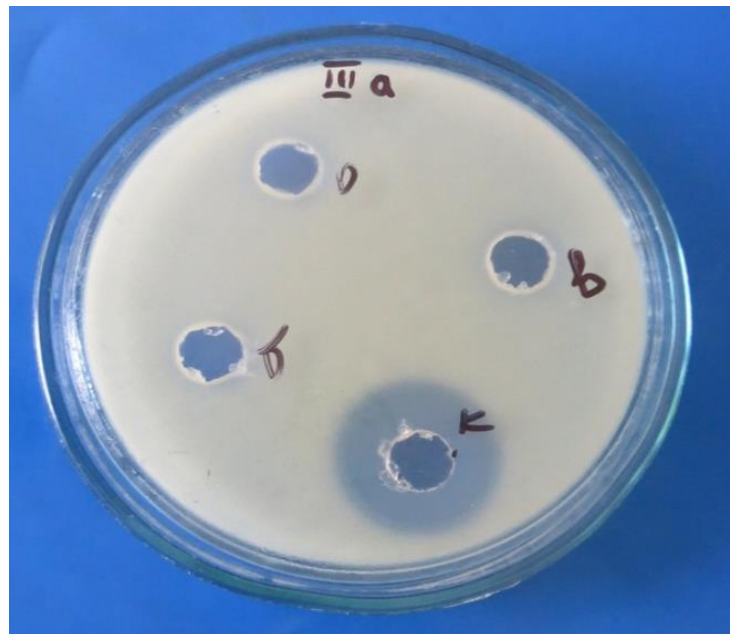


Рисунок 6 – Зони затримки росту лабораторної культури при стандартній терапії (внутрішньом'язове) через одну годину після введення антибіотика, гр. 3а

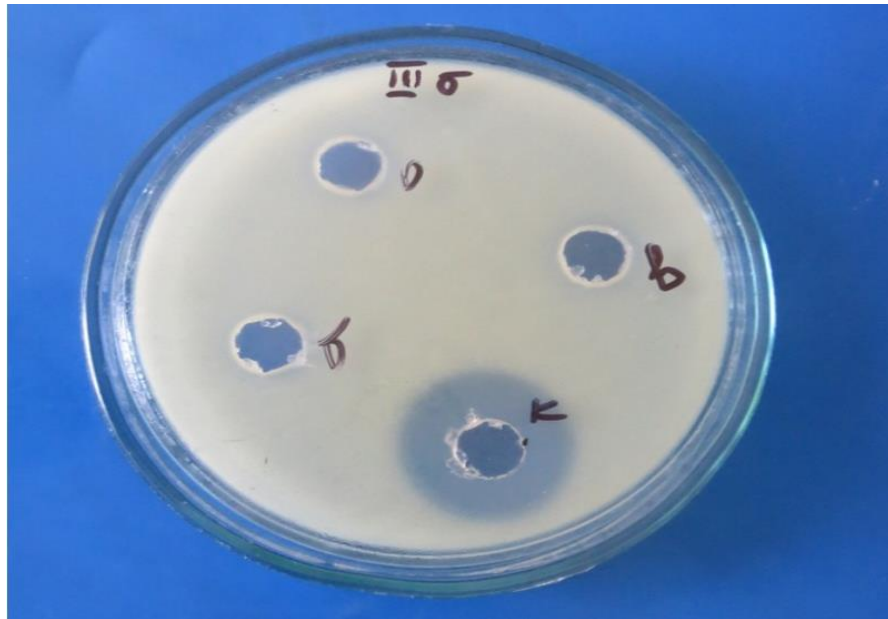


Рисунок 7 – Зони затримки росту лабораторної культури при стандартній терапії (внутрішньом'язове) через дві години після введення антибіотика, гр. 3Б

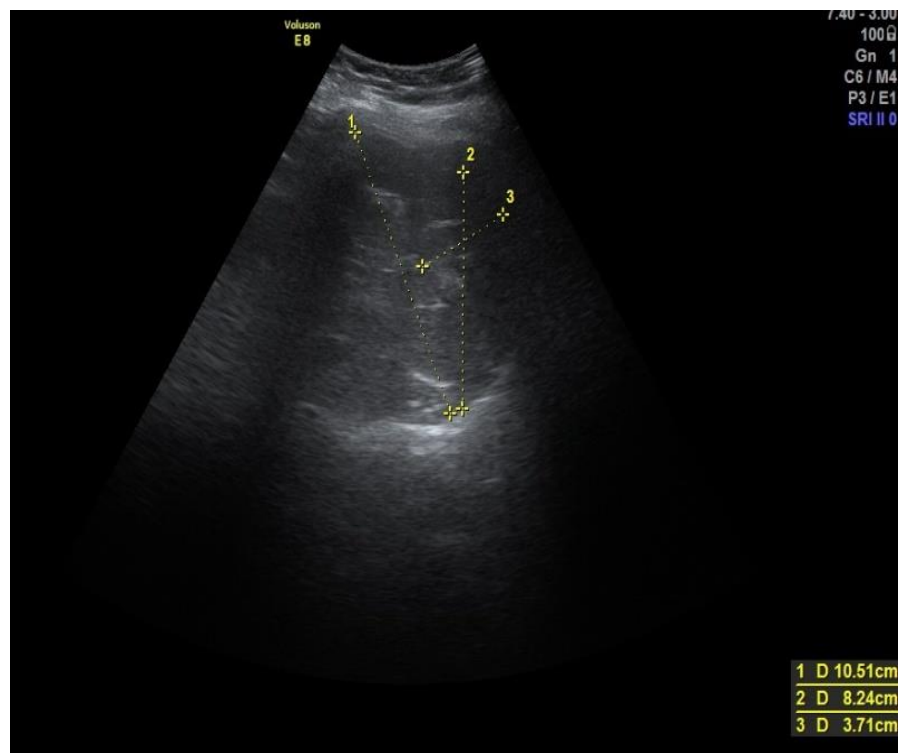


Рисунок 8 – Гангренозний аппендицит, УЗД селезінки при госпіталізації (об'єм селезінки 321,3 см³)

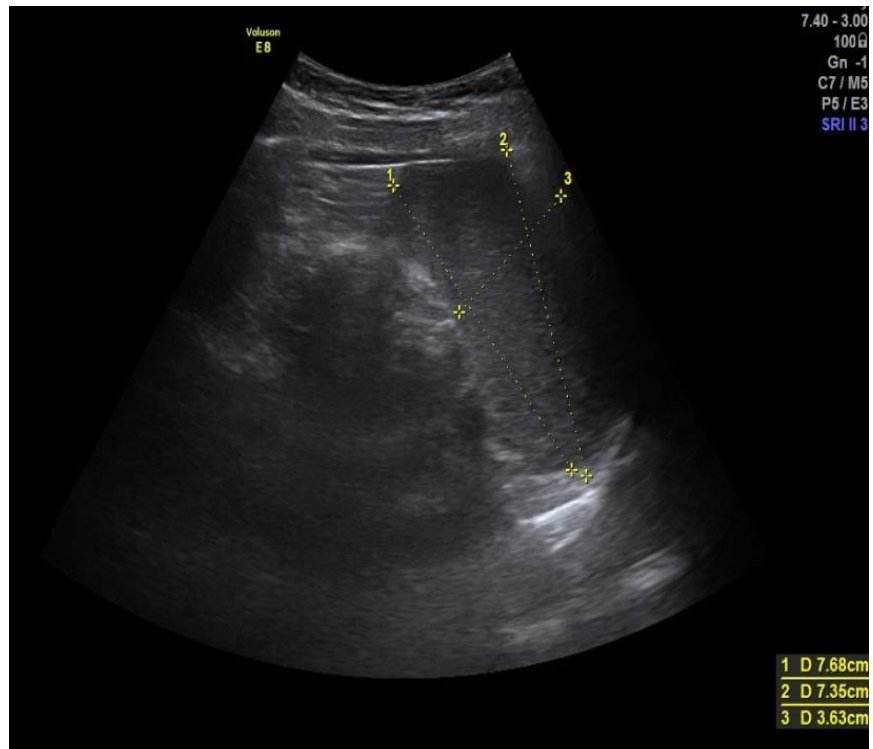


Рисунок 9 – Гангренозний аппендицит УЗД селезінки на 3 добу післяопераційного періоду при застосуванні лімфотропної терапії (об'єм селезінки 204,9 см³)

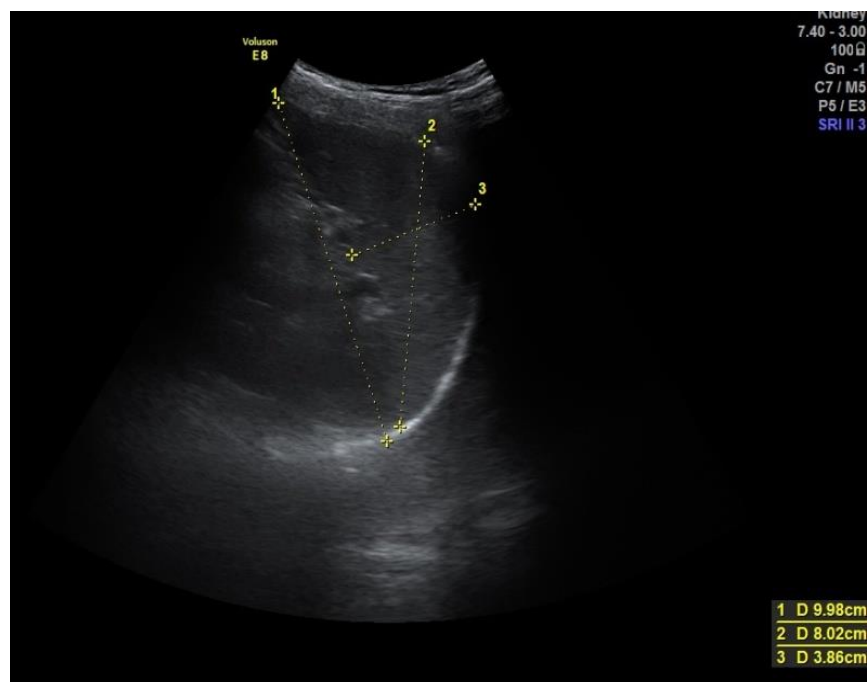


Рисунок 10 – Гангренозний аппендицит, УЗД селезінки при госпіталізації (об'єм селезінки 308,9 см³)

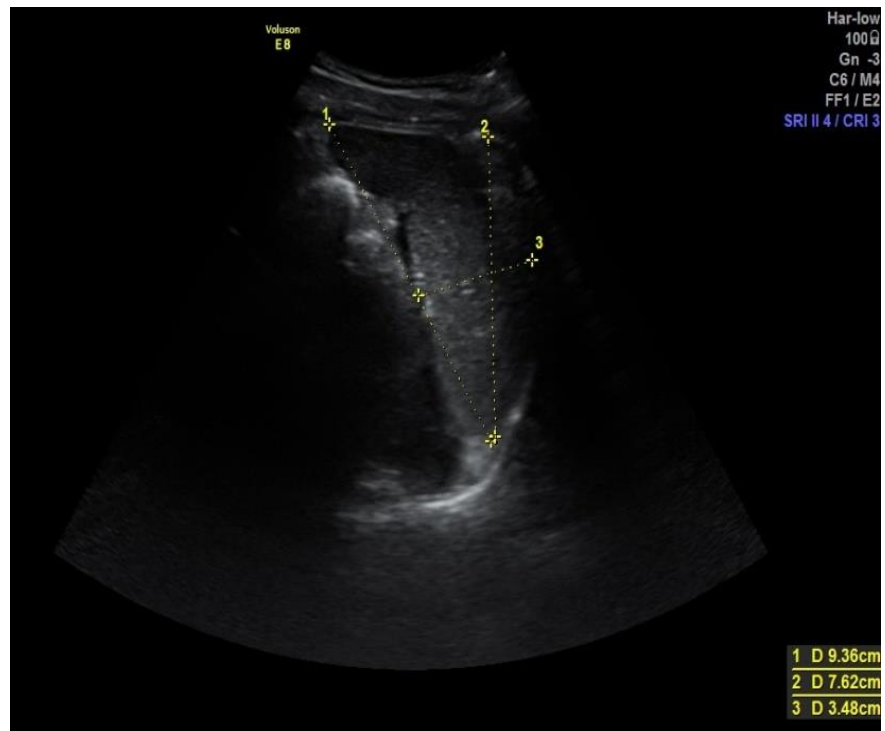


Рисунок 11 – Гангренозний аппендицит, УЗД селезінки на 3 добу післяопераційного періоду при стандартній антибіотикотерапії (об'єм селезінки 254,7 см³)

З ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІМФОТРОПНОЇ ТЕРАПІЇ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ПАНКРЕАТИТ ТА ЙОГО УСКЛАДНЕНІ ФОРМИ

В останні 20–30 років найбільш поширеним гострим захворюванням черевної порожнини залишається гострий панкреатит. У структурі захворювань органів черевної порожнини це захворювання становить 7–14 %, а панкреонекроз у цих хворих досягає 15–51 %. У більшості хворих панкреатит розвивається у процесі підвищення тиску у жовчних шляхах позаорганної локалізації, який передається на вивідні протоки підшлункової залози, що сприяє і супроводжується «виходом» панкреатичних ферментів, багатих протеолітичними і ліполітичними властивостями, у позапротоковий простір підшлункової залози, а подалі – у навколопанкреатичну клітковину. Паралельно із відхиленням ферментів зі свого природного розміщення розвивається запалення мікросудин артеріовенозного сегмента залози з наступним їх мікротромбуванням, яке веде до некрозу залози різної поширеності. У процесі патогенезу патологічних змін у підшлунковій залозі поступово чи більш гостро відбувається інфікування її паренхіми, яка може досягати 37–79 %. Встановлено, що мікробна контамінація залози відбувається гематогенним та лімфатичним шляхом із оточуючих органів. Частіше інфекція «піднімається» із дванадцятипалої кишки та холедоха. Можливе переміщення мікрофлори із портальної системи, особливо із поворотної вени, що нерідко забувається лікарями при проведенні обстеження і диференціальної діагностиці. З огляду на наведені патогенетичні зміни (відхилення ферментів за межі протоків) найбільше значення має «переміщення» інфекційних агентів із кишківника лімфатичними шляхами (Isenmann R. et al., 2004). Причиною гнійно-септичних ускладнень при гострому панкреатиті частіше буває *E. coli* та *S. aureus* (Нестеренко Ю.А. та ін., 2006). Моноінфекція трапляється у 60–87 % хворих, а комбінована контамінація описана у 13–40 % хворих (Isenmann R. et al., 2004). За іншими авторами спостерігається протилежна картина, за якою мікробні

асоціації трапляються у 42–81,9 %, а мономікробна інфекція – у 8,1–8,6 %. Причиною подібного можуть бути різноманітні екологічні негаразди, які відразу розпізнати дуже важко, або й неможливо, та особливості регіонального харчування. Загалом за останніми авторами при бактеріальному «забрудненні» підшлункової залози у 75 % хворих виявляється грамнегативна мікрофлора, а у 10 % – анаеробна. За М. Ничитайло (2017) при гострому панкреатиті превалює аеробна мікрофлора у вигляді монокультури у 37 % хворих, а аеробно-анаеробна асоціація трапляється у 39 % досліджених.

Загальновідомо, що інфікування паренхіми залози відбувається головним чином протягом перших 3-х тижнів захворювання. Але ж відбувається! То що, потрібно чекати 3 тижнів, щоб бути упевненим у «завантаженні» залози мікрофлорою?!

Встановлено, що при гострому панкреатиті на тлі мікробної контамінації причиною смерті 40–47 % хворих у близькій і віддаленій терміни буває саме інфікований панкреанекроз. За більшістю авторів панкреанекроз у перші 24 год розвивається у 46 % хворих, протягом 48 год – у 70 %, 72 год – у 97 %, 96 год – у 100 % досліджених.

За тими ж авторами інфікований панкреанекроз супроводжується летальністю до 70–80 %, а у тяжких випадках та за наявності ускладнень – до 85,7 %.

З огляду на наведене призначення антибіотиків при лікуванні гострого панкреатиту та його рецидивів ніби не викликає сумнівів. Проте існують і протилежні погляди відносно ефективності такої терапії. Так, до кінця минулого століття існував єдиний підхід щодо застосування антибіотиків при лікуванні гострого панкреатиту, а саме – обов'язкове призначення. За свідченнями (Sharma V.K., 2001; Bassi C. et al., 2003; Zhou Y.M., 2005) навіть профілактичне призначення антибіотиків сприяло зменшенню летальності. Пізніші публікації також підтвердили значення антибіотиків у профілактиці інфікування панкреатичної паренхіми і, відповідно, у зменшенні летальності при гострому панкреатиті (Dellinger E.P. et al., 2007). Подібну думку стосовно

антибіотикотерапії висловлюють й інші автори (Sainio V. et al. 1995; Rau B. et al., 1997). Подібні думки можна наводити у значній кількості і кожна з них ніби обґрунтована і направлена на підвищення ефективності лікування. Проте, за результатами досліджень знову ж таки багатьох авторів пропозиції щодо доцільності застосування антибіотиків при гострому панкреатиті часто-густо не співпадають. Одні вважають за доцільне раннє (профілактичне) призначення антибіотиків, інші наполягають на застосуванні цих препаратів за наявності для цього конкретних клінічних показів.

Наведена різнополярність поглядів на застосування антибіотиків при лікуванні гострого панкреатиту та різних типів його загострення, а також – лікування ускладнень, з нашої точки зору свідчить перш за все за те, що отримані результати є наслідком порівняння таких же незрівнюваних між собою хворих як і отримані результати. З огляду на це деякі автори зробили висновок, що антибіотики не повинні використовуватися з профілактичною метою при гострому панкреатиті за відсутності чітких критеріїв, які визначають доцільність їх застосування (Dellinger E.P. et al., 2007). До таких критеріїв більшість авторів відносять прояви сепсису, синдром системної запальної відповіді, ознаки функціональної недостатності двох чи більшої кількості органів і систем, парапанкреатит, холангіт, формування псевдокісти підшлункової залози, розрив її протоки... Відразу виникає питання до авторів, які є прихильниками такого підходу до антибактеріальної терапії гострих запальних захворювань підшлункової залози: а звідки тоді беруться оті 70–80 і навіть 85,7 % летальності при гострому панкреатиті? (Чи не від занадто спокійного і холоднокрівного чекання, розвитку перелічених показів до застосування антибіотиків? Нам здається ми можемо допомогти тим авторам: ці відсотки летальності якраз і впливають від отих, «довговичеканих» показів, які виявляються вистражданими, оскільки умови для бактеріальної контамінації існують з перших годин розвитку запалення залози. В усякому разі контамінації з кишківника, позаяк патогенетично відхилення протеолітичних ферментів у тій чи іншій мірі має місце з перших годин запалення. Тож інтенсивність

проникнення збудників у залозу та її оточуючий простір може мати нехай і різну інтенсивність, але вже з моменту маніфестації захворювання. Та перед маніфестацією має ж бути деякий «прихований» період – період розвитку процесу... Але пам'ятаємо, що для різного рівня імунорезистентності організму, який зможе подолати агресивність збудника, «потрібний» різний рівень розвитку процесу. Отже, додатково зауважимо, процес маніфестує за певного його рівня розвитку, але патологічні запальні процеси «на місці не стоять». Вони або прогресують, або регресують. А як може регресувати запальний процес (панкреатит), при якому однією із провідних патогенетичних ланок є ухилення ферментів зі свого природного вмістилища? Не вдаючись у деталі їх впливу на органи і системи розбалансованого організму хворої людини, які й ведуть до органної – поліорганної недостатності, за наслідки якої говорили вище, підкреслимо, чекати розвинутого «у повній мірі» запалення, м'яко кажучи некоректно, і вже у повній мірі – недоречно. Недоречно тому, що є можливість «малою кров'ю» ці ускладнення зупинити.

Проміжне місце між цими протилежними точками зору, – застосувати антибіотики – не застосувати, – займають автори, які пропонують не «спостерігати» за хворим, а орієнтуватися на низку змін в організмі хворого, які на їх думку можуть бути у цьому плані «сигнальним», – предикторами тяжкого перебігу панкреатиту. Відразу аналогічне запитання: а що, для цього не потрібний час? Чи появу сигнальних ознак можна визначити протягом 1–2 год? – Так, якщо вони вже розвинулися, – можна. І насамкінець, зазначені ознаки можна безпомилково визначити і зафіксувати у кожній лікарні і у кожному відділенні? Що, для цього достатньо досвіду і виваженості у кожного лікаря? – Думається, відповіді чекати на поставлені запитання не потрібно, оскільки вона була вже зрозумілою іще до постановки цього, риторичного, на нашу думку запитання.

І все ж додамо загально визнану думку, що до «сигнальних» ознак несприятливого перебігу гострого панкреатиту відносять поширеність обсягу некрозу підшлункової залози понад 30 % її паренхіми; збільшення кількості С-

реактивного білка понад 250 мг/л, збільшення кількості нейтрофільної еластази, збільшення показника ЛДГ крові, зменшення вмісту показників антипроетаз крові (α_2 макроглобуліну, α_2 антитрипсину), підйом рівня активації трипсиногена, збільшення показників інтерлейкіну-1, інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-8, тумор-некротизуючого фактора, прокальцинемії понад 1,8 мг/мл.

Існує пропозиція щодо виконання тонкогolkової пункції підшлункової залози з наступною аспірацією її вмісту. Кому не зрозуміла складність цієї маніпуляції? При проведенні наукової роботи, такий підхід зрозумілий, а у практичній роботі це просто недоречно, якби й була можливість, оскільки це тягне за собою переніс інфекції із паренхіми залози у парапанкреатичну клітковину, що дуже, а може й більш небезпечно, ніж її локалізація у самій залозі з огляду на можливе розсіювання інфекту. Доброзичливий читач добре розуміє, написати так – не важко, а своєчасно виконати – дуже не легко. В усякому разі у наших умовах та ще й на етапі розвалу існуювальної системи охорони здоров'я, на етапі розбудови нової системи... А хто-небідь знає якої? – Думаємо, – навряд. А хворі потребують допомоги щоденно, щогодинно... Більше того, щоденно і щогодинно кількість таких хворих не зменшується...

Таким чином, нам здається, висвітлення цього питання поступово підводить до думки щодо обов'язкового застосування антибіотиків при лікуванні гострого панкреатиту чи його рецидивів і ускладнень. Краще курс антибіотиків скоротити до 4–5 діб, ніж, дочекавшись ускладнень, кидатися в різні боки, скликати консиліуми, пробуючи визначитися, що потрібно робити у першу чергу, а що – у подальшому. На нашу думку, у першу чергу потрібно застосовувати антибіотики відразу при госпіталізації хворого, оскільки чим далі від часу маніфестації, тим вірогідніше інфікування зони панкреанекрозу. Встановлено, що у перші 7 днів інфікується 24 % хворих, протягом 7–14 днів – 36 %, після 14 доби – 71 %. Інша справа, які з антибіотиків підібрати для емпіричного їх призначення. Якби перед лікарем стояла шафа з усіма можливими і неможливими антибактеріальними препаратами, можна було б вибрати... А на практиці, за обмежених можливостей постачальників, лікар має

згадати, що найбільш частими збудниками при гострому панкреатиті бувають грамнегативні бактерії і, орієнтуючись на це, розпочати емпіричну терапію.

І ось тут, нам здається, наріжним каменем можливої антибіотикотерапії залишається спосіб введення препарату в організм. Не заперечуючи, що є препарати які досить добре проникають у паренхіму підшлункової залози (карбапенеми, фторхілонони), а є й такі, які значно гірше досягають зони враження (цефалоспорини III та IV покоління) і, насамкінець, є такі антибіотики, які недостатньо проникають у підшлункову залозу, а можливо й зовсім не проникають (цефалоспорини I покоління, тетрацикліни). До цього мусимо додати, що існуючі стандартні способи введення в організм хворих будь-яких антибактеріальних препаратів, у тому числі й антибіотиків (пероральний, внутрішньом'язовий, внутрішньовенний) базуються на проникненні препаратів у кров. Після цього антибіотик, циркулюючи у кровоносному руслі, проходить через усі органи, омиваючи їх тканини і клітини, у деякій мірі «залишаючись» у цих тканинах. Побоюючись видатися занудистими, нагадаємо, що кількість судин, які омивають всі клітини людини сягає понад 100 млрд, а довжина його русла – понад 100 тис. кілометрів. За які клітини і в якому регіоні тіла людини «зачепиться» антибіотик введений в організм може знати лише він сам, або клітини того чи іншого органа, які за лише їм відомими ознаками, «вихоплять» із судин антибіотик, який за нашим бажанням мав би зупинитися в підшлунковій залозі..., а «зупинився» – у передміхуровій. Найбільше цьому мав би сприяти спосіб внутрішньоорганного електрофорезу шляхом створення електромагнітного поля над зоною запалення, у якій за законами фізики збираються відповідно заряджені часточки антибіотика. Але, як виявилось, максимальна концентрація антибіотика у залозі створювалася до двадцять четвертої години після його введення (Литвин А.А. та ін., 2009). До того ж, сам спосіб введення препарату достатньо громіздкий. Попри все інше, циркулюючи у судинному руслі антибіотик спричиняє інші негативні дії, поміж яких сенсibiliзуючий і алергізуючий ефекти, які можуть проявитися як у процесі антибіотикотерапії, так і у значно віддалений час, коли ніхто цього зв'язку

шукати не буде, оскільки «потяг давно відійшов» і, як говорив класик, «маємо те, що маємо». Тобто, у тому майбутньому нащадки будуть розгрібати наслідки нашої непослідовної діяльності. Безумовно, при панкреатичності препарату у зоні запалення залози, може залишитися і накопичитися дещо більше препарату, ніж у інших органах, оскільки у цей же час кров з антибіотиками проходить і через інші органи... Отже, у зоні запалення можливо зафіксується мінімально інгібуюча кількість препарату, на яку лікар і робить ставку, очікуючи ефекту. Відбудеться останнє чи ні – сказати важко. Швидше – ні! Оскільки вся введена в організм хворого доза препарату, а для полегшеного сприйняття краще б сказати його кількість, «розпорошується» по всьому організму..., по всіх судинах... Тож і наслідки введеного в організм хворого антибіотика, якої б ефективності *in vitro* він не був, залишається такою, якою залишається..., а саме: «сприяє» летальності від 70–80 % аж до 85,7 %, про що була мова попередю. Думаємо, що додаткове нагадування у цьому випадку не буде надто зайвим.

Який же вихід? Де шукати ту «паличку–виручалочку»? Адже вартість антибактеріальних препаратів настільки збільшилася, що у превалюючій кількості випадків середньої заробітної плати хворого далеко не завжди вистачає на оплату 50 % вартості курсу терапії. І це має місце не лише у нашій країні, а й у всьому світі. Так, за даними Американської і Всесвітньої асоціації панкреатологів щорічні витрати на лікування гострого панкреатиту сягають 2,5 більйона доларів (Ничитайло М.Ю. та ін., 2017). За такого стану речей навіть у Наказі МОЗ України № 297 від 02.04.2010 року питання про застосування антибіотикопрофілактики при гострому панкреатиті взагалі не розглядалося.

У найбільш фундаментальному дослідженні останніх років (Ничитайло М.Ю. та ін., 2017), присвяченому лікуванню панкреатитів, автори підтвердили превалювання аеробної монокультури у 37,0 % хворих, а аеробно-анаеробної асоціацій – у 39,0 %. Отже, при панкреатиті превалює аеробна, грамнегативна мікрофлора. При вивченні її антибіотикочутливості автори встановили наявність чутливості до цефалоспорину у 59,0 % збудників при резистентності у 32 %; чутливість до фторхілононів була встановлена у

51,0 % збудників при резистентності у 38,0 %; чутливість до карбапенему виявлена у 74,0 % мікрофлори при резистентності – 13,0 %. Ну і що? Ефективність лікування панкреатитів залишається такою ж, якою була до застосування перелічених препаратів. Це підтверджують далі.

З метою підвищення ефективності антибактеріальної терапії деякі автори рекомендують внутрішньовенне і навіть внутрішньоартеріальне введення препаратів (Шапринський В.О., 2014), що не є ефективнішим від внутрішньом'язового їх застосування.

Львівські науковці вважають основоположним кроком до подолання резистентності бактерій обов'язкову ротацію препаратів при проведенні антибіотикотерапії. При цьому автори розглядають 13 положень, які потрібно враховувати при застосуванні системи ротації режимів антибіотикотерапії. З нашої точки зору така кількість положень, які потрібно мати при цьому на увазі, лише підтверджує їхню недостатність і потребу шукати більш дієву систему. Хоча до власне системи ротації при виборі режиму антибіотикотерапії ми відносимося позитивно. Але ж мова про інше, мова про лікування хворого і лише про лікування.

З огляду на перелічене рекомендує певні антибіотики виводити з користування (із застосування) на певний час, після чого повертатися знов до їхнього застосування. На нашу думку це один із способів ротації. Що внаслідку? – Сам автор зазначає, – ефекту це не принесло. За його висловом ми йдемо по тупіковій колії. Більше того, 70 років такого шляху не виявилися позитивними.

Враховуючи перелічене, на підставі експериментальних даних ми пропонуємо адресний спосіб підведення антибіотика до підшлункової залози (Дужий І.Д. та ін., 2020). При цьому на прикладі гострого апендициту ми показали, що при внутрішньовенному введенні антибіотики не завжди досягають «адресата», а якщо досягають, то у незначній кількості, яка недостатньо інгібує ріст мікрофлори. Окрім цього, препарат досить швидко виводиться із зони запалення, з огляду на що вже через 2 години кількість препарату зменшується у 2 рази, що видно по зменшенню у такому відсотку зони затримки росту (від 16

до 8 мм) (Дужий І.Д. та ін., 2020). Введений же внутрішньом'язово препарат зовсім не досягає залози, що видно по відсутності зони затримки росту під дією гомогенату відростка на ріст лабораторної мікробної культури після такого введення антибіотика, що є важливим аргументом для такого застосування антибіотиків при панкреатиті.

Розроблений нами спосіб введення антибактеріальних препаратів лімфотропним шляхом регіонально до зони запалення включає в себе введення й інших, патогенетичних і протизапальних препаратів. Оскільки відомо, що будь-яке запалення, незалежно від його етіології, включає в себе низку неспецифічних змін, які й визначають в одних випадках гостроту запалення, в інших – його інтенсивність, а іще далі – тривалість та поширеність. В основі патогенезу панкреатиту і його ускладнень, та вилікування завжди мають місце судинні порушення у артеріальному його сегменті й у венозному. До таких змін відносять порушення проникності судинної стінки, що веде до їх набряку і паравазальному накопиченню на початковому етапі серозного випоту, а у подальшому – його гнійної трансформації. У інших випадках процес «запускається» утворенням пристінкових, чи тромбуючих згортків крові. Безумовно, наведені зміни можуть поєднуватися і, не виключено, що від цього залежать особливості подальшого перебігу запального процесу.

Ураховуючи наведене, при деяких запальних захворюваннях, окрім антибактеріальних препаратів ми рекомендуємо додавати деякі засоби патогенетичної дії на відомі нам ланки генезу панкреатиту. До таких ланок відносимо спазм жовчовивідних шляхів, підвищення тиску в них та у вивідних протоках підшлункової залози, спазм та тромбоутворення у мікроциркуляторному руслі, набряк залози, чи іншого враженого запальним процесом органа, порушення проникності судинної стінки, ухилення ферментів підшлункової залози та печінки у кров, у перивазальний та парапанкреатичний простір, у тому числі й у парапанкреатичну клітковину, порушення проникності стінки кишківника для мікроорганізмів, що супроводжується транслокалізацією

збудників у підшлункову залозу та клітковину і веде до різних гнійно-запальних ускладнень.

Проведене раніше експериментальне дослідження показало, що регіональною лімфатичною зоною до підшлункової залози на поверхні людського тіла є паравертебральна зона розташована на рівні кутів лопаток, зовні від остистого відростка хребта на 1,5–2,0 см вліво чи вправо (Дужий І.Д. та ін., 2020).

Враховуючи, що існують деякі антибіотики, до яких розвиток бактеріальної резистентності має найменший рівень, ми рекомендуємо саме їх застосовувати при проведенні лімфотропної антибактеріальної терапії. Наголосимо, всі автори вважають, що одним із методів подолання резистентності будь-яких мікроорганізмів є підвищення їх разової дози, що, зрозуміло, у більшості випадків не може бути застосованим, орієнтуючись на рекомендації фармакопеї та виробника. Проте, пропонуючи нашу методику як таку, яка є адресною і накопичувальною до органів, регіонально розташованих до місця лімфотропного введення тих чи інших медикаментів, у тому числі й антибіотиків, ми впевнені у значно більшому їх накопиченні саме у зоні адресата. При цьому вважаємо, що основна маса антибіотика фіксується саме у регіональному лімфатичному апараті та в зоні запалення відповідного органа, у даному разі – підшлункової залози. У той час як введений в організм хворого антибіотик будь-яким іншим традиційним способом (перорально, внутрішньом'язово чи внутрішньовенно) рівномірно «розподіляється» в усьому об'ємі крові, циркулюючи у ній деякий час до закінчення його метаболізації чи виведення із організму. У цей період антибіотик, як ми вже зазначали, «торкається» усіх органів і систем, а можливо й «зачіпляється» в них. Але це значно менше, ніж при лімфотропному введенні препарату! Зона затримки росту лабораторної бактеріальної культури при різних способах введення антибіотика у експерименті наочно показує перевагу альтернативної методики, якою є запропонована нами. Додатково підкреслимо, запропонований спосіб є адресним і сприяє зростаючому збільшенню концентрації препарату в зоні враження

незалежно від резистентності до нього мікроорганізмів, що дозволяє застосовувати антибіотики, навіть за лабораторної до них резистентності мікрофлори, оскільки концентрація препарату це головний аргумент у взаємодії бактерія – антибіотик (антибактеріальний препарат).

Звичайно достатньо одноразового введення добової дози препарату, інколи – напівдобової, яку вводять двічі на добу. У разі наростання явищ системної запальної відповіді (лейкоцитоз, збільшений на 1^9 /л порівняно з госпіталізацією, ШОЕ > 30 мм/год, С-реактивний білок > 3,5 ммоль/л) антибіотик вводиться два рази на добу дві доби підряд.

На нашому досвіді лімфотропне введення антибактеріальних препаратів регулюючим чином впливало на імунну систему, виразником чого було значне зменшення розмірів селезінки, яка є головним імунокомпетентним органом. Так, у процесі лікування протягом перших 5 діб її об'єм зменшувався від $424,25 \pm 52,7$ см³ до $281,22 \pm 18,8$ см³, тобто на $144,6 \pm 29,1$ см³, що на нашу думку було наслідком значного зменшення інфекційно-токсичного навантаження ($p < 0,05$). Кількість CD3-лімфоцитів збільшилася від $53,22 \pm 5,39$ до $69,4 \pm 1,81$; кількість CD4-лімфоцитів збільшилася від $35,8 \pm 1,21$ до $43,64 \pm 1,31$; кількість CD8-лімфоцитів зменшилася від $43,36 \pm 3,83$ до $29,96 \pm 3,4$. Поряд із цим кількість великих гранулярних лімфоцитів (ВГЛ) збільшилася від $2,0 \pm 0,69$ до $4,73 \pm 0,83$.

Показники імуноглобулінів реагували на застосування лімфотропної терапії позитивно. Так, рівень IgA зменшився від $24,5 \pm 0,87$ мг/мл до $1,16 \pm 0,7$; рівень IgM зменшився від $1,74 \pm 0,45$ до $1,21 \pm 0,28$ мг/мл, а рівень IgG зріс від $6,7$ мг/мл до $8,2 \pm 2,33$ мг/мл ($p < 0,05$).

Наведене свідчить за позитивний вплив лімфотропної антибактеріальної терапії на перебіг інфекційного процесу і є показником імуномодулюючої дії на тлі зменшення об'єму селезінки.

Представляємо алгоритм лімфотропного способу підведення антибіотиків до підшлункової залози на початковому етапі маніфестації, що можна вважати лікувально-профілактичним способом антибактеріальної терапії. Звичайно розпочинали і продовжували лімфотропне введення антибіотиків та препаратів

патогенетичної дії при захворюваннях підшлункової залози у положенні хворого на будь-якому, більш зручному для пацієнта боці. Вводили препарати у регіональну лімфатичну зону до підшлункової залози, яка визначається паравертебрально по лінії, що з'єднує кути лопаток, вправо чи вліво на 2 см від остистих відростків хребта. Шляхом внутрішньом'язової ін'єкції у м'яз, випрямляючий спину, вводять препарат, що збуджує лімфоутворення – лімфоретик (лідаза 32–64 од), після чого, не виймаючи голки, почергово вводять спазмолітик (Но-Шпа 2 мл, чи еуфілін 24 % – 1–2 мл), потім – гепарин (5000 ОД), після чого – протизапальний і знеболювальний препарат (кеталгін 30 мг, або диклофенак 2 мл), за потреби, залежно від стану хворого, можна ввести гормональний препарат (дексаметазон у належній дозі), знеболювальний засіб (1–2 % лідокаїн, чи 1–2 % новокаїн), останнім вводять антибіотик (цефтріаксон 1 млн ОД, чи залежно від можливостей, будь-який інший). Хоча ми маємо досвід по застосуванню саме цефтріаксона. Між введеннями препаратів витримується експозиція у 5 хв. Введення препаратів виконується повільно. У перші 1–2 доби з метою більш швидкого зменшення запального процесу і полегшення стану хворого сеанс введення патогенетичних препаратів і антибіотика проводять двічі на добу. Пізніше – один раз на добу. Встановлено, що антибіотик та інші препарати утримуються в лімфатичних вузлах, регіональних до хворого органа, до 72 год (Фещенко Ю.І. та ін., 2010). Отже, після значного зменшення запалення, що визначається клінічно і лабораторно препарати можна вводити навіть через добу.

Наводимо клінічний приклад використання лімфотропного способу адресного підведення антибіотиків і патогенетичних препаратів до підшлункової залози.

Хворий Д., 72 років. Прокинувся серед ночі від різкого болю у верхніх відділах живота, який поєднувався з подібним болем у грудному відділі хребта; біль ніби стягував до купи ці дві ділянки, мав пекучий характер, «ніби праску» поставили на ділянку живота.

За добу до маніфестації захворювання було невелике застілля. Раніше подібних нападів не було.

При госпіталізації: температура тіла 38,2 °С, покриви тіла зволожені, язик дещо підсушений, злегка обложений. Живіт симетричний, болісний в епігастральній зоні. Симптомів подразнення очеревини нема. Перистальтика кишківника нормальна. Виражений симптом Робсона.

Клінічне дослідження крові: лейкоцити $9,8 \times 10^9$ /л,
нейтрофіли: п. 11 %, ю. 2 %, м. 2 %, с. 48 %, е. 0 %, л. 16 %, м. 2 %.

Загальний білок 61,75 г/л: альб. 52 %, глоб. 48 %.

Амілаза – 245 од/л, креатинін 66,3 ммоль/л;

С-реактивний білок 4,0 ммоль/л.

УЗД: підшлункова залоза збільшена в об'ємі до 414,2 см³, без чітких меж, неоднорідної структури. Констатовано гострий панкреатит.

Призначена інфузійна дезінтоксикаційна внутрішньовенна терапія і лімфотропна антибактеріальна терапія. У зону, регіональну до підшлункової залози, яка визначається паравертебрально по лінії, що з'єднує кути лопаток зліва від остистого відростку, шляхом внутрішньом'язової ін'єкції (випрямляючий м'яз спини) ввели 32 ОД лідази, після чого, не виймаючи голки, кожні 5 хв по чергово вводили спазмолітик (НО-ШПА 2 мл), далі – гепарин 5 000 ОД, після якого – лідокаїн 2 % – 2 мл, після нього – протизапальний і знеболювальний препарат (кетальгін – 30 мг), останнім – антибіотик цефтріаксон 1 000 000 ОД.

Перші дві доби введення антибіотиків сеанси проводили двічі на добу.

Стан хворого на першу добу покращився, але больове відчуття у деякій мірі зберігалось.

Через добу клінічне дослідження крові: лейкоцити $8,5 \times 10^9$ /л, кількість паличкоядерних зменшилося до 8 %, з'явилися еозинофіли – 2 %.

Біль залишався у черевному відділі, але значно менший, хворий спав.

Через дві доби лейкоцитоз $7,2 \times 10^9$ /л, паличкоядерні – 5 %, еозинофіли – 4 %. Креатинін – 44,2 ммоль/л.

На третій день цефтріаксон зменшили до одного введення на добу (1,0).

На 5 добу кількість лейкоцитів зменшилася до $6,2 \times 10^9/\text{л}$, а кількість паличкоядерних – до 2 %. Стан хворого суттєво покращав: з'явився апетит, залишився ниючий біль у верхньому поверсі живота. Температура тіла нормалізувалася.

На 9 добу змін у крові не було. Залишався незначний біль, який при пальпації дещо підсилювався.

Аналіз крові: Е. – $3,4 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоцити $6,2 \times 10^9/\text{л}$, креатинін 12,3 ммоль/л.

УЗД: розміри залози і її структура практично повернулися до норми ($261,4 \text{ см}^3$).

Хворий виписаний із відділення на 11 добу у задовільному стані з відповідними рекомендаціями.

Дану методику лікування гострого панкреатиту ми застосували у 40 хворих підряд без будь-якого відбору. Тривалість лікування у стаціонарі була у межах 11–17 днів.

Наведене дає право рекомендувати дану методику лікування гострого панкреатиту для застосування у широкій клінічній практиці.

Таким чином, повертаючись до огляду літератури стосовно застосування антибіотиків при гострому панкреатиті, бачимо майже діаметрально протилежні погляди і рекомендації щодо антибіотикотерапії при різних формах гострого панкреатиту. Так, за висновками Міжнародної асоціації панкреатологів, які знаходимо у «Принципах хірургічного лікування гострого панкреатиту» (2002), бачимо, що «... профілактичне застосування антибіотиків широкого спектру дії зменшує частоту інфекційних ускладнень у хворих на гострий некротичний панкреатит, але не поліпшує виживання хворих». Паралельно із цими поглядами на доцільність застосування антибіотиків при гострому панкреатиті, за якими, як вже стає зрозумілим, антибіотики при гострому панкреатиті не доцільні, за рандомізованими дослідженнями G. Manes у поєднанні з даними Кокранівського огляду свідчать за необхідність застосування антибіотиків у ранній період розвитку панкреатиту... Отже, аргументи «за» і «проти»

використання антибіотиків при гострому панкреатиті, читаючи масивну літературу з цієї проблеми в одних випадках видаються переконливими, а в інших – сумнівними як в одному, так і в іншому напрямках. Тим більше, що при обговоренні проблеми виникають різночитання навіть при визначенні термінів «профілактичне призначення антибіотиків» і «превентивне призначення». З нашої точки зору «танці» навколо цих термінів є нічим іншим як словесна «еквілібристика», але саме вона і створює непотрібні «запитання – сумніви»: «призначати – не призначати». З метою уникнути непотрібних суперечок вважаємо за доцільне визначення процесу як «лікувально-профілактична антибіотикотерапія гострого панкреатиту», обґрунтування якої нами проведене експериментально і клінічно. За цими даними лімфотропна антибактеріальна терапія є адресною накопичувальною методикою.

4 ОСОБЛИВОСТІ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ БОЙОВІЙ ТРАВМІ З ПОШКОДЖЕННЯМ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ

Військові дії протягом останніх десятиліть, які зумовлені існуванням у світі імперіалістичних країн-агресорів, поміж яких особливо виділяється російська федерація ведуть до масового значного травматизму. Війни тривають постійно і не мають тенденції до зменшення! Достатньо нагадати розв'язані військові зіткнення із застосуванням сучасної зброї величезної енергетичної сили. До таких «конфліктів» відносяться війна в Афганістані, у Лівані, Сирії, Ірану та перманентні війни в Ізраїлі. Особливості зброї, яка застосовується на даний час арміями усіх країн, викликають значний травматизм, у якому превалюють мінно-вибухові та стрілецькі пошкодження. Кількість останніх у збройних конфліктах протягом минулих 25–30 років значно збільшилася. За даними джерел літератури частота медично-санітарних втрат під час бойових дій унаслідок множинної мінно-вибухової травми сягає 25–60 %. Найбільша кількість постраждалих відноситься до військовослужбовців (76,24 %), дещо менша – до цивільного населення – 23,76 %. Встановлено, що вогнепальні поранення кінцівок складають 64,6 %, поранення грудної клітки – у 12,2 % військових, пошкодження живота становили 3,5 % від загальної кількості госпіталізованих. За іншими авторами у загальній структурі бойової травми ушкодження живота становлять 2,3–9,8%. Кількість травмованих із тяжкою поєднаною абдомінальною травмою сягала 36 %. Питома вага гнійно – запальних ускладнень складає 17,3 % від загальної кількості поранених у живіт, і, як наслідок, летальність при цьому коливається у межах 12–31 %. Поряд із цим встановлено, що безпосередня близькість кишкового вмісту з умовно – патогенною флорою при пораненні живота призводить до швидкого розвитку абдомінального сепсису. Превалюючою мікрофлорою, яка контамінує черевну порожнину при її травмах навіть закритого типу є *Ps. Aeruginosa*, *Enterococcus spp.*, *E coli*, які виявляють резистентність до більшості застосованих при цьому антибіотиків. Загалом відомо, що подолати резистентність вдається

різними шляхами. Провідними поміж ними є значне збільшення дози антибіотика, або поєднання декількох із них, які мають бути активними. Обидва шляхи з нашої точки зору є недостатніми, оскільки підвищити суттєво дозу «забороняє» виробник і фармакопея. Стосовно поєднання декількох препаратів зауважимо коротко: а від чого тоді буває погано хворому? Від якого з цих препаратів? І, насамкінець, введені препарати, поширюючись по кровоносному руслу діють на всі органи і системи, «торкаючись» зони враження частково, як і всіх інших органів. Подолати резистентність і неефективність антибіотикотерапії за нашими дослідженнями вдається підведенням антибіотика регіональним лімфотропним шляхом.

Питання оптимізації антибіотикотерапії при бойовій травмі живота з метою покращання результатів лікування постраждалих у значній мірі визначається можливим інфікуванням і розвитком гнійно-септичних ускладнень вогнепальних поранень, які трапляються у 50–75 % травмованих. Особливістю цих ускладнень є значне пошкодження травмованих тканин. Найбільш важливим є наявність в зоні травми і ранових поверхонь різноманітних збудників, особливо резистентного типу до наявних антибіотиків. Встановлено, що перебування постраждалих у стаціонарі понад 10 діб збільшує ймовірність доєднання нозокоміальної інфекції на 50 %, яка у більшості випадків буває резистентною. Саме стійкість бактеріальних збудників до антибактеріальних препаратів при пошкодженнях органів черевної порожнини обґрунтовує актуальність проблеми.

Наводити данні щодо постраждалих за російського вторгнення в Україну, яке супроводжується травмуванням військовослужбовців і цивільного населення, надіємось буде можливість у найближчі місяці після закінчення війни з москальським агресором, у чому ми глибоко переконані.

Отже, специфічність лікування поранень живота тісно пов'язана з гнійно – септичними ускладненнями, які виникають внаслідок інфікування травмуючим снарядом та розвитком вогнепального перитоніту, який у свою чергу доповнюється механічним ушкодженням та кінетичною енергією снаряда. Гідродинамічний удар при цьому призводить до контузії паренхіми життєво

важливих систем і розвитком функціональної недостатності. Морфологічні зміни у порожнистих органах у свою чергу призводять до некрозу їх стінок, що веде до перфорацій з можливими кровотечами. На клітинному рівні виникає реакція зумовлена дією медіаторів запалення (серотонін, гістамін, простагландіни), що призводить до накопичення в тканинах продуктів запалення, порушення метаболізму, порушення мікроциркуляції та порушення кровотоку у регіоні. Мікроциркуляторні реологічні та функціональні порушення не сприяють антибіотикам, введеним у кровоносне русло, «дістатися» зони патологічного вогнища, що може впливати на кількість гнійно-септичних ускладнень і їх наслідків.

Відомо, що провідну роль у збереженні належного гомеостазу в зоні запалення відіграє регіонарний лімфатичний апарат. Гемолімфатичний бар'єр у кожному регіоні організму людини представлений системою кровоносних і лімфатичних судин та лімфатичних вузлів, які створюють механічний, фізико-хімічний та біологічний захист цього регіону за рахунок активного функціонування ендотелію судин і капілярів від проникнення у відповідні органи патогенних агентів. Обмінні процеси між кров'ю, інтерстиціальною рідиною і лімфою та клітинами органів і систем знаходяться у тісній активній взаємодії, зміна міжклітинної субстанції при травмі та запаленні впливає на її проникність і змінюється відповідно перебігу патологічного процесу. Впливаючи на стан лімфатичної системи та її санацію, можна запобігти порушенню гомеостазу у відповідній ділянці організму людини, що сприяє попередженню чи зворотному розвитку запального процесу, регіональному до зони того чи іншого лімфатичного колектора. З огляду на це вважаємо, що існують всі передумови для застосування запропонованої нами методики лімфотропного підведення антибіотиків при пораненнях живота, що вже доведено при лікуванні гострого апендициту та панкреатиту.

Вивчити експериментально, та перевірити в умовах клініки отримані в експерименті дані щодо можливості застосування лімфотропної антибактеріальної терапії для адресної санації окремих зон і органів черевної

порожнини при бойовій травмі живота для профілактики та лікування гнійно-септичних ускладнень.

З наведеною метою нами було вивчено накопичення антибіотика в тканинах різних органів черевної порожнини у кролів після лімфотропного його введення. У процесі дослідження був обраний антибіотик цефтріаксон, який за даними літератури частіше всього застосовується у хірургічних стаціонарах.

При проведенні дослідження використовувалася методика вивчення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів згідно наказу Міністерства охорони здоров'я України № 167 від 05.04.2007 року «Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів».

Сутність лімфотропної методики введення антибіотиків полягала у послідовному введенні препаратів, що збуджують лімфосекрецію, спазмолітиків, антикоагулянта, протизапальних препаратів та антибіотика.

Секційний органний матеріал отримували від самців кролів породи шиншила, віком 4 місяці, масою 3000–3500 гр, яким вводили антибіотик (цефтріаксон) регіонально до окремих зон черевної порожнини, які передбачалося вивчити.

Експеримент проводився з дотриманням положень при проведенні таких досліджень Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, директиви Європейського парламенту та ради ЄС від 22.09.2010, «Загальним етичним принципам експериментів на тваринах» ухваленими Першим національним конгресом з біоетики. Тварин виводили з експерименту передозуванням знеболюючого препарату (кетаміну) через 1 год після введення антибіотика. Із зразків усіх досліджуваних органів робили гомогенат, після чого його вносили в агар-агар, де вирощувалася лабораторна тест-культура *E. coli*, а результат (зона затримки росту у мм) визначався через добу. У зону росту бактерій окремо вносили і чистий антибіотик.

У якості носія АБП використовували стерильні, не навантажені антибіотиком картонні диски, які занурювали у гомогенат відповідного органа,

після чого їх наносили стерильним пінцетом на поверхню агара. Відстань між дисками та краєм чашки становила 15–20 мм. На кожній чашці розміщали по 5 дисків зі зразками досліджуваних органів та контрольний диск з цефтріаксоном. Відразу після аплікації дисків чашки Петрі поміщали у термостат та інкубували при температурі 35 С протягом 24 год. Після інкубації проводили визначення результатів. Навколо дисків із дослідженим матеріалом виміряли діаметр зон затримки росту з точністю до 1 мм, користуючись штангенциркулем, або кронциркулем.

Від кожного кроля отримано по 8 зразків тканин із різних органів черевної порожнини: тіла шлунка, середньої частини тонкої кишки, сліпої кишки, сигмоподібної кишки, сальника, тіла підшлункової залози, парієтальної очеревини у правому підребр'ї, печінки. Отримані результати наводимо в таблиці 1.

За даними таблиці бачимо, що гомогенат зразків вивчених органів, отриманих від досліджених тварин, яким антибіотик вводився лімфотропним шляхом гальмував ріст *Escherichia coli* в зоні дисків у всіх випадках. Ріст тест-культури під дією гомогенатів вивчених тканин був загальмований дещо менше від контрольного засіву. Проте отриманий результат чітко свідчить за наявність антибіотика у дослідженому матеріалі у кількості, достатній для гальмування росту патогенного агента (*Escherichia coli*). Наведені розміри ЗЗР *Escherichia coli* нами взяті за максимальними їхніми значеннями при різних зонах лімфотропного введення препарату. Бачимо, що максимальна гальмівна дія гомогенату зразків тонкої кишки, сліпої і сигмоподібної, сальника та парієтальної очеревини проявилася максимально при лімфотропному введенні антибіотика у правій та лівій здухвинних ділянках, наближаючись до контрольної дії чистого антибіотика. Разом з тим найбільш інтенсивна гальмівна дія гомогенатів стінки шлунку, підшлункової залози і печінки спостерігалася після лімфотропного введення препарату у праву чи ліву паравертебральну зони. З наведеного можна передбачити, що при пошкодженнях органів черевної порожнини вибірковою зоною для лімфотропного введення цефтріаксону має

бути права або ліва здухвинні ділянки, а при травмах заочеревинного простору – права чи ліва паравертебральні зони.

Таблиця 4 – Динаміка зони затримки росту тест-культури

№	зразки	Зона затримки росту (мм)					Конт- роль- на n=10
		Внутрі- шньо м'язове введення n=10	Лімфотропне введення				
			Права здухвинна n=10	Ліва здухвинна n=10	Права пара- верте- бральна n=10	Ліва паравер- тебраль- на n=10	
1	Шлунок	відсутня *	11,95±1,79 *	13,7±1,59 *	15,05±1,61 *	15,65±1,66 *	27,05±0,9
2	Тонка кишка	2,7±1,03 *	19,25±1,62	18,3±1,66 *	10,55±1,85 *	13,3±1,69 *	27,05±0,9
3	Сліпа кишка	1,95±1,1 *	19,15±2,03	14,8±1,74 *	11,65±1,9 *	9,4±1,64 *	27,05±0,9
4	Сигмоподіб- на кишка	2,2±1,11 *	14,25±1,97 *	18,45±1,85	9,25±1,37 *	9,75±1,48 *	27,05±0,9
5	Сальник	2,4±1,19 *	14,6±1,76	13,6±1,67 *	12,45±1,61 *	11,5±1,15	27,05±0,9
6	Підшлункова залоза	Відсутня *	9,65±1,84 *	10±1,75 *	17,1±1,68 *	18,1±1,86 *	27,05±0,9
7	Парієтальна очеревина	2,85±1,04 *	13,85±1,93	11,8±2,12 *	12,45±1,79 *	10,7±1,69 *	27,05±0,9
8	Печінка	Відсутня *	7,65±1,63 *	5,8±1,79 *	9,6±1,73 *	8,75±1,74 *	27,05±0,9

Примітка: * - вірогідність відмінності від величин контрольної групи ($p < 0,05$),

Отримані дані були оброблені статистично за стандартними формулами. Безперервні дані представлені як середні значення \pm стандартне відхилення ($M \pm SD$). Відмінності між двома групами в безперервних змінних аналізували за допомогою непараметричного Kruskal–Wallis H test. Статистично значущим вважали значення $P < 0,05$.

Звертає на себе увагу максимальне накопичення антибіотика у стінці тонкої кишки після лімфотропного його введення у праву чи ліву здухвинні ділянки, що досягало ($19,3 \pm 1,62 - 18,3 \pm 1,66$ мм) 71,2–6,7 % по відношенню до контрольного заміру (дії чистого антибіотика); накопичення антибіотика у стінці сліпої кишки становило ($19,2 \pm 2,03 - 14,8 \pm 1,74$ мм) 70,8–54,7 % по відношенню

до контрольного; у стінці сигмоподібної кишки накопичення антибіотика дорівнювало 68,2–51,8 %, або $18,5 \pm 1,85$ – $14,3 \pm 1,97$ мм, порівняно з контрольним заміром – $27,1 \pm 0,9$ мм; у гомогенаті сальника кількість антибіотика була на рівні 54–50,3 % ($14,6 \pm 13,6 \pm 1,67$ мм) контрольного заміру; у парієнтальній очеревині 51,2–46,0 % ($13,9 \pm 1,93$ – $11,8 \pm 2,12$ мм). Отже, ця регіональна зона може бути використана для лімфотропного введення антибіотиків при пораненнях чи ускладненнях з боку саме цих органів. Особливо підкреслюємо, що після внутрішньом'язового введення, накопичення антибіотика у перелічених органах залишається мінімальним (2,7– 2,85 мм), що видно по гальмуванню росту *E. Coli* (Табл. 2).

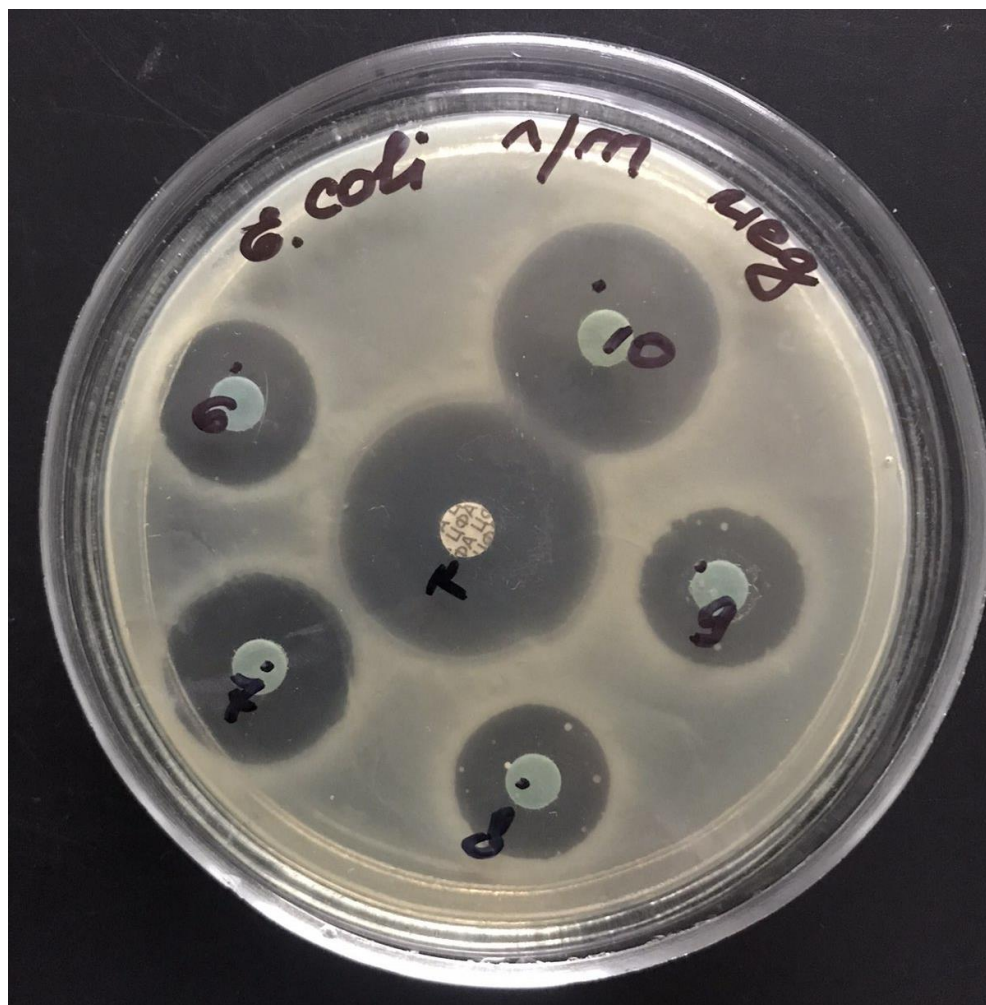


Рисунок 12 – Зони затримки росту лабораторної культури під впливом лімфотропної терапії через 1 годину після введення антибіотика

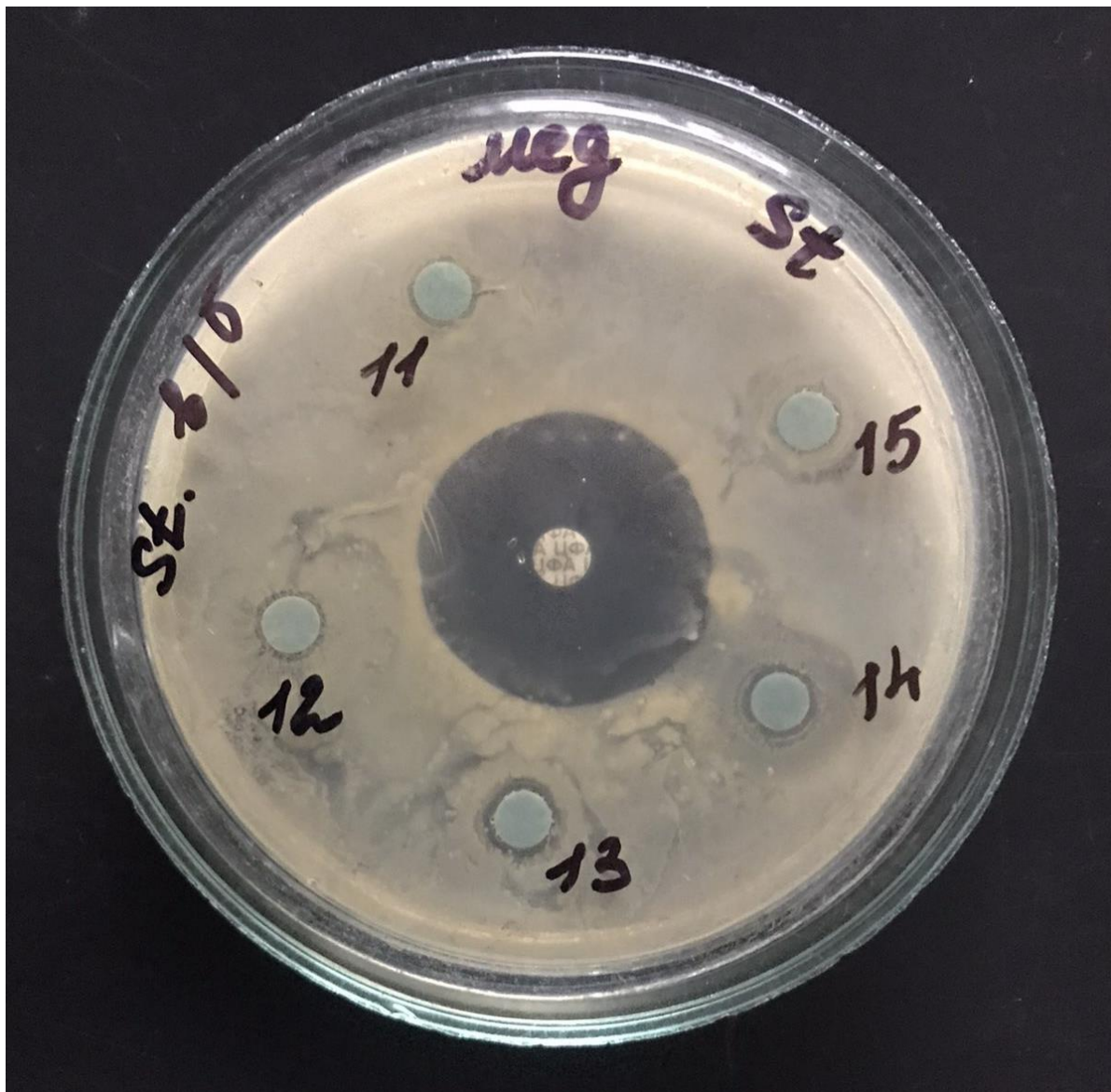


Рисунок 13 – Відсутність зон затримки росту лабораторної культури через одну годину після внутрішньом'язового введення антибіотика

У той же час наявність препарату (антибіотика) у стінці шлунка була максимальною при лімфотропному введенні у паравертебральній зоні на рівні кутів лопаток і досягала ($15,1 \pm 1,61 - 15,7 \pm 1,66$ мм) 65% контрольної, а у підшлунковій залозі при цьому ж введенні – ($17,1 \pm 1,68 - 18,1 \pm 1,86$ мм) 67 %.

Враховуючи наведену адресність, при пошкодженнях верхньої третини черевної порожнини, особливо підшлункової залози, шлунка і селезінки з метою попередження їх запалення чи нагноєння та при розвитку останніх необхідно

вводити антибактеріальні препарати лімфотропно у цій локо-регіональній зоні – паравертебрально справа чи зліва на рівні кутів лопаток, а при пошкодженнях середньої та нижньої третини черевної порожнини доцільно вводити антибіотики у правій чи лівій здухвинній ділянках. Всі інші регіональні зони будуть вибрані у процесі лапаротомії і уточненні травмованого органа. При множинних ушкодженнях доцільно вводити антибіотик один раз паравертебрально, а інший раз – здухвинно.

Перше регіональне лімфотропне введення обов'язково розпочинати вже до оперативного втручання. З огляду на це оператор буде працювати на санованій черевній порожнині і санованому органі.

У попередніх експериментах на крисах і в клініці було показано, що після внутрішньом'язового введення цефтріаксона у видаленому червоподібному відростку препарат не визначається взагалі, а після внутрішньовенного введення через годину після видалення відростка антибіотик визначався у достатній гальмівній дозі щодо *E. coli*, та вже через 2 години – залишався у мінімальній кількості. У той же час після лімфотропного введення антибіотик визначався в усіх відділах видаленого відростка у кількості майже еквівалентній чистому препарату.

Даний експеримент довів, що лімфотропна антибіотикотерапія, залежно від місця введення препарату сприяє адресному накопиченню антибіотика у відповідному органі у кількості, достатній для стійкої антибактеріальної дії. Враховуючи лімфатичну ланку у патогенезі гострих запалень та травми, а також те, що при бойовій травмі живота функціональні та реологічні порушення не дають препарату, введеному у кровоносне русло або внутрішньом'язово, дістатися до зони патологічного вогнища, санацію відповідних зон поранення доцільно проводити шляхом лімфотропного введення антибіотиків. Пам'ятаючи, що питання лікування поранень, ускладнених гнійно – запальними реакціями є одним з актуальних у сучасній військово – польовій хірургії запропонований метод антибіотикотерапії може бути особливо актуальним при травмах та пораненнях черевної порожнини і заочеревинного простору, впливаючи на

можливі гнійно – септичні ускладнення, що дасть змогу значно скоротити термін лікування поранених та більш швидке повернення військовослужбовців до виконання службових обов'язків.

5 ОБГОВОРЕННЯ І АНАЛІЗ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Гнійно-інфекційні захворювання, незважаючи на значні досягнення клінічної і експериментальної хірургії, клінічної фармакології і досягнення індустрії по виготовленню медикаментів, у т.ч. й антибіотиків та пролонгованих сульфаніламідних препаратів, забирають безліч роботоднів у хворих з приводу первинних і вторинних захворювань такого типу. Поміж цих патологічних процесів первинні гнійні захворювання черевної порожнини: апендицит, холецистит, панкреатит; захворювання грудної порожнини: емпієма плеври, медіастиніт, абсцес легень; гнійні захворювання шкіри та її елементів; захворювання підшкірної клітковини, захворювання судин та лімфатичної системи; патологічні процеси кісткової системи: остеомієліти, бурсити, артрити та інші мають найбільшу питому вагу. Проте вторинні запальні захворювання, які супроводжують значну кількість хвороб різних органів і систем мають не менше значення. Непокоять медичну спільноту, особливо її хірургічної гілки, розвиток гнійно-запальних ускладнень після різноманітних оперативних втручань, що значно збільшує ліжкодень і «недоречно» поглинає державний бюджет, вже не торкаючись сімейних заощаджень. Такому стану речей сприяє розвиток у більшості мікроорганізмів резистентності до існуючих антибактеріальних препаратів. Зусилля лікарів, спрямовані на подолання цього негативного для людського суспільства явища зрозумілі. На сьогодні вони базуються на лабораторному встановленні чутливості мікроорганізмів до певного ряду антибіотиків, які призначаються лише після цього. В інших випадках, якщо попередньо чутливість не була встановлена, проводиться корекція попередньо емпірично призначеного антибактеріального препарату, що саме так записано в Наказі МОЗ України № 823 від 18.05.2022 р. Хоча із цим положенням у ряді випадків не можемо погодитись, виходячи з того, що лабораторні дані є результатом досліджень *in vitro*, а безапеляційне перенесення цих даних на людський організм невірно. Невірно, оскільки організм людини «насичений» безліччю гормонів і ферментів, білків, жирів і вуглеводнів,

морфологічними складовими крові та елементами імунного захисту організму, солями і т. п. Як впливають перелічені складові на введені в організм протимікробні засоби у кожному конкретному випадку передбачити дуже важко, а частіше – зовсім неможливо. Відомі випадки, за якими антибіотики, до яких встановлена резистентність, проявляли чудові антимікробні властивості в організмі хворих, які виліковувалися лише, завдячуючи компетентності лікарів, які взяли на себе сміливість залишити «недостатній» нібито антибіотик у призначеннях. Подібні випадки не поодинокі. Ми з цього приводу висловлювалися неодноразово. Тож із спокійним сумлінням нагадуємо наше відношення до цього процесу. Якщо препарат призначений до отримання результатів антибіограми працював на благо хворого і радість лікаря уже декілька днів (2–3), тож, незалежно від характеру антибіограми, при позитивних клінічних наслідках, підкреслюємо, позитивних, застосованого препарату, він має залишитися у призначеннях до завершення курсу терапії. Інша річ, якщо клінічні показники не задовольняють лікаря (негативна динаміка, та ще й клінічні лабораторні показники не мають тенденції до покращення), препарат має бути замінений на відповідний, опираючись на дані антибіограми.

Наступною дією, яку може застосувати лікар з метою подолання резистентності мікроорганізмів, є підвищення дози препарату, що далеко не завжди можливо, враховуючи масу хворого і вказівки фармакопеї. Більш надійним шляхом для подолання резистентності «здається» комбінація декількох препаратів. І дійсно, це нерідко приносить позитивний ефект. Ми підкреслюємо слово нерідко, бо за відсутність ефекту лікарі стараються не говорити, пробують замовчати поразку, що по-людському здається зрозумілим. В. Андрющенко зі своїми послідовниками рекомендують ротацію антибіотиків. Дана пропозиція лежить на межі меж профілактикою резистентності і призначенням антибіотиків за даними антибіограми. Нехай нас вибачать колеги за наведену, можливо довільну, інтерпретацію отриманих ними результатів.

Та перш ніж запропонувати підсумки проведених нами експериментальних досліджень, результати яких були підтвержені клінічними

випробуваннями за згодою хворих, хочемо навести аргументи на користь підвищення ефективності антибактеріальної терапії потрібно не шляхом зміни препаратів і їх доз, а зміною способів їх доставки до хворого органа і, відповідно, до патологічно змінених тканин. Підкреслимо додатково, не введенням антибактеріальних препаратів в організм хворого, а адресною доставкою їх до патологічно змінених тканин. Пам'ятаємо, що резистенція мікроорганізмів, це не регіональний процес України, Польщі, Японії, чи будь-якої іншої країни, а процес виживання мікробіоти у Земному масштабі. Поширення будь-яких збудників з одного континента на інший – це справа максимум декількох місяців. Хіба поширення COVID-19 по всіх континентах, ба більше – по всіх країнах – не яскравий цьому приклад чи краще б сказати «ілюстрація».

Не можемо не повернутися знову до туберкульозу, підкресливши, що у світі щорічно хворіє біля 3 млн людей. З метою лікування його резистентних форм, і не тільки, окрім специфічних протитуберкульозних препаратів (ізоніазид, рифампіцин, піразинамід, етамбутол, циклосерин, ПАСК, стрептоміцин та ін.) застосовуються й препарати неспецифічної дії, у яких виявлені деякі специфічні протитуберкульозні ефекти. До цих засобів відносяться аміноглікозиди, макроліди, фторхінолони і деякі інші, тобто, препарати, які сьогодні мають широке застосування у загальній хірургії, абдомінальній хірургії, торакальній хірургії, кардіохірургії... Але, мусимо наголосити, що у цих галузях хірургії, перелічені групи препаратів застосовуються відносно короткими курсами ..., тоді як у фтизіатрії, переважно при мультирезистентних формах легеневого туберкульозу, лікування продовжують від 4 до 12 місяців, а при хронічних формах туберкульозу (IV категорія обліку) – від 12 до 24 місяців. Нагадаємо, що власна мікробіота тіла кожної людини, містить більшість існуючих на Землі мікроорганізмів, відрізняючись напевне за континентальними ознаками, у шаленій кількості: 100 особин на 1 клітину тіла. Отже, лише один хворий на туберкульоз легень, та й хворі на позалегенові форми туберкульозу, протягом тривалого лікування можуть сприяти розвитку резистенції у значної кількості мікроорганізмів... А,

якщо до цього додати, що більшість хворих на туберкульоз в Україні за «рекомендаціями» ВООЗ лікуються амбулаторно... Чи потрібні додаткові аргументації, що чекає людство попереду? І це не простослова! – А ми говоримо про ротацію антибактеріальних груп ... при лікуванні деяких гнійно-запальних захворювань...

Згадавши апокаліптичні прогнози деяких західних та американських науковців, за якими до 2050 року у світі буде помирати від гнійних захворювань більше, ніж від онкологічних, потрібно усім землянам до цього прислухатися. Прислухатися на тлі священної війни, яку веде наш народ за підтримки демократичних країн світу на чолі із США і Великобританії. Воєнні дії супроводжуються травмами усіх органів і систем, та найбільше у перспективі турбують поранення органів живота і грудної порожнини, що вимагає застосування антибіотиків. А де і коли з цією метою проводити дослідження на чутливість мікрофлори? З антибіозом буде страшніше, оскільки в це буде втягнутий увесь світ, бо переміщення резистентних мікроорганізмів між континентами в умовах сьогодення не матиме особливих перепон.

Працюючи в галузі різних захворювань, ми провели декілька серій експериментальних досліджень, завдяки яким вдалося показати, що існуючі традиційні методи антибактеріальної терапії у деяких випадках взагалі не «дозволяють» антибактеріальним препаратам досягти зони запалення, відповідно до чого і результати лікування маємо такі, які маємо. До таких методів відносяться внутрішньом'язове введення ампіциліну і цефтріаксону, які не досягають більшості органів черевної порожнини, у т.ч. й червоподібного відростка і підшлункової залози. У інших випадках антибактеріальні препарати досягають деяких органів, але у недостатній дозі. Окрім цього названі препарати досить швидко «покидають» запалені органи. На прикладі апендициту нами показано, що інгібуюча ріст мікроорганізмів кількість антибіотика вже через 2 години після внутрішньовенного введення препарату зменшується удвічі, хоча через 1 годину його інгібуюча кількість була практично достатньою, але удвічі меншою, ніж після запропонованого нами способу введення антибіотиків.

Думаємо, читач вже здогадався, що мова йде за лімфотропний спосіб введення антибіотиків і патогенетичних засобів.

Вище ми дотично торкнулися питання лікування хворих з гнійно-запальними захворюваннями первинного та вторинного генезу, яке, незважаючи на існуючу резистентність збудників захворювання у кожного конкретного хворого, при застосуванні саме цих препаратів призводило довилікування. Виникає питання: за рахунок чого це могло відбутися. Наші дослідження підтвердили, що при лімфотропному способі введення антибактеріальних препаратів відбувається корекція імунної системи з регуляцією процесів реактивності і адаптації, що й сприяє виздоровленню не лише за наявної чутливості збудників до антибіотиків, а у деяких випадках і за резистентності бактеріальних збудників до антибактеріальних препаратів.

Так, під впливом лімфотропної методики введення антибактеріальних препаратів кількість повноцінних адаптаційних реакцій за типом реакцій тренування збільшилася на 13,5 %, а кількість реакцій активації збільшилася на 14,4 %. Загальна кількість повноцінних адаптаційних реакцій збільшилася на 27,8 %. Порівняно із цим після стандартного введення антибіотиків позитивний вплив на реакції тренування і активації не спостерігали.

Лейкоцитарний індекс інтоксикації після лімфотропного введення антибіотиків мав чітку тенденцію до нормалізації, а після стандартного введення антибіотиків цей показник не досягав нормальних цифр у 30–50 % хворих. Загальна ж кількість лейкоцитів під впливом лімфотропного введення антибіотиків зменшувалася від 7,5 до $5,5 \times 10^9/\text{л}$, а після стандартного введення антибіотиків було зафіксоване зменшення від 6,25 до $5,2 \times 10^9/\text{л}$.

Загалом гіперфункція імунної системи першого ступеня мала тенденцію до збільшення після лімфотропного введення антибіотиків на 28,9 % – 38,1 %, тоді як після стандартного введення антибіотиків ця тенденція залишилася на рівні 37,6 % – 23,7 %. Кількість хворих з гіперфункцією другого та третього ступенів лімфотропного введення антибіотиків зменшилася з 54,6 % до 14,4 %, а після стандартного введення антибактеріальних препаратів кількість осіб з

гіперфункцією цього рівня (другого та третього ступенів) зменшилася значно менше: від 30,1 % до 23,7 %.

Кількість осіб з гіперфункцією першого ступеня за рівнем імунокомпетентних клітин СД-3, СД-4, СД-22 після лімфотропного введення антибактеріальних препаратів достовірно збільшилася, а після стандартного введення антибіотиків збільшення цього показника не було достовірним.

Загалом за рівнем імунокомпетентних клітин кількість хворих із першим ступенем розладів функції імунної системи після лімфотропного введення антибіотиків збільшилася у 1,2–2,0 разу, а кількість хворих з порушеннями другого та третього ступенів – зменшилася у 5,3 разу. При застосуванні введення антибіотиків за стандартною методикою кількісних змін у функції імунної системи за імунокомпетентними клітинами не було.

Кількість осіб з гіперфункцією імунної системи за загальною фагоцитарною активністю під впливом лімфотропного введення антибіотиків достовірно збільшилася, а під впливом стандартного введення антибіотиків їхня кількість зменшилася. Кількість хворих з гіперфункцією імунної системи при лімфотропній антибактеріальній терапії достовірно зменшилася. А при стандартній – збільшилася.

Кількість хворих із гіперфункцією імунної системи за рівнем IgG після лімфотропного введення антибіотиків достовірно збільшувалася, а після стандартного їх введення – зменшувалася. У той же час кількість хворих з гіпофункцією імунної системи після лімфотропного введення антибіотиків достовірно зменшувалася, а після стандартного їх введення – збільшувалася.

Реакція імунної системи за рівнем IgM та IgA була аналогічно зворотньою після лімфотропного введення антибіотиків і після стандартного.

Мусимо зауважити, що зміни показників імунної системи, наведені вище, стосувалися гінекологічних захворювань, проте ми впевнені, що вони стосуються гнійно-запальних хвороб усіх інших локалізацій, оскільки імунна система і її реактивність та адаптаційні можливості є загально-біологічним проявом організму людини на вплив такого подразника, яким є хвороботворні

мікроорганізми. Ця загально-біологічна реакція формувалася протягом мільйонів років творення Життя на Землі і направлена на його збереження попри існування на нашій планеті Шкідників взагалі і типу раша зокрема.

«Місцеві» зміни при лікуванні інфекційно-запальних захворювань різних органів мали як схожість, так і, зрозуміло, деякі відмінності, оскільки ми вивчали вплив лімфотропної антибактеріальної терапії на запальний процес у порівнянні зі стандартними методами антибактеріальної терапії. Встановлено, що антибактеріальні препарати, потрапивши у кровоносну систему, а це відбувається при всіх традиційних способах введення антибактеріальних препаратів в організм хворої людини (перорально, внутрішньом'язево, внутрішньовенно) поширюються по всьому організму. Пікова швидкість накопичення антибіотиків у крові залежить від способу його введення в організм і знаходиться у межах 90 – 60– 30 хвилин. Концентрація антибактеріальних препаратів визначалася авторами, які це вивчали у крові кубітальної вени, яку за деяким перебільшенням можна назвати центральною. Але ж це все-таки далеко не «центральна» кров, а тим більше не «паренхіматозна». А як концентрація антибіотиків у кубітальній вені відрізняється від вмісту у «паренхіматозній» крові, яка проходить через специфічні клітини кожного органа? Це важливо з огляду, на протяжність «судинних шляхів», яка перевершує 100 тис кілометрів, а кількість судин – 100 млрд. З метою подолання цього питання ми вивчали вміст антибіотиків у паренхимі окремих органів. Скільки антибіотиків та препаратів патогенетичної дії встигають «пройти мимо, покинувши» транспортну систему, не досягнувши зони запалення, а які (скільки) подіють належним чином на зону – запалення? Саме це дослідження і відповідало на поставлене нами запитання. Невідомо з іншого боку, а чому ці препарати мають діяти головним чином на зону запалення, а не на ділянку тіла, розташовану на «протилежному» напрямку від того органа, на який спрямована наша дія? Напевно воно так і відбувається. Тобто, введені в організм препарати спрямовуються на всі-всі ... органи і системи, а не спрямовано на «запрограмований» нами орган. Така дія нагадує повідомлення по радіо ..., а не по телеграфу. Хворіє ж якийсь один-єдиний орган,

який «чекає» допомоги. Безумовно, якщо це не сепсис, чи септикопемія. З огляду на це, здається, стає зрозумілим, чому антибактеріальні препарати діють на зону запалення не в такій мірі, на яку розраховує лікар і хворий. Наші експериментальні дослідження, наведені раніше (Дужий І.Д., 2020, Патент України № 144899), показали, що після внутрішньом'язевого введення антибіотиків їх накопичення у більшості органів не спостерігається. Ці дані, підтверджені клініко-експериментальними дослідженнями підтвердили, що після внутрішньом'язевого введення антибіотик не потрапляв у тканини червоподібного відростка при введенні препарату за 1 і за 2 год до оперативного втручання. Тоді як же антибіотики, введені таким способом, спроможні санувати «запалений» орган і хворий організм у цілому у значній кількості випадків і у меншій, чи деякій мірі? Враховуючи наведене, ми думаємо, що санація організму відбувається у значній мірі за рахунок стимуляції власної імунореактивної і адаптативної систем, превалюючим чином, а не за рахунок антибактеріальної дії препаратів. Та це не наше завдання. На нього мають дати відповідь фізіологи і патофізіологи.

Після внутрішньовенного введення антибактеріальних препаратів за 1 год до операції кількість антибіотиків у паренхімі апендикса досягає 60,0 % від дії чистого препарату, та вже через 2 год його дія зменшується удвічі, що свідчить за швидке його виведення із організму чи дезактивацію. Для нас ключовим є те, що даний спосіб введення антибіотиків (внутрішньовенний) не є ефективним вже через 2 год після введення препарату. Ну а що далі, на що далі розраховувати? Не дуже зрозуміло. Разом з тим це вагоме підтвердження недостатньої ефективності такого типу антибектеріальної терапії, нехай навіть у незначної кількості хворих.

Перш ніж висвітлити розроблену нами методику і спосіб введення антибактеріальних препаратів, а воно має бути, ми глибоко переконані у цьому, адресним, оскільки за всіх інших способів, потрапивши у судинне русло, препарат «дістається» «усім-усім». Звідси і результати лікування, звідси потреба

збільшувати дозу, особливо за розвитку у бактеріальних збудників резистенції до антибактеріальних препаратів.

Визначившись теоретично у необхідності доставки антибіотиків до враженого гнійно-запальним процесом органа ми вирішили наситити цим препаратом лімфатичну систему (лімфатичні утвори) відповідних органів з огляду на те, що всі органи людського тіла мають власну систему стабільності функціонування, яка забезпечується органним лімфатичним апаратом, до якого відносяться судини (колектор) і лімфатичні вузли. Орієнтуючись на праці вітчизняних вчених школи Р. Синельникова та Очкуренко О., Федотова О., 1992 зонами, які б відповідали органним лімфатичним системам, були визначені права і ліва паравертебральні ділянки зовні від остистих відростків хребта на 2–2,5 см по лінії, яка з'єднує кути лопаток, для верхнього поверху черевної порожнини і заочеревинного простору та права і ліва здухвинні ділянки – для середнього і нижнього поверхів черевної порожнини. У процесі експерименту наявність антибіотика у вибраних органах вивчали візуально за утворенням зон затримки росту (ЗЗР) під дією гомогенату цих органів, що свідчило за наявність у ньому (гомогенаті) певної кількості антибіотика, яка здатна створити гальмівну дію на ріст відповідної лабораторної мікробної культури. У нашому випадку – *E coli*. Під гальмівною дією гомогенату потрібно розуміти антибактеріальну дію препарату. Діаметр Зони затримки росту вимірювали у міліметрах.

Звертає на себе увагу максимальне накопичення антибіотика у стінці тонкої кишки після лімфотропного його введення у праву чи ліву здухвинні ділянки, що досягало ($19,25 \pm 1,62 - 18,3 \pm 1,66$ мм), або у 71,2–67,0 % по відношенню до контрольного заміру (дії чистого антибіотика); накопичення антибіотика у стінці сліпої кишки становило ($19,15 \pm 2,03 - 14,8 \pm 1,74$ мм), або у 70,8–54,7 % по відношенню до контрольного заміру; у стінці сигмоподібної кишки накопичення антибіотика досягало у 68,2–51,8 % зразків, або $18,45 \pm 1,85 - 14,25 \pm 1,97$ мм порівняно з контрольним заміром ($27,1 \pm 0,9$ мм); у гомогенаті сальника кількість антибіотика становила 54–50,3 % у зразках і дорівнювала $14,6 \pm 1,76 - 13,6 \pm 1,67$ мм; у парієнтальній очеревині у 51,2–46,0 % у зразках і

становила $13,85 \pm 1,93 - 11,8 \pm 2,12$ мм. Отже, наведені регіональні зони та тілі людини можуть бути використані для адресного drug delivery лімфотропного введення антибіотиків при будь-яких, у тому числі й воєнних пораненнях черевної порожнини чи при гнійно-запальних ускладненнях з боку саме цих органів. Особливо підкреслюємо, що після внутрішньом'язового введення накопичення антибіотика у перелічених органах залишалося мінімальним ($2,7-2,85$ мм) і було недостатнім для гальмування росту *E. Coli*, а у шлунку, підшлунковій залозі і печінці накопичення антибіотика у бажаній кількості не відбувалося взагалі.

У той же час наявність препарату (антибіотика) у стінці шлунка була максимальною при лімфотропному його введенні у паравертебральній зоні на рівні кутів лопаток і досягала ($15,05 \pm 1,61 - 15,65 \pm 1,66$ мм), або 65 % у зразках відносно до контрольного заміру, а у зразках підшлункової залози при цьому ж введенні – у 67 % на рівні $17,1 \pm 1,68 - 18,1 \pm 1,86$ мм.

Враховуючи наведену адресність, при пошкодженнях верхньої третини черевної порожнини, особливо підшлункової залози, шлунка, селезінки і заочеревинного простору з метою попередження їх запалення чи нагноєння, а при розвитку останніх антибактеріальні препарати необхідно вводити лімфотропно саме у цій локо-регіональній зоні – паравертебрально справа чи зліва на рівні кутів лопаток. При пошкодженнях середньої та нижньої третини черевної порожнини антибіотики доцільно вводити у правій чи лівій здухвинній ділянках, які є регіональними у лімфатичному забезпеченні перелічених органів. Всі інші регіональні зони мають бути вибрані у процесі лапаротомії і уточненні травмованого органа. При множинних і поєднаних ушкодженнях антибіотики доцільно вводити один раз паравертебрально, а інший раз – здухвинно.

Перше регіональне лімфотропне введення обов'язково розпочинати іще до оперативного втручання. З огляду на це оператор буде працювати у вже санованій черевній порожнині і санованих пошкоджених органах.

У попередніх експериментах на крисах і в клініці нами було показано, що після лімфотропного введення антибіотик визначався протягом зазначеного

періоду (2 години) в усіх відділах видаленого червоподібного відростка у кількості майже еквівалентній дії чистого препарату і у значно більшій кількості, ніж після внутрішньовенного введення препарату. До того ж, після внутрішньовенного введення антибіотика, його кількість у тканинах відростка швидко зменшувалася, у той час як після лімфотропного введення – збільшувалася.

Отже, експеримент довів, що лімфотропна антибіотикотерапія, залежно від місця введення препарату сприяє адресному накопиченню антибіотика у органі, який «обслуговується» даним лімфатичним колектором у кількості, достатній для стійкої гальмуючої антибактеріальної дії. Враховуючи лімфатичну ланку у патогенезі гострих запалень та пошкоджень, а також те, що при травмі живота, особливо бойовій функціональні та реологічні порушення не сприяють препарату, введеному у кровоносне русло, чи внутрішньом'язово, дістатися до зони патологічного вогнища, санацію відповідних зон поранення доцільно проводити саме шляхом лімфотропного введення антибіотиків. Питання лікування поранень, ускладнених гнійно-запальними реакціями є одним з актуальних у сучасній військово – польовій хірургії, запропонований спосіб підведення антибіотиків та антибіотикотерапії має бути альтернативним як при травмах, так і при пораненнях черевної порожнини і заочеревинного простору, впливаючи на можливі гнійно – септичні ускладнення, що дасть змогу значно скоротити термін лікування поранених і пришвидшити повернення військовослужбовців та цивільних до виконання службових обов'язків.

Підсумовуючи різні клінічні аспекти застосування методики і способу лімфотропного введення антибіотиків при інфекційно-запальних захворюваннях органів черевної порожнини і миски зробимо наголос на окремих із них. Так, при лікування гострого апендициту антибіотик, введений внутрішньом'язово відростка не досягає, а введений внутрішньовенно досягає усіх відділів відростка у 65 % хворих, тоді як у 35 % хворих у дистальні відділи (верхівка) апендикса препарат не досягає. Більше того. Вже через 2 год кількість введеного внутрішньовенного препарату у тканинах відростка зменшується удвічі, а ця

доза, практично, не гальмівна. Проте вихід є. Ним залишається лімфотропна антибіктеріальна терапія за якої препарат у відросту кількісно збільшується через 2 години, порівняно з 1 годиною, а за Ю. Фещенком антибіотик накопичується і утримується у лімфатичних залозах до 72 год.

При лікуванні гострих і хронічних простатитів лімфотропне введення антибіотиків дуже швидко веде до зменшення запального набряку передміхурової залози і зменшення її розмірів до нормальних протягом 5–6 діб, що знімає через 24–48 год усі суб'єктивні ознаки запалення, провідними поміж яких є біль і дизуричні прояви. Наведене досягається впливом антибактеріальної терапії на кровопостачання залози, завдяки чому швидкість центрального кровотоку до 5 доби збільшується від 5,7 см/сек до 9,3 см/сек. Те саме відбувається і з периферійним кровотоком. Наведені зміни при стандартній антибактеріальній терапії також мають позитив, але настільки недостатній, що і порівнювати його з лімфотропною терапією нема сенсу. Зменшення токсичного впливу гнійно-запального секрету залози на сперматозоїди збільшує їхню загальну кількість, зменшуючи кількість патологічних форм. Це все не на одну добу, а перспективно, що покращує копулятивну і фертильну функції, сприяє зменшенню кількості неплодних сімей, збільшує сімейне і соціальне благополуччя.

Застосування лімфотропної антибактеріальної терапії при лікуванні гострих і хронічно-рецидивуючих сальпінгоофоритів вже протягом перших діб сприяє покращанню кровотоку у яєчниках, що зменшує інтенсивність запального процесу, зменшення розмірів яєчників і зворотному розвитку перипроцесу; відбувається нормалізація оваріально-менструального циклу, покращується прохідність труб, що є основою для можливого запліднення. Наведене обґрунтовується тим, що більше 30 % хворих після проведеного лікування лімфотропним шляхом протягом року завагітніли і виносили плоди своїх старань. Це були ті хворі, яким протягом попередніх 2–3 років не вдавалося стати матерями. Рецидиви захворювання мали місце у 4 % пролікованих (за рахунок доєднання гонококової інфекції), тоді як за стандартної

антибактеріальної терапії вони мали місце у 18 % хворих. Загалом відновлення лібідо і фертильності сприяло нормалізації подружніх відносин, сімейної і соціальної якості життя, що після стандартної антибактеріальної терапії місця не мало.

Лімфотропна антибактеріальна терапія гострих і хронічних панкреатитів на тлі неспецифічних протизапальних засобів дозволила не лише скоротити термін стаціонарного лікування і запобігти виникненню різноманітних ускладнень, які переслідують перебіг панкреатитів! Вдалося скоротити вартість лікування, що зберегло лікарняний і сімейний бюджет у цих хворих. За відсутність летальних наслідків ми вже не говоримо. Але, щоб більш об'єктивно за це говорити потрібно набрати значно більшу кількість спостережень. Хоча вже зараз видно всі переваги даної методики.

Насамкінець, лікування плевриту туберкульозного генезу та емпієми плеври має свої особливості. Вони базуються на тому, що ці захворювання відносяться до дисемінованих процесів. Отже, плевральна його локалізація це «місцевий» прояв найбільш слабкого в організмі місця. Інші органи також мають схильність до розвитку в них туберкульозу, оскільки дисемінований процес завжди перебігає на тлі високої алергізації перш за все дрібних судин, що завжди є базою для розвитку дисемінантів у різних органах. З огляду на це при туберкульозі плеври, а інколи і «на вході» в нього, чи й опісля, розвивається туберкульоз легень, туберкульоз кісткової і сечо-статевої систем, трапляється й туберкульозний менінгіт та енцефаліт. Тож лікування туберкульозного плевриту має бути інтенсивним і тривалим, як і при дисемінованому туберкульозі легень. Застосована методика лімфотропної терапії дозволяла досить швидко ліквідувати плевральний випіт і, відповідно, зменшити можливість утворення плевральних злук і нашарувань, що попереджає розвиток функціональних порушень і дихальної недостатності. Ці ускладнення (дихальна недостатність) у хворих, лікованих за запропонованою методикою і системою місця не мали, а при стандартній методиці введення антибактеріальних препаратів трапилися у 22 % досліджених. Хронічний плеврит, який поступово веде до формування

фібротораксу, плеврогенного пневмосклерозу і цирозу легень та, що найбільш небезпечно, до формування легеневої гіпертензії і легеневого серця, у процесі лімфотропної терапії розвинувся у 1,5 % хворих, а при стандартній антибактеріальній терапії – у 17 %. Розвиток туберкульозу легень після курсу лімфотропної терапії розвинувся у 1 (1,5 %) хворого через 2 роки, а після стандартної терапії – у 7 (5,3 %). Рецидив туберкульозного плевриту після лімфотропної терапії не мав місце, а після стандартної антибактеріальної терапії зафіксований у 4 (3,0 %) осіб.

Підсумовуючи результати лікування хворих за способом і методикою лімфотропної терапії, порівнюючи її із стандартним (традиційним) методом введення в організм хворої людини антибіотиків ми навели результати лікування туберкульозного плевриту і емпієми плеври останніми, оскільки вони досить яскраво ілюструють різницю у отриманих результатах.

З усього наведеного випливає ряд висновків, поміж яких наголосимо на таких:

- антибактеріальна лімфотропна терапія є способом адресного накопичувального введення препаратів в організм хворих;
- адресність введення антибактеріальних препаратів дозволяє збільшити локальну (місцеву) дозу препарату;
- адресність введення антибактеріальних препаратів дозволяє побороти резистентність збудників інфекційно-запального захворювання (процесу);
- адресність введення антибактеріальних препаратів дозволяє скоротити терміни лікування і попередити розвиток гнійно-запальних ускладнень;
- адресність лімфотропного введення антибактеріальних препаратів дозволяє суттєво скоротити фінансові витрати держави і кошти хворої людини;
- адресне введення антибактеріальних препаратів може стати альтернативним при воєнних пошкодженнях, що дасть змогу зберегти тисячі життів і повернути до суспільного життя жертвовних патріотів України.

ВИСНОВКИ

Під час виконання НДР були одержані такі нові наукові результати:

1. Розроблено локо-регіональні зони для введення антибіотиків і інших протизапальних препаратів до різних органів черевної і грудної порожнини.
2. Визначено адресність накопичення антибіотиків при лімфотропному способі їх введення.
3. Встановлено накопичувальність антибіотиків при лімфотропному способі їх введення (збільшення кількості протягом певного часу і при послідуєчих введеннях).
4. Встановлено, що зонами для лімфотропного введення антибіотиків при травмах, пораненнях і захворюваннях середніх і нижніх відділів черевної порожнини є права і ліва здухвинні ділянки.
5. При травмах, ранах і гнійних ускладненнях верхніх поверхів черевної порожнини зонами для лімфотропного введення антибіотиків є права і ліва паравертебральні ділянки.
6. Враховуючи накопичувальність антибіотиків і тривалість їх затримки у «адресних» органах після введення антибіотиків лімфотропним шляхом достатньо одного введення на добу.
7. Після введення антибіотиків лімфотропним шляхом у навколишній зоні враженого органа злукові процеси не розвиваються, що сприяє повному функціональному одужанні.
8. Під впливом лімфотропного введення антибіотиків відбувається стимуляція імунної системи за рівнем її гіперфункції, збільшення кількості імунокомпетентних клітин (CD3–CD4–CD22), збільшення фагоцитарної активності (фагоцитарного показника), збільшується рівень імуноглобулінів А та М, відбувається зменшення селезінки (ознака зменшення рівня інтоксикації).
9. У осіб жіночої статі відбувається регуляція оваріально-менструального циклу, що сприяє змінам репродуктивної функції (68,4 % жінок із вторинною неплідністю протягом 1 року завагітніли).

10. У осіб чоловічої статі зменшився об'єм передміхурової залози, покращилася у ній швидкість кровотоку, збільшилася кількість живих та функціонально-повноцінних сперматозоїдів, що покращило копулятивну та фертильну функції (протягом 2 років народилися діти у 37,9 % сімей, а після стандартної терапії – у 16,2 %).

ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАННЯ

1. Безродний Б. Г. Гострий апендицит / Б. Г. Безродний, І. В. Колосович, К. О. Лебедєва. – К.: Валрус Дизайн, 2013. – 182 с.)
2. Бойко ВВ, Кононенко МГ. Закрита травма живота. Харків: «ПП Степанов В.В.»; 2008. 528 с.
3. Вдовенко П.А. Лапарометрические критерии в дооперационном прогнозе положения червеобразного отростка / П. А. Вдовенко, А. В. Зюзюкина // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6. – С. 7.
4. Гур'єв СО, Кравцов ДІ, Ордатій АВ, Казачков ВС. Клініко-нозологічна та клініко-анатомічна характеристика постраждалих із мінно-вибуховою травмою на ранньому госпітальному етапі надання медичної допомоги в умовах сучасних бойових дій на прикладі проведення антитерористичної операції на сході України. Хірургія України. 2016; 1: 7–11.
5. Десятерик В.І. Ефективність комплексного алгоритму у діагностиці гострого апендициту /В. І. Десятерик, С. П. Міхно, Л. М. Поліщук та ін. //Галицький лікарський вісник. – 2014. – т.21, №4.– С.73-74.
6. Дужий І.Д. Когортне дослідження. Зв'язок між захворюваністю на гострий апендицит і демографічним спадом /І. Д. Дужий, В. І. Дужий, В. О. Бабич [та ін.] // Клінічна хірургія. – 2017. – №10. С.10-13.
7. Дужий І.Д. Накопичення цефтріаксону у хробакоподібному паростку при застосуванні лімфотропної терапії / І.Д. Дужий, В. В. Шимко, В.І. Дужий [та ін.] // Клінічна хірургія. – 2017. – №10. – С. 10-13.
8. Дужий І.Д., АльЯмані Н.Д., Кравець О.В., П'ятикоп Г.І., Мисловський І.А. Перспективи лімфотропної антибіотикотерапії при гострому панкреатиті. Клінічна хірургія. – 2020. – 87(3–4). – С. 18–21. DOI: 10.26779/2522-1396.2020.3-4.18
9. Дужий І.Д., Кравець О.В., П'ятикоп Г.І., АльЯмані Н.Д., Мисловський І.А., Шевченко В.П. Спосіб лікування хворих на гостре запалення підшлункової залози. Пат. 144898 U Україна, МПК (2020.01), А61В 17/00, А61К 31/00, А61Р

31/00. Заявник та патентовласник Сумський держ. ун-т. - u202004207; заявл. 09.07.2020; опубл. 26.10.2020, бюл. № 20.

10. Дужий І.Д., Кравець О.В., П'ятикоп Г.І., АльЯмані Н.Д., Мисловський І.А. Спосіб визначення накопичення антибіотика у підшлунковій залозі. Пат. 144899 U Україна, МПК G01N 33/569 (2006.01). Заявник та патентовласник Сумський держ. ун-т. - u202004208; заявл. 09.07.2020; опубл. 26.10.2020, бюл. № 20.

11. Дужий І.Д., Кравець О.В., П'ятикоп Г.І., АльЯмані Н.Д., Мисловський І.А. Спосіб підведення антибіотиків до підшлункової залози. Пат. 145026 U Україна, МПК (2006), А61В 17/34 (2006.01), А61Р 31/00. Заявник та патентовласник Сумський держ. ун-т. - u202004212; заявл. 09.07.2020; опубл. 10.11.2020, бюл. № 21.

12. Дужий І.Д., Наврас А.Я., Юрченко А.В., Шевченко Ю.Ю., Гнатенко І.А. Гострий панкреатит як маніфестуючий синдром при оперізувальному лишай. Харківська хірургічна школа. – 2019. – № 3–4 (96–97). – С. 112–115.

13. Дужий І.Д., Шимко В.В., АльЯмані Н., П'ятикоп Г.І. Нові можливості антибіотикотерапії при лікуванні і профілактиці інфікованого гострого панкреатиту. Харківська хірургічна школа. – № 4 (109). – 2021. – С. 14–19. DOI: <https://doi.org/10.37699/2308-7005.4.2021.03>

14. Дужий І.Д., Шимко В.В., АльЯмані Н.Д., П'ятикоп Г.І. Нові можливості антибіотикотерапії при лікуванні і профілактиці інфікованого гострого панкреатиту. Харківська хірургічна школа. 2021; (4): 14–19. <https://doi.org/10.37699/2308-7005.4.2021.03>

15. Дужий ІД, Шимко ВВ, винахідники; Сумський державний університет патентовласник. Спосіб лікування хворих на гострий апендицит. Патент України № 122753. 2018, Бюл. № 2.

16. Дужий ІД, Шимко ВВ, Дужий ВІ, Купрієнко ММ, Кулагіна Ю.Є. Накопичення цефтріаксону у червоподібному відростку при застосуванні лімфотропної терапії. Клінічна хірургія. 2017 Травень; 5(901): 17–19. Вилучено з: <https://hirurgiya.com.ua/index.php/journal/article/view/99>.

17. Дужий ІД, Шимко ВВ. Лімфотропна терапія – перспективний вектор у лікуванні апендикулярних інфільтратів. Харківська хірургічна школа. 2016; 5 (80):15–17.
18. Дьяченко А. Г. Устойчивость бактерий к антибиотикам и её эволюция / А. Г. Дьяченко // Клінічна імунол. Алергол. Інфектол. – 2012. – № 4. – С. 5–11.
19. Жученко О.П. Бактеріологічні аспекти гострого апендициту / О. П. Жученко // Клін. хірургія. – 2016. – № 3. – С. 9–11.
20. Заруцький Я.Л., Клишевич Б.А., Полежаев Г.О. Бойова закрита травма живота, діагностика та лікування на етапах лікувально-евакуаційного забезпечення. Український журнал військової медицини. 19, 3 (Вер 2019), 46-55. <https://ujmm.org.ua/index.php/journal/article/view/52>
21. Заруцький ЯЛ, Запорожан ВМ. Воєнно–польова хірургія. Одеса: ОНМедУ; 2016. 415 с.
22. І. Д. Дужий, І. В. Пономаренко «Спосіб профілактики гнійних ускладнень при лікуванні хворих на гострий апендицит», Патент UA № 44648, МПК А61В 17/00, А61К 31/00, А61Р 31/00, опубліковано 12.10.2009, бюл. № 19
23. Кармалита Е. Е., Юрьев К. Л. Амбулаторное потребление антибактериальных средств в Украине // Укр. Мед. Часопис. – 2008. – № 1 (63). – С. 105–110.
24. Колесов В.И. Клиника и лечение острого аппендицита; под ред. В. И. Колесова. – Л. : Изд-во Медицина, 1972. – 323 с.
25. Кришевський ЮП, Горошко ВР. Антибіотикорезистентність та чутливість мікроорганізмів, виділених у хворих із пораненнями черевної порожнини. Медицина невідкладних станів. 2020; 16(5): 56–64. doi:10.22141/2224-0586.16.5.2020.212225.
26. Кукош М.В., Гомозов Г.И., Разумовский Н.К. Острый панкреатит. Ремедиум Приволжье 2008; 6: 34—40.
27. Лурін ІА, Гуменюк КВ, Тимчук ОБ, Попова ОМ. Вогнепальні поранення товстої кишки як предиктор тяжкого перебігу бойової травми живота.

Клінічна хірургія. 2021;88(7–8):39–43. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2021.7-8.39>

28. М. Ю. Ничитайло (Ошибки, опасности и осложнения в неотложной абдоминальной хирургии. – Луганск. 2011. – 240 с.), пропонують спосіб лікування апендикулярного інфільтрату.

29. Михайлович В. В. Лікування гнійних ускладнень гострого апендициту / В. В. Михайлович // Клінічна хірургія. – 2008. – № 11/12. – С. 54–57.

30. Михайлович В. В. С-реактивний білок у хворих на гострий апендицит / В. В. Михайлович // Харківська хірургічна школа. – 2009. – № 2.2. – С. 172–175.

31. Охрименко Г.И. Лапароскопическая аппендэктомия в хирургическом лечении острого аппендицита / Г. И. Охрименко, Н. Г. Головкин, В. А. Грушка и др. // Запорож. мед. журн. – 2016. – № 3. – С. 67–70.

32. Пасечніков С.П., Нашеда С.В., Шило В.М. Рациональна емпірична антибіотикотерапія гострих інфекцій сечостатевої системи в урологічному стаціонарі // Медицинские аспекты здоровья мужчины. – 2016, № 3 (22). – С. 5–9.

33. Петренко ВМ. Функциональная анатомия лимфатической системы. Москва – Берлин: Директ Медиа, 2014. 116 с.

34. Рошин ГГ, Иванов ВІ, Дорош ВМ. Ризик розвитку нозокоміальної інфекції в постраждалих із тяжкою поєднаною абдомінальною травмою. Травма. 2015; 16(4): 41–46.

35. Семенюк Ю.С. Ультразвукова діагностика гострого апендициту / Ю. С. Семенюк, М. Г. Панасюк, С. А. Євкевич та ін. // Клінічна хірургія. – 2013. – № 2. – С. 75–76.

36. Трутяк ІР, Філь АЮ, Медзин ВІ, Трутяк РІ. Хірургічне лікування наслідків сучасної бойової травми. Травма. 2017; 18(4): 58–62.

37. Фелештинський Я. П. Гострий апендицит / Я. П. Фелештинський // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2014. – № 1. – С. 5–11.

38. Фомин С. А. Диагностика и лечение острого аппендицита / С. А. Фомин. – Ростов-н/Дон.: Феникс, 2013. – 123 с.

39. Фролов Л.А. Хирургическая тактика при лечении больных острым панкреатитом / Л.А. Фролов // Новости хирургии. – № 1 (том 17). – 2009. – С. 133–139.

40. Шапринський В.О. Етапний підхід до вибору антибактеріальної терапії в лікуванні перитоніту / В.О. Шапринський, М.С. Комаровський // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 68–70.

41. Banks PA, Freeman M.I. Practice guidelines in acute pancreatitis. The American journal of gastroenterology. 2006; 101(10): 2379–2400. doi:10.1111/j.1572241.2006.00856.x.

42. Bassi, C. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis / C. Bassi, M. Larvin, E. Villatoro // Cochrane Database Syst Rev. – 2003.– Issue 4. – CD002941.

43. Blanco-Antona F. Laparoscopic appendicectomy: 5 years experience in a community hospital / F. Blanco-Antona, J. Sanchez, M. Toledano et al. // Colorectal Disease. – 2012. – Vol. 14. – P. 34.

44. Castellanos G, Pinero A, Serrano A, Parrilla P. Infected pancreatic necrosis: translumbar approach and management with retroperitoneoscopy. Arch. Surg. 2002; 137: 1060–1062. DOI: 10.1001/archsurg.137.9.1060.

45. Castellanos G, Pinero A, Serrano A, Parrilla P. Infected pancreatic necrosis: translumbar approach and management with retroperitoneoscopy. Arch. Surg. 2002; 137: 1060–1062. DOI: 10.1001/archsurg.137.9.1060.

46. Dellinger EP, Tellado JM, Soto NE et al. Early antibiotic treatment for severe acute necrotizing pancreatitis: a randomized, double blind, placebo controlled study. Ann Surg 2007 ; 245 : 674 – 83.

47. Di Saverio S, Sibilio A, Giorgini E, et al. The NOTA study (Non Operative Treatment for Acute Appendicitis): prospective study on the efficacy and safety of antibiotics (amoxicillin and clavulanic acid) for treating patients with right lower quadrant abdominal pain and long-term follow-up of conservatively treated suspected appendicitis. Ann Surg. 2014;260(1):109-117.

48. Isaji S, Takada T, Kawarada Yo, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M, Sekimoto M. et al. Guidelines for the management of acute pancreatitis: surgical management / S. Isaji, T. Takada, Yo. Kawarada, K. Hirata, T. Mayumi, M. Yoshida, M. Sekimoto, et al. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2006;13:48–55. DOI 10.1007/s00534-005-1051-7

49. Isenmann, R. German Antibiotics in Severe Acute Pancreatitis Study Group. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double-blind trial 36 / R. Isenmann, M. Runzi, M. Kron // *Gastroenterology.* – 2004. – Vol. 126. – P. 997-1004.

50. Karakayali FY. [Surgical and interventional management of complications caused by acute pancreatitis]. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(37): 13412-13423.

51. Kolasinski W. Surgical site infections – review of current knowledge, methods of prevention. *Pol Przegl Chir.* 2018 Nov 6;91(4): 41-47.

52. Mellekjaer L. Cancer risk following appendectomy for acute appendicitis / L. Mellekjaer, C. Johansen, M. C. Linet // *Cancer Causes Control* PMID. – 2001. – Vol. 957. – P. 82–95.

53. Muddana, V, Whitcomb DC, Papachristou GI. Current management and novel insights in acute pancreatitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009 Aug; 3(4):435–44. doi: 10.1586/egh.09.27.

54. Muddana, V, Whitcomb DC, Papachristou GI. Current management and novel insights in acute pancreatitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009 Aug; 3(4):435–44. doi: 10.1586/egh.09.27.

55. Munigala S, Yadav D. Case-fatality from acute pancreatitis is decreasing but its population mortality shows little change. *Pancreatology.* 2016; 16(4): 542-550.

56. Park H. C. Randomized clinical trial of antibiotic therapy for uncomplicated appendicitis / H. C. Park, M. J. Kim, B. H. Lee // *Br. J. Surg.* – 2017. – Vol. 104(13). – P. 1785–1790.

57. Pederzoli P, Bassi C, Vesentini S, Campedelli A. A Randomized Multicenter Clinical Trial of Antibiotic Prophylaxis of Septic Complications in Acute Necrotizing

Pancreatitis With Imipenem. *Surg Gynecol Obstet.* 1993 May;176(5):480-3. PMID: 8480272.

58. Rau B, Uhl W, Buchler MW, Beger HG. Surgical treatment of infected necrosis. *World J Surg* 1997; 21:155-61. [PMID 8995071]

59. Sainio V, Kemppainen E, Puolakkainen P, Taavitsainen M, Kivisaari L, Valtonen V, et al. Early antibiotic treatment in acute necrotising pancreatitis. *Lancet* 1995; 346:663-7. [PMID 7658819]

60. Shakhathreh H. S. The accuracy of C-reactive protein in the diagnosis of acute appendicitis compared with that clinical diagnosis / H. S. Shakhathreh // *Medical Archives.* – 2000. – Vol. 54. – № 2. – P. 109–110.

61. Sharma VK, Howden CW. Prophylactic antibiotic administration reduces sepsis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: A meta-analysis. *Pancreas* 2001;22:28–31.

62. Zhou, Y.M., Xue ZL, Li YM. Antibiotic prophylaxis in patients with severe acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* – 2005. – Vol. 4. – P. 23-27.

63. Zourob M. A. Clinicopathological study of emergency appendectomy / M. A. Zourob // *Bahrain Med. Bull.* – 2016. – Vol. 38, № 4. – P. 219–222.