

МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

КУЗЬМІНИХ СЕМЕН СЕРГІЙОВИЧ

УДК: 616.381-002.1-085.281:615.036:615.279

ДИСЕРТАЦІЯ

**КЛІНІКО-ЕКОНОМІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ N-
ХЛОРТАУРИНУ ЗА УМОВ ГОСТРОГО ПЕРИТОНІТУ (клініко-
експериментальне дослідження)**

222 - Медицина

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктор філософії
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Семен КУЗЬМІНИХ

Науковий керівник: д.мед. н., професор

Ольга МАКАРЕНКО

Дніпро – 2023

АНОТАЦІЯ

Кузьмініч С.С. Клініко-економічне обґрунтування використання N-хлортаурина за умов гострого перитоніту (клініко-експериментальне дослідження). – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктор філософії за спеціальністю 222 Медицина (22 – Охорона здоров'я). – Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро.

На підставі проведеного мікробіологічного, клінічного та фармакоеккономічного аналізу особливостей детоксикуючої активності досліджуваної комбінації таурину з гіпохлоридом натрію обґрунтовані шляхи оптимізації інфузійної терапії у хворих на гострий перитоніт.

Робота виконана згідно плану науково-дослідних робіт кафедри фармакології Дніпровського державного медичного університету та є фрагментом науково-дослідницької роботи на тему: «Системна фармакологія неопіїдних анальгетиків та засобів медикаментозного захисту мозку в умовах патологічних станів» (ДР №0114U000935) та кафедри загальної хірургії, хірургії 3 та ортопедії і травматології ФПО Дніпровського державного медичного університету «Удосконалення діагностично-лікувальних методів у лікуванні хворих на гострі хірургічні захворювання органів черевної порожнини» (ДР №0115U001192).

Дизайн дослідження представляє комплексний підхід визначення мікробіологічного профілю N-хлортаурина в перитонеальному ексудаті, переносимість N-хлортаурина у здорових добровольців, клінічна ефективність детоксикуючої терапії у хворих на гострий перитоніт та економічні переваги використання нового детоксикуючого інфузійного розчину.

Визначення мікробіологічного профілю вторинного перитоніту проводився основним методом - культуральним. Для дослідження відбирали перитонеальний ексудат. Забір матеріалу проводився на під час хірургічного втручання стерильним шприцом в кількості 10-15 мл. Отриманий біологічний матеріал в найкоротші строки засівали на стандартний комплект поживних середовищ. Для

селективного виділення стафілококів використовували сольовий агар (Фармактив, Україна) з емульсією яєчного жовтка (Hi-Media, Індія). Для виділення представників сімейства *Enterobacteriaceae* та ряду інших грам-негативних мікроорганізмів використали середовище Ендо (Фармактив, Україна). Колумбійський агар з 5% овечої крові (bioMerieux, Франція) використали для культивування вибагливих мікроорганізмів та визначення гемолітичної активності. Культивування грибів проводили на агарі *Сабуро* з хлорамфеніколом. Засіяні чашки Петрі інкубували в термостаті протягом 24-72 год. при 37°C та витримали за кімнатної температури до 5 діб. Кількість мікроорганізмів оцінювали в КУО/мл. Отримані культури мікроорганізмів фарбували за методом Грама.

Ідентифікація мікроорганізмів проводилася з урахуванням морфологічних, тинкторіальних, культуральних та біохімічних властивостей. Для ідентифікації використали набори Mikro-La-Test, всі дослідження з ідентифікації проводили в 3-кратному повторенні.

У клінічне дослідження було включено 104 пацієнти з гострим перитонітом. Пацієнти на основі методу простої рандомізації у співвідношенні 1:1 були розподілені в основну групу - 52 хворих і контрольну - 52 хворих..

Всі дослідження відповідали основним положенням International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans, Fourth Edition. Підставою для встановлення діагнозу гострого перитоніту (після виключення іншої хірургічної патології) в приймальному відділенні хірургічного стаціонару виявлення ознак клінічної картини (скарги на біль у животі, як у спокої, так і при пальпації, позитивні перитонеальні симптоми), даних лабораторного дослідження (лейкоцитоз, можливо зі зрушенням лейкоформули вліво, та інтраопераційної ревізії органів черевної порожнини (гіперемії) та (або) парієтальної очеревини, виявлення фібрину та (або) патологічного випіту у черевну порожнину).

Пацієнти на основі методу простої рандомізації в співвідношенні 1:1 були розподілені в основну і контрольну групу (по 52 хворих в кожній). Пацієнти контрольної групи отримували виключно базисну терапію захворювання згідно Уніфікованому клінічному протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та

третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги при гострому перитоніті (ГП). Усі випробувані на тлі специфічного лікування (лапаротомія, санація, дренажування черевної порожнини, антибактеріальна терапія) як дезінтоксикаційну терапію отримували кристалоїди, реамберин 400 мл внутрішньовенно 1 раз на добу, ГЕК 400 мл в вену 1 раз на добу, лотрен – 200 мл 1 раз на добу. При цьому пацієнтам основної групи додатково призначався розчин фіксованої комбінації гіпохлориту натрію з таурином, який вводили внутрішньовенно, крапельно, повільно зі швидкістю 20-40 кап/хв (приблизно 3-3,5 мл/хв) по 400 мл двічі на добу через 12 годин протягом 3 діб

В рамках дослідження була також проведена фармакоеконімічна оцінка використання інфузійного розчину N-хлортаурину згідно показників клінічної ефективності, а саме, детоксикуючих властивостей нового інфузійного розчину.

При проведенні мікробіологічного дослідження встановлено, що збудники вторинного перитоніту показали варіабельну чутливість до антибіотиків. Насторожує висока доля продуцентів-AmpC серед *Enterobacteriaceae* – 41,17%. Продуценти карбапенемаз серед *Enterobacteriaceae* зустрічались в меншій пропорції, проте, безумовно, можна очікувати суттєвий негативний прогноз для носіїв згаданих ізолятів. Серед культур каталазо-негативних коків не було високо-резистентних, проте серед ізолятів *S. aureus* виявлено MRSA (фенотипово). Збудники вторинного перитоніту показали хорошу чутливість до антисептику N-хлортаурину. Бактерицидна активність речовини була суттєво вищою в кислому рН – 5,0. Зареєстровано значущий постмікробіцидний ефект. Відмічено достовірне покращення хіміотерапевтичної чутливості серед представників *Enterobacteriaceae* після сублетального контакту з розчином антисептику.

Перед використанням N-хлортаурином в клінічних умовах, проводилось дослідження переносимості N-хлортаурину у здорових добровольців. Розчин фіксованої комбінації гіпохлориту натрію з таурином добре переноситься за умови внутрішньовенного курсового введення здоровим волонтерам. Зазначений детоксикант не викликає розвитку побічних реакцій чи небажаних явищ, патологічних відхилень показників клініко-лабораторного обстеження і

параметрів гемодинаміки від нормативних значень, а також негативних змін електрокардіографічного моніторингу.

В режимі дворазового внутрішньовенного введення досліджуваного детоксиканта протягом 3-х діб у пацієнтів основної групи спостерігається статистично значиме зниження рівня МСМ як при $X = 280$ нм, так і при $X = 254$ нм, а також вмісту АсАТ, АлАТ, креатиніну, амілази і загального білірубіну. Призначення досліджуваного тест-зразка в складі комбінованої терапії достовірно підвищує ефективність лікування у пацієнтів з гострим перитонітом в порівнянні з призначенням виключно базисної терапії. Так, ефективність лікування у пацієнтів, які отримували препарат, становить 94,2%, що статистично значимо вище відповідного показника в групі контролю – 52,0%, та підтверджує гіпотезу про переважаючу ефективність терапії в основній групі випробовуваних в порівнянні з контрольною.

Фармакоеконімічна оцінка використання інфузійного розчину з N-хлоротаурином у порівнянні з застосуванням розчину Рінгера та розчину реополіглюкіну як компонентів комбінованої терапії гострого перитоніту. показало, що, не зважаючи на більш високу у порівнянні з референтними засобами вартість досліджуваного детоксиканта, витрати на курсову інфузійну терапію з його використанням є економічно вигіднішими – 93 834 € проти 110 650 € (розчин Рінгера) чи 98 252 € (Реополіглюкін). Крім того, розрахунки фармакоеконімічної оцінки за методикою «витрати-ефективність» підтверджують економічну доцільність внутрішньовенного призначення фіксованої комбінації низькоконцентрованого розчину гіпохлориту натрію з N-хлоротаурином в алгоритмі лікування гострого перитоніту.

Наукова новизна дослідження. Вперше досліджено мікробіологічний спектр активності інфузійного розчину N – хлортаурину. Клінічно доведена ефективність детоксикаційної терапії розчином N -хлортаурином на тлі гострого перитоніту. Уточнені дані експертної оцінки даних щодо сучасних інфузійних розчинів з детоскикуючими властивостями. Дана фармакоеконімічна оцінка щодо викорситання N – хлортаурину в комплексній терапії гострого перитоніту.

Практичне значення одержаних результатів. На підставі проведеного мікробіологічного, фармакологічного, клінічного та фармакоекономічного аналізу особливостей детоксикуючої активності досліджуваної комбінації таурину з гіпохлоридом натрію обґрунтовані шляхи оптимізації інфузійної терапії у хворих на гострий перитоніт.

Також результати роботи впроваджені науково-методичну роботу кафедри фармакології та кафедри загальної хірургії, хірургії 3, ортопедії та травматології ФПО Дніпровського державного медичного університету, кафедри управління і економіки фармації та фармацевтичної технології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, кафедри клінічної фармації та клінічної фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, кафедри фармакології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

Ключові слова: N - хлортаурин, детоксикація, гострий перитоніт, хірургічне лікування, клінічна та економічна ефективність, фармакологічна ефективність, витрати-ефективність, мікробіологічна активність, інфузійні розчини, експеримент, інтоксикація, нова сполука, антисептик, in vitro

ABSTRACT

Kuzminykh S.S. Clinical and economic substantiation of the use of N-chlorthaurin in acute peritonitis (clinical and experimental study) - Qualification scientific work on the rights of a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the specialty 222 Medicine (22 - Health Care) - Dnipro State Medical University, Dnipro.

Based on the microbiological, clinical, and pharmacoeconomic analysis of the detoxifying activity of the studied combination of taurine and sodium hypochloride, the ways to optimize infusion therapy in patients with acute peritonitis were substantiated.

The work was performed in accordance with the plan of research work of the Department of Pharmacology of Dnipro State Medical University and is a fragment of the research work on the topic: "Systemic pharmacology of non-opioid analgesics and brain protection drugs in pathological conditions" (RW №0114U000935) and the Department of General Surgery, Surgery 3 and Orthopedics and Traumatology of the Faculty of Postgraduate Education of Dnipro State Medical University "Improvement of diagnostic and therapeutic methods in the treatment of patients with acute surgical diseases of the abdominal organs

The study design presents a comprehensive approach to determining the microbiological profile of N-chlorthaurine in peritoneal exudate, the tolerability of N-chlorthaurine in healthy volunteers, the clinical efficacy of detoxification therapy in patients with acute peritonitis, and the economic benefits of using a new detoxifying infusion solution.

The microbiological profile of secondary peritonitis was determined by the main method - culturing. Peritoneal exudate was collected for the study. The material was taken during surgery with a sterile syringe in an amount of 10-15 ml. The obtained biological material was inoculated as soon as possible on a standard set of nutrient media. For the selective isolation of staphylococci, salt agar (Farmaktiv, Ukraine) with egg yolk emulsion (Hi-Media, India) was used. Endo medium (Farmaktiv, Ukraine) was used to isolate representatives of the *Enterobacteriaceae* family and a number of other

gram-negative microorganisms. Colombian agar with 5% sheep blood (bioMerieux, France) was used for the cultivation of fastidious microorganisms and determination of hemolytic activity. Fungi were cultivated on *Sabouraud* agar with chloramphenicol. The inoculated Petri dishes were incubated in a thermostat for 24-72 hours at 37°C and kept at room temperature for up to 5 days. The number of microorganisms was evaluated in CFU/ml. The resulting cultures of microorganisms were stained by the Gram's method.

The identification of microorganisms was carried out taking into account morphological, tintorial, cultural and biochemical properties. For identification, Mikro-La-Test kits were used, and all identification experiments were performed in triplicate.

The clinical trial included 104 patients with acute peritonitis. Patients were divided into the main group (52 patients) and the control group (52 patients) based on the method of simple randomization in a 1:1 ratio.

All studies complied with the basic provisions of the International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans, Fourth Edition. The basis for the diagnosis of acute peritonitis (after exclusion of other surgical pathology) in the admission department of a surgical hospital was the detection of signs of a clinical picture (complaints of abdominal pain, both at rest and during palpation, positive peritoneal symptoms), laboratory test data (leukocytosis, possibly with a shift of the leukoformula to the left, and intraoperative revision of the abdominal organs (hyperemia) and (or) parietal peritoneum, detection of fibrin and (or) pathological abdominal effusion).

Patients were assigned to the main and control groups (52 patients in each group) based on the method of simple randomization in a 1:1 ratio. Patients in the control group received only basic treatment of the disease according to the Unified Clinical Protocol for primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care for acute peritonitis (AP). All subjects received crystalloids as detoxification therapy, reamberine 400 ml intravenously once a day, HES (Hydroxyethyl starch) 400 ml intravenously once a day, lotrene 200 ml once a day, and antibiotic therapy as a treatment for specific treatment (laparotomy, sanitation, abdominal drainage, antibiotic therapy). At the same time, patients in the main group were additionally prescribed a

solution of a fixed combination of sodium hypochlorite and taurine, which was administered intravenously, drip, slowly at a rate of 20-40 drops/min (approximately 3-3.5 ml/min), 400 ml twice daily after 12 hours for 3 days

The study also included a pharmacoeconomic evaluation of the use of N-chlorthaurine infusion solution according to clinical efficacy indicators, namely, the detoxifying properties of the new infusion solution.

The microbiological study revealed that the pathogens of secondary peritonitis showed variable sensitivity to antibiotics. The high proportion of AmpC producers among *Enterobacteriaceae* (41.17 %) is alarming. Carbapenemase producers among *Enterobacteriaceae* were found in a smaller proportion, but a significant negative prognosis for carriers of the above isolates can certainly be expected. There were no highly resistant cocci among the cultures of catalase-negative cocci, but MRSA was detected among *S. aureus* isolates (phenotypically). The causative agents of secondary peritonitis showed good sensitivity to the antiseptic N-chlorthaurin. The bactericidal activity of the substance was significantly higher at an acidic pH of 5.0. A significant postmicrobicidal effect was recorded. A significant improvement in chemotherapeutic sensitivity among representatives of *Enterobacteriaceae* after sublethal contact with the antiseptic solution was noted.

Before N-chlorthaurin was used in clinical settings, a study of N-chlorthaurin tolerance in healthy volunteers was conducted. A solution of a fixed combination of sodium hypochlorite and taurine is well tolerated when administered intravenously in healthy volunteers. This detoxifier does not cause adverse reactions or adverse events, pathological deviations of clinical and laboratory examination and hemodynamic parameters from the normative values, as well as negative changes in electrocardiographic monitoring.

In the regimen of twice daily intravenous administration of the test detoxifier for 3 days in patients of the main group, a statistically significant decrease in the level of MSM at both $X = 280 \text{ nm}$ and $X = 254 \text{ nm}$, as well as the content of AST, ALT, creatinine, amylase and total bilirubin is observed. The administration of the test sample as part of combination therapy significantly increases the effectiveness of treatment in

patients with acute peritonitis compared to the administration of basic therapy alone. Thus, the treatment efficacy in patients treated with the drug is 94.2%, which is statistically significantly higher than the corresponding figure in the control group - 52.0%, and confirms the hypothesis of the predominant efficacy of therapy in the main group of subjects compared to the control group.

Pharmacoeconomic evaluation of the use of an infusion solution with N-chlorotaurine in comparison with the use of Ringer's solution and rheopolyglucin solution as components of combined therapy for acute peritonitis. The study showed that, despite the higher cost of the studied detoxifier compared to the reference products, the cost of course infusion therapy with its use is more cost-effective - 93,834 UAH versus 110,650 UAH (Ringer's solution) or 98,252 UAH (Rheopolyglucin). In addition, the calculations of pharmacoeconomic evaluation using the cost-effectiveness methodology confirm the economic feasibility of intravenous administration of a fixed combination of a low-concentration solution of sodium hypochlorite with N-chlorotaurine in the treatment algorithm for acute peritonitis.

Scientific novelty of the study. The microbiological spectrum of activity of the infusion solution of N-chlorotaurine was studied for the first time. The effectiveness of detoxification therapy with N-chlorotaurine solution against acute peritonitis has been clinically proven. The data of the expert evaluation of data on modern infusion solutions with detoxifying properties have been clarified. The pharmacoeconomic evaluation of the use of N-chlorotaurine in the complex therapy of acute peritonitis is given.

Practical significance of the results. Based on the microbiological, pharmacological, clinical and pharmacoeconomic analysis of the detoxifying activity of the studied combination of taurine and sodium hypochlorite, the ways to optimize infusion therapy in patients with acute peritonitis were substantiated.

Also, the results of the work have been implemented in the scientific and methodological work of the Department of Pharmacology and the Department of General Surgery, Surgery 3, Orthopedics and Traumatology of the Dnipro State Medical University, the Department of Management and Economics of Pharmacy and Pharmaceutical Technology of Zaporizhzhya State Medical and Pharmaceutical

University, the Department of Clinical Pharmacy and Clinical Pharmacology of Vinnytsia National Medical University named after M. Pirogov, the Department of Pharmacology of the Bogomolets National Medical University.

Keywords: N - chlorthaurine, detoxification, acute peritonitis, surgical treatment, clinical efficacy and cost-effectiveness, pharmacological efficacy, microbiological activity, infusion solutions, experiment, intoxication, new compound, antiseptic, in vitro

Список публікацій за темою дисертаційної роботи здобувача:

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Кузьмініх С.С., Макаренко О.В. Клінічна ефективність та переносимість «Неореодезу» на фоні базисної терапії у пацієнтів з гострим перитонітом // Вісник проблем біології та медицини. – 2018. – Вип. 2 (144). – С. 173-176. DOI: [10.29254/2077-4214-2018-2-144-173-176](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2018-2-144-173-176)

2. Makarenko O., Kuzminykh S. Clinical efficiency and tolerability of the new detoxifying agent «Neoreodez» in patient with acute peritonitis // Modern Science – Moderni veda. - 2018. №3 – P. 108-114.

3. Мікробіологічне обґрунтування застосування N-хлортаурина при вторинному перитоніті // Кузьмініх С.С., Іщенко О.В., Стеценко І.Ю., Титов Г.І., Макаренко О.В. // Вісник проблем біології та медицини. – 2021. – Вип. 2 (160). – С. 184-188. DOI: [10.29254/2077-4214-2021-2-160-184-188](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2021-2-160-184-188)

4. Кузьмініх С.С., Макаренко О.В. Фармакоекономічний аналіз інфузійної терапії N-хлортаурином в лікуванні пацієнтів з перитонітом // Український журнал медицини, біології та спорту – 2022. – Том 7, №5 – С. 114-118 DOI: [10.26693/jmbs07.05.114](https://doi.org/10.26693/jmbs07.05.114)

5. Кузьмініх С.С. Макаренко О.В. Клініко-економічна ефективність застосування N-хлортаурина для детоксикаційної терапії за умов гострого перитоніту // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2022. – Т.16, №6. С. 411-421. <https://doi.org/10.33250/16.06.411>.

Наукові праці, які засвідчують апробацію дисертації

6. Кузьмініх С.С., Біленький Г.З., Макаренко О.В. Результати I фази клінічного дослідження нового детоксиканта / V національний з'їзд фармакологів України: збірник матеріалів, м. Запоріжжя, 18-20 жовтня 2017 р. – З., 2017. – С. 86 – 87.

7. Кузьмініх С.С., Макаренко О.В. Рівень захворюваності гострим перитонітом в Україні // Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи:

матер. IV між. наук-практ. інтернет-конференції, 24-25 квітня 2018 р. / ред.. кол.: А.А. Котвітьцька та ін.. – Х.: НФау, 2018. – С. 109-110.

8. Кузьмініх С.С., Макаренко О.В. Протимікробна активність N-хлортаурину при вторинному перитоніті // Proceeding of XII International Scientific and Practical Conference «Modern directions of scientific research development», Chicago, USA 18-20 May 2022. С. 114-118.

9. Макаренко О.В., Кузьмініх С.С. Детоксикаційна терапія гострого перитоніту: економічні аспекти використання N-хлортаурину // Proceedings of VIII International Scientific and Practical Conference “Eurasian scientific discussions”, Barcelona, pain, 29-31 August 2022. – P. 72-74.

ЗМІСТ

	С.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	17
ВСТУП.....	18
РОЗДІЛ 1 Етіопатогенетичні аспекти перебігу та фармакотерапевтичні підходи до детоксикаційної та протимікробної терапії гострого перитоніту	23
1.1. Мікробіологічний компонент як фактор розвитку ендогенної інтоксикації при гострому перитоніті	23
1.2. Ключові принципи і особливості протимікробної та детоксикаційної терапії гострого перитоніту	29
1.3. Потенційні напрямки оптимізації усунення синдрому ендогенної інтоксикації в комплексному лікуванні гострого перитоніту	40
РОЗДІЛ 2 Матеріали, моделі та методи дослідження.....	48
2.1. Об'єкти та предмети дослідження.....	48
2.1.1. Характеристика дослідженого засобу.....	48
2.2. Мікробіологічні методи дослідження.....	49
2.2.1. Визначення мікробіологічного профілю вторинного перитоніту.....	49
2.2.2. Визначення профілю протимікробної активності.....	52
2.2.3. Визначення постантибіотичного ефекту.....	53
2.3. Аналіз клінічної ефективності та переносимості розчину фіксованої комбінації гіпохлориту натрію з таурином у пацієнтів з гострим перитонітом.....	53
2.3.1. Характеристика хворих, залучених до фази II клінічних випробувань, та алгоритм лікування.....	53
2.3.2. Критерії оцінки клінічної ефективності,	

	профілю безпеки та переносимості досліджуваного засобу у хворих з гострим перитонітом	55
2.4.	Критерії оцінки економічної складової використання фіксованої комбінації гіпохлориту натрію з таурином у хворих з гострим перитонітом.....	56
2.5	Статистична обробка отриманих результатів.....	57
РОЗДІЛ 3	Мікробіологічне обґрунтування застосування N-хлортаурину при вторинному перитоніті	58
3.1.	Визначення мікробіологічного профілю вторинного перитоніту	58
3.2.	Хіміотерапевтична чутливість виділених ізолятів мікроорганізмів	63
3.3.	Протимікробна активність N-хлортаурину	68
3.4.	Постантибіотичний ефект N-хлортаурину	69
РОЗДІЛ 4	Оцінка токсикологічних параметрів і переносимості N-хлортаурину у здорових волонтерів та аналіз його застосування для детоксикаційної терапії за умов гострого перитоніту	73
4.1.	Аналіз та оцінка результатів первинної перевірки дії розчину фіксованої комбінації гіпохлориту натрію з таурином у здорових волонтерів	74
4.2.	Дослідження та оцінка клінічної ефективності і переносимості розчину фіксованої комбінації гіпохлориту натрію з таурином у пацієнтів з гострим перитонітом	79
4.2.1.	Характеристика груп фази II клінічних випробувань на етапі скринінгу	80

4.2.2. Аналіз ефективності внутрішньовенного застосування розчину фіксованої комбінації гіпохлориту натрію з таурином за умов гострого перитоніту	91
4.2.3. Аналіз переносимості внутрішньовенного застосування розчину фіксованої комбінації гіпохлориту натрію з таурином за умов гострого перитоніту	100
РОЗДІЛ 5 Клініко-економічні аспекти дезінтоксикаційної терапії	104
5.1. Експертна оцінка інфузійних рочинів, котрі використовують в якості детоксикантів на тлі інтоксикації	105
5.2. Фармакоеконімічний аналіз інфузійної терапії N-хлортаурином в лікуванні пацієнтів з перитонітом ...	109
РОЗДІЛ 6 Аналіз та узагальнення отриманих результатів	114
ВИСНОВКИ	124
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	126
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ	127
ДОДАТКИ	145

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

NO - оксиду азоту

IAI - інтраабдомінальні інфекції

ПФ - плазмаферез

УФОК - ультрафіолетове опромінення крові ().

ПОЛ перекисне окислення ліпідів

ГП – гострий перитоніт

ГЕК - гідроксиетильований крохмаль

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Проблема гострого перитоніту в сучасній абдомінальній хірургії з плином часу не втратила своєї актуальності, незважаючи на значні досягнення в області анестезіології, реаніматології, імунології та антибіотикотерапії [1, 2].

Стандарти організації та алгоритм надання медичної допомоги хворим з гострим перитонітом в умовах стаціонару зазначають, що у терапії поширеного перитоніту основна роль належить хірургічному втручанню [2]. Однак поряд з адекватним хірургічним втручанням важливе значення в комплексному лікуванні поширеного перитоніту має антибактеріальна терапія [3, 4]. І хоча її внесок в лікування пацієнтів з інтраабдомінальною інфекцією не перевищує 20%, неадекватна антибактеріальна терапія в 2 рази збільшує летальність при абдомінальному сепсисі [5]. Також має значення час початку антибактеріальної терапії: повідомляється, що летальність збільшується на 7,6-8% протягом кожної години її затримки [6, 7].

Отже, проблема підвищення ефективності лікування інфекційно-запальних ускладнень в абдомінальній хірургії залишається актуальною у зв'язку з швидким розвитком резистентності мікрофлори до застосовуваних антибіотиків і низькими темпами розробки нових груп антибактеріальних препаратів. Тому особливу увагу слід приділяти природним здібностям макроорганізму протистояти інфекції, можливостям управління його реактивністю та системами регуляції сталості внутрішнього середовища. Може йтися про моделювання, повне заміщення або посилення функціональної активності основних систем детоксикації: монооксигеназної функції печінки, імунної та екскреторної систем. У зв'язку з цим трансфузіологія, як «розділ медицини, що вивчає можливості управління гомеостазом організму ...» [8], і вдосконалення методів трансфузіологічного пособництва, за участю яких реалізуються ці можливості, набуває все більшого значення в сучасній медицині.

Також важливим фактором є дані, що розвиток захворювання вимагає застосування комбінованого лікування, при якому проводиться хірургічне втручання, спрямоване на усунення джерела перитоніту, санацію черевної порожнини, антибактеріальну, імуно- та еферентну терапію [3, 6, 9]. Еферентна терапія є важливим компонентом комплексного лікування перитоніту, одним з найбільш перспективних і ефективних методів якої є непряме електрохімічне окислення крові – спосіб детоксикації організму шляхом внутрішньосудинного (або внутрішньолімфатичного) введення розчину гіпохлориту натрію – сильного окислювача, який є природним агентом нейтрофілів [10, 11].

При внутрішньовенному введенні гіпохлориту гідрофобні компоненти токсичності переходять в гідрофільні, які потім активно виводяться з організму екскреторними системами. Спрощено реакція окислення ксенобіотиків і токсичних продуктів виглядає наступним чином: $RH + NaClO \rightarrow ROH + NaCl$, де RH – гідрофобна речовина, ROH – гідрофільна субстанція [12, 13].

Застосування методу непрямого електрохімічного окислення крові з використанням натрію гіпохлориту при інтоксикації натеper є одним з найбільш поширених методів фізико-хімічної гемокорекції, який моделює роботу мікросомально-монооксигеназної системи окислення токсичних метаболітів цитохромом P-450 печінки [14-17].

Таким чином, вищенаведені дані свідчать про актуальність розробки та патогенетичне обґрунтування використання фіксованої комбінації низькоконцентрованого розчину гіпохлориту натрію з N-хлортаурином при лікуванні перитоніту з синдромом ендогенної інтоксикації.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана згідно плану науково-дослідних робіт кафедри фармакології Дніпровського державного медичного університету та є фрагментом науково-дослідницької роботи на тему: «Системна фармакологія неопіодних анальгетиків та засобів медикаментозного захисту мозку в умовах патологічних станів» (ДР №0114U000935) та кафедри загальної хірургії Дніпровського державного медичного університету «Удосконалення діагностично-лікувальних методів у

лікуванні хворих на гострі хірургічні захворювання органів черевної порожнини» (ДР №0115U001192).

Мета і завдання дослідження. Експериментальна оцінка мікробіологічного активності N-хлортаурину та визначення клініко-економічного використання для підвищення ефективності детоксикаційної терапії у хворих з гострим перитонітом.

Згідно з метою дослідження були сформовані такі *завдання*:

1. Дослідити мікробний спектр збудників вторинного перитоніту, їх індивідуальну чутливість до антибіотиків та N-хлортаурину *in vitro*;
2. Визначення переносимості N-хлортаурину у здорових добровольців;
3. Оцінити ефективність дезінтоксикаційної терапії розчином N-хлортаурину у хворих на гострий перитоніт
4. Проаналізувати клініко-економічні аспекти використання розчину N-хлортаурину в комплексному лікуванні гострого перитоніту;
5. Дати експертну оцінку сучасним інфузійним детоксикуючим засобам;
6. Обґрунтування клініко-економічної ефективності N-хлортаурину в якості детоксиканта на тлі гострого перитоніту

Об'єкт дослідження: інфузійний розчин гіпохлориту натрію з таурином (N-хлортаурин)

Предмет дослідження: детоксикуючі властивості фіксованої комбінації гіпохлориту натрію з таурином за умов ендогенної інтоксикації, спричиненої гострим перитонітом

Методи дослідження: патофізіологічні, фармакологічні, мікробіологічні, біохімічні, загально клінічні, фармакоекономічні та методи математичної статистики.

Наукова новизна одержаних результатів.

Вперше досліджено мікробіологічний спектр активності інфузійного розчину N - хлортаурину;

Клінічно доведена ефективність детоксикаційної терапії розчином N - хлортаурином на тлі гострого перитоніту.

Уточнені дані експертної оцінки даних щодо сучасних інфузійних розчинів з детоксикуючими властивостями;

Дана фармакоекономічна оцінка щодо використання N – хлортаурину в комплексній терапії гострого перитоніту.

Практичне значення одержаних результатів. На підставі проведеного мікробіологічного, фармакологічного, клінічного та фармакоекономічного аналізу особливостей детоксикуючої активності досліджуваної комбінації таурину з гіпохлоридом натрію обґрунтовані шляхи оптимізації інфузійної терапії у хворих на гострий перитоніт.

Також результати роботи впроваджені у науково-методичну роботу кафедри фармакології та кафедри загальної хірургії, хірургії 3, ортопедії та травматології ФПО Дніпровського державного медичного університету, кафедри управління і економіки фармації та фармацевтичної технології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, кафедри клінічної фармації та клінічної фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, кафедри фармакології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею здобувача. Дисертантом разом з науковим керівником була визначена мета і завдання наукової роботи, розроблена загальна методика дослідження, окреслені предмет та об'єкти дослідження. Особисто здобувачем проведений патентно-інформаційний та літературний пошук, виконані експериментальні дослідження, проведено узагальнення, аналіз та систематизація отриманих результатів, подана їх наукова інтерпретація, сформульовані висновки роботи та практичні рекомендації.

За науковими працями, що опубліковані у співавторстві, у дисертаційній роботі наведені лише ті положення, що є результатом особистих досліджень здобувача.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертаційного дослідження представлені на наступних конференціях: V Національний з'їзд

фармакологів України, 18-20 жовтня 2017 р., м. Запоріжжя.; IV між. наук-практ. інтернет-конференції «Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи» 24-25 квітня 2018 р., м. Харків; Proceeding of XII International Scientific and Practical Conference «Modern directions of scientific research development», 18-20 May 2022, Chicago, USA; Proceedings of VIII International Scientific and Practical Conference “Eurasian scientific discussions”, Barcelona, Spain, 29-31 August 2022

Апробація результатів дисертації. Згідно наказу № 42-н від 09 червня 2023 р. у Дніпровському державному медичному університеті відбувся фаховий семінар щодо надання висновку про наукову новизну, теретичне та практичне значення дисертаційної роботи на розширеному міжкафедральному засіданні співробітників кафедр: анатомії людини, клінічної анатомії та оперативної хірургії; фармакології; мікробіології, вірусології, імунології, епідеміології та медико-біологічної фізики й інформатики; хірургії 2; загальної хірургії, хірургії 3, ортопедії та травматології ФПО; загальної та клінічної фармації; соціальної медицини, громадського здоров'я та управління охороною здоров'я Дніпровського державного медичного університету (27.06.2023 р.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 9 наукових праць: 5 статей (з них 4 наукометричних, рекомендованих МОН України), 1 стаття у закордонному наукометричному періодичному виданні Європейського союзу (Чеська Республіка), 4 тез доповідей у матеріалах з'їздів та науково-практичних конференцій.

Обсяг та структура дисертаційної роботи. Дисертація складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів досліджень, 3 розділів власних досліджень, узагальнення та аналізу отриманих результатів, висновків, списку використаних літературних джерел, що включає 150 посилання (з них 49 із кириличною графікою, 101 - із латинською) та додатків. Робота викладена на 153 сторінках комп'ютерного тексту, ілюстрована 41 таблицями та 7 рисунками.

РОЗДІЛ 1

ЕТІОПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ПЕРЕБІГУ ТА ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНІ ПІДХОДИ ДО ДЕТОКСИКАЦІЙНОЇ ТА ПРОТИМІКРОБНОЇ ТЕРАПІЇ ГОСТРОГО ПЕРИТОНІТУ

1.1. Мікробіологічний компонент як фактор розвитку ендогенної інтоксикації при гострому перитоніті

Проблема гострого перитоніту в сучасній абдомінальній хірургії з плином часу не втратила своєї актуальності, незважаючи на значні досягнення в області анестезіології, реаніматології, імунології та антибіотикотерапії [1, 2, 18, 19, 20]. На жаль, помітний прогрес у хірургічному лікуванні гострих хірургічних захворювань органів черевної порожнини не сприяв суттєвому зниженню частоти розвитку розповсюдженого перитоніту, показник смертності при якому наразі варіює в межах від 25 до 41,5% [9].

Перитоніт – запалення парієтального і вісцерального листків очеревини, в більшості випадків викликане бактеріальною, вірусною інфекцією та грибами, чужорідними тілами, що супроводжується специфічним симптомокомплексом, який ускладнює його диференційну діагностику з іншими захворюваннями [3, 21]. При розподілі пацієнтів за віковими групами відзначають, що перитоніт частіше зустрічається у віці 19-30 років (24%) або ж 61-78 років (25%). У структурі захворюваності переважають чоловіки (55% від числа хворих). Дві третини зареєстрованих випадків перитоніту доводиться на міських жителів [22, 23].

Перитоніт – предмет постійного обговорення в медичній практиці, оскільки характеризується високою частотою летальних випадків і є одним з ускладнень, які найчастіше зустрічаються в клініці [24, 25]. Зазначений патологічний процес зазвичай розглядається як вторинне захворювання, основними передумовами розвитку якого, за даними світової статистики, вважають гострий деструктивний

апендицит (53,3%) [26-27]; захворювання жовчного міхура та підшлункової залози (22,2%) [27-29]; наслідок оперативного втручання («післяопераційний перитоніт», 13,2%) [30]; ускладнення при перфорації виразок шлунка і некрозі кишечника (11,3%) [31-33]. Як самостійна нозологічна одиниця, перитоніт виникає всього в 1% випадків – при гематогенному або лімфогенному інфікуванні серозних оболонок черевної порожнини за відсутності безпосереднього джерела контамінації в даній області [34-37].

Особливою проблемою медицини є третинний перитоніт, який є посттравматичним або післяопераційним ускладненням, що виникає у пацієнтів зі зниженою реактивністю організму за пізньої діагностики [38]. Певну роль в його розвитку відіграє виражена імуносупресія, так як порушення імунореактивності обумовлює основу розвитку третинного перитоніту і його подальший перебіг [39-41].

Наразі існує думка, що причиною перитоніту може стати потрапляння в черевну порожнину будь-якого мікроорганізму, проте умови, необхідні для маніфестації перитоніту, для кожного збудника індивідуальні [42]. О. van Ruler et al. вважають, що не скрізь ще усвідомлюють необхідність аналізу мікробіоти ексудату черевної порожнини при поширеному перитоніті [43]. Найчастіше хірурги нехтують цим дослідженням, що призводить до неадекватності проведеного лікування і погіршення епідеміологічної обстановки всередині стаціонару, так як зростає резистентність мікрофлори пацієнтів до антибіотиків.

І.Г. Лещенко та співавт. відзначають, що натеper сталася зміна основних збудників внутрішньочеревних інфекцій. Якщо в середині минулого століття пріоритет був у стафілококових мікроорганізмів, а в 1970 - 80 рр. на перший план вийшла грам-негативна аеробна мікробіота, то зараз провідним збудником інтраабдомінальних інфекцій є представники неклостридіальної анаеробної мікробіоти [44].

За даними М. Sartelli et al., найчастіше збудниками ускладнених інтраабдомінальних інфекцій виступають різні види ентеробактерій – 91,3%. Решта (8,7%) припадає на неферментуючі мікроорганізми – *Pseudomonas*

aeruginosa і *Acinetobacter baumannii*. Серед бактерій найбільш часто зустрічається *Escherichia coli* (56,6%) [45].

В комплексном дослідженні мікрофлори ексудату черевної порожнини у пацієнтів з перфоративною виразкою дванадцятипалої кишки отримав дані про якісну зміну складу мікробіоти в залежності від часу, що пройшов від моменту перфорації. Авторами зазначено значне переважання в посівах бацилярної мікрофлори і мікст-збудників інфекції при тривалості захворювання понад 24 години [46, 47].

Велику увагу мікробіологічній складовій в етіології поширеного перитоніту приділяють Florence Wong et al. (2021). Автори зазначають, що якісний склад мікрофлори змінюється залежно від рівня ушкодження шлунково-кишкового тракту. Так, при пошкодженнях шлунка і дванадцятипалої кишки (1 рівень), тонкої кишки (2 рівень) частина посівів виявлялася стерильними, на відміну від пошкоджень товстої кишки (3 рівень), при яких в 100% випадків висівалася патогенна мікрофлора. І якщо на 1 рівні ушкоджень переважали аеробні мікроорганізми (як грам-негативні, так і грам-позитивні), то на 2 рівні при збереженні переважання грам-негативних бактерій істотно збільшується представництво анаеробної флори, яке в дослідженні досягає 70%. Зокрема, найчастіше в посівах перитонеального ексудату при 1-му рівні порушення цілісності шлунково-кишкового тракту визначали *E. coli* (34,04%) та представників грам-позитивної аеробної мікрофлори: *Staphylococcus spp.* – 23,41%, *Enterococcus spp.* – 17,02%, *Streptococcus spp.* — 10,64%, а також *P. aeruginosa* – 8,51%, *Acinetobacter spp.* – 4,26%, *Klebsiella spp.* – 2,12%. При цьому у пошкодженнях на рівні товстої кишки починала домінувати анаеробна флора, досягаючи 90%, серед аеробів в пріоритеті залишалася грам-негативна флора: представники *E. coli* складали 55,36% (в порівнянні з 1-м рівнем збільшення в 1,6 рази), *Klebsiella spp.* – 16,07%; анаеробна мікрофлора в основному була представлена мікроорганізмами роду *Bacteroides spp.* [48].

На підставі проведених досліджень авторами робиться висновок про необхідність призначення антибактеріальної терапії з урахуванням рівня

ушкодження шлунково-кишкового тракту. За результатами проведеного дослідження максимальним антибактеріальним впливом на аеробну флору володіють карбапенеми, фторхінолони II покоління і аміноглікозиди III покоління. Анаеробна неклостридіальна мікрофлора, яка висівається з ексудату черевної порожнини, найбільш сприйнятлива до карбапенемів і метронідазолу.

Крім того, автори повідомляють, що збудники сучасної інтраабдомінальної інфекції характеризуються високою, швидкозростаючою резистентністю до антибіотиків і антисептиків, значно випереджаючи процес створення нових антибактеріальних препаратів. Автори також відзначають, що призначення антибактеріальної терапії на емпіричній основі (так як активність антибіотиків відносно анаеробів в основному відома) призводить до того, що частина пацієнтів не отримує адекватну антимікробну терапію [48].

Стандарти організації та алгоритм надання медичної допомоги хворим з гострим перитонітом в умовах стаціонару акцентують увагу на необхідності забору перитонеального ексудату для мікробіологічного дослідження і визначення чутливості висіяних мікроорганізмів до сучасних антибактеріальних препаратів. При цьому необхідний мікробіологічний моніторинг, посіви ексудату черевної порожнини повинні виконуватися за будь-якої релапаротомії внаслідок можливості приєднання нозокоміальної інфекції в умовах реанімаційних відділень.

Основними причинами невдач антибіотикотерапії, детальний аналіз яких провів Cereto F et al. є проведення лікування без урахування чутливості збудників до призначуваних препаратів; неправильний вибір доз і шляхів введення лікарських засобів; недостатня тривалість курсу лікування; пізній початок лікування [42]. Тому наразі пріоритетне значення набувають методики швидкого і точного визначення домінуючих збудників інфекції і прогнозування їх можливої динамічної зміни, виявлення чутливості патогенних мікроорганізмів до широкого спектру антибіотиків [49]. Все це дозволяє значно прискорити процес переходу до вибіркової етіотропної антибактеріальної терапії та усуває наслідки необґрунтованого застосування антибіотиків широкого спектра дії.

При виборі схеми антибактеріальної терапії, особливо якщо вона емпірична, С.А. Шляпніков вважає важливим фактором вид перитоніту, для кожного з яких автор визначає свій спектр збудників. Так, при первинному перитоніті це найчастіше моноінфекція. При вторинному перитоніті починає переважати мікст-інфекція: збудниками зазвичай є позалікарняні ізоляти, структура яких залежить від рівня ушкодження шлунково-кишкового тракту. Відзначена також несприятлива тенденція в появі мікроорганізмів, які синтезують β - лактамази розширеного спектру дії, здатні руйнувати більшість сучасних антибактеріальних препаратів, зокрема, цефалоспорини до 5 покоління. Серед відмінних рис третинних перитонітів автор зазначає зміну провідних збудників, переважання нозокоміальної флори з полі - і панрезистентністю. При цьому затримка з початком адекватної антибактеріальної терапії, відповідно до виділених мікроорганізмів, в цих випадках буває фатальною [50].

Gorbatyuk O. (2021) при патоморфологічному дослідженні виявили безліч мікроорганізмів в товщі фібринозних накладень. Тому наявність накладень фібрину на очеревині автор вважає найважливішим критерієм в визначенні показань до програмованої релапаротомії. Тяжкість перебігу перитоніту багато в чому, на його погляд, залежить від кількості мікробіоти, її вірулентності і стану реактивності макроорганізму. При післяопераційному перитоніті частіше висіваються міксти збудників з переважанням неклостридіальної інфекції, що слід враховувати при проведенні лікувальних заходів, оскільки є істотні відмінності в чутливості аеробів і анаеробів до лікарських засобів [51].

Wei-Hung Lin et al. (2015) провели аналіз мікробної флори при різних захворюваннях, що викликали перитоніт. Автори відзначили значне підвищення рівня контамінації перитонеального ексудату при наростанні явищ паралітичної кишкової непрохідності незалежно від етіології перитоніту [52].

У відповідь на вплив інфекційного агента запускається каскад запальних реакцій, що характеризується гіперемією, набряком і міграцією фагоцитів у вогнище запалення. В першу чергу спостерігається збільшення числа нейтрофілів в даній області. Їх кількість збільшується через 2-3 години від початку реакції і

досягає піку на 2-3 добу. В осередку зростає концентрація кінінів, простагландинів, лейкотрієнів, фактора некрозу пухлини, фактора активації тромбоцитів, компонентів комплементу - C3A і C5a, оксиду азоту (NO), пероксидів і їх похідних, а також протеїнів адгезії (ICAMs, CD11/18, селектинів) [53-54]. Сумісна дія медіаторів призводить до посилення запальної реакції, яка може прогресувати у відповідь на ліпополісахаридні залишки бактерій (якщо вони присутні в осередку). Присутність інфекційного агента в кровотоці стимулює продукцію вазоактивних речовин, які сприяють підвищенню мембранної проникності судин, розвитку синдрому ДВЗ, наслідком чого є розлади периферичної гемодинаміки, легеневого газообміну і функції міокарда. В свою чергу, прогресування патофізіологічних змін стає причиною невідповідності енергетичних потреб органів і тканин можливостям доставки кисню і енергетичних субстратів. Розвиваються виражені порушення метаболізму, що сприяють прогресуванню поліорганної недостатності [54].

У патогенезі перитоніту первинними факторами є інтоксикація, гіповолемія, порушення водно-електролітного балансу і мікроциркуляції [55]. Надалі, у міру прогресування захворювання, основним фактором стає ендотоксикоз. В результаті функціональної непрохідності кишечника і недостатності баугінієвої заслінки відбувається ретроградна міграція мікроорганізмів з товстої в тонку кишку з розвитком синдромів надлишкової її колонізації і бактеріальної транслокації [56]. Через слизову оболонку тонкої кишки в порожнину очеревини, а також кровоносне і лімфатичне русла проникають мікробні тіла, їх токсини, біологічно активні продукти, що утворюються в результаті порушення метаболізму в стінці кишки.

Бактеріальна транслокація з кишкової трубки в черевну порожнину і портальний кровотік є головним джерелом ендотоксикозу і одним з основних ланок у патогенезі поширеного перитоніту. У перші 6 годин розвитку перитоніту бактеріальна транслокація призводить до портальної бактеріємії. При прогресуванні поширеного перитоніту (6-12 годин) бактеріальна транслокація призводить до системної бактеріємії. В подальшому, із залученням в процес

травлення бактерій, які в нормі тут не присутні і колонізуються в міру наростання парезу тонкої кишки, виникає неповний гідроліз білкових продуктів з утворенням біологічно активних поліпептидів, яким надається вирішальне значення в токсичності кавальної і портальної крові. Наростає парез кишечника, порушується внутрішньопорожнинне травлення, що підсилює ендогенну інтоксикацію [57].

Отже, незважаючи на наявні дослідження мікробіоти при розповсюдженому перитоніті та сформульовані підходи до антибактеріальної терапії, спостерігається зростання резистентності патогенних мікроорганізмів до сучасних антибактеріальних препаратів і зміна їх характеру при виконанні релапаротомії, що вимагає проведення подальших мікробіологічних досліджень ексудату черевної порожнини у пацієнтів з поширеним перитонітом.

У світлі сучасної концепції патогенезу перитоніту захворювання розглядають як двофазну інфекцію, зумовлену синергічною дією аеробних і анаеробних мікроорганізмів, причому на ранній стадії перитоніту кількість аеробів і анаеробів є кількісно порівняною; у фазі ж абсцедування переважають анаеробні мікроорганізми. З урахуванням полімікробної природи перитоніту стає зрозумілою складність клінічної оцінки результатів мікробіологічного дослідження, неможливість і неправомочність виділення провідного збудника. Сучасні уявлення про проблему пояснюють підвищені вимоги як до інтраопераційної санації після видалення джерела перитоніту, так і до інтенсивної терапії, спрямованої на боротьбу з інфекцією і профілактику поширення мікробів і їх токсинів з кишечника в черевну порожнину [8, 58].

1.2. Ключові принципи і особливості протимікробної та детоксикаційної терапії гострого перитоніту

Стандарти організації та алгоритм надання медичної допомоги хворим з гострим перитонітом в умовах стаціонару зазначають, що у терапії поширеного перитоніту основна роль належить хірургічному втручанню [3]. Однак поряд з адекватним хірургічним втручанням важливе значення в комплексному лікуванні поширеного перитоніту має антибактеріальна терапія [4, 5]. І хоча її внесок в

лікування пацієнтів з інтраабдомінальною інфекцією не перевищує 20%, неадекватна антибактеріальна терапія в 2 рази збільшує летальність при абдомінальному сепсисі [6, 7]. Також має значення час початку антибактеріальної терапії: повідомляється, що летальність збільшується на 7,6-8% протягом кожної години її затримки [8, 9].

М. Sartelli et al. також вказують на роль адекватної стартової антибактеріальної терапії, яка дозволяє як знизити летальність в 2 рази, так і зменшити кількість післяопераційних ускладнень. Авторами відзначається роль резистентної мікрофлори, яка може бути не тільки нозокоміальною, але й вже наявною у пацієнтів, які вперше поступають в стаціонар. З огляду на цей фактор, передбачається можливість як підвищити ефективність лікування хворих з поширеним перитонітом, так і поліпшити загальну екологічну ситуацію в хірургічному стаціонарі [59, 60].

Проте, для підвищення ефективності антибактеріальної терапії необхідно дотримуватися певного алгоритму дій. При цьому вибір антибіотикотерапії залежить від безлічі факторів, найважливішими з яких є джерело перитоніту, локальні дані щодо антибіотикорезистентності мікроорганізмів, супутня патологія у пацієнта. Перевага у виборі антибактеріальних препаратів повинна ґрунтуватися на найбільш ймовірному етіологічному факторі інтраабдомінальної інфекції. Обов'язково при цьому повинен враховуватися принцип розумної достатності, при якому призначаються антибіотики з більш вузьким спектром антимікробної активності. Тривалість антибактеріальної терапії залежить від декількох факторів, одним з яких є рівень прокальцитоніну в крові.

Таких же поглядів на антибактеріальну терапію дотримуються A.W. Chow et al., які в своїй роботі наводять безліч схем використання антибіотиків як в якості стартової терапії, так і в подальшому, в залежності від результатів посіву ексудату черевної порожнини на мікрофлору та чутливість до антибіотиків. Особливу увагу приділено зростанню резистентності мікробіоти до сучасних антибактеріальних препаратів [6]. М. Sartelli et al. пропонують використовувати

при «додобовому» перитоніті максимально короткі терміни антибактеріальної терапії (менше 24 годин) [60].

Основним критерієм вибору антибактеріального препарату є спектр його протимікробної активності і чутливість ідентифікованого мікроорганізму до нього. Однак, в більшості випадків терапію доводиться починати емпірично, без бактеріологічного підтвердження збудника. Ефективність препарату, що призначається, складно передбачувана, так як у в чому залежить від спектра збудників, але не виключає впливу таких факторів як вік, тяжкість перебігу захворювання, наявність супутньої патології [61].

За даними доступних літературних публікацій, найчастіше в лікуванні поширеного перитоніту використовують такі класи антибактеріальних препаратів, які активні як щодо грам-негативних, так і грам-позитивних аеробів: цефалоспорини II покоління (цефолексін, цефокситин), цефалоспорини III-IV покоління (цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим і цефепім), інгібітор-захищені пеніциліни широкого спектра (амоксицилін/клавуланат, піперацилін/тазобактам і тикарцилін/клавуланат), фторхінолони (ципрофлоксацин, левофлоксацин і моксифлоксацин), аміноглікозиди (гентаміцин, нетилміцин і амікацин), карбапенеми (імпінем, меропенем і ертапенем); в іноземних джерелах згадуються також тігециклін і колістин [62, 63]. Однак жоден з антибактеріальних препаратів натепер не має активності проти всього спектра грам-негативних і грам-позитивних бактерій – потенційних збудників перитоніту, особливо для сімейства *Acinetobacter spp.*, *E. coli* і *Klebsiella spp.* з β -лактамазами розширеного спектра, карбапенем-стійких *P. aeruginosa*, метицилін-резистентних *Staphylococcus aureus* [7, 61, 64, 65].

До найбільш активних антибактеріальних препаратів проти анаеробів відносяться метронідазол, карбапенеми, інгібітор-захищені пеніциліни широкого спектра і моксифлоксацин. Багато дослідників вважають недоцільною рутинну ідентифікацію анаеробних мікроорганізмів з урахуванням трудомісткості дослідження і економічної ефективності. При підозрі на анаеробну або змішану (аеробно-анаеробну) етіологію інфекційного процесу зазначені препарати можуть

застосовуватися емпірично без попередньої оцінки чутливості, ґрунтуючись на опублікованих даних щодо характеру сприйнятливості при інфекціях певної локалізації [6, 32, 66-68].

Тому в більшості випадків ефективність емпіричної антибактеріальної терапії досягається шляхом різних варіантів комбінації препаратів [7, 61, 69-71]. Повідомляється, що комбінована терапія адекватна в 97% випадків, тоді як при монотерапії клінічна ефективність становить 65%. Початкове використання комбінованої терапії для інфекцій, викликаних грам-негативними бактеріями, часто виправдовується розширенням спектра антимікробної активності і використанням синергізму їх дії. Однак додавання ще одного антимікробного препарату проти грам-негативних мікроорганізмів, які сприйнятливі до єдиного засобу, може привести до посилення медикаментозної резистентності і приєднання грибів, негативних впливів на організм пацієнта за рахунок збільшення навантаження, пов'язаного з метаболізмом або виведенням препарату, і значного зростання вартості лікування, обумовленого придбанням, підготовкою і введенням додаткового препарату. Зазначається, що витрати на проведення комбінованої антибактеріальної терапії значно вищі, ніж витрати на проведення монотерапії незалежно від клінічного результату: комбінована терапія призводить до збільшення вартості лікування приблизно на 50% [9, 72, 73], тому суттєва перевага може бути отримана з використанням простого антибіотичного режиму з одним засобом з доведеною ефективністю (включаючи адекватне дозування, інтервал і шлях введення).

Існують різні думки щодо тривалості курсів і термінів скасування антибактеріальних препаратів. Зазвичай перевага надається коротким курсам, які більш економічно вигідні і не впливають на кількість несприятливих наслідків: численні клінічні дослідники, оцінюючи ефективність і безпеку антимікробних режимів для терапії хірургічних інтраабдомінальних інфекцій, рекомендують «стандартну» тривалість лікування 5-7 днів [74]. Пацієнти, у яких зберігаються клінічні ознаки захворювання наприкінці тижня терапії, повинні бути оцінені на залишкову інфекцію, наявність стійких мікроорганізмів, неінфекційні причини

запалення та інші можливі причини неефективності лікування, замість того, щоб просто продовжити або розширити антимікробну терапію.

Згідно рекомендаціям з тактики ведення пацієнтів з інтраабдомінальними інфекціями (IAI), сформульованими відповідно системі градації доказовості Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE), адекватна доза і правильне введення антибактеріальних препаратів при IAI повинні включати: навантажувальну дозу, коли вона передбачена, особливо у критичних пацієнтів; тривалу або пролонговану інфузію β -лактамних антибіотиків; перитонеальний розподіл. Крім того, для забезпечення своєчасного та ефективного застосування антимікробної терапії у пацієнтів з тяжкою інфекцією клініцисти повинні враховувати також фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості застосовуваних препаратів [75]. Так, рекомендоване тривале або безперервне введення «часозалежних» антибіотиків для подовження терміну, протягом якого рівень препарату перевищує його мінімальну інгібуючу концентрацію. Аміноглікозиди як антибіотики з дозозалежною активністю пропонується застосовувати в високих дозах з тривалим інтервалом (1 раз на день). Для засобів з вузьким діапазоном між ефективністю і токсичністю (аміноглікозиди, глікопептиди) рекомендовано проведення моніторингу терапевтичної концентрації препарату. Крім того, для цефтазидиму, іміпенему, меропенему необхідно збільшення дози для досягнення адекватної концентрації препарату в інтраперитонеальному просторі, однак це не стосується цефепіму і цефотаксиму [76, 77].

Після отримання результатів мікробіологічного дослідження слід провести переоцінку необхідності і режиму антибактеріальної терапії з можливою деескалацією або відміною препарату. Нові інгібітор-захищені цефалоспорини (Ceftolozane/tazobactam і ceftazidime/avibactam), схвалені для застосування при IAI, рекомендується поєднувати з метронідазолом в зв'язку з їх обмеженою активністю щодо *Bacteroides spp.* Ceftazidime/avibactam продемонстрував активність щодо *Klebsiella pneumoniae carbapenemases* (KPCs), а ceftolozane/tazobactam - щодо мультирезистентних *Pseudomonas*. Тривале

використання фторхінолонів слід обмежити в зв'язку з їх вибіркоким впливом (в основному ESBLs-producing *Enterobacteriaceae* і MRSA): вони повинні бути застосовані у пацієнтів з алергією до β -лактамів [78-80].

Для пацієнтів з госпітальними ІАІ запропоновані схеми антибіотикотерапії широкого спектра активності. Так, рекомендується уникати використання карбапенемів, якщо існує висока ймовірність інфікування карбапенем-резистентною *K. pneumoniae*. При ускладнених ІАІ варіантом лікування є тігециклін через його високу активність *in vitro* проти анаеробів, ентерококів, деяких ESBLs і деяких штамів *Enterobacteriaceae*, які продукують карбапенемазу, хоча він *in vitro* і не виявляє активності по відношенню *P. aeruginosa* і деяких *Enterobacteriaceae* (*Morganella morganii*, *Proteus spp.*, *Providencia stuartii* тощо). При цьому тігециклін через низьку підтримуючу концентрацію в плазмі погано мало ефективний у осіб з бактеріємією, тому його не слід розглядати як засіб терапії першої лінії у такого контингенту. Резистентність антимікробних препаратів серед ентерококових ізолятів (стійкість до ампіциліну, гентаміцину, ванкоміцину) в основному зустрічається при нозокоміальному (післяопераційному або третинному) перитоніті. У випадках інфікування ванкоміцин-резистентним ентерококом рекомендовано лікування лінезолідом або тігецикліном [81, 82].

Наявність *Candida spp.* в перитонеальних зразках є фактором поганого прогнозу. Емпірична антимікотична терапія виправдана у пацієнтів з позалікарняними інфекціями і септичним шоком і у пацієнтів з післяопераційним перитонітом. Керівництво EUCAST вказує на наявність *Candida glabrata*, яка зустрічається в 22% випадків інтраабдомінального кандидозу і є стійкою до азольних агентів. В якості емпіричної антимікотичної терапії у критичних пацієнтів з ускладненими формами ІАІ слід використовувати ехінокандіни; в решті випадків засобом першої лінії є флуконазол [83, 84].

Вважається, що антибактеріальна терапія не доцільна при неускладнених ІАІ, коли достатньо ефективним є лише хірургічне видалення джерела інфекції. У пацієнтів з ускладненими ІАІ в легкому стані, коли контроль джерела інфекції

виконаний, рекомендований короткий курс антибактеріальної терапії в післяопераційному періоді (3-5 днів). При цьому у пацієнтів з персистуючою ІАІ рішення продовжити, переглянути або припинити антибактеріальну терапію має розглядатися на підставі клінічної оцінки і даних лабораторного дослідження. Біомаркерами в клінічних умовах є білки гострої фази і прокальцитонін. Прокальцитонін може бути корисний у визначенні термінів і доречності ескалації антибактеріальної терапії при сепсисі [85].

На думку Гостищева В.К. і співавт., а також Купченка А.М. і співавт., доцільним при ІАІ є призначення антибактеріальної терапії з урахуванням рівня ушкодження шлунково-кишкового тракту. Так, залежно від локалізації знаходження джерела перитоніту автори виділяють наступні рівні:

- 1-й рівень: перитоніт як ускладнення захворювань шлунка і дванадцятипалої кишки;
- 2-й рівень: перитоніт як ускладнення захворювань тонкої кишки;
- 3-й рівень: перитоніт як ускладнення захворювань товстої кишки.

Автори вважають, що для емпіричної антибактеріальної терапії поширеного перитоніту на 1-му рівні порушення цілісності шлунково-кишкового тракту за умови до 6 годин від початку захворювання перевагу слід надавати фторхінолонам II покоління (ципрофлоксацин $0,4 \times 2$ рази на добу, внутрішньовенно) протягом 5-7 днів або ж цефалоспорином III покоління (цефотаксим $2,0 \times 3$ рази на добу внутрішньовенно або цефтріаксон $1,0 \times 2$ рази на добу внутрішньовенно) протягом 5-7 днів. Однак якщо від початку захворювання пройшло більше 6 годин, то в зв'язку з можливим приєднанням анаеробної мікрофлори рекомендується комбінована антибактеріальна терапія, насамперед, препаратами 1 ряду: фторхінолони II покоління (ципрофлоксацин $0,4 \times 2$ рази на добу, внутрішньовенно) + метронідазол 0,5% - $100,0 \times 3$ рази на добу внутрішньовенно протягом 5-7 днів; цефалоспорины III покоління (цефотаксим $2,0 \times 3$ рази на добу внутрішньовенно або цефтріаксон $1,0 \times 2$ рази на добу внутрішньовенно) + метронідазол 0,5% - $100,0 \times 3$ рази на добу внутрішньовенно протягом 5-7 днів; фторхінолони II покоління (ципрофлоксацин $0,4 \times 2$ рази на

добу, внутрішньовенно) + цефалоспорини III покоління (цефотаксим $2,0 \times 3$ рази на добу внутрішньовенно) + метронідазол 0,5% - $100,0 \times 3$ рази на добу внутрішньовенно протягом 5-7 днів. Засобами 2 ряду є карбапенеми (іміпенем $1,0 \times 3$ рази на добу внутрішньовенно або меропенем $1,0 \times 3$ рази на добу внутрішньовенно) протягом 5-7 днів.

Продемонстровано, що найбільшою ефективністю на 2-му рівні порушення цілісності шлунково-кишкового тракту володіли: іміпенем (93,3%), меропенем (80,0%), амикацин (80%), цефтазидим (80,0%), офлоксацин (80,0%), ципрофлоксацин (73,3%). З огляду на мікробний пейзаж і чутливість до антибактеріальних препаратів, для емпіричної антибактеріальної терапії поширеного перитоніту на цьому рівні ефективними визнані схеми: фторхінолони II покоління (ципрофлоксацин $0,4 \times 2$ рази на добу, внутрішньовенно) + метронідазол 0,5% - $100,0 \times 3$ рази на добу внутрішньовенно протягом 5-7 днів; фторхінолони II покоління (ципрофлоксацин $0,4 \times 2$ рази на добу, внутрішньовенно) + метронідазол 0,5% - $100,0 \times 3$ рази на добу внутрішньовенно протягом 3-5 днів, з переходом в подальшому на ципрофлоксацин $0,5 \times 2$ рази на добу всередину і метронідазол $0,5 \times 3$ рази на добу всередину протягом 5-7 днів; фторхінолони II покоління (ципрофлоксацин $0,4 \times 2$ рази на добу, внутрішньовенно) + цефалоспорини III покоління (цефотаксим $2,0 \times 3$ рази на добу внутрішньовенно) + метронідазол 0,5% - $100,0 \times 3$ рази на добу внутрішньовенно протягом 5-7 днів.

Нарешті, з огляду на мікробний пейзаж і чутливість до антибактеріальних препаратів, для емпіричної антибактеріальної терапії поширеного перитоніту на 3-му рівні порушення цілісності шлунково-кишкового тракту оптимальними визнані схеми: фторхінолони II покоління (ципрофлоксацин $0,4 \times 2$ рази на добу, внутрішньовенно) + цефалоспорини III покоління (цефотаксим $2,0 \times 3$ рази на добу внутрішньовенно) + метронідазол 0,5% - $100,0 \times 3$ рази на добу внутрішньовенно протягом 5-7 днів; фторхінолони II покоління (ципрофлоксацин $0,4 \times 2$ рази на добу, внутрішньовенно) + цефалоспорини III покоління (цефотаксим $2,0 \times 3$ рази на добу внутрішньом'язово або цефтриаксон $1,0 \times 2$ рази

на добу внутрішньовенно) + метронідазол 0,5% - 100,0 × 3 рази на добу внутрішньовенно протягом 3-5 днів, потім – ципрофлоксацин 0,5 × 2 рази на добу всередину і метронідазол 0,5 × 3 рази на добу всередину протягом 5-7 днів.

Автори вважають, що використання вищевикладених ефективних схем емпіричної антибактеріальної терапії є передумовою покращення результатів лікування пацієнтів і уповільнення зростання розвитку стійкості патогенних мікроорганізмів до антимікробних препаратів [86].

Бактеріальні токсини, які запускають викид великої кількості ендогенних медіаторів запалення з формуванням патологічних реакцій системного типу, є однією з головних причин синдрому ендогенної інтоксикації при гострому перитоніті [43]. Активація протеолітичних ензимів згодом обумовлює альтерацію і зростання вмісту продуктів аутолізу, що призводить до накопичення токсичних метаболітів [87].

Незважаючи на незаперечну роль мікробної агресії при перитоніті, ендотоксикоз не може бути поставлений в залежність від одного тільки цього фактора. Наявне підвищення активності продуктів порушеного метаболізму і альтерації тканин також не дає підстави виділити їх як домінуючий первинний токсичний продукт при перитоніті. Багато біологічно активних речовин, які виконують важливі завдання по мобілізації компенсаторних механізмів, за умов порушення гомеостазу набувають патологічних властивостей, стаючи по суті носіями ендотоксикозу. До них відносяться продукти гіперпротеолізу і вільнорадикальних процесів перекисного окислення ліпідів, яким в останні роки приділяється особлива роль у розвитку синдрому ендогенної інтоксикації [88].

Найбільш патогенетично обґрунтованими в такій ситуації видаються методи впливу, спрямовані на виведення токсинів з організму, які повинні застосовуватися на тлі комплексу традиційної терапії, спрямованої на корекцію всіх видів виявлених порушень.

Одним з методів детоксикації в терапії ендогенної інтоксикації при перитоніті є гемосорбція, яка сприяє підвищенню функціональної активності серця, легенів, печінки, нирок і нервової системи, покращує мікроциркуляцію,

реологічні властивості крові, тканинний метаболізм, коригує порушення кислотно-лужного стану, транспортної функції крові і специфічного імунного захисту, відновлює моторну активність кишечника. Гемосорбція завоювала своє місце в клінічній практиці як ефективний метод детоксикації, має низку переваг, в першу чергу – характеризується технічною простотою і високим кліренсом токсичних метаболітів. Однак, як будь-який інший метод, і вона має властиві їй специфічні побічні ефекти і ускладнення (пірогенна реакція, травма формених елементів крові і нестійка гемодинаміка) [89].

Плазмаферез (ПФ) – ще один метод детоксикації, який застосовується при перитоніті. Лікувальний плазмаферез проводиться з метою зниження в плазмі крові хворих рівня імуноглобулінів і циркулюючих імунних комплексів, цитокінів та інших біологічно активних субстанцій, продуктів метаболізму, мікробних токсинів. На думку фахівців, деплазмінування формених елементів крові призводить до позитивного впливу на їх функціональний стан, поліпшення реологічних і коагуляційних властивостей крові [89].

Плазмаферез – єдина технологія, здатна елімінувати з організму високомолекулярні токсини. Як правило, метод використовують при появі ознак печінкової недостатності, змін біохімічних показників, при розвитку гнійних ускладнень [90]. Одночасне застосування плазмаферезу з інфузією гіпохлориту натрію призводить до посилення детоксикуючого ефекту стандартної маніпуляції плазмаферезу і сприяє відновленню детоксикаційної функції нирок [91, 92]. Встановлено, що під впливом ПФ швидше усувалася інтоксикація, поліпшувалися обмінні процеси, діяльність серцево-судинної системи, усувалася паралітична кишкова непрохідність. Однак на сьогодні немає єдиної думки в питанні про терміни і обсяги процедури, а також не розроблено чітких і загальноприйнятих рекомендацій щодо показань до виконання плазмаферезу.

За даними літератури, досить ефективним в комплексному лікуванні гнійного перитоніту і сепсису є ультрафіолетове опромінення крові (УФОК). Механізм дії УФОК на організм досить складний. Натепер вважають, що УФОК виявляє низку позитивних клініко-фізіологічних ефектів: бактерицидну дію;

детоксикуючу дію (прискорене видалення з організму середньомолекулярних пептидів, інактивація токсинів); послаблення артеріальної гіпоксемії (оптимізація доставки кисню до тканин і активація окислювально-відновних процесів); збільшення об'ємного магістрального кровообігу і поліпшення мікроциркуляції (вазодилатуючі і гемореологічні властивості); корекцію гуморальних і клітинних ланок імунітету, підвищення неспецифічної активності організму; нормалізацію перикисного окислення і мобілізацію антиоксидантних систем; регулюючу дію на калікреїн-кінінову систему; нормалізацію гормональних зрушень. Однак різноманітні позитивні властивості методу, в тому числі і детоксикуючий ефект, проявляються повільно. Тому при перитоніті більшість авторів вважають за необхідне поєднувати його з такими потужними методами детоксикації, як гемосорбція і плазмаферез [89, 90].

В останні роки для лікування запальних і гнійно-септичних захворювань добре зарекомендувала себе лазеротерапія, яка зменшує виразність ендотоксикозу і виявляє антиоксидантну дію. Одним з найбільш поширених способів впливу лазерного опромінення на організм людини є ВЛОК (внутрішньосудинне лазерне опромінення крові), яке характеризується рядом терапевтичних ефектів: нормалізацією ліпідного спектра і позитивним впливом на функцію ендотелію; імуномодулюючою дією; антиоксидантною дією (нормалізує баланс в системі про- та антиоксидантів, зменшуючи індекс лейкоцитарної і виразність ендогенної інтоксикації); мембраностабілізуючою дією (зберігає нормальну конфігурацію еритроцитів, покращує реологічні властивості крові і її киснево-транспортну функцію, що закономірно призводить до поліпшення трофіки і мікроциркуляції у всіх органах і тканинах [93]. Доповнення післяопераційної комплексної медикаментозної терапії сеансами ВЛОК у хворих на перитоніт є ефективним методом, що дозволяє усунути синдром ендогенної інтоксикації і тим самим знизити кількість ускладнень, летальність і терміни перебування хворих в стаціонарі.

Отже, існуючі натепер фізіотерапевтичні і фармакологічні схеми патогенетичної терапії, спрямовані на зменшення виразності ендогенної

інтоксикації при перитоніті різної тяжкості, об'єднують низку напрямків лікувального процесу, які ґрунтуються на застосуванні існуючих або інноваційних методів: усунення гіпоксії тканин; відновлення природних систем детоксикації; нормалізацію розладів системного і тканинного метаболізму; екскрецію токсинів з внутрішніх середовищ організму [56].

1.3. Потенційні напрямки оптимізації усунення синдрому ендогенної інтоксикації в комплексному лікуванні гострого перитоніту

Проблема підвищення ефективності лікування інфекційно-запальних ускладнень в абдомінальній хірургії залишається актуальною у зв'язку з швидким розвитком резистентності мікрофлори до застосовуваних антибіотиків і низькими темпами розробки нових груп антибактеріальних препаратів. Тому особливу увагу слід приділяти природним здібностям макроорганізму протистояти інфекції, можливостям управління його реактивністю та системами регуляції сталості внутрішнього середовища. Може йтися про моделювання, повне заміщення або посилення функціональної активності основних систем детоксикації: монооксигеназної функції печінки, імунної та екскреторної систем. У зв'язку з цим трансфузіологія, як «розділ медицини, що вивчає можливості управління гомеостазом організму ...» [8], і вдосконалення методів трансфузіологічного пособництва, за участю яких реалізуються ці можливості, набуває все більшого значення в сучасній медицині.

Одним із сучасних видів трансфузіологічного пособництва є метод непрямого електрохімічного окислення крові розчином гіпохлориту натрію [12]. Метод цікавий не тільки як модель детоксикаційної функції печінки, а й як фактор, який змінює реактивність макроорганізму на вже існуючий інфекційний процес, послаблює інтенсивність неспецифічного імунітету і стресорної катаболічної реакції, прискорює реалізацію механізмів набутого імунітету і репаративних здібностей [94].

Загальновідомо, що порушення метаболічних функцій печінки і системна запальна реакція при перитоніті – компенсаторна реакція організму на дію

інфекційного агента, яка активує ряд систем, спрямованих не тільки на елімінацію збудника, але й на обмеження його негативного шкідливого впливу [56, 95, 96]. При цьому зниження детоксикаційної функції печінки може відбуватися як через первинне пошкодження ендотоксинами печінкових клітин, так і внаслідок розладу її компенсаторних та адаптаційних механізмів в результаті впливу біологічно активних речовин. Одночасно при перитоніті спостерігається зниження детоксикаційної функції мікрофлори шлунково-кишкового тракту з розвитком дисбіозу, який сприяє збільшенню частки умовно-патогенної мікрофлори і значному накопиченню в просвіті кишечника ендотоксину [47].

Враховуючи вищезазначене, концепція синдрому системної запальної реакції в патогенезі перитоніту є найбільш прогресивною і дає якісно новий підхід до вибору лікувальної тактики [97, 98].

Наприкінці ХХ століття (1986 року) набула поширення гіпотеза розвитку поліорганної недостатності при перитоніті в результаті зміни проникності слизової оболонки кишечника, яка призводить до транслокації мікрофлори і ендотоксинів в системний кровотік, активації нейтрофілів, викиду медіаторів запалення – цитокінів, ейкосаноїдов, розладу органної перфузії і дисфункції ендотелію [99, 100]. Відповідно до зазначеної концепції, лікувальна програма повинна враховувати не тільки поширеність та тяжкість захворювання, але і ступінь кишкової недостатності, яка формується задовго до операції і включає в себе порушення травно-транспортного конвеєра (рухової, секреторної, всмоктувальної і бар'єрної функцій кишечника). Саме синдром кишкової недостатності обумовлює високу летальність при перитоніті в зв'язку з прогресуючою ендогенною інтоксикацією і пов'язаними з нею поліорганными порушеннями.

Таким чином, при перитоніті шлунково-кишковий тракт стає джерелом ендогенної інтоксикації бактеріальної і дисметаболічної природи, що створює умови для неконтрольованої транслокації умовно-патогенної мікрофлори в черевну порожнину і системний кровотік з розвитком абдомінального сепсису.

Такий розвиток захворювання вимагає застосування комбінованого лікування, при якому проводиться хірургічне втручання, спрямоване на усунення джерела перитоніту, санацію черевної порожнини, антибактеріальну, імунно- та еферентну терапію [3, 5, 7, 9].

Еферентна терапія є важливим компонентом комплексного лікування перитоніту, одним з найбільш перспективних і ефективних методів якої і є непряме електрохімічне окислення крові – спосіб детоксикації організму шляхом внутрішньосудинного (або внутрішньолімфатичного) введення розчину гіпохлориту натрію – сильного окислювача, який є природним агентом нейтрофілів [10, 11].

Відомо, що інфекційно-запальний процес у всіх фазах його розвитку є ферментативним, де провідна роль в пригніченні життєдіяльності мікроорганізмів належить ферменту нейтрофільних лейкоцитів – мієлопероксидазі і одному з окислюваних кофакторів (хлор, бром, йод) [100, 101]. Вважається, що після адсорбції мієлопероксидази на поверхні мікроорганізму зазначені продукти каталізу (гіпохлорит ClO^- , гіпоброміт BrO^- і гіпойодит IO^-) безпосередньо атакують бактеріальну клітину, де основним окислюючим компонентом є хлорноватиста кислота (НСЮ), яка продукується нейтрофільними гранулоцитами. При взаємодії НСЮ з аміногрупами вільних амінокислот, пептидів, білків утворюються хлорамінові похідні відповідних з'єднань [14, 15]. При цьому гіпохлорит і хлорамінові похідні біогенних з'єднань можуть утворюватися при активації нейтрофілів локально в досить великих концентраціях [13], що викликає виражений бактерицидний ефект щодо грам-негативних і грам-позитивних мікроорганізмів, найімовірніше, за рахунок окислення сульфгідрильних груп бактеріальних ферментів за участю аніонів хлору [11, 22, 102].

Однак, протимікробна активність гіпохлориту *in vitro* також опосередковується, з одного боку, посиленням трансмембранного калієвого току (втрата клітиною іонів K^+) внаслідок деструкції фосфоліпідних мембран продуктами ПОЛ, а з іншого – розладами білково-ліпідної взаємодії. Слід також зазначити, що сумісне призначення антибактеріальної терапії та проведення

електрохімічного окислення сприяє прискореному очищенню черевної порожнини від гною, фібрину, підвищенню чутливості інтраабдомінальної мікрофлори до антибіотиків, зниженню резистентності патогенних мікроорганізмів після попереднього їх контакту з гіпохлоритом [11, 92].

Пріоритетами натрію гіпохлориту визнається широкий спектр протимікробної дії, практична відсутність резистентності мікроорганізмів, потенціювання дії антибактеріальних препаратів на бактеріальну клітину і низька собівартість. Недоліком препарату вважають недостатню тривалість ефекту в результаті його інактивації, необхідність катетеризації центральних вен при внутрішньосудинному введенні і можливість пошкодження мезотелію очеревини за умов аплікаційного застосування для санації черевної порожнини [11].

З метою корекції останнього в клініко-експериментальних дослідженнях Б.С. Суковатих і співавт. для інтраопераційної санації черевної порожнини при лікуванні поширеного перитоніту, ускладненого абдомінальним сепсисом, була запропонована іммобілізована форма 0,03% розчину натрію гіпохлориту в гелі карбоксиметилцелюлози, яка виявляє виражену пролонговану протизапальну дію, біологічно інертна і не чинить негативного впливу на функції організму. Авторами встановлено, що при застосуванні іммобілізованої форми натрію гіпохлориту при санації черевної порожнини у хворих з перитонітом в 2 рази швидше відбувається відновлення пропульсивної активності кишечника, в 1,8 рази знижується виразність інтоксикаційного синдрому, на 16,8% зменшується кількість післяопераційних ускладнень, на 10,2% знижується летальність хворих і в 2,4 рази ослабляється виразність спайкового процесу в порівнянні з показниками водного розчину натрію гіпохлориту [10].

Як було зазначено, одним з ключових патогенетичних механізмів розвитку ендогенної інтоксикації при перитоніті є ураження печінки, зокрема, пригнічення мітросомально-монооксигеназної системи, яка забезпечує інактивацію ксенобіотиків і токсичних продуктів метаболізму. При внутрішньовенному введенні гіпохлориту гідрофобні компоненти токсичності переходять в гідрофільні, які потім активно виводяться з організму екскреторними системами.

Спрощено реакція окислення ксенобіотиків і токсичних продуктів виглядає наступним чином: $RH + NaClO \rightarrow ROH + NaCl$, де RH – гідрофобна речовина, ROH – гідрофільна субстанція [11, 12].

Застосування методу непрямого електрохімічного окислення крові з використанням натрію гіпохлориту при лікуванні перитоніту натеper є одним з найбільш поширених методів фізико-хімічної гемокорекції, який моделює роботу мітросомально-монооксигеназної системи окислення токсичних метаболітів цитохромом P-450 печінки [14-17].

Загальновідомо, що характер зміни синдрому системної (генералізованої) запальної реакції, зокрема, при перитоніті, в більшій мірі визначається станом судинного ендотелію, який забезпечує плинність крові, запобігаючи контакту між її клітинними елементами і прокоагулянтами субендотелію через експресію молекул адгезії (гепариноподібних молекул, інгібіторів тканинного фактора, тромбомодуліну), які локалізуються на поверхні клітинних мембран. Порушення функцій ендотеліальних клітин, як правило, пов'язане з їх активацією, яка може бути індукована цитокінами, процесами перекисного окислення ліпідів або протеолізу. Крім того, цитокіни, тромбін, а також гіпоксія є індукторами синтезу тканинного фактора ендотеліоцитами, що стимулює продукцію інгібітора активатора плазміногену, призводячи до посилення прокоагулянтних і ослаблення профібрінолітичних властивостей ендотелію. Спрямованість такого процесу буде залежати від повноти присутності активуючих стимулів і їх концентрації. Під дією ФНП-альфа і транскрипційного білка-активатора AP-1 ендотеліальні клітини втрачають тромбомодулін і гепариноподібні молекули. Як ФНП-альфа, так і AP-1, індукуючи прокоагулянтну активність, полегшують тромбоутворення, пригнічуючи тромбомодулін/протеїн С антикоагулянтний шлях, а також блокують розчинення фібрину шляхом стимуляції інгібітора активатора плазміногену типу I, що викликає закупорку судин і локальне припинення кровотоку безпосередньо в осередку інфекції.

Застосування методу непрямого електрохімічного окислення крові з використанням натрію гіпохлориту призводить до інактивації токсичних сполук,

як адсорбованих на поверхні еритроцитів і ендотелію, так і розчинених в плазмі [103], що збільшує еластичність клітин, покращує реологічні властивості крові і, як наслідок, її газотранспортну функцію. Метод непрямого електрохімічного окислення крові із застосуванням натрію гіпохлориту виявляє фібринолітичну і гіпокоагуляційну дію, активує циклогеназне окислення мембран тромбоцитів, модифікує простагландини, пригнічує агрегацію тромбоцитів і лейкоцитів [104, 105]. Після одноразової інфузії натрію гіпохлориту на 30-56% зростає фібринолітична активність, на 16-20% зменшується агрегація тромбоцитів і на 12-21% знижується в'язкість крові, що забезпечує поліпшення мікроциркуляції. Не виключено, що ефект пригнічення агрегації тромбоцитів відбувається через активацію перекисного окислення ліпідів і метаболізм арахідонової кислоти по циклооксигеназному шляху. Ясно також, що цього можна досягти шляхом трансформації структури плазматичної мембрани тромбоцита в цілому – гальмування агрегації тромбоцитів може опосередковуватися шляхом модифікації їх плазматичної мембрани під впливом як прямої, так і опосередкованої дії ендогенних іонів гіпохлориту, здатних реагувати з аміногрупами і сульфгідрильними групами в складі плазматичної мембрани тромбоцитів [106].

Наразі натрію гіпохлорит розглядається як високоактивний антикоагулянт прямої дії. В цьому відношенні NaClO є еволюційним продуктом протиінфекційного захисту нейтрофілів і досить перспективним препаратом. Використання сучасних клініко-лабораторних методів дозволить розширити уявлення про механізм дії натрію гіпохлориту і дасть можливість оцінити його ефективність при лікуванні даної патології. Важливо, що при комбінації з іншими методами еферентної терапії натрію гіпохлорит потенціює саме ті еферентні можливості, які були «пріоритетними» для відповідного методу. Так, інфузію гіпохлориту натрію пропонують поєднувати з форсованим діурезом, гемосорбцією і плазмаферезом [90, 92], ультрафіолетовим опроміненням і внутрішньосудинною лазерною гемотерапією [106, 107]. За даними Р.Е. Якубцевича, найбільший виразний детоксикуючий ефект спостерігається в разі

застосування розчину з концентрацією гіпохлориту натрію 900-1200 мг/л і співвідношенні з плазмою, яке становить 1: 10 [108].

Низькоконцентрований (0,06%) розчин гіпохлориту натрію є основною складовою його фіксованої комбінації з N-хлоротаурином (ТОВ «Мілліфарм», Україна) [109], дослідженню мікробіологічного профілю та детоксикаційної активності якої при гострому перитоніті присвячена дисертаційна робота.

N-хлоротаурин (N-ХТ) є основним продуктом реакції взаємодії таурину з гіпохлорною кислотою, який виявляє більш високу стабільність в порівнянні з гіпохлоритом. Утворення N-ХТ вважається механізмом детоксикації гіпохлориту. Як і розчин гіпохлориту натрію, N-хлоротаурин характеризується потужним протимікробним потенціалом. Так, N-хлоротаурин виявляє бактерицидну активність щодо *Staphylococcus aureus* (включаючи метицилін-резистентні штами), *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* і *Helicobacter pylori* [110], збудника туберкульозу, фунгіцидний вплив на *Candida albicans* і *Candida glabrata* [111, 112], а також *Aspergillus spp.*, *Penicillium spp.* і *Fusarium spp.* [112], викликає інактивацію аденовірусу та вірусу простого герпесу [113, 114].

Крім того, N-хлоротаурин виконує регуляторні функції, пригнічує активність індукцйбельної NOS, викид NO• і синтез ФНП-альфа в макрофагах. Це супроводжується гальмуванням переміщення в ядро клітини NF-кВ і пролонгацією присутності ІкВ в цитоплазмі клітин завдяки пригніченню сигнальних механізмів активації кінази ІкВ [115]. Цілком імовірно, що важливу роль в цьому процесі відіграє взаємодія N-хлоротаурину з глутатіоном, що має ключове значення в редокс-регуляції ензиматичної активності [116].

Таким чином, вищенаведені дані свідчать про актуальність розробки та патогенетичне обґрунтування використання фіксованої комбінації низькоконцентрованого розчину гіпохлориту натрію з N-хлоротаурином при лікуванні перитоніту з синдромом ендогенної інтоксикації.

Висновки до розділу.

1. У світлі сучасної концепції патогенезу перитоніту захворювання розглядають як двофазну інфекцію, зумовлену синергічною дією аеробних і анаеробних мікроорганізмів.

2. Існуючі натеper фізіотерапевтичні і фармакологічні схеми етіопатогенетичної терапії гострого перитоніту ґрунтуються на застосуванні існуючих або інноваційних методів: усунення гіпоксії тканин; відновлення природних систем детоксикації; нормалізація розладів системного і тканинного метаболізму; екскреція токсинів з внутрішніх середовищ організму.

3. Використання фіксованої комбінації низькоконцентрованого розчину гіпохлориту натрію з N-хлоротаурином при лікуванні перитоніту з синдромом ендогенної інтоксикації є актуальним та патогенетично обґрунтованим.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Об'єкт та предмети дослідження

Об'єкт дослідження: інфузійний розчин гіпохлориту натрію з таурином

Предмет дослідження: мікробіологічний спектр чутливості збудників перитоніту, клінічна ефективність та детоксикуючі властивості фіксованої комбінації гіпохлориту натрію з таурином за умов ендогенної інтоксикації, спричиненої гострим перитонітом, клініко-економічний аналіз нового інфузійного розчину.

2.1.1. Характеристика досліджуваного засобу.

Назва: N-хлортаурин, розчин фіксованої комбінації гіпохлориту натрію з таурином у флаконах (ТОВ «Мілліфарм» і ДП «Черкаси-Фарма», Україна).

Фармакологічна група. Антисептики і дезинфікуючі засоби. Код АТС D08A X07. Кровозамінники та перфузійні розчини. Код АТС B05.

Номер серії: 40313

Дата виготовлення: 03.2017

Термін придатності: 1 рік

Фізико-хімічні властивості. Прозорий безбарвний розчин із специфічним запахом (рН 9,1).

Склад. Діюча речовина:

- розчин натрію хлориту, який містить 0,066 г/100 мл активного хлору;
- аміноетансульфонова кислота (таурин) (0,09 г/100 мл)

Допоможні речовини:

- розчин натрію хлориду (0,85 г/100 мл)

Описання лікарської форми. Розчин у флаконах по 400 мл.

Умови зберігання. При кімнатній температурі (до +25°C) в захищеному від світла місці.

2.2. Мікробіологічні дослідження

2.2.1. Визначення мікробіологічного профілю вторинного перитоніту.

Основним методом дослідження був культуральний. Для дослідження відбирали перитонеальний ексудат. Забір матеріалу проводився на під час хірургічного втручання стерильним шприцом в кількості 10-15 мл. Отриманий біологічний матеріал в найкоротші строки засівали на стандартний комплект поживних середовищ. Для селективного виділення стафілококів використовували сольовий агар (Фармактив, Україна) з емульсією яєчного жовтка (Hi-Media, Індія). Для виділення представників сімейства *Enterobacteriaceae* та ряду інших грам-негативних мікроорганізмів використали середовище Ендо (Фармактив, Україна). Колумбійський агар з 5% овечої крові (bioMerieux, Франція) використали для культивування вибагливих мікроорганізмів та визначення гемолітичної активності. Культивування грибів проводили на агарі Сабуро з хлорамфеніколом. Засіяні чашки Петрі інкубували в термостаті протягом 24-72 год. при 37°C та витримали за кімнатної температури до 5 діб. Кількість мікроорганізмів оцінювали в КУО/мл. Отримані культури мікроорганізмів фарбували за методом Грама [117, 118].

Ідентифікація мікроорганізмів проводилася з урахуванням морфологічних, тинкторіальних, культуральних та біохімічних властивостей. Для ідентифікації використали набори Mikro-La-Test, всі дослідження з ідентифікації проводили в 3-кратному повторенні.

Грам-позитивні коки диференціювали за здатністю продукувати каталазу (10% розчин перекису водню). Для ідентифікації *Staphylococcus spp.* використали СТАФІтест 16, який має такі показники біохімічної активності: уреаза, аргінін, орнітин, β-галактозидаза, β-глюкуронідаза, ескулін, нітрати, фосфатаза, галактоза, сахароза, трегалоза, манітол, ксилоза, мальтоза, маноза, лактоза.

Для ідентифікації *Streptococcus spp.* та інших споріднених коків використовували СТРЕПТОтест 16, який має такі показники біохімічної

активності: гіпурат, фосфатаза, лейцин амінопептидаза, β -глюкуронідаза, α -галактозидаза, ескулін, аргінін, уреаза, манітол, сорбітол, трегалоза, лактоза, рафіноза, інουλін, мелібіоза, рибоза. Гемолітичну активність визначали на кров'яному агарі. Проводили пробу на чутливість до оптохіну та дезоксихолату. Досліди доповнені тестом на ацетоїн та гідроліз пірролідоніл- β -нафтіламід.

Грам-негативні мікроорганізми диференціювали за наявністю цитохромоксидази та здатністю ферментувати/ окислювати глюкозу в анаеробних умовах. Для ідентифікації сімейства *Enterobacteriaceae* використовували ЕНТЕРОтест 24N: уреаза, аргінін, орнітин, лізин, сірководень, цитрат Сіммонса, малонат, β -галактозидаза, саліцин, сорбітол, мелібіоза, целобіоза, лактоза, трегалоза, манітол, β -глюкуронідаза, дульцит, адонітол, арабітол, сахароза, інозітол, рафіноза, ескулін, β -ксилозідаза.

Для ідентифікації не-ферментаторів та деяких ферментаторів глюкози використовували НЕФЕРМтест 24: аргінін, індол, уреаза, глюкоза, лізин, фруктоза, сахароза, інозітол, β -галактозидаза, фосфатаза, бета-глюкуронідаза, N-ацетил- β -D-глюкозамінідаза, манітол, ксилоза, целобіоза, галактоза, нітрати, нітрити, ескулін, гамма-глутамілтрансфераза, лактоза, мальтоза, трегалоза, цитрат Сіммонса. Продукцію пігменту у *P. aeruginosa* визначали обсерваційним методом.

Ідентифікацію грибів роду *Candida* проводили шляхом пересіву на хромогенне середовище (BioLife, Італія) та, за необхідності, з використанням КАНДІДАскрін тесту: уреаза, сахароза, мальтоза, лактоза, галактоза, трегалоза, целобіоза, пролін. Ідентифікацію пліснявих грибів проводили з урахуванням культуральних особливостей та морфології спорангії.

Згадані комерційні тест-набори дозволяли кожному ізоляту присвоїти 8-ми або 9-ти значний номер для подальшої ідентифікації за допомогою книги кодів, яка, в тому числі, давала змогу встановити відсоток точності ідентифікації, а також T-індекс атиповості ізоляту. Книги кодів до вказаних наборів доступні онлайн, електронна адреса <https://www.eralachema.com>.

Чутливість виділених мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів визначали на агарі Мюллера-Хінтона стандартизованим диско-дифузійним методом згідно з EUCAST 2022, версія 12.0 [119] Використані наступні диски з антибіотиками (Hi-Media, Індія).

- для тестування ізолятів *Staphylococcus spp.*: бензилпеніцилін 1 ОД (P1), цефокситин 30 мкг (CX), норфлуксацин 10 мкг (NX), ципрофлоксацин 5 мкг (CIP), левофлоксацин 5 мкг (LE), моксіфлоксацин 5 мкг (MO), офлоксацин 5 мкг (OF), амікацин 30 мкг (AK), гентаміцин 10 мкг (GEN), тобраміцин 10 мкг (TOB), еритроміцин 15 мкг (E), кліндаміцин 2 мкг (CD), тетрациклін 30 мкг (TET), тайгециклін 15 мкг (TGC), міноциклін 30 мкг (MIN), лінезолід 10 мкг (LZ), ріфампіцин 5 мкг (RIF), хлорамфенікол 30 мкг (C), фузидієва кислота 10 мкг (FC), лефамулін 5 мкг (LFM), триметоприм/ сульфаметоксазол 25 мкг (COT);

- для тестування ізолятів *Enterococcus spp.*: ампіцилін 2 мкг, імipенем 10 мкг, норфлуксацин 10 мкг, гентаміцин 30 мкг, стрептоміцин 300 мкг (STR), тейкопланін 30 мкг (TEI), ванкоміцин 5 мкг (VA), тігециклін 15 мкг, лінезолід 10 мкг;

- для тестування ізолятів *Pseudomonas spp.*: піперацилін 30 мкг (PI), піперацилін/ тазобактам 30/6 мкг (PIT), тікарцилін 75 мкг (Ti), тікарцилін/ клавуланова кислота 75/10 мкг (TCC), цефепім 30 мкг (CPM), цефтазідім 10 мкг (CAZ), цефідерокол 30 мкг (FDC), цефтолозан/ тазобактам 30/10 мкг (C/T), імipенем 10 мкг (IMP), меропенем 10 мкг (MER), азтреонам 30 мкг (AT), ципрофлоксацин 5 мкг, левофлоксацин 5 мкг, амікацин 30 мкг, тобраміцин 10 мкг;

- для тестування представників *Enterobacterales*: ампіцилін 10 мкг (AMP), ампіцилін/ сульбактам 10/10 мкг (A/S), амоксицилін/ клавуланова кислота 20/10 мкг, піперацилін 30 мкг, піперацилін/ тазобактам 30/6 мкг, тікарцилін 75 мкг, тікарцилін/ клавуланова кислота 75/10 мкг, цефепім 30 мкг, цефтазідім 10 мкг, цефтріаксон 30 мкг, цефотаксим 5 мкг, цефуроксім 30 мкг, цефідерокол 30 мкг, цефтолозан/ тазобактам 30/10 мкг, імipенем 10 мкг, меропенем 10 мкг,

азтреонам 30 мкг, ципрофлоксацин 5 мкг, моксіфлоксацин 5 мкг, левофлоксацин 5 мкг, офлоксацин 5 мкг, амікацин 30 мкг, тобраміцин 10 мкг, гентаміцин 10 мкг;

Методом мікро-серійних розведень визначали чутливість до ванкоміцину, колістину, триметоприму/ сульфаметоксазолу, цефтазідиму, іміпенему, меропенему; амфотерицину В, воріконазолу та ітраконазолу [120, 121].

2.2.2 Визначення профілю протимікробної активності.

В дослідженні використаний буферний розчин N-хлортаурину з кінцевою концентрацією 1% (55мМ), рН 7,0 та 5,0.

Культури, виділені від пацієнтів зі вторинним перитонітом, інкубували протягом 24 год на агарі Мюллера-Хінтона. З добової культури готували суспензію в 1% розчині N-хлортаурину з різним рівнем рН. Оптична щільність дослідної суспензії 1,0 Од за Мак Фарланд, тобто 3×10^8 КУО/мл.

Отриману суспензію витримували до 60 хв. в термостаті при температурі 37°C. Висіви з пробірок (100 мкл) проводили протягом кожні 5 хв. та по завершенні експерименту. На кожний дослід робили по чотири-шість повторень. Отримані дані заносили в таблицю результатів.

2.2.3 Визначення постантибіотичного ефекту.

З отриманих добових культур готували суспензію в розчині N-хлортаурину з кінцевою концентрацією 1% (55 mM) та оптичною щільністю 1,0 за стандартом мутності МакФарленд. Досліди проводили при рН 5,0. Отриману суспензію витримали протягом 1-20 хв при кімнатній температурі. Інактивацію N-хлортаурину проводили шляхом додавання 6% розчину натрію тіосульфату (242 mM), як було показано раніше [197]. Відміту в 0,9% розчині NaCl бактеріальну суспензію внесли в попередньо підігрітий бульйон Мюллера-Хінтона. Для вибагливих мікроорганізмів використовували середовище з 5% лізованою конячою кров'ю. Мікробну суспензію в бульйоні з кінцевою концентрацією 1:1000 витримали без струшування при температурі 37°C протягом 24 год. Кількісну оцінку росту проводили по годинно шляхом висіву аліквот 100 мкл на агар Мюллера-Хінтона [120, 121].

Тривалість lag-фази, або фази відновлення росту, визначали за формулою:

$$\text{lag час} = T - C, \quad (2)$$

де T – час, необхідний для накопичення на один \log_{10} КУО/мл більше, ніж в час «нуль» (безпосередньо після розведення 1:1000 в бульйоні);

C – час, необхідний для аналогічного накопичення мікробного навантаженні в порівнянні з контролем.

Отримані дані заносили в таблицю результатів [122 -124].

2.3. Аналіз клінічної ефективності та переносимості розчину фіксованої комбінації гіпохлориту натрію з таурином у пацієнтів з гострим перитонітом

2.3.1. Характеристика хворих, залучених до фази II клінічних випробувань, та алгоритм лікування

У клінічне дослідження було включено 104 пацієнти з гострим перитонітом. Пацієнти на основі методу простої рандомізації у співвідношенні 1:1 були розподілені в основну групу - 52 хворих і контрольну - 52 хворих..

Всі дослідження відповідали основним положенням International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans, Fourth Edition [125, 126, 127].

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були:

- ❖ Пацієнти обох статей віком від 18 до 65 років;
- ❖ Пацієнти з гострим перитонітом1;
- ❖ тяжкість перитоніту за шкалою MPI (Мангеймський індекс перитоніту) становить менше 25 балів (I-II ступінь);
- ❖ для жінок репродуктивного віку – негативний результат тесту на наявність вагітності;
- ❖ інформована письмова згода пацієнта на участь в чинній стадії клінічного випробування

Критерії виключення з дослідження:

- ❖ вагітність; лактація;

- ❖ індивідуальна непереносимість компонентів досліджуваного препарату;
- ❖ перитоніт із високим ризиком летальності;
- ❖ післяопераційні ускладнення (нестабільний гемостаз, нестабільна гемодинаміка, септичний шок), що вимагають проведення невідкладних заходів в умовах ВРІТ;
- ❖ гіповолемічний синдром;
- ❖ афібриногенемічні, паренхіматозні та інші кровотечі, гемофілія, капіляротоксикоз, тромбоцитопенічна пурпура;
- ❖ респіраторний дистрес-синдром;
- ❖ передменструальний та менструальний період;
- ❖ будь-які супутні декомпенсовані захворювання або гострі стани, наявність яких, на думку дослідника, здатна суттєво вплинути на результати дослідження;
- ❖ необхідність у супутньому призначенні nereкомендованих лікарських засобів під час проведення дослідження;
- ❖ участь у будь-якому іншому клінічному випробуванні

Підставою для встановлення діагнозу гострого перитоніту (після виключення іншої хірургічної патології) в приймальному відділенні хірургічного стаціонару виявлення ознак клінічної картини (скарги на біль у животі, як у спокої, так і при пальпації, позитивні перитонеальні симптоми), даних лабораторного дослідження (лейкоцитоз, можливо зі зрушенням лейкоформули вліво, та інтраопераційної ревізії органів черевної порожнини (гіперемії) та (або) парієтальної очеревини, виявлення фібрину та (або) патологічного випіту у черевну порожнину).

Пацієнти на основі методу простої рандомізації в співвідношенні 1:1 були розподілені в основну і контрольну групу (по 52 хворих в кожній). Пацієнти контрольної групи отримували виключно базисну терапію захворювання згідно Уніфікованому клінічному протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та

третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги при гострому перитоніті (ГП). Усі випробувані на тлі специфічного лікування (лапаротомія, санація, дренажування черевної порожнини, антибактеріальна терапія) як дезінтоксикаційну терапію отримували кристалоїди, реамберин 400 мл внутрішньовенно 1 раз на добу, ГЕК 400 мл в вену 1 раз на добу, лотрен – 200 мл 1 раз на добу. При цьому пацієнтам основної групи додатково призначався розчин фіксованої комбінації гіпохлориту натрію з таурином, який вводили внутрішньовенно, крапельно, повільно зі швидкістю 20-40 кап/хв (приблизно 3-3,5 мл/хв) по 400 мл двічі на добу через 12 годин протягом 3 діб.

2.3.2. Критерії оцінки клінічної ефективності, профілю безпеки та переносимості досліджуваного засобу у хворих з гострим перитонітом

Критерієм оцінки ефективності терапії, що включає досліджуваний препарат у порівнянні з базовою терапією є статистично значуща велика частка пацієнтів у категорії «препарат ефективний» в основній групі в порівнянні з контрольною групою.

Критеріями оцінки ефективності терапії за вторинними змінними є статистично значущі відмінності між групами по зниженню рівнів аналізованих параметрів.

Оцінка перевищує ефективності буде виконано за головною змінною. Перевищує ефективність буде доведено якщо частка пацієнтів у категорії «препарат ефективний» в основній групі буде статистично значущо більшою, ніж у контрольній групі.

Аналіз ефективності по групам проводили:

а) Головна змінна - навести показники описової статистики (частота і частка в %) для кожної групи.

б) Вторинні змінні, що вимірюються на візиті 1 та візиті 5 (сечовина, креатинін, загальний білірубін, молекули середньої маси, АлАТ, АсАТ, малоновий діальдегід, амілаза крові).

Оцінити для кожного візиту (візит 1 та візит 5) а також для різниці [візит 5 – візит 1] у кожній групі показники описової статистики (n, середнє арифметичне, медіана, стандартне відхилення, мінімум та максимум).

Оцінити відносну зміну даних параметрів за формулою

$$dX = \frac{X_{T\text{евизи}5} - X_{T\text{евизит}1}}{X_{T\text{евизит}1}} \times 100\% , \quad (1)$$

Для оцінки значущості динаміки даних параметрів у кожній групі застосувати критерій Стюдента для парних даних або критерій знакових рангів Вілкоксона в залежності від результатів перевірки нормальності розподілу різниць [візит 5 - візит 1] за допомогою критерію Шапіро - Вілка.

Створити для параметра «молекули середньої маси» на візиті 5 перемінну:

- Зниження рівня молекул середньої маси на 35% на візиті 5 в порівнянні з вихідним станом.

Навести для цієї змінної показники описової статистики (частоту і частку в %).

2.4. Критерії оцінки економічної складової використання фіксованої комбінації гіпохлориту натрію з таурином у хворих з гострим перитонітом

Аналіз «витрати-ефективність» (*cost-effectiveness analysis*) передбачає використання у якості джерел інформації щодо ефективності лікування достовірні дані з клінічних досліджень та систематичних оглядів, в яких на високому доказовому рівні оцінюються результати лікування [128, 129, 130].

Розрахунок коефіцієнта «витрати - ефективність» проводився за формулою: $CER = Cost / Ef$, де CER - показник «витрати - ефективність», Cost - витрати на курс лікування одного пацієнта, Ef - ефективність. Вартість курсу лікування розраховувалась, виходячи зі середньозваженої роздрібної ціни, джерелом якої слугувала база даних <http://compendium.com.ua/prices> станом на липень 2020 року, із застосуванням комбінації натрію хлорид 0,9% + розчин глюкози 5% або ж нового детоксиканта – фіксованої комбінації гіпохлориту натрію з таурином.

2.5. Статистична обробка отриманих результатів

Статистична обробка результатів досліджень проводилася з використанням ліцензійних програм STATISTICA 6.1 (серійний номер AGAR 909 E415822FA), AnalystSoft, StatPlus (програма статистичного аналізу. Версія 2006) і програми аналізу даних AtteStat, версія 13.1.

Математична обробка отриманих даних включала в себе розрахунок середніх арифметичних значень (M), їх помилок ($\pm m$).

Перед застосуванням статистичних критеріїв проводилась перевірка гіпотези про нормальний закон розподілу випадкових величин (за критерієм Шапіро-Уїлка). За умов нормального розподілу встановлення достовірності міжгрупових відмінностей за отриманими даними експериментів проводилося із застосуванням параметричного t-критерію Стюдента. Якщо дані не відповідали закону нормального розподілу, порівняльний аналіз проводили за допомогою непараметричного U - критерію Мана-Уїтні. Для категоріальних показників порівняння груп проводилося з використанням точного критерію Фішера.

Для порівняльного аналізу за умов нормального розподілу досліджувані групи порівнювалися з використанням однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA і критерію Дункана. Всі використані при виконанні даної роботи одиниці виміру і параметри приведені у відповідність до міжнародної системи одиниць [131, 132].

РОЗДІЛ 3

МІКРОБІОЛОГІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ N-ХЛОРТАУРИНУ ПРИ ВТОРИННОМУ ПЕРИТОНІТІ

3.1. Визначення мікробіологічного профілю збудників вторинного перитоніту.

Вторинний перитоніт є хірургічним станом загрозливим для життя, при якому несвоєчасне або неадекватне втручання може призвести до летальних наслідків. Мікробіологічне дослідження з визначенням індивідуальної протимікробної чутливості є одним з необхідних методів діагностики при перитоніті будь-якого генезу. З огляду на постійний ріст резистентності до існуючих антибіотиків, сучасна медична практика вимагає нових підходів до етіотропного лікування.

Однією з таких можливостей є використання N-хлортаурина ($\text{Cl-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-SO}_3\text{Na}$) – помірного ендogenous окислювача з класу хлорамінів. В організмі людини N-хлортаурин продукується активованими гранулоцитами та моноцитами, і є основним представником довгоживучих окисників. Як активна сполука хлору, N-хлортаурин володіє мікробіцидною дією проти бактерій, грибів, вірусів та найпростіших, проте не сприяє виникненню резистентності через існування множинних молекул-мішеней в патогенних мікроорганізмах. Тож, ендogenous походження, мікробіцидні властивості та можливість синтезу речовини в лабораторних умовах у вигляді натрієвої солі, роблять його перспективним до застосування в якості місцевого та системного антисептика з мінімальним ризиком непереносимості [133 -135].

Виходячи з вищенаведеного, дуже важливим було вивчити мікробний спектр збудників вторинного перитоніту, їх індивідуальну чутливість до антибіотиків та N-хлортаурина *in vitro*.

Для визначення перспективності застосування N-хлортаурину в якості антисептика в лікуванні вторинного перитоніту важливо було отримати дані мікробіологічного профілю. В дослідженні прийняли участь 44 пацієнти віком від 19 до 65 років, медіана віку – 36,6 (27,5; 48,9) років, $p=0,061$. Причини перитоніту: виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки – 13,64%, деструктивний холецистит – 20,45%, гнійно-запальні ускладнення панкреонекрозу – 4,55%, перфорація тонкого кишечника – 4,55%, деструктивний апендицит – 54,09%, перфорація товстої кишки – 2,72%.

Від учасників дослідження отримали 44 зразки перитонеального ексудату для подальшого мікробіологічного дослідження. Позитивними на мікробіоту були 77,27% ($n=34$) зразки, отримані від 37 пацієнтів (84,01%). Монокультура мікроорганізмів була отримана в третині випадків, 32,35% ($n=11$). При цьому, перитоніт зі змішаним мікробіологічним профілем мали в 67,65% ($n=23$). Найбільша доля мікробних асоціацій припадала на каталаза–негативні коки – 60,87% від змішаних культур.

З отриманих зразків було виділено 72 мікробних ізоляти. Серед етіологічних факторів перитоніту найбільшу долю становило сімейство *Enterobacteriaceae* ($n = 34$; 47,22%), а саме *Escherichia coli* ($n = 26$; 36,11%), *Klebsiella oxytoca* ($n = 3$; 4,17%), *Citrobacter freundii* ($n = 2$; 2,78%) та *Enterobacter cloacae* ($n = 3$; 4,17%) – табл. 3.1.

Таблиця 3.1

Мікробіологічний профіль збудників вторинного перитоніту ($n=72$)

Ізолят	Абсолютна кількість, n	Доля, %
<i>Escherichia coli</i>	26	36,11
<i>Klebsiella oxytoca</i>	3	4,17
<i>Citrobacter freundii</i>	2	2,78
<i>Enterobacter cloacae</i>	3	4,17
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	5,55
<i>Enterococcus faecium</i>	12	16,67

Продовження табл. 3.1

<i>Enterococcus faecalis</i>	2	2,78
<i>Streptococcus viridans</i>	10	13,88
<i>Streptococcus pyogenes</i>	4	5,56
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6	8,33
Всього	72	100,00

Наведені культури були отримані в кількості 102-106 КУО/мл, проте, варто зазначити, що, в даному випадку, будь-яке кількісне значення ми розглядали, як етіологічно значуще, адже дані мікроорганізми були виділені з в нормі умовно стерильного локусу тіла людини.

Серед ізолятів сімейства *Enterobacteriaceae*, отриманих від хворих на вторинний перитоніт, не було культур з атиповими властивостями. Для *E. coli* характерною була поява типових лактозо-позитивних колоній на агарі Ендо після 24 год інкубації. Культури *K. oxytoca* були лактозо-негативними на агарі Ендо після 24 год культивування без появи гіпермукоїдного фенотипу.

Наступними за чисельністю були каталаза-негативні коки, зокрема *Streptococcus spp.* (n = 14; 19,44%) та *Enterococcus spp.* (n = 14; 19,44%). Видову диференціацію проводили за мікроскопічною картиною, зовнішнім виглядом колоній та типом гемолізу, біохімічною активністю відносно ряду цукрів. Для ізолятів роду *Streptococcus* характерним був ріст на кров'яному агарі з продукцією γ - та β -гемолізу для групи *viridans* та *Streptococcus pyogenes* відповідно. Приналежність до *S. pyogenes* також підтверджували з використанням диску з бацитрацином, відмічали зон затримку росту. Серед представників роду *Streptococcus* ідентифіковано представників групи *viridans* (n = 10) та *S. pyogenes* (n = 4).

Для роду *Enterococcus* характерним був ріст на середовищі Ендо та кров'яному агарі з продукцією зони α -гемолізу. Внутрішньовидову ідентифікацію проводили за здатністю до росту при t = 50°C, росту в присутності 0,04% телуриту, гідролізу гіпурату, кислоти з сахарози, арабінози, гліцерину сорбіту –

позитивні результати є типовими для *Enterococcus faecium* (n = 12). Показники активності *Enterococcus faecalis* (n = 2) включали рухливість (рис. 3.1), здатність до росту в присутності 6,5% NaCl, утворення кислоти з рамнози та маніту, але не з сахарози, арабінози, гліцерину, сорбіту.

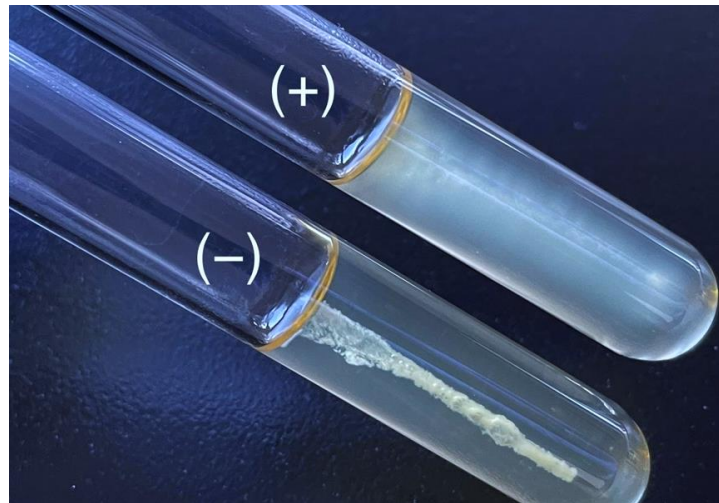


Рис. 3.1 Тест на рухливість, позитивна проба (+) – *E. faecalis*, негативна (-) – *E. faecium*.

Усі ізоляти *P. aeruginosa* (n = 6; 8,33%) також мали типові біохімічні властивості з інертністю до більшості цукрів та характерною ациламідазною активністю. На цетримідному агарі з гліцерином та агарі Ендо мікроорганізм утворював як колонії дикого фенотипу, так і мукоїдні варіанти (рис. 3.2). Частка мукоїдів становила 2 з 6 ізолятів. Варто зазначити, що агар Ендо мав більшу результативність з відновлення *P. aeruginosa* з клінічного зразка в порівнянні з селективним цетримідним агаром. Важливою особливістю *P. aeruginosa* була здатність до продукції пігментів, як одного з факторів вірулентності. Колонії, які мали флуоресцеуючий зелений, жовто-зелений або коричневий колір, вважалися продуцентами піовердіну, темно-зелені або сині колонії – піоціаніну. Ізоляти, отримані від пацієнтів зі вторинним перитонітом, в нашому дослідженні секретували піовердін в 66,67% випадків, піоціанін – 33,33%.

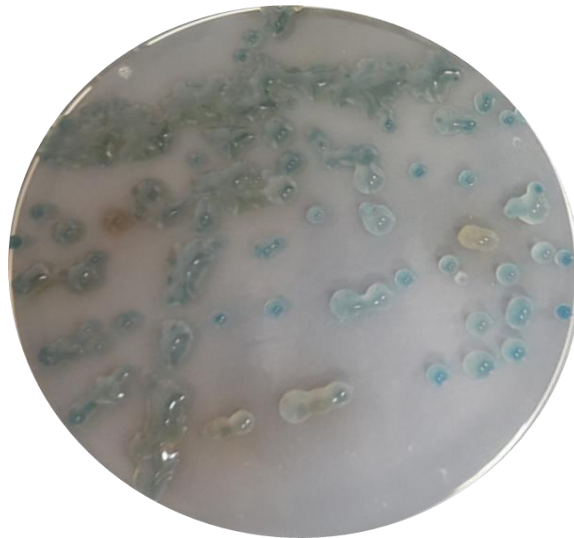


Рис. 3.2. Мукоїдна культура *P. aeruginosa* з продукцією піоціаніну на цетримідному агарі з гліцериним, 48 год.

В нашому дослідженні усі виділені ізоляти *S. aureus* ($n = 4$; 5,55%) мали типові культуральні, морфологічні та біохімічні характеристики. Завдяки ліпохромному пігменту на жовтчно-сольовому агарі з яєчною емульсією культури *S. aureus* утворювали мутні, круглі, рівні колонії кремового, жовтого або оранжевого кольору (рис. 3.3). На поживному середовищі, яке містить кров, мікроорганізм зумовлював появу зони β -гемолізу.

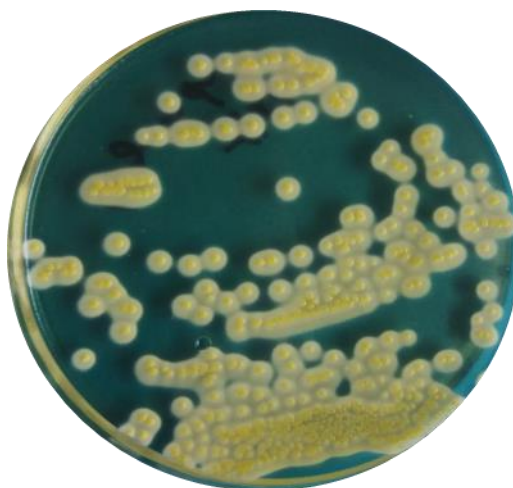


Рис. 3.3. Типові колонії *S. aureus* з зонами лецитовітелазної активності на жовтково-сольовому агарі, 72 год. інкубації

Згідно з сучасними рекомендаціями авторитетних лікарських асоціацій, лікування перитоніту є тривалим та часто включає комбіновану антибактеріальну терапію. Визначення чутливості отриманих культур до обраних антибіотиків, має суттєвий вплив на план лікування, тому в нашому дослідженні визначення чутливості до антибіотиків проведено для усіх виділених культур. Враховуючи можливі хибнонегативні результати мікробіологічного дослідження, важливим аспектом для клініцистів є рекомендація, що перитоніт без бактеріального підтвердження не виключає використання протимікробних засобів.

3.2. Хіміотерапевтична чутливість виділених ізолятів мікроорганізмів.

Визначення чутливості отриманих ізолятів до протимікробних засобів проведено в 100% випадків. Для більшості антибіотиків зона затримки росту при визначенні резистентності *Enterobacteriaceae* та *P. aeruginosa* є добре визначеною, проте границя чутливості на рівні 50 мм унеможливорює повідомлення про мікроорганізм, як про чутливий до конкретного протимікробного засобу. Поняття «чутливий при збільшеній експозиції» має на увазі високу ймовірність терапевтичного успіху в разі збільшення впливу протимікробного засобу або шляхом коригування режиму дозування, або його концентрації в місці зараження [136-138].

Чутливість сімейства *Enterobacteriaceae* до антибіотиків була варіабельною (табл. 3.2). Скринінг з диском з ампіциліном 10 мкг показав, що чутливими ампіциліну та амоксициліну були лише чотири ізоляти (11,77%). Чутливість до комбінацій пеніцилінів з інгібіторами β-лактамаз була кращою в порівнянні з моноагентами ($p < 0,05$), проте також залишалась на середньому рівні. Чутливість до цефалоспоринів була варіабельною – найкращі результати отримані для цефтазідиму та цефепіму. Абсолютна сприйнятливість зареєстрована для цефалоспроринів V покоління, а саме цефтобіпролу та цефтолозан/тазобактхаму та монобактамів (азтреонам). Індивідуальна чутливість до фторхінолонів та аміноглікозидів була високою, але насторожує, хоча й поодинокі, але поява ізолятів стійких до зазначених агентів.

Таблиця 3.2

**Результати вивчення хіміотерапевтичної чутливості ізолятів сімейства
Enterobacteriaceae (диско-дифузійний метод; n=34; p≤0.05)**

№ п/п	Диск з антибіотиком	Питома вага чутливих ізолятів, %	Діаметр зони затримки росту – Me (95%ДІ), мм
Фенотип резистентності до бета-лактамів			
1	Ампіцилін 10 мкг	11,77	10 (6;18)
2	Ампіцилін/ сульбактам 10/10 мкг	41,17	16 (8;22)
3	Амоксицилін/ клавуланова кислота 20/10 мкг	52,94	22 (12;24)
4	Піперацилін 30 мкг	28,57	12 (10;18)
5	Піперацилін/тазобактам 30/6 мкг	24,69	10 (10;22)
6	Тікарцилін 75 мкг	32,65	18 (12;23)
7	Тікарцилін/клавуланова кислота 75/10 мкг	32,66	22 (20;24)
8	Цефуроксім в/в 30 мкг	70,58	26 (14; 32)
9	Цефотаксім 5 мкг	73,52	26 (17; 32)
10	Цефтріаксон 30 мкг	73,52	27 (18; 32)
11	Цефтазідім 10 мкг	88,24	26 (18; 34)
12	Цефоксітин 30 мкг	41,17	20 (16; 36)
13	Цефепім 30 мкг	89,80	24 (22;24)
14	Цефтолозан/тазобактам 30/10 мкг	100	24 (23;26)
15	Цефтобіпрол 5 мкг	100	26 (24;28)
16	Меропенем 10 мкг	85,29	20 (12; 26)
17	Ертапенем 10 мкг	85,29	26 (20; 30)
18	Іміпенем 10 мкг	85,29	20 (16; 30)
19	Азтреонам 30 мкг	100	30 (28; 36)
Фенотип резистентності до фторхінолонів			
20	Ципрофлоксацин 5 мкг	88,23	34 (12;36)
21	Офлоксацин 5 мкг	94,11	32 (13;36)
22	Левофлоксацин 5 мкг	94,11	32 (28;34)
23	Моксіфлоксацин 5 мкг	88,23	32 (28;34)
Фенотип резистентності до аміноглікозидів			
24	Гентаміцин 10 мкг	94,11	22 (21;22)
25	Тобраміцин 10 мкг	97,05	22 (21;23)
26	Амікацин 30 мкг	97,05	22 (21;23)
Фенотип резистентності до інших антибіотиків			
27	Хлорамфенікол 30 мкг	97,05	21 (18;23)
28	Фосфоміцин в/в	97,05	28 (26; 38)
29	Триметоприм/ сульфаметоксазол 25 мкг	79,41	22 (21;22)

Скринінг з цефоксітином ECOFF 8 мг/л (диск 30 мкг) має високу чутливість для виявлення *AmpC*-продукуючих (опосередковано плазмідами або хромосоною) представників порядку *Enterobacteriales*, так як антибіотик може бути інактивований через зменшення клітинної проникності або продукцію карбапенемаз. Тож, в нашому дослідженні продуцентами *AmpC* були 41,17% ізолятів роду *Enterobacteriaceae* (n = 14) від 12 (27,27%) учасників дослідження.

Скринінг з диском, просоченим меропенемом 10 мкг, показав, що 14,71% (n=5) культур були продуцентами карбапенемаз (діаметр зони затримки росту менше 28 мм) – аналогічні дані отримані при культивуванні на хромогенному середовищі (рис. 3.4).

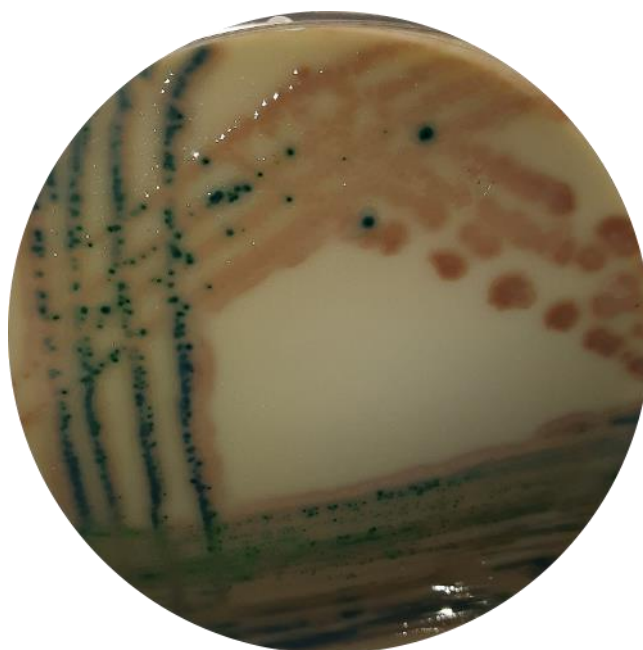


Рис. 3.4. Культура *E. coli* продукує карбапенемази на хромогенному агарі, 24 год

Ізоляти родів *Streptococcus* та *Enterococcus* мали хороші показники чутливості.

Для *S. viridans* діаметр зони затримки росту навколо бензипеніциліну 1 ОД складав 22 (20;26) мм, що є свідчення чутливості усіх отриманих ізолятів до пеніцилінів, цефалоспоринів, карбапенемів та монобактамів. Аналогічно усі отримані культури були сприйнятливими до тейкопланіну та ванкоміцину, зона затримки росту складала 17 (16;20) мм і 15 (14;12) мм відповідно.

Появу D-феномену, як феномену індукцибельної резистентності до кліндаміцину в присутності макролідів, не реєстрували.

Зона затримки росту навколо диску з норфллоксацином 10 мкг складала 14 (14;17) мм, чутливими були 40% (n=5) ізолятів. Позитивний скринінг вказував також на сприйнятливості до левофллоксацину та моксіфллоксацину. Ізоляти, резистентні до скринінгу, протестовані індивідуально, стійких не виявлено.

Аналогічно до групи *viridans*, усі культури *S. pyogenes* були сприйнятливими до скринінгу з бензилпеніциліном 1 ОД – 20 (19;24) мм, - що вказувало на чутливість до усіх β-лактамних антибіотиків. Чутливість до скринінгів з норфллоксацином, еритроміцином та тетрацикліном також була абсолютною – діаметр зон затримки росту 15 (14;20) мм, 22 (21;25) і 25 (24;26) мм відповідно. Ізоляти, сприйнятливі до скринінгу з еритроміцином, також були повідомлені, як чутливі до азитроміцину, кларитроміцину, роксітроміцину. Ізоляти, сприйнятливі до скринінгу з тетрацикліном, також були повідомлені, як чутливі до доксицикліну та міноцикліну.

Усі культури в дослідженні також були чутливими до ванкоміцину та тейкопланіну – 15 (14;17) мм і 18 (16;19) мм відповідно. Також не було культур стійких до лінезоліду – 22 (20;24) мм, що вказувало і на сприйнятливості до тедізоліду. Чутливість до рифампіцину була відповідною до вище згаданих антибіотиків і становила – 24 (22;27) мм. Серед усіх ізолятів *S. pyogenes* два були стійкими до хлорамфеніколу та триметоприм/сульфаметоксазолу – 17 (17;20) мм і 15 (15;20) мм відповідно.

Усі ізоляти роду *Enterococcus spp.* були стійкими до скринінгу з аміциліном 2 мкг, що вказувало й на стійкість до ампіцилін/сульбактаму, амоксициліну, амоксицилін/клавуланової кислоти, піперациліну, піперацилін/тазобактаму. Діаметр зони затримки росту становив 4 (0;6) мм. В той же час, чутливість при збільшеній експозиції до іміпенему була абсолютною – 24 (22;25) мм. Також в нашому дослідженні не було виявлено ізолятів з механізмами резистентності до фторхінолонів: скринінг з норфллоксацином 5 мкг – 17 (16;18) мм. Аналогічно не було ізолятів стійких до тетрациклінів та лінезоліду.

Рід *Enterococcus* має природну стійкість до антибіотиків групи аміноглікозидів. Для виявлення стійкості високого рівня використано диск з гентаміцином 30 мкг – діаметр зони затримки росту для усіх ізолятів становив <8 мм. Усі отримані ізоляти *Enterococcus* проявляли абсолютну чутливість ванкоміцину, тейкопланіну – 14 (12;14) мм і 18 (17;19) мм відповідно. Отримані результати відносно гентаміцину та глікопептидів свідчили про можливість їх комбінованого використання. В той же час, рекомендовано було уникати використання комбінації аміноглікозидів з пеніцилінами через виявлену стійкість до останніх.

В нашому дослідженні найбільш варіабельну чутливість ізоляти *P. aeruginosa* показували саме до β -лактамних антибіотиків – від абсолютної сприйнятливості до високої резистентності. Тож, найвищою була резистентність до пеніцилінів (піперацилін, піперацилін/ тазобактам, тікарцилін, тікарцилін/ клавуланова кислота). Чутливість при збільшеній експозиції до цефтазідиму показали 4 з 6 ізолятів – 66,67%. Чутливість при збільшеній експозиції до цефепіму була аналогічною – $n = 4$. Медіана зон затримки росту складала 23 (21;24) мм та 23 (22;24) мм відповідно. Сприйнятливості до азтреонаму при збільшеній експозиції становила 100%. Аналогічно чутливими до цефтолозан/ тазобактаму та цефідероколу були усі протестовані ізоляти. Культури *P. aeruginosa* мали варіабельну чутливість цефалоспоринів, фторхінолонів, аміноглікозидів. Сприйнятливості до колістину у всіх ізолятів була на рівні $МІК \leq 2$ мг/л.

Ізоляти *S. aureus* протестовані на чутливість до цефоксітину 30 мкг, двоє з чотирьох ізолятів були фенотипово визначені, як *MRSA*. Визначення чутливості до ванкоміцину проводили з визначенням $МІК$ – серед протестованих ізолятів резистентних не було, тобто $МІК \leq 2$ мг/л. Також всі ізоляти *S. aureus* виявились чутливими до аміноглікозидів III покоління, фторхінолонів III покоління, лінезоліду, ріфампіцину та тетрациклінів. Дві з чотирьох культури були стійкими до скринінгу з еритроміцином та кліндаміцину.

3.3. Протимікробна активність N-хлортаурина

З огляду на задачі дослідження, було важливо отримати дані з визначення активності N-хлортаурина в нейтральному (рН = 7,1) та кислому (рН = 5,0) середовищі.

Мікромольна концентрація N-хлортаурина в буферному розчині показала значущу бактерицидну активність проти всіх культур, отриманих від хворих на вторинний перитоніт, як в нейтральному, так і в кислому середовищі. На рис. 2 зображено характерні криві зменшення мікробного навантаження при рН 7,1. В нейтральному середовищі \log_{10} КУО/мл усіх ізолятів зменшився щонайменше на 2 \log_{10} кроки через 20 хвилин від початку досліду для представників сімейства *Enterobacteriaceae* і через 30 хв для *P. aeruginosa* ($p = 0,033$). Для грам-позитивних патогенів, зокрема *S. aureus* та представників родів *Enterococcus* та *Streptococcus*, вже через 20 хв від початку досліду вдалося досягти зменшення КУО/мл щонайменше на 3 \log_{10} кроки. Для більшості грам-позитивних і грам-негативних патогенів рівень КУО/мл був невизначеним або мінімальним вже через 40 хв від початку дослідження. Для *P. aeruginosa* аналогічне зменшення відбувалося повільніше, але було досягнуте на 60 хв культивування (рис. 3.5.)

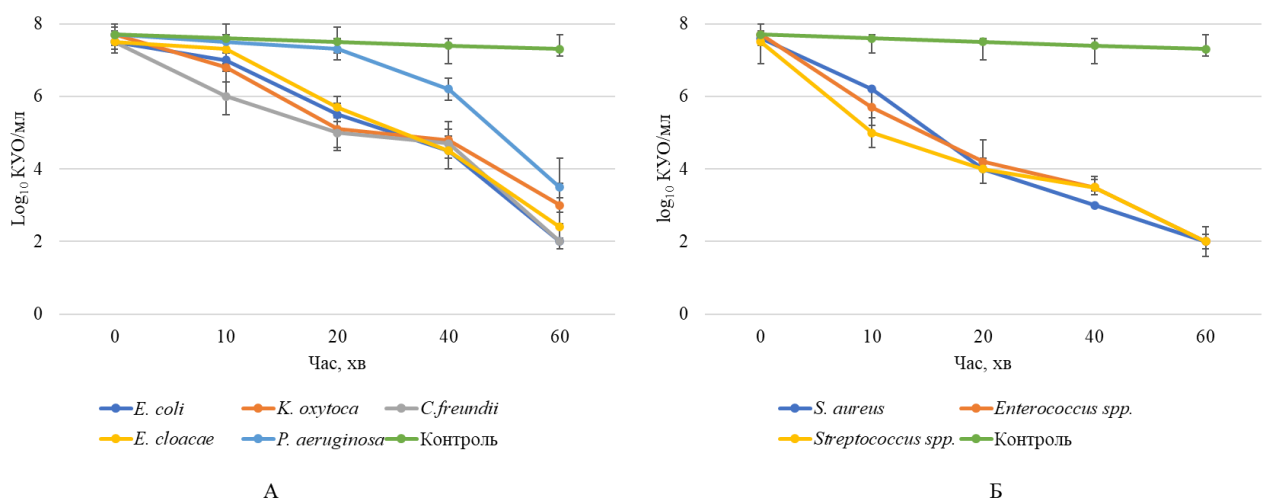


Рис. 3.5. Бактерицидна активність N-хлортаурина проти грам-негативних ізолятів (А) та грам-позитивних ізолятів (Б), отриманих від хворих на вторинний перитоніт, при рН 7,1 та $t=37^{\circ}\text{C}$.

В нашому дослідженні протимікробна активність була потенційована кислим рівнем рН. Для всіх грам-негативних ізолятів $2 \log_{10}$ кроки зменшення КУО/мл були досягнуті вже через 15 хв від початку дослідження, а мінімальний, або невизначений рівень мікробного навантаження відзначався вже через 30 хв. Для грам-позитивних культур зменшення відбувалося дещо швидше: через 15 хв було досягнуто щонайменше $3 \log_{10}$ кроки, а через 25 хв – рівень був мінімальним або невизначеним. Результати зображені на рис. 3.6.

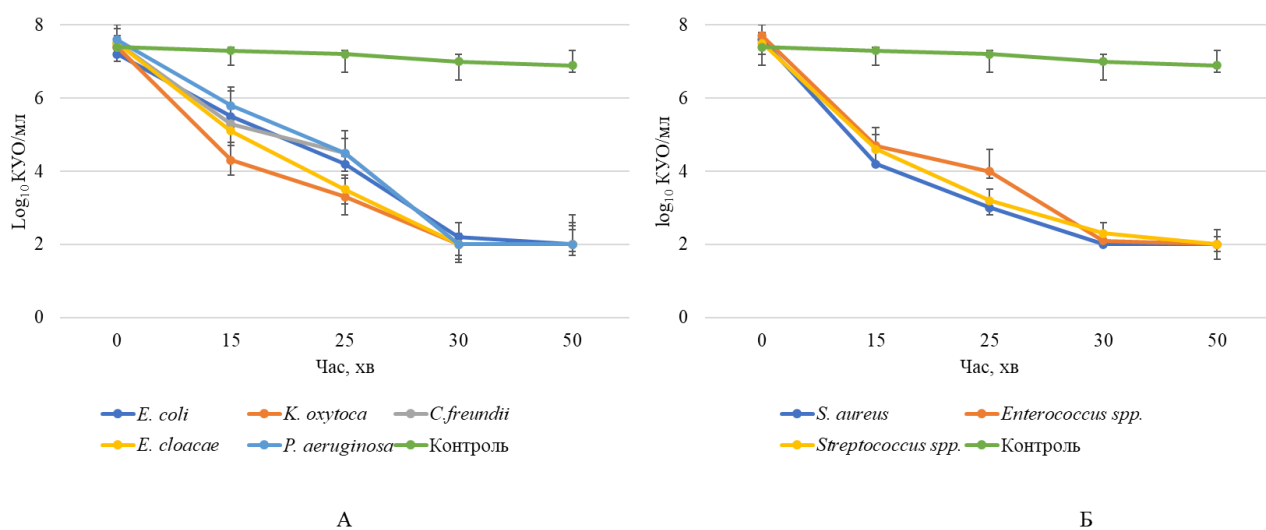


Рис. 3.6. Бактерицидна активність N-хлортаурину проти грам-негативних ізолятів (А) та грам-позитивних ізолятів (Б), отриманих від хворих на вторинний перитоніт, при рН 5,0 та $t=37^{\circ}\text{C}$.

Зазначимо, що в контрольних дослідах без додавання N-хлортаурину зменшення мікробного навантаження зменшення відбувалося повільно і не було досягнуто статистично достовірної різниці ($p = 0,556$ за критерієм Манна-Уїтні).

3.4. Постантибіотичний ефект N-хлортаурину

Враховуючи позитивні результати попереднього досліду, ми вирішили визначити наявність постантибіотичного ефекту N-хлортаурину на патогени, що викликали вторинний перитоніт в нашому дослідженні. Враховуючи, що в попередньому досліді кращі результати були отримані при рН 5,0, то для експерименту був використаний саме кислий розчин. Спираючись на попередні

результати, ми об'єднали патогени на 2 групи: грам-позитивні та грам-негативні. Постантибіотичний ефект N-хлортаурину оцінювався *in vitro*.

Після 1-хвилинної експозиції мікробних культур до 1% розчину N-хлортаурину не було суттєвих змін в кількості КУО/мл, як грам-позитивних, так і грам-негативних мікроорганізмів. Тим не менш, суттєве обмеження фази відновлення росту (lag) вже в цей період можна було спостерігати. Одна хвилина експозиції 1% розчину N-хлортаурину призводила до пролонгації фази відновлення росту до 2 год ($p < 0,001$ за критерієм Манна-Уїтні). Максимальний період lag фази, який ми спостерігали *in vitro* для грам-негативних патогенів, становив 3 год ($p < 0,001$ за критерієм Манна-Уїтні). Такі результати були досягнуті для сімейства *Enterobacteriaceae* та *P. aeruginosa* після 15 хв. інкубації в розчині N-хлортаурину. Варто зазначити, що суттєвих змін не відбулося при продовженні інкубації до 20 хв ($p = 0,312$ за критерієм Манна-Уїтні).

Для грам-позитивних культур, задіяних в дослідженні, а саме *S. aureus*, *Streptococcus spp.* та *Enterococcus spp.*, максимальна тривалість lag фази складала 4 год і була досягнута після культивування в 1% розчині N-хлортаурину протягом щонайменше 15 хв. ($p < 0,001$ за критерієм Манна-Уїтні). Аналогічно до дослідження з грам-негативними патогенами, продовження інкубації більше 15 хв. не додавало успіху ($p = 0,256$ за критерієм Манна-Уїтні). Мінімальний час lag фази також був близьким до попередніх результатів і становив 2 год після інкубації від 1 до 10 хв. ($p = 0,008$; $p < 0,001$; $p < 0,001$).

Дані з рис. 3.7. демонструють обмеження росту, а отже, вимірювану втрату вірулентності. Як наслідок, можна очікувати, що ерадикація патогену може бути завершена імунною системою організму людини.

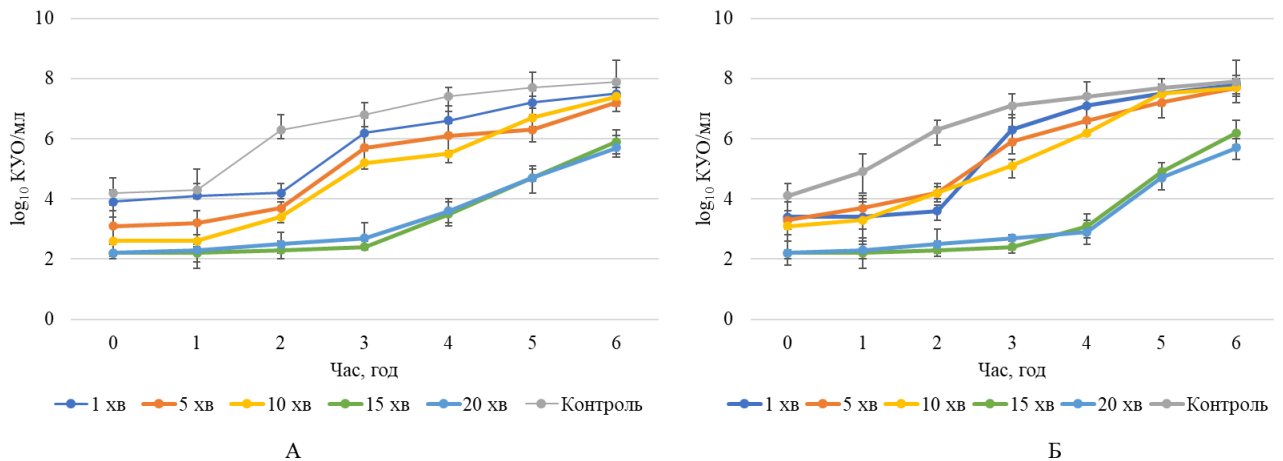


Рис. 3.7. Кінетика відновлення росту грам-негативних патогенів (А) та грам-позитивних (Б) після культивації в 1% розчині N-хлортаурину

При порівнянні хімотерапевтичної чутливості культур до культивації в розчині N-хлортаурину та після сублетального контакту, отримані подібні результати, проте спостерігалася суттєва різниця в чутливості до цефалоспоринів у *Enterobacteriaceae*. Медіана зони затримки росту при визначенні чутливості до цефоксітину 30 мкг у ізолятів після культивації в розчині (n=34) склала 31 (95%ДІ 30-36) мм. Різниця між медіанними значеннями складала 5 (95%ДІ 2-7) мм і була статистично значущою ($p=0,042$ за критерієм Манна-Уїтні). При порівнянні різниці у частоті виділення чутливих ізолятів до цефоксітину також отримали статистично значущі дані: $\chi^2=1,753$; $p=0,039$.

Висновки за розділом.

В даному дослідженні основними збудниками перитоніту, асоційованого з хірургічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту, були представники сімейства *Enterobacteriaceae*, а саме *E. coli*.

Збудники вторинного перитоніту показали варіабельну чутливість до антибіотиків. Насторожує висока доля продуцентів-AmpC серед *Enterobacteriaceae* – 41,17%. Продуценти карбапенемаз серед *Enterobacteriaceae* зустрічались в меншій пропорції, проте, безумовно, можна очікувати суттєвий негативний прогноз для носіїв згаданих ізолятів. Серед культур каталазо-

негативних коків не було високо-резистентних, проте серед ізолятів *S. aureus* виявлено *MRSA* (фенотипово).

Збудники вторинного перитоніту показали хорошу чутливість до антисептику N-хлортаурину. Бактерицидна активність речовини була суттєво вищою в кислому рН – 5,0. Зареєстровано значущий постмікробіцидний ефект. Відмічено достовірне покращення хіміотерапевтичної чутливості серед представників *Enterobacteriaceae* після сублетального контакту з розчином антисептику.

Матеріали результатів дослідження оприлюдненні в наступних роботах:
[139, 140]

РОЗДІЛ 4

ОЦІНКА ТОКСИКОЛОГІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ І ПЕРЕНОСИМОСТІ N-ХЛОРТАУРИНУ У ЗДОРОВИХ ВОЛОНТЕРІВ ТА АНАЛІЗ ЙОГО ЗАСТОСУВАННЯ ДЛЯ ДЕТОКСИКАЦІЙНОЇ ТЕРАПІЇ ЗА УМОВ ГОСТРОГО ПЕРИТОНІТУ

Основним механізмом детоксикації в людському організмі є мікросомальне окислення в гепатоцитах, найбільш близькою моделлю якого вважається непряме електрохімічне окислення крові. Це один з найпоширеніших методів фізико-хімічної гемокорекції, суть якого – «імітація» розчином гіпохлориту натрію роботи мікросомально-монооксигеназної системи окислення токсичних метаболітів цитохромом P₄₅₀ печінки, що обумовлює трансформацію гідрофобних токсичних сполук в гідрофільні, прискорення їх виведення і розвиток детоксикуючої дії [14-16].

У кров'яному руслі розчин гіпохлориту натрію здатний взаємодіяти з білками, ліпідами, вуглеводами та іншими органічними речовинами, вступаючи в реакцію гідроксилювання. Активність розчину щодо органічних речовин знаходить підтвердження в зміні властивостей цитоплазматичних мембран клітин, плазмових білків, зниженні вмісту недоокислених токсичних продуктів [113, 103].

При введенні в судинне русло хворих на перитоніт терапевтичних концентрацій гіпохлориту натрію останній викликає виражений детоксикаційний ефект, сприяє гіпокоагуляції і поліпшенню реологічних властивостей крові, а також перерозподілу внутрішньоклітинних і плазмових концентрацій електролітів, що ефективно коригує метаболічні порушення, виявляє бактерицидну активність, знижує резистентність мікроорганізмів до антибіотиків, індукує опосередковану імунокорекцію [14, 103, 141]. Результати досліджень демонструють, що вже через 1 годину після інфузії 0,06% розчину NaClO спостерігається нормалізація показників кислотно-основної рівноваги, на 17-18%

знижується концентрація глюкози (що вимагає негайної корекції), на 70-90% подовжується час згортання крові. Пік зниження показників, що відображають ступінь інтоксикації, реєструється через 4-6 годин після введення детоксиканта [142]. У хворих з поширеним перитонітом і ендотоксикозо-імунокорегуючий ефект, що спостерігається при цьому на 3-5 добу, найімовірніше, опосередковується впливом комплексної дезинтоксикаційної терапії і детоксикуючого ефекту NaClO.

Зважаючи на вищевикладене, метою даного етапу наших досліджень була оцінка переносимості нового детоксикуючого розчину – фіксованої комбінації гіпохлориту натрію з таурином у здорових добровольців, а також встановлення ефективності лікування гострого перитоніту з визначенням відповідного режиму дозування досліджуваного препарату з урахуванням попередньо отриманих в експерименті даних щодо наявності детоксикуючих, антимікробних і ранозагоювальних властивостей тест-зразка.

4.1. Аналіз та оцінка результатів первинної перевірки дії розчину фіксованої комбінації гіпохлориту натрію з таурином у здорових волонтерів

Проведення фази I клінічних випробувань фіксованої комбінації гіпохлориту натрію з таурином здійснювалося в університетській клініці Івано-Франківського національного медичного університету (ІФНМУ). Лікарський засіб призначався невеликій групі здорових добровольців (18 осіб у віці 19 – 35 років) згідно всім вимогам нормативних законодавчих документів з метою встановлення наявності або ж відсутності токсичного впливу препарату на організм за умов того чи іншого дозового режиму внутрішньовенного застосування.

I група добровольців у складі 6 осіб (4 чоловіків і 2 жінок) отримували розчин фіксованої комбінації гіпохлориту натрію з таурином одноразово по 200 мл протягом 3 діб. Добова доза лікарського засобу в перерахунку на NaClO становила 60 мг гіпохлориту натрію.

6-ти представникам II групи (3 чоловіків і 3 жінок) тест-зразок вводили двократно кожні 12 годин по 200 мл протягом 3 діб в добовій дозі, яка в перерахунку на гіпохлорит натрію складала 120 мг NaClO.

В III групі волонтерів (4 чоловіків і 2 жінок) розчин зазначеного детоксиканта використовували 3 доби по 400 мл двічі на день кожні 12 годин. Добова доза лікарського засобу в перерахунку на NaClO становила 240 мг гіпохлориту натрію.

Аналізом однорідності груп за віком, масою та індексом маси тіла з використанням критерію Шапіро-Уїлка показано відсутність статистично значимих відмінностей зазначених параметрів в 1-й, 2-й та 3-й групах волонтерів. Зокрема, зважуванням добровольців в названих групах та визначення індексу маси їх тіла продемонстровано, що абсолютні значення згаданих показників варіювали в межах від 61 кг до 80 кг при індексі Кетле $72,8 \pm 7,11$, від 58 кг до 77 кг (індекс $69,5 \pm 7,0$) та від 60 кг до 83 кг при індексі Кетле $74,5 \pm 7,9$ відповідно.

Результатами визначення та оцінки частоти серцевих скорочень та показників систолічного і діастолічного артеріального тиску показано, що зазначені параметри, а також температура тіла у представників 1-ї, 2-ї та 3-ї груп знаходилися на рівні нормативних значень фізіологічної норми. Пальпаторне і перкуторне обстеження органів черевної порожнини та ЕКГ-моніторинг в стані спокої не виявили патологічних відхилень у всіх випадках спостереження.

В табл. 4.1, 4.2 і 4.3 наведені результати біохімічного аналізу крові, який проводився відповідно Протоколу проведення фази I клінічних випробувань на етапах скринінгу (до введення) та контролю (після курсу введення) розчину фіксованої комбінації гіпохлориту натрію з таурином у волонтерів всіх груп.

Згідно отриманим нами результатам, застосування розчину фіксованої комбінації гіпохлориту натрію з таурином не викликало статистично значимих рівня трансаміназ, креатиніну та білірубіну сироватки крові, що свідчить про відсутність токсичного впливу досліджуваного лікарського засобу на функцію печінки та його добру переносимість

Таблиця 4.1

Результати біохімічного аналізу крові в групі I

Параметр	Період спостережень	N	Середня	Медіана	Стандартне відхилення	Мін	Макс
АЛАТ, ммоль/г · л	до введення	6	0,29	0,31	0,060	0,23	0,36
	після введення	6	0,30	0,30	0,065	0,25	0,38
АсАТ, ммоль/г · л	до введення	6	0,30	0,32	0,050	0,24	0,37
	після введення	6	0,31	0,30	0,054	0,20	0,38
Креатинін ммоль/л	до введення	6	0,061	0,060	0,003	0,057	0,066
	після введення	6	0,065	0,064	0,004	0,058	0,070
Білірубін мкмоль/л	до введення	6	12,87	12,7	1,705	10,6	15,5
	після введення	6	13,06	13,0	1,731	10,8	16,2

До того ж, курсове внутрішньовенне призначення зазначеного детоксиканта у представників 1-ї, 2-ї та 3-ї груп не викликав патологічних змін показників загального аналізу сечі. Так, її відносна густина (при рН < 7) у всіх добровольців варіювала в межах від 1014 до 1019 мг/л, від 1012 до 1018 мг/л та від 1014 до 1022 мг/л відповідно. Крім того, у всіх випадках спостережень у зразках сечі 18 здорових волонтерів не виявлялося глюкози, кетонових тіл, білка, білірубину, гемоглобіну і патогенної чи умовно-патогенної мікрофлори.

Слід зауважити, що за умов 3-хдобового застосування розчину досліджуваного тест-зразка у всіх дозових режимах не реєструвалося будь-яких патологічних змін показників коагулограми. Зокрема, у представників 1-ї, 2-ї та 3-ї груп абсолютні значення протромбінового індексу коливалися в межах від 80 до 110%, вмісту фібриногену – від 1,94 до 3,08 г/л, тромбінового часу – від 12 до 15 секунд, активованого часткового тромбoplastинового часу – від 27 до 32 секунд на фоні чисельності тромбоцитів від 210×10^9 /л до 330×10^9 /л.

Як свідчать результати проведених досліджень, курсове внутрішньовенне призначення зазначеного детоксиканта у застосовуваних режимах введення не викликало розвитку побічних реакцій чи небажаних явищ лікарського засобу.

Таблиця 4.2

Результати біохімічного аналізу крові в групі II

Параметр	Період спостережень	N	Середня	Медіана	Стандартне відхилення	Мін	Макс
АЛАТ, ммоль/г · л	до введення	6	0,28	0,25	0,055	0,22	0,36
	після введення	6	0,27	0,27	0,060	0,23	0,35
АсАТ, ммоль/г · л	до введення	6	0,29	0,30	0,062	0,21	0,39
	після введення	6	0,30	0,30	0,058	0,24	0,40
Креатинін ммоль/л	до введення	6	0,063	0,061	0,005	0,059	0,068
	після введення	6	0,067	0,064	0,005	0,061	0,074
Білірубін мкмоль/л	до введення	6	13,29	13,7	1,811	10,1	15,7
	після введення	6	13,85	13,8	1,734	16,73	13,8

Таблиця 4.3

Результати біохімічного аналізу крові в групі III

Параметр	Період спостережень	N	Середня	Медіана	Стандартне відхилення	Мін	Макс
АЛАТ, ммоль/г · л	до введення	6	0,32	0,33	0,063	0,22	0,39
	після введення	6	0,31	0,32	0,059	0,23	0,38
АсАТ, ммоль/г · л	до введення	6	0,31	0,33	0,068	0,22	0,40
	після введення	6	0,32	0,32	0,064	0,23	0,41
Креатинін ммоль/л	до введення	6	0,067	0,065	0,005	0,061	0,073
	після введення	6	0,063	0,064	0,005	0,057	0,071
Білірубін мкмоль/л	до введення	6	13,81	13,6	1,944	11,2	16,8
	після введення	6	14,15	13,9	2,125	11,8	17,1

Так, у всіх випадках спостережень не реєструвалося розвитку локальної чи системної реакції на введення розчину фіксованої комбінації гіпохлориту натрію з таурином, підвищення температури, патологічних відхилень показників гемодинаміки від нормативних значень та негативних змін параметрів електрокардіографічного моніторингу. Загальний стан добровольців 1-ї, 2-ї та 3-ї груп, залучених до фази I клінічних випробувань, протягом всього дослідження залишався задовільним.

Враховуючи відсутність розвитку побічних реакцій чи небажаних явищ і патологічних змін показників клініко-лабораторного обстеження, переносимість внутрішньовенного курсового введення розчину досліджуваного детоксиканта за критеріями нижченаведеної шкали вважалася доброю (табл. 4.4):

а) препарат переноситься **добре** – в процесі об'єктивного обстеження не реєструється статистично значимих патологічних змін клініко-лабораторних показників; добровольці не пред'являють суб'єктивних скарг;

б) препарат переноситься **задовільно** – в процесі об'єктивного обстеження спостерігаються несуттєві зміни тимчасового характеру, які не потребують коректив алгоритму терапії і виконання допоміжних медичних процедур, або ж в результатах лабораторних аналізів виявляються незначні відхилення від нормативних значень та/або реєструються малозначимі побічні реакції, що не вимагають відміни препарату).

в) препарат переноситься **незадовільно** – в процесі об'єктивного моніторингу реєструються патологічні зміни, які потребують відміни засобу і виконання допоміжних медичних процедур, або ж в результатах лабораторних аналізів виявляються значні несприятливі зміни, які обумовлюють необхідність додаткового обстеження та інтерпретації його результатів та/або спостерігається розвиток побічних реакцій з негативним впливом на загальний стан досліджуваного).

Таблиця 4.4

Оцінка переносимості розчину фіксованої комбінації гіпохлориту натрію з таурином у здорових волонтерів

Переносимість	Група I (n=6)	Група II (n=6)	Група III (n=6)
Добра	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)
Задовільна	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Незадовільна	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Таким чином, розчин фіксованої комбінації гіпохлориту натрію з таурином добре переноситься за умови внутрішньовенного курсового введення здоровим

волонтерам. Зазначений детоксикант не викликає розвитку побічних реакцій чи небажаних явищ, патологічних відхилень показників клініко-лабораторного обстеження і параметрів гемодинаміки від нормативних значень, а також негативних змін електрокардіографічного моніторингу, чим опосередковується можливість проведення фази II його клінічних випробувань.

4.2. Дослідження та оцінка клінічної ефективності і переносимості розчину фіксованої комбінації гіпохлориту натрію з таурином у пацієнтів з гострим перитонітом

Незважаючи на незаперечну роль мікробної агресії при перитоніті, ендотоксикоз не може бути поставлений в залежність від одного тільки цього фактора. Наявне підвищення активності продуктів порушеного метаболізму і альтерації тканин також не дає підстави виділити їх як домінуючий первинний токсичний продукт при перитоніті. Багато біологічно активних речовин, які виконують важливі завдання по мобілізації компенсаторних механізмів, за умов порушення гомеостазу набувають патологічних властивостей, стаючи по суті носіями ендотоксикозу. До них відносяться продукти гіперпротеолізу і вільнорадикальних процесів перекисного окислення ліпідів, яким в останні роки приділяється особлива роль у розвитку синдрому ендогенної інтоксикації.

Найбільш патогенетично обґрунтованими в такій ситуації видаються методи впливу, спрямовані на виведення токсинів з організму, які повинні застосовуватися на тлі комплексу традиційної терапії, спрямованої на корекцію всіх видів виявлених порушень.

Як свідчать результати первинної перевірки дії розчину фіксованої комбінації гіпохлориту натрію з таурином (розділ 4.1), названий детоксикант добре переноситься, не викликає розвитку побічних реакцій чи небажаних явищ, патологічних відхилень показників клініко-лабораторного обстеження і параметрів гемодинаміки від нормативних значень, а також негативних змін електрокардіографічного моніторингу. З урахуванням зазначеного, метою даного

етапу наших досліджень була оцінка клінічної ефективності та переносимості розчину фіксованої комбінації гіпохлориту натрію з таурином на фоні класичних схем антибактеріального лікування у хворих з гострим перитонітом у порівнянні з групою пацієнтів, які отримували виключно базисну терапію захворювання згідно Стандартам організації та професійно орієнтованим алгоритмам надання медичної допомоги при невідкладних хірургічних захворюваннях в умовах стаціонару [39].

4.2.1. Характеристика груп фази II клінічних випробувань на етапі скринінгу

Рандомізоване порівняльне відкрите паралельне дослідження клінічної ефективності та переносимості розчину нового детоксиканта проведено у 104 пацієнтів з гострим перитонітом, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в клініці кафедри хірургії №1 ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» на базі хірургічного відділення міської клінічної лікарні № 1 м. Івано-Франківська. Критеріями залучення пацієнтів до фази II клінічних випробувань були:

- а) вік 18 – 65 років для осіб як чоловічої, так і жіночої статі;
- б) підтверджений діагноз «гострий перитоніт»;
- в) тяжкість перитоніту за шкалою MPI (Мангеймський індекс перитоніту) менше 25 балів (I-II ступінь);
- г) негативний результат тесту на вагітність у жінок репродуктивного віку;
- д) інформована письмова згода пацієнта на участь у фазі II клінічного випробування.

Діагноз гострого перитоніту встановлювали на підставі:

- клінічної картини (скарги на біль в животі як у стані спокою, так і при пальпації, позитивні перитонеальні симптоми);
- даних лабораторного дослідження (лейкоцитоз з можливим зміщенням лейкоформули вліво);

- результатів інтраопераційної ревізії органів черевної порожнини (гіперемія вісцеральної та/або парієтальної очеревини, виявлення фібрину і/або наявність патологічного випоту в черевну порожнину).

Пацієнт за власним бажанням міг в будь-який момент припинити свою участь в дослідженні без збитку для подальшого лікування. Лікар також мав змогу на свій розсуд виключити випробуваного з клінічного дослідження, причинами для припинення якого були індивідуальна непереносимість досліджуваного препарату; виникнення у пацієнта в ході дослідження важких і/або раптових побічних реакцій; погіршення загального стану в період дослідження; недотримання пацієнтом режиму лікування; недотримання пацієнтом процедур, передбачених протоколом; необхідність призначення пацієнту препаратів, неприпустимих до застосування в рамках даного дослідження.

Пацієнти, які передчасно вибули з дослідження, включалися в аналіз переносимості тест-зразка. Заміна вибулого пацієнта іншим не проводилася.

Розподіл пацієнтів в основну і контрольну групи (по 52 в кожній) проводився з використанням рандомізаційної схеми, сформованої на основі таблиці випадкових чисел, генерованої програмою MS Excel.

Результати розподілу досліджуваних в зазначені групи за віковими та гендерними показниками наведені в табл. 4.5 і 4.6

Таблиця 4.5

Розподіл пацієнтів II фази клінічних випробувань за віком

Вік	Основна група		Контрольна група	
	Абсолютне значення	%	Абсолютне значення	%
18-30	5	9,6	4	7,7
31-40	9	17,3	10	19,2
41-50	13	25,0	15	28,8
51-65	25	48,1	23	44,2
Всього	52	100,0	52	100,0

Таблиця 4.6

Розподіл пацієнтів II фази клінічних випробувань за статтю

Стать	Основна група		Контрольна група		Всього	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Чоловіки	31	59,6	33	63,5	64	61,5
Жінки	21	40,4	19	36,5	40	38,5
Всього	52	100,0	52	100,0	104	100,0

Оцінку однорідності груп за віковими параметрами проведено після перевірки нормальності розподілу зазначених даних кожної групи з використанням критерію Шапіро-Уїлка, з урахуванням результатів якої для порівняння значень показників віку застосований критерій Стюдента при рівні значимості 0,05 (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

Порівняння значень показників віку з використанням критерію Стюдента для незалежних вибірок

Показник	<i>t</i> -статистика	Число ступенів свободи	<i>p</i> -значення (двостор.)	Різниця середніх	Результат порівняння
Вік	1,181	100	0,239	2,59	Групи однорідні

Грунтуючись на результатах порівняння груп за віком (табл. 4.7), можна стверджувати, що за цим показником основна і контрольна групи були сформовані статистично однорідними.

Для аналізу однорідності груп за статтю використаний критерій χ^2 -квадрат Пірсона з урахуванням поправки на безперервність. Як свідчать отримані із застосуванням названого критерію результати ($\chi^2 = 0,140$), порівнювані групи за гендерною ознакою статистично значимо не відрізнялися ($p = 0,7087$).

До фази II клінічного дослідження були залучені пацієнти як ургентно доставлені в клініку з явищами гострого живота, так і з перитонітом, який розвинувся згодом після попередньо виконаного в плановому порядку

оперативного втручання. Розподіл досліджуваних за характером основної причини перитоніту методами описової статистики представлені в табл. 4.8.

Таблиця 4.8

**Розподіл пацієнтів II фази клінічних випробувань за характером
основного захворювання**

Захворювання	Основна група		Контрольна група		Всього	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
<i>Деструктивний апендицит</i>	24	46,2	25	48,1	49	47,1
<i>Деструктивний холецистит</i>	9	17,3	10	19,2	19	18,3
<i>Перфорація шлунка і дванадцятипалої кишки</i>	6	11,5	7	13,5	13	12,5
<i>Перфорація тонкої кишки</i>	2	3,8	-	-	2	1,9
<i>Післяопераційний перитоніт</i>	5	9,6	4	7,7	9	8,7
<i>Проникаючі рани живота</i>	2	3,8	3	5,8	5	4,8
<i>Гнійно-запальні захворювання матки і придатків</i>	1	1,9	2	3,8	3	2,9
<i>Гнійно-запальні ускладнення панкреонекрозу</i>	2	3,8	1	1,9	3	2,9
<i>Перфорація товстої кишки</i>	1	1,0	-	-	1	1,0
<i>Всього</i>	52	100,0	52	100,0	104	100,0

Нами показано, що тривалість симптомів перитоніту до надходження пацієнта в клініку становила від 3 до 35 годин. Також продемонстровано, що післяопераційний перитоніт (основні причини – неспроможність анастомозів, недостатня санація черевної порожнини, поганий гемостаз, інтраопераційна травма тканин) розвивався в строки від 24 до 72 годин після проведення хірургічного втручання. Розподіл хворих за термінами надходження в стаціонар від моменту появи симптомів захворювання представлено в табл. 4.9, а за стадіями перитоніту – табл. 4.10.

Для оцінки однорідності груп за стадіями перитоніту використаний критерій χ -квадрат Пірсона з урахуванням поправки на безперервність. Як свідчать отримані із застосуванням названого критерію результати ($\chi^2 = 0,035$),

порівнювані групи за стадіями перитоніту статистично значимо не відрізнялися ($p = 0,8522$).

Таблиця 4.9

Розподіл пацієнтів II фази клінічних випробувань за термінами надходження в стаціонар від моменту появи симптомів захворювання

<i>Термін надходження в стаціонар від початку захворювання</i>	<i>Основна група</i>		<i>Контрольна група</i>	
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
<i>До 6 годин</i>	7	14,9	7	14,6
<i>Від 6 до 12 годин</i>	22	46,8	24	50,0
<i>Від 12 до 24 годин</i>	15	31,9	13	27,1
<i>Більше 24 годин</i>	3	6,4	4	8,3

Таблиця 4.10

Розподіл пацієнтів II фази клінічних випробувань за стадіями перитоніту

<i>Стадія перитоніту</i>	<i>Основна група</i>		<i>Контрольна група</i>	
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
<i>Реактивна</i>	33	63,5	30	57,7
<i>Токсична</i>	19	36,5	22	42,3
<i>Термінальна</i>	-	-	-	-

На етапі скринінгу оцінювалися Мангеймський індекс перитоніту (MPI), а також критерії шкали APACHE II [W.A. Knaus, 1985; M.M. Linder, 1987; A.C. Єрмолов, 1996; В.Д. Федоров, 2000], результати оцінки яких методами описової статистики представлені в табл. 4.11.

Для оцінки однорідності основної та контрольної груп за даними оцінки шкал MPI і APACHE II була виконана перевірка гіпотези про нормальність розподілу відповідних даних в кожній групі за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Оскільки показники для даних оцінки шкал MPI і APACHE II не були розподілені нормально, то порівняння груп за названим параметром виконувалося за допомогою критерію Манна - Уїтні (табл. 4.12).

Таблиця 4.11

**Аналіз початкової однорідності груп за даними оцінки шкал
MPI і APACHE II**

Показник	Група	N	Середнє арифмет.	Медіана	Стандартне відхилення	Мін	Макс
MPI, бали	Основна	52	19,31	20	3,519	12	24
	Контрольна	52	18,67	20	3,798	11	23
APACHE II, бали	Основна	52	12,21	11	2,251	5	15
	Контрольна	52	12,04	10,5	2,165	6	14

Таблиця 4.12

**Порівняння груп з використанням критерію Манна - Уїтні
за початковими даними оцінки шкал MPI і APACHE II**

Показник	U Манна-Уїтні	Wilcoxon W	Z-статистика	p-значення (двостороннє)	Однорідність груп*
MPI	1590,000	3360,000	-0,818	0,413	Однорідні
APACHE II	1625,500	3395,500	-0,640	0,522	Однорідні

Примітка: * - при рівні значимості 0,05

Грунтуючись на результатах статистичного аналізу (табл. 4.12), можна стверджувати, що за початковими даними оцінки шкал MPI і APACHE II основна і контрольна групи статистично значимо не відрізнялися.

На етапі скринінгу нами проведено оцінку виразності клінічних ознак перитоніту: симптомів подразнення очеревини, ознак парезу кишечника, кількості¹ та характеру² виділень. Ступінь виразності для цих ознак оцінювалася за шкалою: 0 - відсутність ознаки; 1 - незначна ступінь виразності; 2 - помірна ступінь виразності; 3 - значна ступінь виразності (¹ – оцінка ознаки враховувалася за шкалою: 0 - немає виділень; 1 - до 100 мл; 2 - від 100 до 1000 мл; 3 - понад 1000 мл; ² – оцінка ознаки враховувалася за шкалою: 0 - немає виділень; 1 - серозне; 2 - серозно-гнійне; 3 - гнійне).

Результати аналізу груп за цими показниками на етапі скринінгу методами описової статистики наведені в табл. 4.13.

Таблиця 4.13

Аналіз результатів оцінки виразності клінічних ознак перитоніту

Показник	Група	Статистичні показники					
		N	Середнє арифмет.	Медіана	Стандартне відхилення	Мін	Макс
Симптоми подразнення очеревини	Основна	52	2,68	3	0,466	2	3
	Контрольна	52	2,77	3	0,431	2	3
Ознаки порезу кишечника	Основна	52	2,42	3	0,792	1	3
	Контрольна	52	2,26	3	0,828	1	3
Кількість виділень з черевної порожнини	Основна	52	2,11	2	0,727	1	3
	Контрольна	52	2,20	2	0,694	1	3
Характер виділень з черевної порожнини	Основна	52	1,86	2	0,782	1	3
	Контрольна	52	1,69	2	0,730	1	3

Оскільки за результатами перевірки критерієм Шапіро - Уїлкі дані в групах не були розподілені нормально, для аналізу відмінностей між групами за виразністю клінічних ознак перитоніту був використаний критерій Манна - Уїтні при рівні значимості 0,05, результати застосування якого представлені в табл. 4.14.

Таблиця 4.14

Порівняння груп з використанням критерію Манна - Уїтні за виразністю клінічних ознак перитоніту на етапі скринінгу

Показник	U Манна-Уїтні	Wilcoxon W	Z-статистика	p-значення (двостороннє)	Однорідність груп*
Симптоми подразнення очеревини	1566,000	3277,000	-0,827	0,408	Однорідні
Ознаки порезу кишечника	1538,000	3308,000	-1,211	0,226	Однорідні
Кількість виділень з черевної порожнини	1566,000	3277,000	-0,762	0,446	Однорідні
Характер виділень з черевної порожнини	1577,500	3288,500	-0,627	0,531	Однорідні

Примітка: * - при рівні значимості 0,05

Згідно результатам статистичного аналізу (табл. 4.14), основна і контрольна групи за виразністю клінічних ознак перитоніту статистично значимо не відрізнялися.

Оцінку ступеня ендогенної інтоксикації проводили у відповідності наведеній в розділі II методиці шляхом визначення молекул середньої маси (МСМ) при спектрометрії в різних режимах – $X = 254$ нм та $X = 280$ нм. Результати визначення рівня МСМ на етапі скринінгу наведені в табл. 4.15.

Таблиця 4.15

Аналіз вихідної однорідності груп пацієнтів II фази клінічних випробувань за даними оцінки рівня середньомолекулярних пептидів

Показник	Група	N	Середнє арифмет.	Медіана	Стандартне відхилення	Мін	Макс
МСМ при $X = 254$ нм	Основна	52	0,635	0,629	0,019	0,600	0,670
	Контрольна	52	0,651	0,633	0,022	0,610	0,680
МСМ при $X = 280$ нм	Основна	52	0,879	0,867	0,019	0,840	0,910
	Контрольна	52	0,890	0,892	0,026	0,830	0,920

Так як за результатами перевірки критерієм Шапіро - Уїлкі дані в групах не були розподілені нормально, для аналізу відмінностей між групами за даними оцінки вмісту МСМ був використаний критерій Манна - Уїтні при рівні значимості 0,05, результати застосування якого наведені в табл. 4.16.

Таблиця 4.16

Порівняння груп з використанням критерію Манна - Уїтні за даними оцінки рівня середньомолекулярних пептидів

Показник	U Манна-Уїтні	Wilcoxon W	Z-статистика	p-значення (двостороннє)	Однорідність груп*
МСМ при $X = 254$ нм	2264,000	4965,000	-1,585	0,113	Так
МСМ при $X = 280$ нм	1962,000	4663,000	-1,432	0,225	Так

Примітка: * - при рівні значимості 0,05

Встановлено, що пацієнти обох груп за вихідними даними оцінки рівня МСМ статистично значимих відмінностей не мали.

Відповідно Протоколу фази II клінічних випробувань, до початку лікування в обох групах пацієнтів був проведений лабораторний аналіз крові і сечі. Результати лабораторного обстеження на етапі скринінгу методами описової статистики наведені в табл. 4.17 (для загального аналізу крові), табл. 4.18 (для показників коагулограми), в табл. 4.19 (для біохімічного аналізу крові) та в табл. 4.20 (для аналізу сечі).

Таблиця 4.17

Аналіз однорідності груп пацієнтів II фази клінічних випробувань за даними оцінки загального аналізу крові на етапі скринінгу

Показник	Група	Статистичні показники					
		N	Середнє арифмет.	Медіана	Стандартне відхилення	Мін	Макс
Еритроцити, $\times 10^{12}$ /л	Основна	52	4,36	4,4	0,477	4,05	4,7
	Контрольна	52	4,33	4,4	0,495	4,10	4,8
Гемоглобін, г/л	Основна	52	132,7	132,0	9,167	118	151
	Контрольна	52	131,1	130,0	8,895	115	146
Лейкоцити, $\times 10^9$ /л	Основна	52	15,4	15,8	2,115	12,9	22,4
	Контрольна	52	15,1	15,2	2,258	13,7	21,9
Нейтрофіли сегментоядерні, %	Основна	52	48,8	47,5	7,963	35	61
	Контрольна	52	52,4	53,5	12,681	24	69
Нейтрофіли паличкоядерні, %	Основна	52	3,2	2,5	2,202	1	7
	Контрольна	52	3,2	3	1,474	1	6
Базофіли, %	Основна	52	0,2	0,25	0,516	0	1
	Контрольна	52	0,4	0,40	0,422	0	1
Еозинофіли, %	Основна	52	2,3	2,0	1,702	0	5
	Контрольна	52	3,8	2,5	2,086	1	10
Моноцити, %	Основна	52	6,7	6,0	2,713	3	12
	Контрольна	52	6,1	6,0	1,591	3	8
Лімфоцити, %	Основна	52	38,8	38,0	8,524	25	51
	Контрольна	52	35,2	34,5	10,256	19	55
Тромбоцити, $\times 10^9$ /л	Основна	52	258,0	256,0	25,925	209	319
	Контрольна	52	265,5	268,0	24,115	218	324
ШОЕ, мм/ч	Основна	52	19,4	19,0	3,468	12,0	27,0
	Контрольна	52	20,6	20,0	3,569	13,0	29,0

Таблиця 4.18

Аналіз однорідності груп пацієнтів II фази клінічних випробувань за даними оцінки коагулограми на етапі скринінгу

Показник	Група	N	Середнє арифмет.	Медіана	Станд. відхилення	Мін	Макс
Час згортання, сек	Основна	52	226,29	228	12,743	201	239
	Контрольна	52	217,52	214	13,632	198	232
Протромбін. індекс, %	Основна	52	89,11	90,00	4,446	81,3	105,7
	Контрольна	52	88,58	88,4	4,237	81,2	106,0
Фібриноген, г/л	Основна	52	1,75	1,78	0,432	1,24	2,96
	Контрольна	52	1,78	1,80	0,473	1,21	3,15
АЧТЧ, сек	Основна	52	33,51	34	6,854	28	41
	Контрольна	52	32,64	32	6,450	27	39

Таблиця 4.19

Аналіз однорідності груп пацієнтів II фази клінічних випробувань за даними оцінки біохімічного аналізу крові на етапі скринінгу

Показник	Група	Статистичні показники					
		N	Середнє арифмет.	Медіана	Стандартне відхилення	Мін	Макс
Загальний білок, г/л	Основна	52	72,25	72	5,442	63	83
	Контрольна	52	70,74	70	5,631	60	79
АсАТ, нмоль/(с.л.)	Основна	52	0,78	0,80	0,651	0,48	1,19
	Контрольна	52	0,75	0,76	0,587	0,42	1,02
АлАТ, нмоль/(с.л.)	Основна	52	0,82	0,83	0,775	0,49	1,57
	Контрольна	52	0,85	0,86	0,741	0,31	1,93
Креатинін, ммоль/л	Основна	52	0,117	0,118	0,651	0,081	0,145
	Контрольна	52	0,122	0,120	0,679	0,097	0,153
Сечовина, ммоль/л	Основна	52	6,24	6	3,429	3,2	8,3
	Контрольна	52	6,43	6	3,931	2,9	9,6
Амілаза, ОД/л	Основна	52	91,8	92	41,117	37	179
	Контрольна	52	93,2	95	50,716	33	193
K ⁺ ммоль/л	Основна	52	4,2	4,2	0,421	3,8	4,9
	Контрольна	52	4,3	4,4	0,457	3,7	4,8
Na ⁺ ммоль/л	Основна	52	143,3	144,0	7,554	133,0	153,0
	Контрольна	52	141,7	142,0	7,458	135,0	150,0
Білірубін, мкмоль/л	Основна	52	22,9	23,2	4,792	16,7	33,1
	Контрольна	52	22,5	22,1	5,103	14,0	34,7
С-реактивний білок, мг/л	Основна	52	148,7	150,0	16,890	112	241
	Контрольна	52	155,6	154,0	17,156	105	260
Глюкоза, ммоль/л	Основна	52	5,41	5,44	1,318	4,10	8,85
	Контрольна	52	5,52	5,56	1,425	4,22	10,13

Таблиця 4.20

Аналіз однорідності груп пацієнтів II фази клінічних випробувань за даними оцінки загального аналізу сечі на етапі скринінгу

Показник	Група	Статистичні показники					
		N	Середнє арифмет.	Медіана	Стандартне відхилення	Мін	Макс
Відносна густина	Основна	52	1024,39	1025	2,456	1023	1032
	Контрольна	52	1025,70	1026	2,673	1022	1032
Білок	Основна	52	мікроальбумінурія – 7 пацієнтів				
	Контрольна	52	мікроальбумінурія – 6 пацієнтів				
Глюкоза	Основна	52	в межах 0,5-1,5% – 3 пацієнти				
	Контрольна	52	в межах 0,5-2% – 4 пацієнти				
Лейкоцити	Основна	52	помірний лейкоцитоз - 8 пацієнтів				
	Контрольна	52	помірний лейкоцитоз - 6 пацієнтів				
Еритроцити	Основна	52	Не виявлені				
	Контрольна	52	Не виявлені				
Циліндри	Основна	52	Не виявлені				
	Контрольна	52	Не виявлені				

Встановлено, що пацієнти основної і контрольної груп за вихідними даними оцінки показників загального та біохімічного аналізу крові, аналізу сечі та коагулограми статистично значимих відмінностей не мали.

При цьому слід зазначити, що в обох групах випробовуваних спостерігався виражений лейкоцитоз і підвищена ШОЕ, а також реєструвалося значне збільшення рівня С-реактивного білка, трансаміназ, креатиніну, сечовини, альфа-амілази в порівнянні з нормативними значеннями. Виявлена в ряді випадків гіперглікемія була обумовлена наявністю у хворих супутнього цукрового діабету II типу.

Таким чином, в клінічне дослідження були включені дві групи пацієнтів (по 52 особи) з гострим перитонітом, які відповідали критеріям відбору відповідно Протоколу фази II клінічних випробувань та були порівняними за основними досліджуваними показниками.

4.2.2. Аналіз ефективності внутрішньовенного застосування розчину фіксованої комбінації гіпохлориту натрію з таурином за умов гострого перитоніту

Всі оперативні втручання з приводу поширеного перитоніту, незалежно від імовірного джерела, виконували з серединного доступу під ендотрахеальною анестезією. Після ліквідації джерела перитоніту і евакуації ексудату у пацієнтів обох груп проводили перитонеальний лаваж підігрітим до 37,0 °С 0,9% розчином NaCl. Санацію закінчували дренажуванням черевної порожнини перфорованими двопросвітними силіконовими або поліхлорвініловими трубками з діаметром просвіту 0,8-1,0 см. До обов'язкових заходів санації включали також введення в корінь брижі тонкої кишки 60-120 мл 0,25% розчину новокаїну.

Із залучених в дослідження 104 осіб всі процедури в рамках Протоколу фази II клінічних випробувань пройшли 52 випробовуваних основної групи і 50 пацієнтів контрольної групи. З дослідження вибули 2 пацієнта групи контролю (один пацієнт був переведений до ВРІТ з явищами наростаючої поліорганної недостатності, а у іншого – проведена релапаротомія в зв'язку з наявністю гнійного ускладнення).

В решті випадків післяопераційний процес характеризувався стабільним перебігом. В якості засобів базисної терапії всім випробовуваним парентерально призначалися антибактеріальні препарати з урахуванням чутливості мікрофлори, анальгетики, антикоагулянти, при необхідності – прокінетики, а дезінтоксикаційної терапії – кристалоїди, реамберин 400 мл внутрішньовенно 1 раз на добу, ГЕК 400 мл в вену 1 раз на добу, лотрен 200 мл 1 раз на добу. Крім цього, пацієнти, включені в основну групу, отримували розчин досліджуваної фіксованої комбінації гіпохлориту натрію з таурином у концентрації 600 мг/л (в перерахунку на NaClO). Препарат вводили внутрішньовенно, крапельно, повільно зі швидкістю 20-40 кап/хв (близько 3-3,5 мл/хв) по 400 мл двічі на добу (кожні 12 годин) протягом 3 діб.

Згідно вимогам Протоколу фази II клінічних випробувань, після одноденного відбіркового періоду (скринінгу, $T_{\text{скр}}$) проводився курс лікування протягом трьох діб, який завершався контрольним періодом. Першого, другого та третього дня курсу лікування ($T_{\text{лік1}}$, $T_{\text{лік2}}$ і $T_{\text{лік3}}$ відповідно) всі випробовувані отримували призначену терапію і проходили обстеження. В контрольний період ($T_{\text{контр}}$ – перший день після закінчення курсу лікування) пацієнти мали можливість повідомити дослідника про розвиток побічних реакцій. Паралельно проводився повторний огляд випробовуваних і лабораторне обстеження.

В процесі кожного подальшого післяскринінгового дослідження ($T_{\text{лік1}}$, $T_{\text{лік2}}$, $T_{\text{лік3}}$, $T_{\text{контр}}$) як в основній, так і контрольній групах проводили оцінку ефективності терапії, насамперед, за динамікою змін рівня МСМ, а також вмісту сечовини, креатиніну, трансаміназ, загального білірубіну та амілази сироватки крові.

Таблиця 4.21

Аналіз показників ендогенної інтоксикації у пацієнтів основної групи за динамікою дослідження рівня молекул середньої маси

Показник	Етап	n	Середнє	Медіана	Стандартне відхилення	Мін	Макс
МСМ при $X = 254$ нм	$T_{\text{скр}}$	52	0,635	0,629	0,019	0,600	0,670
	$T_{\text{контр}}$	52	0,354	0,370	0,025	0,290	0,430
МСМ при $X = 280$ нм	$T_{\text{скр}}$	52	0,879	0,890	0,019	0,840	0,910
	$T_{\text{контр}}$	52	0,474	0,485	0,030	0,430	0,550

Отримані дані порівнювалися з відповідними показниками відбіркового періоду ($T_{\text{скр}}$). Результати оцінки рівня середньомолекулярних пептидів в динаміці методами описової статистики наведені в табл. 4.21 – 4.22.

Таблиця 4.22

Аналіз показників ендогенної інтоксикації у пацієнтів контрольної групи за динамікою дослідження рівня молекул середньої маси

Показник	Етап	n	Середнє	Медіана	Стандартне відхилення	Мін	Макс
МСМ при X = 254 нм	T _{скр}	52	0,651	0,633	0,022	0,610	0,680
	T _{контр}	50	0,468	0,470	0,029	0,380	0,510
МСМ при X = 280 нм	T _{скр}	52	0,890	0,892	0,026	0,830	0,920
	T _{контр}	50	0,603	0,610	0,039	0,570	0,690

Крім того, в обох групах дослідження була проведена оцінка відносної зміни значень рівня МСМ в динаміці (табл. 4.23), а також аналіз розподілу пацієнтів за ступенем відносного зниження вмісту середньомолекулярних пептидів по відношенню до початкового (табл. 4.24 – 4.25).

Таблиця 4.23

Оцінка відносної зміни рівня МСМ в динаміці по відношенню до початкового рівня, %

Показник	Група	Ступінь відносної зміни
МСМ при X = 254 нм	Основна	-44,25 %
	Контрольна	-29,11 %
МСМ при X = 280 нм	Основна	- 46,08 %
	Контрольна	-32,25 %

Таблиця 4.24

Розподіл пацієнтів за градаціями відносного зниження рівня МСМ при X = 254 нм по відношенню до початкового рівня

Ступінь зниження рівня МСМ в крові при X = 254 нм, %	Основна група, n = 52	Контрольна група, n = 50
10-34	3 (5,8%)	24 (48,0%)
35-50	35 (67,3%)	26 (52,0%)
51-70	11 (21,1%)	-
понад 70	3 (5,8%)	-

Таблиця 4.25

**Розподіл пацієнтів за градаціями відносного зниження рівня МСМ при
X = 280 нм по відношенню до початкового рівня**

<i>Ступінь зниження рівня МСМ в крові при X = 280 нм, %</i>	<i>Основна група, n = 52</i>	<i>Контрольна група, n = 50</i>
10-34	1 (1,9%)	18 (36,0%)
35-50	32 (67,3%)	30 (60,0%)
51-70	12 (21,1%)	2 (4,0%)
понад 70	5 (9,7%)	-

Таким чином, по завершенню курсу лікування у 49 (94,2%) досліджуваних основної групи і у 26 (52,0%) пацієнтів контрольної групи вдалося знизити рівень МСМ як при X = 254 нм, так і при X = 280 нм на 35% і більше від початкового значення.

З метою вибору критерію для оцінки значимості відмінностей рівня молекул середньої маси в крові до початку і після проведеного курсу лікування була виконана перевірка на нормальність розподілу індивідуальних різниць $T_{\text{контр}} - T_{\text{скр}}$ з використанням критерію Шапіро - Уїлка. Оскільки різниці були розподілені нормально, то порівняння значень для показника «рівень молекул середньої маси в крові» в основній і контрольній групах для $T_{\text{контр}}$ і $T_{\text{скр}}$ виконувалося із застосуванням парного критерію Стьюдента (табл. 4.26).

Таблиця 4.26

**Аналіз результатів оцінки показника «рівень МСМ в крові» для кожної
групи з використанням парного критерію Стьюдента**

<i>Параметр</i>	<i>Група</i>	<i>df</i>	<i>t статистика</i>	<i>p значення (двостор.)</i>	<i>Статистично значимі відмінності*</i>
<i>СМП при X = 254 нм</i>	Основна	52	10,591	0,000	так
	Контрольна	50	5,900	0,000	так
<i>СМП при X = 280 нм</i>	Основна	52	12,372	0,000	так
	Контрольна	50	6,210	0,002	так

*Примітка: * - при рівні значимості 0,05*

Результати оцінки рівнів сечовини, креатиніну, АлАТ, АсАТ, загального білірубіну та амілази крові в динаміці методами описової статистики представлені в табл. 4.27 – 4.28.

Таблиця 4.27

Результати оцінки рівнів сечовини, креатиніну, АлАТ, АсАТ, загального білірубіну та амілази крові у пацієнтів основної групи в динаміці

Показник	Етап	Статистичні показники					
		<i>n</i>	Середнє	Медіана	Станд. відхилення	Мін	Макс
АсАТ, нмоль/(с.л.)	T _{скр}	52	0,78	0,80	0,651	0,48	1,19
	T _{контр}	52	0,51	0,53	0,478	0,33	0,74
АлАТ, нмоль/(с.л.)	T _{скр}	52	0,82	0,83	0,775	0,49	1,57
	T _{контр}	52	0,59	0,62	0,645	0,36	1,06
Креатинін, ммоль/л	T _{скр}	52	0,117	0,118	0,651	0,081	0,145
	T _{контр}	52	0,079	0,078	0,324	0,054	0,099
Сечовина, мкмоль/л	T _{скр}	52	6,24	6	3,429	3,2	8,3
	T _{контр}	52	5,75	5,5	2,391	2,7	7,5
Амілаза, ОД/л	T _{скр}	52	91,8	92	41,117	37	179
	T _{контр}	52	68,3	69	33,427	24	117
Білірубін, мкмоль/л	T _{скр}	52	22,9	23,2	4,792	16,7	33,1
	T _{контр}	52	16,2	16,4	3,778	11,4	23,5

Як свідчать отримані нами результати, в основній групі спостерігалось статистично значиме зменшення вмісту АсАТ, АлАТ, креатиніну, амілази і загального білірубіну, тоді як у групі контролю – достовірне зниження виключно рівня трансаміназ.

Таблиця 4.28

Результати оцінки рівнів сечовини, креатиніну, АлАТ, АсАТ, загального білірубіну та амілази крові у пацієнтів контрольної групи в динаміці

Показник	Етап	Статистичні показники					
		<i>n</i>	Середнє	Медіана	Станд. відхилення	Мін	Макс
АсАТ, нмоль/(с.л.)	T _{скр}	50	0,75	0,76	0,587	0,42	1,02
	T _{контр}	50	0,61	0,63	0,472	0,38	0,92
АлАТ, нмоль/(с.л.)	T _{скр}	50	0,85	0,86	0,741	0,31	1,93
	T _{контр}	50	0,71	0,76	0,540	0,28	1,26
Креатинін, ммоль/л	T _{скр}	50	0,122	0,120	0,679	0,097	0,153
	T _{контр}	50	0,109	0,112	0,493	0,086	0,130
Сечовина, мкмоль/л	T _{скр}	50	6,43	6	3,931	2,9	9,6
	T _{контр}	50	6,11	6	3,572	2,6	9,1
Амілаза, ОД/л	T _{скр}	50	93,2	95	50,716	33	193
	T _{контр}	50	81,4	83	43,094	29	166
Білірубін, мкмоль/л	T _{скр}	50	22,5	22,1	5,103	14,0	34,7
	T _{контр}	50	20,1	20,0	4,673	12,6	29,3

З метою вибору критерію для оцінки значимості оцінюваних лабораторних показників до і після лікування була перевірена нормальність розподілу T_{контр} - T_{скр} з використанням критерію Шапіро - Уїлка. Оскільки різниці були розподілені нормально, то порівняння значень для T_{контр} і T_{скр} із застосуванням парного критерію Стьюдента (табл. 4.29).

Таблиця 4.29

Аналіз результатів оцінки біохімічних показників крові для кожної групи з використанням парного критерію Стьюдента (*- p<0,05)

Параметр	Група	<i>t</i> статистика	<i>p</i> значення (двостор.)	Статистично значимі відмінності*
АсАТ, нмоль/(с.л.)	Основна	5,003	0,000	так
	Контрольна	4,867	0,000	так
АлАТ, нмоль/(с.л.)	Основна	6,145	0,000	так
	Контрольна	0,915	0,002	так
Креатинін, ммоль/л	Основна	5,463	0,000	так
	Контрольна	4,668	0,216	ні
Сечовина, мкмоль/л	Основна	6,884	0,000	ні
	Контрольна	1,171	0,250	ні
Амілаза, ОД/л	Основна	0,384	0,001	так
	Контрольна	0,175	0,561	ні
Білірубін, мкмоль/л	Основна	1,408	0,000	так
	Контрольна	1,441	0,157	ні

Результатами оцінки клінічних наслідків перитоніту показано, що після проведеного втручання практично у всіх пацієнтів спостерігалися ознаки парезу кишечника різного ступеня виразності. Крім того, в першу добу після операції наростали явища ендогенної інтоксикації, що обумовлювалося підвищеною всмоктуваністю токсинів з черевної порожнини після введення фізіологічного розчину при виконанні перитонеального лаважу.

Продемонстровано, що у всіх пацієнтів, починаючи з 2-3-го дня лікування, реєструвалося помітне ослаблення виразності клінічних проявів гнійно-запального процесу, змінювався характер виділень з рани і зменшувалася сама їх кількість. В подальшому у більшості пацієнтів клінічна картина ранового процесу продовжувала прогресивно поліпшуватися, ослаблялися явища ендогенної інтоксикації, дегідратації, парезу кишечника. У пацієнтів основної групи, починаючи вже з 5-го дня лікування, відзначалися лише серозні виділення, а по завершенню дослідження перитонеальний ексудат взагалі був відсутній. При цьому в групі контролю до 5 дня лікування більш, ніж у 40% пацієнтів мала місце наявність серозно-гнійного ексудату, а на 10-й день дослідження у 7 пацієнтів все ж зберігалися незначні серозні виділення з черевної порожнини (табл. 4.30).

Таблиця 4.30

Розподіл пацієнтів за наслідками гострого перитоніту на 10 день терапії

<i>Наслідки гострого перитоніту</i>	<i>Основна група, n = 52</i>	<i>Контрольна група, n = 52</i>
<i>Переведення до відділення РІТ з явищами поліорганної недостатності</i>	-	1 (1,9%)
<i>Гнійні ускладнення</i>	-	1 (1,9%)
<i>Підгострий перебіг з помірно вираженими клінічними проявами</i>	4 (7,7%)	7(13,5%)
<i>Нормальний рановий процес з відсутністю або мінімально вираженими клінічними проявами</i>	48 (92,3%)	41 (78,8%)

Отже, через 10 днів проведеного курсу лікування у 7 випробовуваних контрольної групи зберігалися клінічні ознаки перитоніту, які проявлялися помірним болем і незначним здуттям живота, а також наявністю мізерної

кількості серозного перитонеального ексудату. Напроти, у пацієнтів основної групи клінічні прояви були відсутні взагалі або мали незначну виразність.

Оцінку загальної ефективності курсу терапії у пацієнтів обох груп проводили, насамперед, з урахуванням змін рівня молекул середньої маси в крові на фоні 3-хденної терапії в порівнянні з початковими значеннями названого показника. Лікування вважалось ефективним, якщо відбувалося зниження рівня МСМ на 35% або більше.

Продемонстровано, що загальна кількість випробовуваних, у яких вдалося знизити рівень МСМ на 35% або більше, склало в основній групі 49 (94,2%), а в контрольній – 26 (52,0%) пацієнтів (табл. 4.31).

Таблиця 4.31

**Оцінка загальної ефективності лікування в групах за рівнем МСМ
після 3-хденного курсу терапії**

<i>Категорія</i>	<i>Основна група, n = 52</i>	<i>Контрольна група, n = 50</i>
<i>Лікування ефективне</i>	49 (94,2%)	26 (52,0%)
<i>Лікування не ефективне</i>	3 (5,8%)	24 (48,0%)

Порівняння груп за критерієм ефективності терапії (табл. 4.31) проведено за критерієм χ -квадрат Пірсона з урахуванням поправки на безперервність. Результати застосування цього критерію наведені в табл. табл. 4.32.

Таблиця 4.32

Результати порівняння груп за критерієм ефективності терапії

<i>Статистичні показники</i>	<i>Значення</i>
<i>Хі-квадрат</i>	3,073
<i>Число ступенів свободи</i>	1
<i>Критичне значення хі-квадрат</i>	3,84
<i>Заданий рівень значимості (альфа)</i>	0,05
<i>Досягнутий рівень значимості (р)</i>	0,0475

Нами встановлено, що основна і контрольна групи статистично значимо відрізняються за ефективністю лікування.

Оцінку переважальної ефективності розчину фіксованої комбінації гіпохлориту натрію з таурином виконано з урахуванням довірчих інтервалів (ДІ). Так як головна змінна ефективності є дихотомічною, то була обчислена різниця часток позитивних результатів в групах, а також оцінені межі 95% ДІ для цієї різниці і виконано порівняння нижньої межі 95% ДІ з межею зони переважальної ефективності (0%). Результати обчислень наведені в табл. 4.33.

Таблиця 4.33

Результати аналізу переважальної ефективності

<i>Статистичні показники</i>	<i>Значення</i>
<i>Імовірність помилки першого роду (α)</i>	0,025
<i>Процентна точка стандартного нормального розподілу для α</i>	1,96
<i>Межі зони переважальної ефективності (%)</i>	0,0
<i>Частка позитивних результатів для основної групи (%)</i>	94,2
<i>Розмір основної групи</i>	52
<i>Частка позитивних результатів для контрольної групи (%)</i>	52,0
<i>Розмір контрольної групи</i>	50
<i>Різниця часток (%)</i>	42,2
<i>Стандартна помилка</i>	9,284
<i>Нижня межа 95% ДІ</i>	9,729
<i>Верхня межа 95% ДІ</i>	11,548

Зважаючи, що нижня межа 95% довірчого інтервалу для різниці часток більша межі зони переважальної ефективності (0%), можна стверджувати, що застосування комбінованої терапії з використанням досліджуваного детоксиканта на тлі базисного лікування переважає його за критерієм загальної ефективності.

4.2.3. Аналіз переносимості внутрішньовенного застосування розчину фіксованої комбінації гіпохлориту натрію з таурином за умов гострого перитоніту

В процесі фази II клінічних випробувань паралельно встановленню ефективності розчину фіксованої комбінації гіпохлориту натрію з таурином вивчали його переносимість за умов гострого перитоніту.

Нами показано, що у всіх пацієнтів обох груп, починаючи з 1-2 дня лікування, спостерігалось поступове ослаблення ендогенної інтоксикації, яке супроводжувалося нормалізацією зниженого артеріального тиску.

Таблиця 4.34

Результати вимірювань ЧСС, АТ і температури тіла у пацієнтів основної групи в динаміці дослідження

Параметр	Етап дослідження	n	Середнє	Медіана	Стандартне відхилення	Мін	Макс
ЧСС, уд. в 1 хв	T _{скр}	52	114,4	114	7,115	94	128
	T _{лік1}	52	107,5	110	6,834	92	120
	T _{лік2}	52	99,6	100	6,753	88	116
	T _{лік3}	52	93,8	95	6,447	84	110
	T _{контр}	52	88,4	90	6,348	80	110
САТ, мм рт.ст	T _{скр}	52	111,8	112	8,692	90	130
	T _{лік1}	52	112,9	112	8,587	90	130
	T _{лік2}	52	115,2	116	8,337	90	135
	T _{лік3}	52	118,5	118	7,440	95	140
	T _{контр}	52	119,7	129	7,362	95	145
ДАТ, мм рт.ст	T _{скр}	52	72,1	74	10,531	55	90
	T _{лік1}	52	74,6	76	9,347	60	95
	T _{лік2}	52	76,4	76	9,420	60	95
	T _{лік3}	52	76,1	76	10,275	60	100
	T _{контр}	52	77,7	78	9,986	65	100
Температура тіла, °С	T _{скр}	52	37,8	37,7	0,543	37,3	38,6
	T _{лік1}	52	37,7	37,7	0,470	37,5	38,6
	T _{лік2}	52	37,5	37,5	0,315	37,2	38,1
	T _{лік3}	52	37,2	37,2	0,258	36,8	37,6
	T _{контр}	52	37,0	37,0	0,210	36,7	37,4

Позитивна динаміка оцінюваних показників була дещо виразнішою в основній групі випробовуваних. Зокрема, явища гіпертермії після 3-х днів лікування визначалися у 13 випробовуваних основної групи і у 22 пацієнтів –

контрольної. Частота серцевих скорочень значимо зменшилася, не досягнувши при цьому нормативних значень (табл. 4.34 і 4.35).

Таблиця 4.35

Результати вимірювань ЧСС, АТ і температури тіла у пацієнтів контрольної групи в динаміці дослідження

Параметр	Етап дослідження	n	Середнє	Медіана	Стандартне відхилення	Мін	Макс
ЧСС, уд. в 1 хв	T _{скр}	52	112,8	112	7,209	92	126
	T _{лік1}	52	108,7	110	7,310	92	122
	T _{лік2}	51	102,6	104	7,262	90	118
	T _{лік3}	50	96,8	98	6,789	86	116
	T _{контр}	50	92,4	95	6,954	84	114
САТ, мм рт.ст	T _{скр}	52	112,4	114	9,093	85	135
	T _{лік1}	52	113,9	115	9,128	90	135
	T _{лік2}	51	115,2	116	8,864	90	135
	T _{лік3}	50	117,5	118	8,843	90	145
	T _{контр}	50	118,7	120	10,124	95	140
ДАТ, мм рт.ст	T _{скр}	52	73,8	75	9,444	55	95
	T _{лік1}	52	74,2	76	9,690	55	95
	T _{лік2}	51	76,0	76	9,573	60	95
	T _{лік3}	50	76,4	76	10,347	65	100
	T _{контр}	50	79,3	80	10,450	65	100
Температура тіла, °С	T _{скр}	52	37,8	37,8	0,489	37,4	38,5
	T _{лік1}	52	37,9	37,7	0,420	37,7	38,8
	T _{лік2}	51	37,7	37,6	0,351	37,5	38,4
	T _{лік3}	50	37,6	37,5	0,316	37,2	38,0
	T _{контр}	50	37,3	37,2	0,272	36,9	37,9

Як свідчать результати аналізу отриманих результатів, в обох групах спостерігалось статистично значиме зменшення частоти серцевих скорочень та зниження температури тіла, однак в основній групі – по завершенню 2-го дня курсового лікування, а в групі контролю – тільки наступного дня після повного закінчення курсу терапії, що супроводжувалося нормалізацією артеріального тиску – незначним підвищенням САТ і ДАТ в обох групах.

По завершенню триденного курсу терапії в обох групах було проведено повторний загальний та біохімічний аналіз крові, коагулограми та загальний аналіз сечі. Зважаючи на результати статистичного аналізу, можна стверджувати, що в обох групах були відсутні статистично значимі відмінності до і після проведення 3-денного курсу терапії по аналізованих параметрах загального (за

винятком числа лейкоцитів і показника ШОЕ) та біохімічного аналізу крові (окрім рівня С-реактивного білка), загального аналізу сечі і показників згортання крові.

Нами також встановлено, що протягом проведення клінічного дослідження не було зареєстровано побічних реакцій, які були б обумовленими призначенням розчину фіксованої комбінації гіпохлориту натрію з таурином. При щодобовому огляді шкірних покривів не відзначалося місцевих і загальних реакцій як безпосередньо після введення досліджуваного детоксиканта, так і в послідуочий період спостережень. Шкіра і видимі слизові залишалися чистими, алергічних проявів не спостерігалось. Не реєструвалося випадків розвитку постінфузійного флебіту та розвитку периферичних набряків. У ряді випадків відзначалася гіпертермія, яка була обумовлена посттравматичною запальною реакцією, однак жодного разу не реєструвалося температурної реакції на введення досліджуваного тест-зразка. При аускультатії легень у всіх пацієнтів, включених у дослідження, визначалося везикулярне дихання, а його прискорений і поверхневий характер на 2-3 день після початку терапії поступово нормалізувався до нормативних значень.

У ході дослідження не відмічено негативного впливу внутрішньовенного введення розчину фіксованої комбінації гіпохлориту натрію з таурином на артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень і частоту дихання. Лабораторні показники жодного разу не зазнали негативних змін. Не було відзначено ні одного випадку загострення наявних хронічних захворювань. Слід зазначити декілька епізодів нудоти і блювання, які, найімовірніше, могли бути пов'язані з супутніми захворюваннями і використанням антибактеріальних засобів. Переносимість лікування досліджуваним препаратом у всіх випадках розцінили як добру.

Ми вважаємо, що отримані нами результати фаз I і II клінічних випробувань інфузійного розчину гіпохлориту натрію з таурином дають змогу рекомендувати новий детоксикант для реалізації комплексної програми усунення ендотоксикозу у хворих з гострим перитонітом.

Висновки до розділу:

1. Розчин фіксованої комбінації гіпохлориту натрію з таурином добре переноситься за умови внутрішньовенного курсового введення здоровим волонтерам. Зазначений детоксикант не викликає розвитку побічних реакцій чи небажаних явищ, патологічних відхилень показників клініко-лабораторного обстеження і параметрів гемодинаміки від нормативних значень, а також негативних змін електрокардіографічного моніторингу.

2. В режимі дворазового внутрішньовенного введення досліджуваного детоксиканта протягом 3-х діб у пацієнтів основної групи спостерігається статистично значиме зниження рівня МСМ як при $X = 280$ нм, так і при $X = 254$ нм, а також вмісту АсАТ, АлАТ, креатиніну, амілази і загального білірубину. Наступного по завершенню курсу терапії дня рівні зазначених показників в основній групі випробовуваних були статистично значимо нижчими в порівнянні з відповідними показниками групи контролю.

3. Призначення досліджуваного тест-зразка в складі комбінованої терапії достовірно підвищує ефективність лікування у пацієнтів з гострим перитонітом в порівнянні з призначенням виключно базисної терапії. Так, ефективність лікування у пацієнтів, які отримували препарат, становить 94,2%, що статистично значимо вище відповідного показника в групі контролю – 52,0%, та підтверджує гіпотезу про переважаючу ефективність терапії в основній групі випробовуваних в порівнянні з контрольною.

4. У процесі лікування пацієнтів з гострим перитонітом не відзначалося побічних реакцій та негативних змін лабораторних показників, що дозволило розцінити переносимість лікування розчином фіксованої комбінації гіпохлориту натрію з таурином в обох групах випробовуваних як добру.

Матеріали результатів дослідження оприлюдненні в наступних роботах:

[143-145]

РОЗДІЛ 5

КЛІНІКО-ЕКОНОМІЧНІ ПІДХОДИ ДО ДЕЗІНТОКСИКАЦІЙНОЇ ТЕРАПІЇ

Дезінтоксикаційна терапія – це техніка внутрішньовенного крапельного введення лікарських препаратів і спеціальних розчинів з метою виведення з організму екзо- або ендогенних токсичних речовин. Застосовується вона в рамках відновлювальних, лікувальних, підтримуючих або оздоровчих програм.

Дезінтоксикаційна терапія дозволяє вирішувати наступні завдання:

- ✓ відновити і забезпечити нормальний об'єм плазми, особливо при регідратації або дегідратації;
- ✓ зупинити поширення бактеріальної інфекції та ін
- ✓ відновити згортання та інші характеристики крові;
- ✓ вивести токсичні речовини з організму при отруєнні;
- ✓ відновити і підтримати водно-електролітний баланс;
- ✓ зміцнити імунітет;
- ✓ забезпечити парентеральне харчування (надходження в організм необхідних поживних речовин);
- ✓ усунути дефіцит вітамінів та мінералів;

Введення лікарських препаратів за допомогою крапельниць дозволяє відновити роботу внутрішніх органів і систем, поліпшити обмін речовин, прискорити одужання пацієнта.

Крапельне введення препаратів широко використовується при лікуванні різних захворювань. Головна перевага і дезінтоксикаційної терапії полягає у високій біодоступності препаратів. При використанні таблеток або капсул активні речовини ліків діють тільки на 10-15%, а при краплинному введенні – більше 90%.

5.1. Експертна оцінка інфузійних рочинів, котрі використовують в якості детоксикантів на тлі інтоксикації

На сьогоднішній день за даними практики найбільш часто в якості дезінтоксикаційної терапії використовують кристалоїдні розчини (ізотонічний розчин натрію хлорид, розчин глюкози, розчин Рінгера та ін.), розчини альбумінів, синтетичні колоїдні розчини та реінфузія крові тощо.

Досить часто при інтенсивній терапії використовуються багатокомпонентні поліфункціональні розчини, котрі сприяють збільшенню об'єму циркулюючої крові та покращенню реологічних властивостей крові. Використання препаратів цієї групи також сприяє покращенню мікроциркуляції та перфузії тканин.

Відомо, що у якості препаратів вибору дезінтоксикаційної терапії виділяють колоїдні розчини: синтетичні (Поліглюкін, Реополіглюкін) та природні (плазма крові, альбуміни). Серед них препаратами вибору є розчини гідроксиетильованого крохмалю (ГЕК), вони швидко поповнюють об'єм циркулюючої крові за рахунок підвищення онкотичного тиску плазми крові, а також сприяють тривалому волемічному ефекту.

При цьому нормалізується надходження та споживання кисню органами та тканинами, покращується реологічні властивості крові, знижується рівень гематокриту та агрегації тромбоцитів. Препарати ГЕК володіють гарною переносимістю, при їх використанні рідко спостерігаються побічні та алергічні реакції [146].

Нами проаналізований асортимент інфузійних лікарських засобів, що використовується в фармакотерапії при інтоксикації різного генезу. В результаті моніторингу виділені групи інфузійних лікарських засобів, препарати ГЕК, колоїдні розчини, амінокислоти, електроліти (табл. 5.1.).

Таблиця 5.1

Сучасні інфузійні лікарські засоби фармацевтичного ринку України

АТС-класифікація	Торгова назва	Фірма-виробник	Країна виробник
B05A A05 Декстрини	Реополіглюкін	Біофарма ЗАТ, Інфузія ЗАТ, Львівдіалік КП, Ніко ТОВ, Черкаси Фарм, Юрія- фарм	Україна
B05A A06	Гелофузін	B.Braun	Німеччина
B05A A07 Препарати гідроетильованого крохмалю	Волювенз	Fresserius Kabi Deutsschiland Gmbh	Німеччина
	Гекодез	Юрія-Фарм ТОВ	Україна
	Гіперхаес	Fresserius Kabi Deutsschiland Gmbh	Німеччина
	Рефортан	Berlin-Chemie AG (Menarini Group)	Німеччина
	Стабізол	Berlin-Chemie AG (Menarini Group)	Німеччина
	Хаес-Стеріл 10%	Fresserius Kabi Deutsschiland Gmbh	Німеччина
B05A A11 Препарати повідону	Неогемодез	Новофарм-Біосинтез ТОВ	Україна
	Неогемодез	Черкаси-Фарм ДП	Україна
	Неогемодез	Ніко ТОВ	Україна
B05B A01 Амінокислоти	Аміновен	Fresserius Kabi Deutsschiland Gmbh	Німеччина
	Амінол	Юрія-Фарм ТОВ	Україна
B05B A03 Вуглеводи	Глюкоза	Біофарма ЗАТ, Київський вітамінний завод, Ніко ТОВ, Фармак ВАТ, Черкаси – Фарма ТОВ, Юрія фарм ТОВ, Дарниця ЗАТ	Україна
B05B B01 Електроліти	Розчин Рінгера	Інфузія ЗАТ, Черкаси Фарма ТОВ, Фарматрейд	Україна

Продовження табл. 5.1

V05X A01 Калія хлорид	Натрія хлорид	Біофарма ЗАТ, Київський вітамінний завод, Ніко ТОВ, Фармак ВАТ, Черкаси – Фарма ТОВ, Юрія фарм ТОВ, Дарниця ЗАТ	Україна
V05X A05 Магнію сульфат	Магнію сульфат	Віола ФФ ЗАТ, Галичфарм, Ніко ТОВ, Дарниця ТОВ	Україна
V05X A31 Електроліти в комбінації з іншими препаратами	Ксилат	Юрія фарм ТОВ,	Україна
	Реосорбілакт	Юрія фарм ТОВ,	Україна
	Сорбілакт	Юрія фарм ТОВ,	Україна

Використання інфузійних розчинів має певну динаміку в часі та має показник інтенсивності терапії з максимальним ефектом на 8 добі. Згідно результатам аналізу «витрати - ефективність» показано, що ефективність лікування методом експертних оцінок шляхом анкетування лікарів-спеціалістів. Препарати оцінювались за десятибальною шкалою. Результати представлені в табл. 5.2.

Таблиця 5.2

Показник ефективності інфузійних лікарських засобів

Група інфузійних засобів	АТС класифікація	Назва	Коефіцієнт ефективності
Розчини електролітів	V05X A07	Розчин кальцію хлорид	10,3
	V05X A03	Розчин натрію хлорид	17,7
	V05X A05	Розчин магнію сульфату	3,1
Електроліти	V05B B01	Розчин Рінгера	10,7
Розчин для парентерального харчування (вуглеводи)	V05B A03	Розчин глюкози 5%	10,65
Декстрини	V05A A05	Реополіглюкін	15,2

При цьому раховуючі вартісні показники курсу лікування виначеними лікарськими препаратами та показники експертного оцінювання, можна виділити найбільш раціональні з точки зору методу «вартість - ефективність» препарати в групах інфузійних ЛЗ. Як видно з отриманих розрахунків, до цих відносяться препарати з найбільшим показником коефіцієнту ефективності, а саме з групи електролітів.

Отже, сучасні уявлення про інтенсивну терапію критичних станів будь –якої етіології, перед усе, базуються на необхідності проведення направленої корекції гостро викликаючих в результаті агресії (травма, ішемія, інтоксикація, шок тощо) метаболічних розладів та адекватного забезпечення енергоплатичних потреб організму, враховуючи економічні компоненти процесу медикаментозного забезпечення.

Важливо зазначити, що на сучасному фармацевтичному ринку України визначених препаратів з групи інфузійних лікарських засобів станом на січень 2023 року є 18 фармацевтичних представників, з них 86 % вітчизняний виробник з досить широким асортиментом. Іноземні представники складають – 14 %.

Серед закордонних постачальників позиції лідера посідає Німеччина. Серед українських постачальників перше місце займає ТОВ Юрія-фарм, потім ЗАТ Інфузія, ТОВ Ніко, ТОВ Черкаси фарма.

Отже, перспективний інфузійний розчин N – хлортаурин, з робочою комерційною назвою «Неореодез» в перспективі може зайняти місце в групі електролітів в комплексному використанні на тлі базової терапії станів інтоксикації.

Наступним етапом нашого дослідження є встановлення економічних розрахунків використання N-хлортаурину на тлі гострого перитоніту.

5.2. Фармакоеконічний аналіз інфузійної терапії N-хлортаурином в лікуванні пацієнтів з перитонітом

Аналіз ефективності є першим етапом проведеного фармакоеконічного дослідження. Даний вид аналізу ставить перед собою завдання пошуку показника, котрий характеризує технологію з позиції обраного критерія ефективності. В даному дослідженні у якості показника ефективності вибрана частка пацієнтів, що вижили (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Ефективність інфузійних розчинів (частка пацієнтів що, вижили)

N-хлортаурин	Розчин Рінгера	Реополіглокин
0,902	0,835	0,793

Аналіз витрат. Витрати розраховувались на основі PERITONITIS TREATMENT GUIDELINES. До стандартної терапії, вказаної в даному нормативному документі додавалась вартість курсу інфузійної терапії з використанням N-хлортаурина, р-ну Рінгера та Реополіглокину.

В аналізі витрат враховувались наступні статті витрат, котрі пов'язані з наданням медичної допомоги:

1. Вартість фармакотерапії перитоніту;
2. Вартість інфузійної терапії, котра включала розчини N-хлортаурина, Рінгера та Реополіглокину;
3. Вартість діагностики перитоніту на стаціонарному етапі;
4. Вартість лікування перитоніту на стаціонарному етапі;
5. Вартість перебування пацієнта в стаціонарі.

З урахуванням схем лікування, котрі використовували в дослідженні, та вартості лікарських засобів нами розраховувалась вартість кожного на стаціонарному етапі з урахуванням еквівалентної курсової дози та з урахуванням даних про еквівалентну курсову дозу, була розрахована вартість курсу лікування:

$$C_{\text{курс}} = C_{\text{мл}} \times \text{ЕКД},$$

де, $C_{\text{курс}}$ – вартість курсу лікування (грн);

$C_{\text{мл}}$ – вартість одного мл інфузійного розчину (грн);

ЕКД – еквівалентна курсова доза, (грн).

В добовий склад комплексної інфузійної терапії входили 1000 мл розчину гіпохлориду натрію, або 1000 мл розчину глюкози, а також добова доза порівнювальних інфузійних детоксикантів, а саме, розчину Рінгера та Реополіглюкіну, в доведеному об'ємі загальної інфузійної терапії до 4000 мл.

В результаті сумації вартості діагностики, лікування, фармакотерапії, перебування в стаціонарі та детоксикаційної терапії були отримані дані щодо витрат на одного пацієнта з гострим перитонітом (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Результати аналізу витрат на діагностику та лікування пацієнтів з гострим перитонітом (грн)

Структура витрат	N-хлортаурин	Розчин Рінгера	Реополіглюкін
<i>Діагностика</i>	5500	5500	5500
<i>Медичні маніпуляції</i>	57590	70488	62965
<i>Вартість інфузійної терапії</i>	6744	2662	2787
<i>Вартість перебування в стаціонарі</i>	24000	32000	27000
<i>Сума витрат</i>	93834	110650	98252

Таким чином, не зважаючи на більш високу у порівнянні з конкурентами ціну на інфузійну терапії N-хлортаурину витрати на лікування перитоніту з його використанням більш доступно, чим при використанні інших засобів.

Аналіз «витрати – ефективність» - це метод фармакоекономічного дослідження при якому проводять порівняльну оцінку результатів и витрат при двох та більше медичних технологій., при цьому ефективність різна, але результати вимірюються в одних та тих самих одиницях.

В аналізі «витрати-ефективність» використанні результати проведених раніше аналізів ефективності та витрат з метою визначення вартості одиниці ефективності, при порівнянні визначених технологій. Результатом даного аналізу є коефіцієнт «витрати - ефективність» медичної технології:

$$CER = Cost / Ef$$

де CER – коефіцієнт «витрати-ефективність»

Cost – витрати на медичну технологію (грн)

Ef – показник ефективності медичної технології.

Отримані результати інтерпретуються наступним чином з позиції аналізу «витрати-ефективність» має переваги та технологія, при якій коефіцієнт «витрати-ефективність» нижче (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Оцінка аналізу «витрати-ефективність»

Показник	N-хлортаурин	Розчин Рінгера	Реополіглюкин
Загальні витрати (грн)	93834	110650	98252
Ефективність (частка пацієнтів що вижила)	0,902	0,835	0,793
CER	104028	132514	123899

Згідно отриманих результатів найменший показник розрахунків «витрати - ефективність» при медичній технології з використанням інфузійного розчину N-хлортаурин у хворих на гострий перитоніт. Тим самим, при наявній клінічній ефективності, нами визначені також економічні переваги використання нового інфузійного розчину в комплексній дезінтоксикаційній терапії у хворих на тлі гострого перитоніту у порівнянні з розчинами Рінгера та Реополіглюкином.

Як зазначено вище, низькоконцентрований (0,06%) розчин гіпохлориту натрію є основною складовою його фіксованої комбінації з N-хлоротаурином (ТОВ «Міліфарм», Україна), дослідженню детоксикаційної активності якої при гострому перитоніті присвячена наукова робота.

Актуальним питанням є визначення фармакоеконімічної оцінки розробки та впровадження нового детоксиканта в комплексне лікування перитоніту. Нами в клінічних дослідженнях показано, що призначення досліджуваного інфузійного розчину в складі комбінованої терапії достовірно підвищує ефективність лікування у пацієнтів з гострим перитонітом в порівнянні з призначенням виключно базисної терапії. У процесі лікування пацієнтів з гострим перитонітом не відзначалося побічних реакцій та негативних змін лабораторних показників, що дозволило розцінити переносимість лікування розчином фіксованої комбінації гіпохлориту натрію з таурином в обох групах випробовуваних як добру.

Так, ефективність лікування у пацієнтів, які отримували препарат, становить 94,2%, що статистично значимо вище відповідного показника в групі контролю – 52,0%, та підтверджує гіпотезу про переважаючу ефективність терапії в основній групі випробовуваних в порівнянні з контрольною.

Економічні розрахунки загальних витрат та фармакоеконімічного підходу «витрати-ефективність» показали переваги використання нового інфузійного розчину в грошовому еквіваленті.

Таким чином, новий вітчизняний інфузійний розчин N-хлортаурин, котрий представляє собою фіксовану комбінацію гіпохлориту і хлориду натрію, а також аміноетансульфонової кислоти проявляє виразні детоксикаційні властивості в комплексній терапії у хворих на гострий перитоніт та також має економічні переваги в грошовому еквіваленті у порівнянні з засобами реферантами.

Висновок за розділом

Фармакоеконімічна оцінка використання інфузійного розчину з N-хлортаурином у порівнянні з застосуванням розчину Рінгера та розчину реополіглюкіну як компонентів комбінованої терапії гострого перитоніту показало, що, не зважаючи на більш високу у порівнянні з референтними засобами вартість досліджуваного детоксиканта, витрати на курсову інфузійну терапію з його використанням є економічно вигіднішими – 93 834 € проти 110 650 € (розчин Рінгера) чи 98 252 € (реополіглюкін). Крім того, розрахунки

фармакоекономічної оцінки за методикою «витрати-ефективність» підтверджують економічну доцільність внутрішньовенного призначення фіксованої комбінації низькоконцентрованого розчину гіпохлориту натрію з N-хлоротаурином в алгоритмі лікування гострого перитоніту

Матеріали результатів дослідження оприлюдненні в наступних роботах:

[147 - 150]

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Однією з найактуальніших проблем сучасної абдомінальної госпітальної хірургії, безперечно, є бактеріальні інфекції, які найчастіше (>80% випадків) обумовлюються перитонітом різної етіології, травматичними ушкодженнями органів черевної порожнини, інфікованими формами панкреонекрозу, запальними процесами органів малого тазу у жінок тощо. На превеликий жаль, смертність при цих патологічних процесах не має тенденції до зниження і варіює, за даними останніх років, від 19% до 70%, а в разі розвитку абдомінального сепсису – до 90% [19, 20].

В клінічній практиці абдомінального хірурга одним з найпоширеніших ускладнень, яке характеризується високим рівнем летальності (25 – 41,5%) [23, 24], є перитоніт, ключовими передумовами розвитку котрого, за даними світової статистики, вважаються гостре деструктивне запалення апендикса (53,3%) [27]; захворювання жовчного міхура та підшлункової залози (22,2%) [29]; наслідки оперативних втручань (13,2%) [34]; перфорація виразки шлунка та ускладнення кишкового некрозу (11,3%) [35, 36].

В етіології поширеного перитоніту істотна увага приділяється мікробіологічній складовій, оскільки бактеріологічний моніторинг видового складу збудників цієї патології є важливим компонентом успішного результату лікування такої категорії пацієнтів. Традиційний бактеріологічний метод виділення з клінічного матеріалу чистої культури етіопатогену хоча і займає тривалий час, проте залишається «золотим стандартом» ідентифікації представників патогенної мікробіоти. Автори численних досліджень наголошують, що натеper спостерігається зміна основних збудників внутрішньочеревних інфекцій: якщо в 50-х роках ХХ століття пріоритет належав стафілококовим патогенам, в 1970-1980 рр. – грам-негативній аеробній

мікрофлорі, то наразі домінуючими збудниками інтраабдомінальних інфекцій є представники неклостридіальної анаеробної мікробіоти [43, 44].

Як свідчать отримані нами результати, найбільшу частку мікробіологічних етіологічних чинників перитоніту, які були отримані в кількості 102-106 КУО/мл, становили представники сімейства *Enterobacteriaceae* (47,22%), зокрема, *Escherichia coli* (36,11%), *Klebsiella oxytoca* (4,17%), *Citrobacter freundii* (2,78%) та *Enterobacter cloacae* (4,17%), що цілком узгоджується з даними М. Sartelli et al. (2013), а також Р.С. Козлова та співавт. (2016). Так, зазначені автори повідомляють, що найчастіше збудниками ускладнених інтраабдомінальних інфекцій виступають різні види ентеробактерій, серед яких найбільш часто (56,6%) зустрічається *Escherichia coli* [45]. При цьому питома вага неферментуючих ізолятів *Pseudomonas aeruginosa*, отриманих із зразків перитонеального ексудату в нашому дослідженні, склала 8,33%, що також не суперечить даним (8,7%) вищеназваних літературних публікацій.

Показово, що позитивними на мікробіоту були 77,3% досліджених зразків, причому монокультура патогенів була отримана в третині (32,3%) епізодів, а перитоніт зі змішаним мікробіологічним пейзажем спостерігався в 67,7% випадків. Порівняні результати продемонстровані і в дослідженні С.А. Шляпнікова та співавт., які визначили свій спектр збудників для різних клінічних форм перитоніту. Зокрема, автори вважають, що при первинному перитоніті це найчастіше моноінфекція, тоді як при вторинному в посівах виявляється значне переважання бактеріальних мікст-збудників [50].

Відповідно сучасним рекомендаціям авторитетних лікарських асоціацій, важливим аспектом для клініцистів є положення, яке з урахуванням можливих хибно-негативних результатів мікробіологічного дослідження не виключає використання протимікробних засобів при перитоніті навіть без бактеріального підтвердження [15]. Стандарти організації та алгоритм надання медичної допомоги хворим з гострим перитонітом в умовах стаціонару акцентують увагу на необхідності забору перитонеального ексудату для мікробіологічного дослідження і визначення чутливості висіяних мікроорганізмів до сучасних

антибактеріальних препаратів, що й проведено для усіх виділених культур патогенів в нашому дослідженні.

Так, нами продемонстровано, що абсолютна сприйнятливість представників сімейства *Enterobacteriaceae* (питома вага чутливих ізолятів 100%) була зареєстрована щодо цефалоспоринів V покоління (зокрема, цефтобіпролу та цефтолозан/тазобактаму) та монобактамів (азтреонаму), при застосуванні яких зона затримки росту патогенів складала 26 (24;25) мм, 24 (23;26) мм і 30 (28;36) мм відповідно. Індивідуальна чутливість зазначених збудників до фторхінолонів та аміноглікозидів також була високою – частка чутливих ізолятів *Enterobacteriaceae* до зазначених агентів становила 88,2-94,1% і 94,1-97,1% відповідно. При цьому протестовані ізоляти *P. aeruginosa* характеризувалися 100% сприйнятливістю до азтреонаму та цефтолозан/тазобактаму, проте виявляли високу резистентність до пеніцилінів (піперациліну, піперацилін/тазобактаму, тікарциліну, тікарцилін/клавуланової кислоти). Отримані нами результати принципово, хоча і частково, узгоджуються з даними інших дослідників, які повідомляють про «максимальний антибактеріальний потенціал карбапенемів, фторхінолонів II покоління і аміноглікозидів III покоління щодо аеробної флори та високу сприйнятливість до карбапенемів і метронідазолу анаеробної неклостридіальної мікрофлори, яка висівається з ексудату черевної порожнини» [49].

Визначення антибіотикочутливості виділених штамів показало, що натеper підібрати «універсальний» антибіотик, який би міг бути унікальним засобом антимікробної терапії абдомінальної інфекції, вкрай складно. Збудники сучасної інтраабдомінальної інфекції характеризуються високою, швидкозростаючою резистентністю до антибіотиків і антисептиків, значно випереджаючи процес створення нових антибактеріальних препаратів. Ці дані свідчать про те, що проблема пошуку нових ефективних та нетоксичних антибактеріальних препаратів для лікування інфекцій при абдомінальній патології є вельми актуальною.

З огляду на вищевикладене та урахуванням задач нашого дослідження *in vitro* була проведена оцінка бактерицидної активності та постантибіотичного ефекту фіксованої комбінації низькоконцентрованого розчину гіпохлориту натрію з N-хлоротаурином щодо всіх культур, отриманих від хворих на вторинний перитоніт. Отримані нами результати свідчать про статистично значиме ($p = 0,033$) зменшення мікробного навантаження, обумовлене застосуванням мікромольної концентрації комбінованого препарату як представників сімейства *Enterobacteriaceae*, так і *P. aeruginosa*, що проявлялося зниженням \log_{10} КУО/мл зазначених ізолятів щонайменше на 2 \log_{10} кроки через 20 і 30 хвилин від початку досліду відповідно. При цьому 15-хвилинна експозиція 1% розчину комбінації низькоконцентрованого розчину гіпохлориту натрію з N-хлоротаурином спричиняла пролонгацію фази відновлення росту до 2 годин ($p < 0,001$) для представників сімейства *Enterobacteriaceae* та 3 годин ($p < 0,001$) – для *P. aeruginosa*. Показово, що після сублетального контакту з розчином комбінованого препарату спостерігалось статистично значиме покращення хіміотерапевтичної чутливості представників сімейства *Enterobacteriaceae* до цефалоспоринів: різниця між медіанними значеннями зони затримки росту при застосуванні цефокситину до та після культивування ізолятів у розчині антисептика склала 5 (95% ДІ 2-7) мм ($p=0,042$).

Для інтерпретації отриманих нами результатів інтерес представляють дані наукової літератури, відповідно яким «інфекційно-запальний процес у всіх фазах його розвитку є ферментативним, де провідна роль в пригніченні життєдіяльності мікроорганізмів належить ферменту нейтрофільних лейкоцитів – мієлопероксидазі і одному з окислюваних кофакторів (хлор, бром, йод)» [101]. На думку В.А. Руденка і співавт., О.В. Шуминой і співавт. та ряду інших дослідників, після адсорбції мієлопероксидази на поверхні мікроорганізму гіпохлорит ClO^- , гіпоброміт BrO^- і гіпойодит IO^- безпосередньо атакують бактеріальну клітину, де основним окислюючим компонентом є хлорноватиста кислота (HClO), яка продукується нейтрофільними гранулоцитами. Взаємодія хлорноватистої кислоти з аміногрупами вільних амінокислот, пептидів, білків

спричиняє продукцію хлорамінових похідних відповідних сполук, що сприяє розвитку вираженої бактерицидної активності щодо грам-негативних і грам-позитивних мікроорганізмів [103]. При цьому авторами визнається широкий спектр протимікробної дії гіпохлориту, практична відсутність резистентності до нього патогенів, а також здатність потенціювати вплив антибактеріальних засобів на бактеріальну клітину [100]. З практичної точки зору, застосування низькоконцентрованого (0,03%) розчину гіпохлориту натрію для інтраопераційної санації черевної порожнини при лікуванні поширеного перитоніту, ускладненого абдомінальним сепсисом, ініціює «розвиток вираженої пролонгованої протизапальної дії і не чинить негативного впливу на функції організму» [90].

Показово, що N-хлоротаурин, який утворюється в результаті взаємодії таурину з гіпохлорною кислотою, є більш стабільним продуктом у порівнянні з гіпохлоритом та, як і останній, характеризується потужним протимікробним потенціалом, виявляючи бактерицидну активність щодо *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* і *Helicobacter pylori* [110], збудника туберкульозу, фунгіцидний вплив на *Candida albicans* і *Candida glabrata* [111, 112], а також спричиняючи інактивацію аденовірусу та вірусу простого герпесу [113, 114].

Окрім бактеріологічного моніторингу мікробного пейзажу поширеного перитоніту як важливого компоненту ефективної терапії цього контингенту пацієнтів, не менш значимою представляється корекція пригнічення мітросомально-монооксигеназної системи печінки як одного з ключових патогенетичних механізмів розвитку ендогенної інтоксикації при цій патології [52].

Удосконалення наявних та розробка інноваційних способів корекції ендогенної інтоксикації є злгоденною проблемою сучасної хірургії, причому основним напрямом такого роду пошуку вважається боротьба із джерелом ендотоксикозу. Однак, «підсумкові результати лікування хворих з оптимальним обсягом втручань на осередку гнійно-запального процесу часто свідчать про збереження ендогенного синдрому інтоксикації із відповідними клініко-

лабораторними проявами» [62], що обумовлено як мінімум двома причинами. З одного боку, джерелом продукції токсичних субстанцій після санації основного осередку можуть бути катаболічні процеси і поза зоною ураження, а з іншого – високий рівень токсичних речовин, імовірно, зберігається внаслідок функціонального пригнічення органів природної детоксикаційної системи організму [51, 52], що обумовлює очевидну необхідність розробки нових схем детоксикаційної терапії.

Вплив на першопричину таких уражень може надати парентеральне використання фіксованої комбінації низькоконцентрованого розчину гіпохлориту натрію з N-хлоротаурином, яке моделює роботу мікросомально-монооксигеназної системи окислення токсичних метаболітів цитохромом P-450 печінки [17].

Враховуючи зазначене та з огляду на задачі нашого дослідження, був проведений аналіз ефективності внутрішньовенного застосування розчину фіксованої комбінації гіпохлориту натрію з N-хлоротаурином за умов гострого перитоніту із залученням 104 пацієнтів, які відповідали критеріям відбору відповідно Протоколу фази II клінічних випробувань. В якості засобів базисної терапії всім випробовуваним в післяопераційний період парентерально призначалися антибактеріальні препарати з урахуванням чутливості мікрофлори, анальгетики, антикоагулянти, при необхідності – прокінетики, а дезінтоксикаційної терапії – кристалоїди, реамберин 400 мл внутрішньовенно 1 раз на добу, ГЕК 400 мл в вену 1 раз на добу, лотрен 200 мл 1 раз на добу. Крім цього, пацієнти, включені в основну групу (52 особи), отримували розчин досліджуваної фіксованої комбінації гіпохлориту натрію з N-хлоротаурином у концентрації 600 мг/л (в перерахунку на NaClO). Препарат вводили внутрішньовенно, крапельно, повільно зі швидкістю 20-40 кап/хв (близько 3-3,5 мл/хв) по 400 мл двічі на добу (кожні 12 годин) протягом 3 діб.

Оцінкою ступеню тяжкості захворювання, проведеної з урахуванням Мангеймського перитонеального індексу (Mannheim Peritonitis Index, MPI), що передбачає оцінку багатьох показників (джерело перитоніту, його тривалість до операції, поширеність, характер перитонеального ексудату, вік пацієнта, стать,

наявність органної недостатності та злякисного новоутворення), встановлено, що показник МРІ у пацієнтів основної групи склав $19,3 \pm 3,52$ бали, контрольної – $18,7 \pm 3,80$ бали, що згідно з градацією за цим коефіцієнтом відповідало першому (легкому) ступеню тяжкості перитоніту.

Нами продемонстровано, що при надходженні в стаціонар у хворих з гострим перитонітом фіксувалося суттєве збільшення в крові рівня токсичних продуктів. Так, рівень середньомолекулярних олігопептидів (МСМ) при спектрометрії в режимах 254 і 280 нм був підвищений на 102,94-113,45% і 87,61-93,74% ($p < 0,05$) відповідно. Показово, що в ранньому післяопераційному періоді високий вміст гідрофільних токсичних продуктів у крові зберігався, причому першої доби після хірургічного втручання їх рівень був максимально високим – на 9,87% ($p < 0,05$) вищим, ніж до операції.

Окрім підвищення концентрації токсичних продуктів гідрофільної та гідрофобної природи, у пацієнтів з перитонітом реєструвалися несприятливі зміни функціонально-метаболичного статусу печінки та нирок, що проявлялося патологічними змінами низки біохімічних маркерів плазми крові та тканин органів. Зокрема, в плазмі крові відзначалося статистично значиме ($p < 0,05$) збільшення активності трансаміназ (аспартатамінотрансферази та аланінамінотрансферази на 38,2-71,8%) та підвищення вмісту загального білірубину (до 56,8%), а також зростання рівня креатиніну (до 24,4%), сечовини (10,8%) та альфа-амілази (18,6%) порівняно з нормативними значеннями. Дослідження функціональних проб виявило часткове зниження хвилинного діурезу (до 18,4 %), швидкості клубочкової фільтрації (до 38,6 %) та каналцевої реабсорбції води (до 40,2%). Ми вважаємо, що отримані результати свідчать про початок формування гострої нирково-печінкової недостатності на тлі гострого перитоніту, що супроводжується, як показали дослідження, розвитком інтоксикаційного синдрому.

Отримані нами дані узгоджуються з сучасними уявленнями про гостру нирково-печінкову недостатність як одну з найпоширеніших форм поліорганної недостатності та основних причин високої летальності при гострій абдомінальній

хірургічній патології (ГАХП). Так, на думку численних дослідників, порушення функції печінки та нирок при ГАХП є несприятливим прогностичним фактором, що свідчить про зрив компенсації, виснаження детоксикаційних можливостей організму, а це, у свою чергу, спричиняє розвиток інших органних розладів та підвищує летальність. Цей феномен обумовлюється багаторівневими зв'язками між нирками та печінкою, які опосередковуються як нейрогенним шляхом, так і численними ендокринними та метаболічними факторами, а також уремічними та печінковими токсинами. Між ураженими печінкою та нирками формуються «порочні кола» (в т.ч. судинний порто-ренальний рефлекс), що супроводжується взаємним прискоренням дисфункції обох органів-мішеней та подальшим прогресуванням гострої нирково-печінкової недостатності [16, 97].

Аналіз отриманих нами результатів підтверджує, що синдром ендогенної інтоксикації при гострому перитоніті супроводжується, з одного боку, зростанням рівня гідрофільних та гідрофобних токсичних метаболітів (збільшення вмісту середньомолекулярних олігопептидів при одночасному зменшенні ефективної концентрації альбуміну і резерву його зв'язуючої здатності), а з іншого – патологічними змінами функціонально-метаболічного статусу печінки та нирок (прогресуючий цитоліз гепатоцитів, гіпербілірубінемія тощо). Така закономірність дозволяє визначити алгоритм можливої патогенетичної корекції ендотоксикозу із залученням до комплексу терапії препаратів, здатних купірувати зазначені патофізіологічні феномени, зокрема, фіксованої комбінації низькоконцентрованого розчину гіпохлориту натрію з N-хлоротаурином, що призводить до інактивації токсичних сполук як адсорбованих на поверхні еритроцитів і ендотелію, так і розчинених в плазмі, збільшує еластичність клітин, покращує реологічні властивості крові, виявляє фібринолітичну і гіпокоагуляційну дію, активує циклогеназне окислення мембран тромбоцитів, модифікує простагландини, пригнічує агрегацію тромбоцитів і лейкоцитів [105].

Як свідчать отримані нами результати, включення розчину фіксованої комбінації до терапії хворих з гострим перитонітом у ранньому післяопераційному періоді дозволило суттєво зменшити у плазмі крові вміст

токсичних речовин. Так, вміст гідрофільних токсичних продуктів після триденного курсу терапії було знижено на 44,3-46,1% ($p < 0,05$) та 29,1-32,3% ($p < 0,05$) в основній та контрольній групі відповідно. Показово, що загальна кількість пацієнтів, у яких вдалося знизити рівень середньомолекулярних олігопептидів на 35% або більше, в групі з використанням фіксованої комбінації в 1,8 разів перевищувало відповідний показник групи контролю –94,2% проти 52,0%.

Результатами оцінки рівнів сечовини, креатиніну, аспартатамінотрансферази і аланінамінотрансферази, загального білірубіну та амілази крові в динаміці продемонстровано, що в основній групі триденний курс терапії спричинив статистично значиме ($p < 0,05$) зменшення всіх зазначених показників функціонально-метаболичного статусу печінки та нирок, тоді як у групі контролю – достовірне зниження виключно рівня трансаміназ. При цьому через 10 днів проведеного курсу лікування у 7 випробовуваних контрольної групи зберігалися клінічні ознаки перитоніту, які проявлялися помірним болем і незначним здуттям живота, а також наявністю мізерної кількості серозного перитонеального ексудату. Напроти, у пацієнтів основної групи клінічні прояви були відсутні взагалі або мали незначну виразність.

Нами також встановлено, що основна і контрольна групи статистично значимо відрізнялися і за ефективністю лікування. Зважаючи на отримані дані, можна стверджувати, що застосування комбінованої терапії з використанням досліджуваного детоксиканта на тлі базисного медикаментозного лікування переважає останнє за критерієм загальної ефективності. До того ж, в процесі терапії пацієнтів основної групи не відзначалося побічних реакцій та негативних змін лабораторних показників, що дозволило розцінити переносимість лікування розчином фіксованої комбінації низькоконцентрованого розчину гіпохлориту натрію з N-хлоротаурином як добру.

В рамках дослідження була також проведена фармакоекономічна оцінка використання інфузійного розчину з N-хлоротаурином у порівнянні з застосуванням розчину Рінгера та розчину реополіглюкіну як компонентів

комбінованої терапії гострого перитоніту. Нами продемонстровано, що, не зважаючи на більш високу у порівнянні з референтними засобами вартість досліджуваного детоксиканта, витрати на курсову інфузійну терапію з його використанням є економічно вигіднішими – 93 834 € проти 110 650 € (розчин Рінгера) чи 98 252 € (реополіглюкін). Крім того, розрахунки фармакоекономічної оцінки за методикою «витрати-ефективність» підтверджують економічну доцільність внутрішньовенного призначення фіксованої комбінації низькоконцентрованого розчину гіпохлориту натрію з N-хлоротаурином в алгоритмі лікування гострого перитоніту.

Таким чином, внутрішньовенне застосування фіксованої комбінації низькоконцентрованого розчину гіпохлориту натрію з N-хлоротаурином з урахуванням показників ендогенної інтоксикації, а також функціонального стану печінки та нирок об'єктивно прогнозує ефективність терапії в корекції синдрому ендотоксикозу в ранньому післяопераційному періоді. Ми вважаємо, що важливим компонентом цього процесу є залучення фундаментальних знань з молекулярних процесів, що лежать в основі дизрегуляторних патологій, що, безумовно, стане основою для вдосконалення базисної медикаментозної терапії гострого перитоніту.

ВИСНОВКИ

У дисертаційному дослідженні встановлено бактерицидна активність N-хлортаурину та визначено клініко-економічні переваги використання інноваційного інфузійного розчину для підвищення ефективності детоксикаційної терапії у хворих з гострим перитонітом

1. При проведенні мікробіологічного дослідження встановлено, що збудники вторинного перитоніту показали варіабельну чутливість до антибіотиків. Насторожує висока доля продуцентів-AmpC серед *Enterobacteriaceae* – 41,17%. Продуценти карбапенемаз серед *Enterobacteriaceae* зустрічались в меншій пропорції, проте, безумовно, можна очікувати суттєвий негативний прогноз для носіїв згаданих ізолятів. Серед культур каталазо-негативних коків не було високо-резистентних, проте серед ізолятів *S. aureus* виявлено *MRSA* (фенотипово). Збудники вторинного перитоніту показали хорошу чутливість до антисептику N-хлортаурину. Бактерицидна активність речовини була суттєво вищою в кислому рН – 5,0. Зареєстровано значущий постмікробіцидний ефект. Відмічено достовірне покращення хіміотерапевтичної чутливості серед представників *Enterobacteriaceae* після сублетального контакту з розчином антисептику.

3. Розчин фіксованої комбінації гіпохлориту натрію з таурином добре переноситься за умови внутрішньовенного курсового введення здоровим волонтерам. Зазначений детоксикант не викликає розвитку побічних реакцій чи небажаних явищ, патологічних відхилень показників клініко-лабораторного обстеження і параметрів гемодинаміки від нормативних значень, а також негативних змін електрокардіографічного моніторингу.

4. В режимі дворазового внутрішньовенного введення досліджуваного детоксиканта протягом 3-х діб у пацієнтів основної групи спостерігається статистично значиме зниження рівня МСМ як при $X = 280$ нм, так і при $X = 254$ нм, а також вмісту АсАТ, АлАТ, креатиніну, амілази і загального білірубину. Призначення досліджуваного тест-зразка в складі комбінованої терапії достовірно

підвищує ефективність лікування у пацієнтів з гострим перитонітом в порівнянні з призначенням виключно базисної терапії. Так, ефективність лікування у пацієнтів, які отримували препарат, становить 94,2%, що статистично значимо вище відповідного показника в групі контролю – 52,0%, та підтверджує гіпотезу про переважаючу ефективність терапії в основній групі випробовуваних в порівнянні з контрольною.

5. Фармакоеконімічна оцінка використання інфузійного розчину з N-хлоротаурином у порівнянні з застосуванням розчину Рінгера та розчину реополіглюкіну як компонентів комбінованої терапії гострого перитоніту. показало, що, не зважаючи на більш високу у порівнянні з референтними засобами вартість досліджуваного детоксиканта, витрати на курсову інфузійну терапію з його використанням є економічно вигіднішими – 93 834 € проти 110 650 € (розчин Рінгера) чи 98 252 € (реополіглюкін). Крім того, розрахунки фармакоеконімічної оцінки за методикою «витрати-ефективність» підтверджують економічну доцільність внутрішньовенного призначення фіксованої комбінації низькоконцентрованого розчину гіпохлориту натрію з N-хлоротаурином в алгоритмі лікування гострого перитоніту.

6. Обґрунтовано з точки зору показників клініко-економічної ефективності N-хлортаурину в якості детоксиканта на тлі гострого перитоніту, що внутрішньовенне застосування фіксованої комбінації низькоконцентрованого розчину гіпохлориту натрію з N-хлоротаурином з урахуванням показників ендогенної інтоксикації, а також функціонального стану печінки та нирок об'єктивно прогнозує ефективність терапії в корекції синдрому ендотоксикозу в ранньому післяопераційному періоді, а також при наявності бактерицидної активності інфузійного розчину N-хлортаурину.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. N-хлортаурин проявив антисептичні властивості при проведенні мікробіологічного дослідження, так бактерицидна активність речовини була суттєво вищою в кислому рН – 5,0. Зареєстровано значущий постмікробіцидний ефект. Відмічено достовірне покращення хіміотерапевтичної чутливості серед представників *Enterobacteriaceae* після сублетального контакту з розчином антисептику.
2. В режимі дворазового внутрішньовенного введення N-хлортаурину протягом 3-х діб у пацієнтів з гострим перитонітом спостерігається статистично значиме детоксикуюча активність, що підтверджується показниками біохімічних змін в крові та сечі
3. Фармакоекономічні показники дозволяють рекомендувати N-хлортаурин у пацієнтів з гострим перитонітом, як інфузійний розчин вибору за показниками вартість-ефективність.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Мороз П.В., Матвійчук С.М. Сучасні проблеми діагностики та лікування гострого перитоніту в умовах хірургічного стаціонару. Актуальні проблеми сучасної науки, XLII Міжнародна науково-практична інтернет-конференція. – м. Вінниця, 6 квітня 2020 року. – Ч.3. – С. 44-47.
2. Daniel Pörner, Sibylle Von Vietinghoff, Jacob Nattermann, Christian P Strassburg, Philipp Lutz / Advances in the pharmacological management of bacterial peritonitis/ Expert Opin Pharmacother . 2021 Aug;22(12):1567-1578.
3. Faust N, Yamada A, Haider H, Komaki Y, Komaki F, Micic D, Sakuraba A. Systemic review and network meta-analysis: Prophylactic antibiotic therapy for spontaneous bacterial peritonitis. World J Hepatol. 2020;12(5):239-252. doi: 10.4254/wjh.v12.i5.239.
4. Sganga G. La terapia delle infezioni intraddominali e delle infezioni chirurgiche [Antibiotic treatment of intra-abdominal and post-surgical infections]. Infez Med. 2005;Suppl:18-24. Italian
5. Leone S, Damiani G, Pezone I, Kelly ME, Cascella M, Alfieri A, Pace MC, Fiore M. New antimicrobial options for the management of complicated intra-abdominal infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2019;38(5):819-827. doi: 10.1007/s10096-019-03533-y.
6. Chow AW, Evans GA, Nathens AB, Ball CG, Hansen G, Harding GK, Kirkpatrick AW, Weiss K, Zhanel GG. Canadian practice guidelines for surgical intra-abdominal infections. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2010;21(1):11-37. doi: 10.1155/2010/580340.
7. Morel J, Casoetto J, Jospé R, Aubert G, Terrana R, Dumont A, Molliex S, Auboyer C. De-escalation as part of a global strategy of empiric antibiotherapy management. A retrospective study in a medico-surgical intensive care unit. Crit Care. 2010;14(6):R225. doi: 10.1186/cc9373.

8. Хірургічні хвороби: підручник (ВНЗ IV р. а.) / Я.С. Березницький, О.А. Вільцанюк, М.Д. Желіба та ін.; за ред. П.Д. Фоміна, Я.С. Березницького. Нова книга (2016). – 408 с.
9. Camilia N Makhyoun, Michael E Ullian. Antibiotic availability for outpatient treatment of acute peritonitis in chronic peritoneal dialysis patients: A case series // *Am J Med Sci*. 2023 Mar;365(3):263-269. doi: 10.1016/j.amjms.2022.12.002.
10. Суковатых Б.С. Имобилизированные формы гипохлорита натрия в комплексном лечении распространенного перитонита, осложненного тяжелым абдоминальным сепсисом / Б.С. Суковатых, Ю.Ю. Блинкова, С.А. Ештокина и др. // *Анналы хирургии*. - 2009. - № 2. - С. 59-63.
11. Петросян Э.А., Терещенко О.А., Боташев А.А., Помещик Ю.В. Современные взгляды на роль натрия гипохлорита при лечении перитонита, осложненного абдоминальным сепсисом. *Астраханский медицинский журнал*. 2013; 8(4): 33-38.
12. Luis G Fernández, Marc R Matthews, Lawton Seal. Intraabdominal Lavage of Hypochlorous Acid: A New Paradigm for the Septic and Open Abdomen // *Wounds* . 2020 Apr;32(4):107-114.
13. Acute inhalation toxicity of aerosolized electrochemically generated solution of sodium hypochlorite // Murashevych B. Girenko D. Maslak H. Stepanskyi D. Abraimova O. Netronina O. Zhminko P. // *Inhalation Toxicology* Volume 34, Issue 1-2, Pages 1 - 13. 2022.
14. Synthesis of new immobilized n-chloro-sulfonamides and release of active chlorine from them // Murashevych B., Toropin V., Stepanskyi D., Maslak H., Burmistrov K. Kotok V. // *EUREKA, Physics and Engineering Open Access* Volume 2021, Issue 4, Pages 3 – 13.
15. Criteria for assessing endogenous intoxication in patients with multiple peritonitis // Igor A. Kryvoruchko, Valeriy V. Boyko, Massimo Sartelli, Federico Coccolini, Fausto Catena, Olexander S. Olefir // *Wiad Lek*. 2022;75(12):3050-3054.
16. Петросян Э.А., Сергиенко В.И., Рыкунова В.Е. Биотрансформация ксено- и эндобиотиков при перитоните. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017; 2 (138): 92-96.

17. Цыба И.В. Теоретические и практические предпосылки использования детоксикационных эффектов гипохлорита натрия при неотложных состояниях в наркологии / И.В. Цыба // Український вісник психоневрології. - 2008. - Т. 16, вип. 2. - С. 81-85.
18. Стяжкина С.Н., Овечкина И.А., Шакирова Л.Ч., Хабибуллина Г.Ф. Перитонит в современной абдоминальной хирургии. *International scientific review*. 2017; 4 (35): 98-102.
19. Kumar D, Garg I, Sarwar AH, Kumar L, Kumar V, Ramrakhia S, Naz S, Jamil A, Iqbal ZQ, Kumar B. Causes of Acute Peritonitis and Its Complication. *Cureus*. 2021;13(5):e15301. doi: 10.7759/cureus.15301.
20. Bandy M, Rauof S. Secondary encapsulating peritonitis: a study of cases over five years. *Turk J Surg*. 2019;35(3):171-177. doi: 10.5578/turkjsurg.4143.
21. Van Biesen W, Brown EA. Diagnostic and therapeutic approach to peritonitis. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(8):1283-1284. doi: 10.1093/ndt/gfx226.
22. Куклин Д.С. Клинико–анатомический анализ при остром перитоните/ Д.С. Куклин, Т.И. Мустафин// Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – № 5. – С. 27–29.
23. Effects of acute ethanol intoxication in an ovine peritonitis model / Hosokawa K, Su F, Taccone FS, Post EH, Creteur J, Vincent JL. // *BMC Anesthesiol*. 2018 Jun 19;18(1):70
24. Кутовой АБ, Завизион ЕН, Мосенцев НФ, Агиевец ИБ, Степанский ДА. Варианты микробной контаминации операционной раны при различных формах перитонита // Харківська хірургічна школа . - 2017. - Т. 83, № 2. - С. 50-54.
25. Милица Н. Н., Ангеловский И. Н., Постоленко Н. Д, Солдусова В. В., Милица К.Н., Маслов А.И. Выбор метода лечения перфоративных язв двенадцатиперстной кишки с учетом степени тяжести перитонита // Харківська хірургічна школа № 2(83) 2017 с20-23
26. Malangoni MA, Inui T. Peritonitis - the Western experience. *World J Emerg Surg*. 2006;1:25. doi: 10.1186/1749-7922-1-25.

27. Balogun OS, Osinowo A, Afolayan M, Olajide T, Lawal A, Adesanya A. Acute perforated appendicitis in adults: Management and complications in Lagos, Nigeria. *Ann Afr Med.* 2019;18(1):36-41. doi: 10.4103/aam.aam_11_18.
28. Невідкладна хірургія органів черевної порожнини (стандарти організації та професійно орієнтовані алгоритми надання медичної допомоги) / За ред. Фоміна П.Д., Усенко О.Ю., Березницького Я.С. – К.: Бібліотека «Здоров'я України», 2018. – 354 с.
29. Кас'ян В.В. Особливості перебігу гострого тяжкого панкреатиту ускладненого асцит-перитонітом/ В.В. Кас'ян // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. - 2019. - Т. 19, Вип. 2(66). - С. 23-25.
30. Holzheimer R.G. Early complications of severe acute pancreatitis/ R.G. Holzheimer, J.A. Mannick. – Munich: Zuckschwerdt, 2001. – 840 p.
31. Neri A, Fusario D, Marano L, Savelli V, Bartalini Cinughi de Pazzi A, Cassetti D, Roviello F, Marrelli D. Clinical evaluation of the Mannheim Prognostic Index in post-operative peritonitis: a prospective cohort study. *Updates Surg.* 2020;72(4):1159-1166. doi: 10.1007/s13304-020-00831-5.
32. Bassetti M, Eckmann C, Giacobbe DR, Sartelli M, Montravers P. Post-operative abdominal infections: epidemiology, operational definitions, and outcomes. *Intensive Care Med.* 2020;46(2):163-172. doi: 10.1007/s00134-019-05841-5.
33. Lock JF, Eckmann C, Germer CT. Besonderheiten der postoperativen Peritonitis [Characteristics of postoperative peritonitis]. *Chirurg.* 2016;87(1):20-5. German. doi: 10.1007/s00104-015-0110-0.
34. Тамм Т.І., Непомнящий В.В., Бардюк О.Я., Захарчук О.П. Особливості діагностики та лікування хворих з післяопераційним перитонітом. *Вісник Вінницького національного медичного університету.* – 2020. - Т. 24, №1. – С. 110-113.
35. Weledji EP. An Overview of Gastroduodenal Perforation. *Front Surg.* 2020;7:573901. doi: 10.3389/fsurg.2020.573901.

36. Asanasak P. The case series of peritonitis due to perforated peptic ulcer: How does conservative management play role? *Int J Surg Case Rep.* 2019;58:74-76. doi: 10.1016/j.ijscr.2019.03.054.
37. Лікування внутрішньочеревних інфекцій: рекомендації консенсусної конференції WSES (2016) / І.А. Криворучко, О.Ю. Усенко, В.В. Бойко, С.А. Андрєщев, Н.М. Гончарова, В.В. Шафранський// *Клінічна хірургія.* - 2018. - Т. 85, № 3. - С. 5-13.
38. Farkas L, Lazáry G, Köves I, Csákváry V, Rónaky R, Nagy T. Primer peritonitis egészséges serdülő fiúban [Primary peritonitis in an adolescent boy]. *Orv Hetil.* 2020;161(23):977-979. Hungarian. doi: 10.1556/650.2020.31757.
39. Aw AEY, Lee JWK, Tay KV. Primary Peritonitis Secondary to *Streptococcus pyogenes* in a Young Female Adult-A Case Report and Literature Review. *Infect Dis Rep.* 2021 Jan 1;13(1):26-32. doi: 10.3390/idr13010005.
40. Матвійчук О. Б. Прогнозування ризику розвитку третинного перитоніту/ О.Б. Матвійчук // *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука.* – № 3 (79). – 2017. – С. 24–29.
41. Pedersen NC. An update on feline infectious peritonitis: virology and immunopathogenesis. *Vet J.* 2014;201(2):123-32. doi: 10.1016/j.tvjl.2014.04.017.
42. Cereto F, Molina I, González A, Del Valle O, Esteban R, Guardia J, Genescà J. Role of immunosuppression in the development of quinolone-resistant *Escherichia coli* spontaneous bacterial peritonitis and in the mortality of *E. coli* spontaneous bacterial peritonitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17(5):695-701. doi: 10.1046/j.1365-2036.2003.01491.x.
43. van Ruler O, Kiewiet JJ, van Ketel RJ, Boermeester MA; Dutch Peritonitis Study Group. Initial microbial spectrum in severe secondary peritonitis and relevance for treatment. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31(5):671-82. doi: 10.1007/s10096-011-1357-0.
44. Лещенко И.Г. Руководство по хирургическим болезням пожилых/ И.Г. Лещенко, Р.А. Галкин. – Самара, Офорт. – 2016. – 494 с.

45. Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, Moore E, Malangoni M, Velmahos G, Coimbra R, et al. Complicated intra-abdominal infections in a worldwide context: an observational prospective study (CIAOW Study). *World J Emerg Surg.* 2013;8(1):1. doi: 10.1186/1749-7922-8-1.
46. Pyopneumothorax and peritonitis due to perforated duodenal ulcer and associated pleuroperitoneal communication // F Prevot, F Browet, F Mauvais // *J Visc Surg.* 2016 Aug;153(4):311-3.
47. Laparoscopic treatment of perforated duodenal ulcer -- a multicenter study // F Varcuș, F Lazăr, M Beuran, I Lica et al. // *Chirurgia (Bucur).* 2013 Mar-Apr;108(2):172-6.
48. Clinical features and evolution of bacterial infection-related acute-on-chronic liver failure // Florence Wong, Salvatore Piano, Virendra Singh et al. // *J Hepatol.* 2021 Feb;74(2):330-339. doi: 10.1016/j.jhep.2020.07.046
49. Guilbart M, Zogheib E, Ntoubas A, Rebibo L, Régimbeau JM, Mahjoub Y, Dupont H. Compliance with an empirical antimicrobial protocol improves the outcome of complicated intra-abdominal infections: a prospective observational study. *Br J Anaesth.* 2016;117(1):66-72. doi: 10.1093/bja/aew117.
50. Шляпников С.А. Третичный перитонит и антибактериальная терапия: пути решения (аналитический обзор)/ С.А. Шляпников, Н.Р. Насер, И.М. Батыршин// *Клиническая и экспериментальная хирургия.* – 2013. – №1. – С. 47-53.
51. Gorbatyuk Olga M, Martyniuk Taras V. Perforative peritonitis in newborns: instrumental and morphological examination findings // *Wiad Lek.* 2021;74(10 cz 2):2546-2549.
52. Clinical and microbiological characteristics of peritoneal dialysis-related peritonitis caused by *Klebsiella pneumoniae* in southern Taiwan // Wei-Hung Lin, Chin-Chung Tseng, An-Bang Wu, Deng-Chi Yang, Shian-Wen Cheng, Ming-Cheng Wang, Jiunn-Jong Wu // *J Microbiol Immunol Infect.* 2015 Jun;48(3):276-83.
53. Badiu DC, Paunescu V, Aungurenci A, Pasarica D. Proinflammatory cytokines in peritonitis. *J Med Life.* 2011;4(2):158-62.

54. Meza-Perez S, Randall TD. Immunological Functions of the Omentum. *Trends Immunol.* 2017;38(7):526-536. doi: 10.1016/j.it.2017.03.002.
55. The histophysiology and pathophysiology of the peritoneum // J O A M van Baal, K K Van de Vijver, R Nieuwland et al. // *Tissue Cell.* 2017 Feb;49(1):95-105. doi: 10.1016/j.tice.2016.11.004
56. Pathophysiological mechanisms of bacterial endotoxicosis in disseminated peritonitis // Grigor'ev E G, Lishmanov Iu B, Galeev Iu M, Popov M V, Apartsin K A, Salato O V // *Patol Fiziol Eksp Ter.* 2009 Apr-Jun;(2):33-6.
57. Hartmann's procedure versus sigmoidectomy with primary anastomosis for perforated diverticulitis with purulent or fecal peritonitis: Three-year follow-up of a randomised controlled trial // Pim P Edomskis, Vincent T Hoek, Pieter W Stark, Daniël P V Lambrichts, Werner A Draaisma et al. // *Int J Surg.* 2022 Feb;98:106221.
58. The best choice of treatment for acute colonic diverticulitis with purulent peritonitis is uncertain // Line Hupfeld, Jakob Burcharth, Hans-Christian Pommergaard, Jacob Rosenberg // *Biomed Res Int.* 2014;2014:380607. doi: 10.1155/2014/380607.
59. Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, Coccolini F, Griffiths EA, Abu-Zidan FM, Di Saverio S, et al. WSES Guidelines for the management of acute left sided colonic diverticulitis in the emergency setting. *World J Emerg Surg.* 2016;11:37. doi: 10.1186/s13017-016-0095-0.
60. Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, Coccolini F, Di Saverio S, Griffiths EA. Duration of Antimicrobial Therapy in Treating Complicated Intra-Abdominal Infections: A Comprehensive Review. *Surg Infect (Larchmt).* 2016;17(1):9-12. doi: 10.1089/sur.2015.130.
61. Sartelli M, Viale P, Catena F, Ansaloni L, Moore E, Malangoni M, Moore FA, et al. 2013 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg.* 2013;8(1):3. doi: 10.1186/1749-7922-8-3.
62. Chen L, Liang X, Jiang J, Li X, Li Y. Carbapenems vs tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections: A Bayesian network meta-analysis of randomized clinical trials. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(40):e17436. doi: 10.1097/MD.00000000000017436.

63. Wang HJ, Xing XZ, Qu SN, Huang CL, Zhang H, Wang H, Yang QH, Yuan ZN. A randomized controlled trial comparing the efficacy of tigecycline versus meropenem in the treatment of postoperative complicated intra-abdominal infections. *Ann Palliat Med*. 2021;10(2):1262-1275. doi: 10.21037/apm-20-907.
64. Li H, Wieser A, Zhang J, Liss I, Markwardt D, Hornung R, Neumann-Cip AC, Mayerle J, Gerbes A, Steib CJ. Patients with cirrhosis and SBP: Increase in multidrug-resistant organisms and complications. *Eur J Clin Invest*. 2020;50(2):e13198. doi: 10.1111/eci.13198.
65. Montravers P, Assadi M, Gouel-Cheron A. Priorities in peritonitis. *Curr Opin Crit Care*. 2021;27(2):201-207. doi: 10.1097/MCC.0000000000000805.
66. Escolà-Vergé L, Pigrau C, Almirante B. Ceftolozane/tazobactam for the treatment of complicated intra-abdominal and urinary tract infections: current perspectives and place in therapy. *Infect Drug Resist*. 2019;12:1853-1867. doi: 10.2147/IDR.S180905.
67. Стороженко О.В. Особливості антибактеріальної терапії хірургічних інфекцій. *Вісник проблем біології і медицини*. – 2018. – Вип.1, том 2 (143). – С. 198-201.
68. Бойко В.В., Ріга А.С. Емпірична антибактеріальна терапія ускладнених внутрішньочеревних інфекцій. *Український журнал медицини, біології та спорту*. – 2017. – № 4 (6). – С. 54-59.
69. Lin SY, Huang CH, Ko WC, Chen YH, Hsueh PR. Recent developments in antibiotic agents for the treatment of complicated intra-abdominal infections. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17(3):339-54. doi: 10.1517/14656566.2016.1122756.
70. Grotelüschen R, Heidelmann LM, Lütgehetmann M, Melling N, Reeh M, Ghadban T, Dupree A, Izbicki JR, Bachmann KA. Antibiotic sensitivity in correlation to the origin of secondary peritonitis: a single center analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):18588. doi: 10.1038/s41598-020-73356-x.
71. Ващук В.В., Хомченко Т.В., Морозович О.М. Світові підходи до емпіричної антибіотикотерапії інтраабдомінальних інфекцій. *Здоров'я України*. 2016; 3(25): 14-16.

72. Khatri R, Sawyer R. Global Perspectives in Controversies Related to the Management of Intra-Abdominal Infections. *Surg Infect (Larchmt)*. 2020;21(7):626-633. doi: 10.1089/sur.2020.174.
73. Zhen X, Li Y, Chen Y, Dong P, Liu S, Dong H. Effect of multiple drug resistance on total medical costs among patients with intra-abdominal infections in China. *PLoS One*. 2018;13(3):e0193977. doi: 10.1371/journal.pone.0193977.
74. Pariente A. Peut-on réduire à 4 jours la durée de l'antibiothérapie en cas d'infection intra-abdominale? [Can the duration of antibiotic therapy be reduced to 4 days in intra-abdominal infections?]. *Rev Prat*. 2015;65(6):763. French.
75. Mazuski JE, Tessier JM, May AK, Sawyer RG, Nadler EP, Rosengart MR, Chang PK, O'Neill PJ, Mollen KP, Huston JM, Diaz JJ Jr, Prince JM. The Surgical Infection Society Revised Guidelines on the Management of Intra-Abdominal Infection. *Surg Infect (Larchmt)*. 2017;18(1):1-76. doi: 10.1089/sur.2016.261.
76. Castellanos-Ortega A, Suberviola B, García-Astudillo LA, Holanda MS, Ortiz F, Llorca J, Delgado-Rodríguez M. Impact of the Surviving Sepsis Campaign protocols on hospital length of stay and mortality in septic shock patients: results of a three-year follow-up quasi-experimental study. *Crit Care Med*. 2010;38(4):1036-43. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181d455b6.
77. Ryoo SM, Kim WY, Sohn CH, Seo DW, Koh JW, Oh BJ, Lim KS. Prognostic value of timing of antibiotic administration in patients with septic shock treated with early quantitative resuscitation. *Am J Med Sci*. 2015;349(4):328-33. doi: 10.1097/MAJ.0000000000000423.
78. Schuts EC, Hulscher MEJL, Mouton JW, Verduin CM, Stuart JWTC, Overdiek HWPM, van der Linden PD, Natsch S, Hertogh CMPM, Wolfs TFW, Schouten JA, Kullberg BJ, Prins JM. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(7):847-856. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00065-7.
79. Eckmann C, Solomkin J. Ceftolozane/tazobactam for the treatment of complicated intra-abdominal infections. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(2):271-80. doi: 10.1517/14656566.2015.994504.

80. Carmeli Y, Armstrong J, Laud PJ, Newell P, Stone G, Wardman A, Gasink LB. Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE): a randomised, pathogen-directed, phase 3 study. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(6):661-673. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30004-4.
81. Gutiérrez-Gutiérrez B, Pérez-Galera S, Salamanca E, de Cueto M, Calbo E, Almirante B, Viale P, et al. A Multinational, Preregistered Cohort Study of β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitor Combinations for Treatment of Bloodstream Infections Due to Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(7):4159-69. doi: 10.1128/AAC.00365-16.
82. Montravers P, Dupont H, Bedos JP, Bret P; Tigecycline Group. Tigecycline use in critically ill patients: a multicentre prospective observational study in the intensive care setting. *Intensive Care Med.* 2014;40(7):988-97. doi: 10.1007/s00134-014-3323-7.
83. Bassetti M, Righi E, Ansaldi F, Merelli M, Scarparo C, Antonelli M, Garnacho-Montero J, et al. A multicenter multinational study of abdominal candidiasis: epidemiology, outcomes and predictors of mortality. *Intensive Care Med.* 2015 Sep;41(9):1601-10. doi: 10.1007/s00134-015-3866-2. Epub 2015 May 19. PMID: 26077063.
84. EUCAST Clinical breakpoints (Bacterial v 6.0 and Fungal v 8.0). Режим доступа: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints. - Accessed 05.02.2017.
85. Sridharan P, Chamberlain RS. The efficacy of procalcitonin as a biomarker in the management of sepsis: slaying dragons or tilting at windmills? *Surg Infect (Larchmt).* 2013;14(6):489-511. doi: 10.1089/sur.2012.028.
86. Prevalence and Therapies of Antibiotic-Resistance in *Staphylococcus aureus* // Yunlei Guo, Guanghui Song, Meiling Sun, Juan Wang, Yi Wang // *Front Cell Infect Microbiol/* . 2020 Mar 17;10:107.
87. Montravers P, Guglielminotti J, Zappella N, Desmard M, Muller C, Fournier P, Marmuse JP, Dufour G, Augustin P. Clinical features and outcome of postoperative

peritonitis following bariatric surgery. *Obes Surg.* 2013;23(10):1536-44. doi: 10.1007/s11695-013-0955-6.

88. Мамедова Е.Т. Показатели эндогенной интоксикации при распространенном перитоните и их коррекция. *Клінічна хірургія.* 2021; 88(1-2): 39-44.

89. Карсакбаев У.П. Роль и место эфферентных методов детоксикации в лечении перитонита. *West Kazakhstan Medical Journal.* 2011;3 (31): 95-97.

90. Хацко В.В., Потапов В.В., Пархоменко А.В., Фоминов В.М. Использование гемодиализа, плазмафереза и новых способов детоксикации в лечении билиарного сепсиса (научный обзор). *Український журнал хірургії.* 2013; 2(21): 167-170.

91. Инфузионная терапия при критических состояниях/А.С. Владыка, В.В. Суслов, О.А.Тарабрин; под ред. проф. В.В. Сулова. – К.: Логос, 2010. – 274 с.

92. Murashevych, B., Toropin, V., Stepanskyi, D., Maslak, H., Burmistrov, K., Kotok, V., Kovalenko, V. (2021). Synthesis of new immobilized n-chloro-sulfonamides and release of active chlorine from them. *EUREKA: Physics and Engineering*, 4, 3–13.

93. Rola P, Doroszko A, Derkacz A. The Use of Low-Level Energy Laser Radiation in Basic and Clinical Research. *Adv Clin Exp Med.* 2014;23(5):835-842. doi: 10.17219/acem/37263.

94. Иващенко В.В., Кирпатовский В.И., Калабеков А.А., Казаченко А.В., Гребенкин М.В., Голованов С.А., Дрожжева В.В. Эндокринно-опосредованное действие гипохлорита натрия на функциональные показатели почек и литогенные свойства мочи. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2017; 3: 4-9.

95. Serafim R, Gomes JA, Salluh J, Póvoa P. A Comparison of the Quick-SOFA and Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria for the Diagnosis of Sepsis and Prediction of Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest.* 2018;153(3):646-655. doi: 10.1016/j.chest.2017.12.015.

96. Salomão R, Ferreira BL, Salomão MC, Santos SS, Azevedo LCP, Brunialti MKC. Sepsis: evolving concepts and challenges. *Braz J Med Biol Res.* 2019;52(4):e8595. doi: 10.1590/1414-431X20198595.

97. Twilla JD, Nair SP, Talwar M, Kovalic A, Satapathy SK. Severity of Systemic Inflammatory Response Syndrome Affects Outcomes in Decompensated Cirrhotics with

Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(7):1043-5. doi: 10.1038/ajg.2016.146. PMID: 27356838.

98. Peng H, Zhang J, Cai C, Fang X, Wu J. The Influence of Carbon Dioxide Pneumoperitoneum on Systemic Inflammatory Response Syndrome and Bacterial Translocation in Patients With Bacterial Peritonitis Caused by Acute Appendicitis. *Surg Innov.* 2018;25(1):7-15. doi: 10.1177/1553350617739424.

99. Meakins J.L. The gastrointestinal tract: the «motor» OF MSOF / J.L. Meakins, J.S. Marshall // *Arch. Surg.* - 1986. - Vol. 121, № 2. - P. 197-201.

100. Malle E, Waeg G, Schreiber R, Gröne EF, Sattler W, Gröne HJ. Immunohistochemical evidence for the myeloperoxidase/H₂O₂/halide system in human atherosclerotic lesions: colocalization of myeloperoxidase and hypochlorite-modified proteins. *Eur J Biochem.* 2000;267(14):4495-503. doi: 10.1046/j.1432-1327.2000.01498.x.

101. Mühling J, Fuchs M, Fleck C, Sablotzki A, Krüll M, Dehne MG, Gonter J, Weiss S, Engel J, Hempelmann G. Effects of arginine, L-alanyl-L-glutamine or taurine on neutrophil (PMN) free amino acid profiles and immune functions in vitro. *Amino Acids.* 2002;22(1):39-53. doi: 10.1007/s726-002-8200-9.

102. Ткаченко И.В., Рвачева А.С., Селезнева, У.В., Матвеев Е.Б. Клинический случай применения метода непрямой электрохимической детоксикации при лечении менингоэнцефалита смешанной этиологии (ТБ+ВИЧ). *Медицина неотложных состояний.* - 2016. - N 4. - С. 234-235.

103. Дронов С.Н. Детоксицирующие свойства и острая токсичность фиксированной комбинации низкоконцентрированного раствора гипохлорита натрия и таурина, предназначенной для парентерального применения. *Фармакологія та лікарська токсикологія.* 2014;4-5:32-39.

104. Біленький Г.З. Клінічна ефективність та переносимість гіпохлориту натрію сумісно з таурином на фоні базисної терапії в пацієнтів з гострим панкреатитом / Г.З. Біленький, О.В. Макаренко // [Медичні перспективи](#). - 2018. - Т. 23, № 3. - С. 53-58.

105. Babizhayev M. A., Semiletov Yu. A., Lul'kin Yu. A., Sakina N. L., Savel'yeva E. L., Alimbarova L. I., Barinskii I. F. Free-Radical Modulating and Immunostimulating Activities of the Novel Peptidomimetic L-Glutamyl-Histamine. *Clinical and Experimental Immunology*. 2005, 139 (3): 447 – 57.
106. Маткевич В.А., Поцхверия М.М., Гольдфарб Ю.С., Симонова А.Ю. Нарушения параметров гомеостаза при острых отравлениях и пути их коррекции. *Токсикологический вестник*. 2018; 3:18-26.
107. Сосин И.К., Чуев Ю.Ф. Современные парадигмы методов лазерной терапии в детоксикационных и лечебно-восстановительных программах наркологии. *Матеріали XLVII Міжнародної науково-практичної конференції «Застосування лазерів у медицині та біології»*. – Київ, 2017. – 176 с.
108. Якубцевич Р.Э. Экстракорпоральное очищение крови при сепсисе: современное состояние вопроса. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2017; 2: 131-136.
109. Патент № 2488382, RU, МПК А61К. Дезинтоксикационный инфузионный раствор «Неореодез» / Иванов В. К., Беленький Г. З., Снежко З. И.; – патентообладатель Иванов В. К., Беленький Г. З., Снежко З. И. – заявл. 07.02.12; опубл. 27.07.13.
110. Gottardi W, Hagleitner M, Nagl M. The influence of plasma on the disinfecting activity of the new antimicrobial agent N-chlorotaurine-sodium in comparison with chloramine T. *J Pharm Pharmacol*. 2001;53(5):689-97. doi: 10.1211/0022357011775811.
111. Nagl M, Gruber A, Fuchs A, Lell CP, Lemberger EM, Borg-Von Zepelin M, Würzner R. Impact of N-chlorotaurine on viability and production of secreted aspartyl proteinases of *Candida* spp. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46(6):1996-9. doi: 10.1128/aac.46.6.1996-1999.2002.
112. Nagl M, Arnitz R, Lackner M. N-Chlorotaurine, a Promising Future Candidate for Topical Therapy of Fungal Infections. *Mycopathologia*. 2018;183(1):161-170. doi: 10.1007/s11046-017-0175-z.

113. Dudani AK, Martyres A, Fliss H. Short communication: rapid preparation of preventive and therapeutic whole-killed retroviral vaccines using the microbicide taurine chloramine. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2008;24(4):635-42. doi: 10.1089/aid.2007.0149.
114. Romanowski EG, Yates KA, Teuchner B, Nagl M, Irschick EU, Gordon YJ. N-chlorotaurine is an effective antiviral agent against adenovirus in vitro and in the Ad5/NZW rabbit ocular model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(5):2021-6. doi: 10.1167/iovs.05-1270.
115. Miao J, Zheng L, Zhang J, Ma Z, Zhu W, Zou S. The effect of taurine on the toll-like receptors/nuclear factor kappa B (TLRs/NF- κ B) signaling pathway in *Streptococcus uberis*-induced mastitis in rats. *Int Immunopharmacol*. 2011;11(11):1740-6. doi: 10.1016/j.intimp.2011.06.008.
116. Dennis KK, Go YM, Jones DP. Redox Systems Biology of Nutrition and Oxidative Stress. *J Nutr*. 2019;149(4):553-565. doi: 10.1093/jn/nxy306.
117. European Manual of Clinical Microbiology. 1-st Edition / ed. by Cornaglia G, Courcol R, Herrman J-L, Kahlmeter G, Peigue-Lafeuille H, Vila J. ESCMID. 2012 – 496 p.
118. Prasad KN, Singh K, Rizwan A, Mishra P, Tiwari D, Prasad N, Gupta A. Microbiology and outcomes of peritonitis in northern India. *Perit Dial Int*. 2014; 34(2): 188-94. doi: 10.3747/pdi.2012.00233.
119. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs for antifungal agents, version 10.0, 2020. <http://www.eucast.org/astoffungi/clinicalbreakpointsforantifungals/>.
120. Yadav SK, Singh S, Gupta R. Biomedical Statistics. A Beginner's Guide. 1st ed. Springer, Singapore, 2019. P. 342.
121. Li PK, Szeto CC, Piraino B, de Arteaga J, Fan S, Figueiredo AE, Fish DN et al. ISPD Peritonitis Recommendations: 2016 Update on Prevention and Treatment. *Perit Dial Int*. 2016; 36(5): 481-508. doi: 10.3747/pdi.2016.00078192.
122. Böttcher, B., Sarg, B., Lindner, H. H., & Nagl, M. (2017). Inactivation of microbicidal active halogen compounds by sodium thiosulphate and

- histidine/methionine for time-kill assays. *Journal of microbiological methods*, 141, 42–47. <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2017.07.014>
123. Nagl, M., Hengster, P., Semenitz, E., & Gottardi, W. (1999). The postantibiotic effect of N-chlorotaurine on *Staphylococcus aureus*. Application in the mouse peritonitis model. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 43(6), 805–809. <https://doi.org/10.1093/jac/43.6.805>
124. Anich, C., Orth-Höller, D., Lackner, M., & Nagl, M. (2021). N-chlorotaurine, a potent weapon against multiresistant bacteria. *Journal of applied microbiology*, 131(4), 1742–1748. <https://doi.org/10.1111/jam.15052>.
125. Хельсинская декларация всемирной медицинской ассоциации. Этические принципы медицинских исследований с участием человека в качестве объекта исследования. Пересмотр, октябрь 2008. [Интернет]. Доступно на: http://www.mniip.org/science/library/Helsinki_declaration.php
126. Клінічні випробування лікарських засобів та фармагляд в Україні (нормативні документи). Київ: Авіценна; 2001. 60 с.
127. Лук'янчук Є. Клінічні дослідження в Україні: реалії сьогодення та перспективи на майбутнє [Интернет]. *Аптека. UA*. 2014;41(962). Доступно: <https://www.apteka.ua/article/309911>
128. Makarenko O. Pharmacoeconomic evaluation of the USE of a new detoxicant in patients with acute pancreatitis / Makarenko O., Nefedov O., Bilenkyi G. // *Modern Science Moderní věda*. – 2020. – №4. – P. 131- 136.
129. Сакович В.М. Математичне моделювання в ранжуванні монопрепаратів тимололу за критерієм ефективності / Сакович В.М., Макаренко О.В., Кривов'яз О.В., Томашевська Ю.О., Коваль В.М. // *Офтальмологический журнал*. 2020. №4. – С. 83-88.
130. Макаренко О.В., Задорожна А.Г. Фармакоєкономічна оцінка представників сучасних назальних кортикостероїдів у лікуванні алергічного риніту // *Медичні перспективи* (2018) – Том XXVIII (18), №1. – С. 107-112.
131. Антомонов МЮ. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных. Киев: Малий друк; 2006. 558 с.

132. Bland M. An Introduction to Medical Statistics. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press, 2000. 405 p.
133. Seni J, Sweya E, Mabewa A, Mshana SE, Gilyoma JM. Comparison of antimicrobial resistance patterns of ESBL and non ESBL bacterial isolates among patients with secondary peritonitis at Bugando Medical Centre, Mwanza - Tanzania. BMC Emerg Med. 2016; 16(1): 41. doi: 10.1186/s12873-016-0106-1
134. Mustedanagic J, Ximenes VF, Nagl M. Microbicidal activity of N-chlorotaurine in combination with hydrogen peroxide. AMB Expr. 2017; 7: 102. <https://doi.org/10.1186/s13568-017-0404-3>
135. Gottardi W, Nagl M. N-chlorotaurine, a natural antiseptic with outstanding tolerability. J Antimicrob Chemother. 2010; 65(3): 399-409. doi: 10.1093/jac/dkp466.
136. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Intrinsic resistance and unusual phenotypes. Expert rules. Version 3.3 [Internet]. 2021. [cited 2022 Nov 15]. Available from: <http://www.eucast.org>
137. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST Guidance Documents [Internet]. [cited 2022 Nov 15]. Available from: <http://www.eucast.org>
138. Smith S, Waters V, Jahnke N, Ratjen F. Standard versus biofilm antimicrobial susceptibility testing to guide antibiotic therapy in cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2020; 6 (6): CD009528. DOI: 10.1002/14651858-.CD009528.pub5
139. Мікробіологічне обґрунтування застосування N-хлортаурину при вторинному перитоніті // Кузьмініх С.С., Іщенко О.В., Стеценко І.Ю., Титов Г.І., Макаренко О.В. // Вісник проблем біології та медицини. – 2021. – Вип. 2 (160). – С. 184-188. DOI: 10.29254/2077-4214-2021-2-160-184-188
140. Кузьмініх С.С., Макаренко О.В. Протимікробна активність N-хлортаурину при вторинному перитоніті // Proceeding of XII International Scientific and Practical Conference «Modern directions of scientific research development», Chicago, USA 18-20 May 2022. P. 114-118.

141. Біленький Г.З. Фармакологічні аспекти парентерального застосування розчину «Неореодезу» в якості антимікробного та детоксикаційного засобу / Г.З. Біленький // Медичний форум. – 2015. - №6 (06). – С. 25-28
142. Біленький Г.З. Оцінка змін біохімічних показників плазми крові та сечі на фоні тривалого введення «Неореодезу» / Біленький Г.З. // Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції «Медичні та фармацевтичні науки: аналіз сучасності та прогноз майбутнього», м. Дніпро, 11-12 листопада 2016 р. – С. 12-16.
143. Кузьмініх С.С., Макаренко О.В. Клінічна ефективність та переносимість «Неореодезу» на фоні базисної терапії у пацієнтів з гострим перитонітом // Вісник проблем біології та медицини. – 2018. – Вип. 2 (144). – С. 173-176. DOI: 10.29254/2077-4214-2018-2-144-173-176
144. Makarenko O., Kuzminykh S. Clinical efficiency and tolerability of the new detoxifying agent «Neoreodez» in patient with acute peritonitis // Modern Science – Moderni veda. - 2018. №3 – P. 108-114
145. Кузьмініх С.С., Біленький Г.З., Макаренко О.В. Результати I фази клінічного дослідження нового детоксиканта / V національний з'їзд фармакологів України: збірник матеріалів, м. Запоріжжя, 18-20 жовтня 2017 р. – З., 2017. – С. 86 – 87.
146. Заруцький Я.Л., Шматенко О.П., Соломенний А.М., Савицький О.Ф., Форостяний / Інфузійні лікарські засоби в лікуванні політравми // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2012. - №3 (27). – С. 31 – 36.
147. Кузьмініх С.С., Макаренко О.В. Фармакоеконімічний аналіз інфузійної терапії N-хлортаурином в лікуванні пацієнтів з перитонітом // Український журнал медицини, біології та спорту – 2022. – Том 7, №5 – С. 114-118 DOI: 10.26693/jmbs07.05.114
148. Кузьмініх С.С. Макаренко О.В. Клініко-еконімічна ефективність застосування N-хлортаурину для детоксикаційної терапії за умов гострого перитоніту // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2022. – Т.16, №6. С. 411-421.

149. Кузьмініх С.С., Макаренко О.В. Рівень захворюваності гострим перитонітом в Україні // Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи: матер. IV між. наук-практ. інтернет-конференції, 24-25 квітня 2018 р. / ред. кол.: А.А. Котвітька та ін.. – Х.: НФау, 2018. – С. 109-110.

150. Макаренко О.В., Кузьмініх С.С. Детоксикаційна терапія гострого перитоніту: економічні аспекти використання N-хлортаурину // Proceedings of VIII International Scientific and Practical Conference “Eurasian scientific discussions”, Barcelona, Spain, 29-31 August 2022. – P. 72-74.

ДОДАТОК А

Список публікацій за темою дисертаційної роботи здобувача:

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Кузьмініх С.С., Макаренко О.В. Клінічна ефективність та переносимість «Неореодезу» на фоні базисної терапії у пацієнтів з гострим перитонітом // Вісник проблем біології та медицини. – 2018. – Вип. 2 (144). – С. 173-176. DOI: [10.29254/2077-4214-2018-2-144-173-176](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2018-2-144-173-176)

2. Makarenko O., Kuzminykh S. Clinical efficiency and tolerability of the new detoxifying agent «Neoreodez» in patient with acute peritonitis // Modern Science – Moderni veda. - 2018. №3 – P. 108-114.

3. Мікробіологічне обґрунтування застосування N-хлортаурина при вторинному перитоніті // Кузьмініх С.С., Іщенко О.В., Стеценко І.Ю., Титов Г.І., Макаренко О.В. // Вісник проблем біології та медицини. – 2021. – Вип. 2 (160). – С. 184-188. DOI: [10.29254/2077-4214-2021-2-160-184-188](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2021-2-160-184-188)

4. Кузьмініх С.С., Макаренко О.В. Фармакоеконімічний аналіз інфузійної терапії N-хлортаурином в лікуванні пацієнтів з перитонітом // Український журнал медицини, біології та спорту – 2022. – Том 7, №5 – С. 114-118 DOI: [10.26693/jmbs07.05.114](https://doi.org/10.26693/jmbs07.05.114)

5. Кузьмініх С.С. Макаренко О.В. Клініко-економічна ефективність застосування N-хлортаурина для детоксикаційної терапії за умов гострого перитоніту // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2022. – Т.16, №6. С. 411-421. <https://doi.org/10.33250/16.06.411>.

Наукові праці, які засвідчують апробацію дисертації

6. Кузьмініх С.С., Біленький Г.З., Макаренко О.В. Результати I фази клінічного дослідження нового детоксиканта / V національний з'їзд фармакологів України: збірник матеріалів, м. Запоріжжя, 18-20 жовтня 2017 р. – З., 2017. – С. 86 – 87.

7. Кузьмініх С.С., Макаренко О.В. Рівень захворюваності гострим перитонітом в Україні // Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи: матер. IV між. наук-практ. інтернет-конференції, 24-25 квітня 2018 р. / ред.. кол.: А.А. Котвітьцька та ін.. – Х.: НФау, 2018. – С. 109-110.

8. Кузьмініх С.С., Макаренко О.В. Протимікробна активність N-хлортаурину при вторинному перитоніті // Proceeding of XII International Scientific and Practical Conference «Modern directions of scientific research development», Chicago, USA 18-20 May 2022. С. 114-118.

9. Макаренко О.В., Кузьмініх С.С. Детоксикаційна терапія гострого перитоніту: економічні аспекти використання N-хлортаурину // Proceedings of VIII International Scientific and Practical Conference “Eurasian scientific discussions”, Barcelona, Spain, 29-31 August 2022. – P. 72-74.

ДОДАТОК Б

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

- V Національний з'їзд фармакологів України, 18-20 жовтня 2017 р., м. Запоріжжя.;
- IV між. наук-практ. інтернет-конференції «Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи» 24-25 квітня 2018 р., м. Харків;
- Proceeding of XII International Scientific and Practical Conference «Modern directions of scientific research development», 18-20 May 2022, Chicago, USA.
- Proceedings of VIII International Scientific and Practical Conference “Eurasian scientific discussions”, Barcelona, Spain, 29-31 August 2022

ДОДАТОК В

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ



«Затверджую»
Проректор з наукової роботи ДДМУ
Д.мед.н., професор
Олександр ГУДАР'ЯН

2023 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** Клініко-економічне обґрунтування використання N-хлортаурина за умов гострого перитоніту (клініко-експериментальне дослідження).
- 2. Автор впровадження:** Кузьмініх С.С., аспірант кафедри фармакології Дніпровського державного медичного університету МОЗ України, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9.
- 3. Джерела інформації:**
 1. Кузьмініх С.С., Макаренко О.В. Клінічна ефективність та переносимість «Неореодезу» на фоні базисної терапії у пацієнтів з гострим перитонітом // Вісник проблем біології та медицини. – 2018. – Вип. 2 (144). – С. 173-176. DOI: 10.29254/2077-4214-2018-2-144-173-176
 2. Кузьмініх С.С., Макаренко О.В. Фармакоекономічний аналіз інфузійної терапії N-хлортаурином в лікуванні пацієнтів з перитонітом // Український журнал медицини, біології та спорту – 2022. – Том 7, №5 – С. 114-118 DOI: 10.26693/jmbs07.05.114
 3. Кузьмініх С.С. Макаренко О.В. Клініко-економічна ефективність застосування N-хлортаурина для детоксикаційної терапії за умов гострого перитоніту// Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2022. Т.16. №6. – С. 411-421.
- 4. Де і коли впроваджено:**
Кафедра загальної хірургії, хірургії 3, ортопедії та травматології ФПО
- 5. Результат впровадження:** вирішено важливе науково-практичне завдання, а саме, новий вітчизняний інфузійний розчин N-хлортаурин, фіксована комбінація гіпохлориту натрія та тарину проявляє виразні детоксикаційні властивості в комплексній терапії хворих на гострий перитоніт і має вірогідні економічні переваги в грошовому еквіваленті.
- 6. Ефективність впровадження:** Результати наукових досліджень впроваджені в науково-методичну роботу кафедри загальної хірургії, хірургії 3, ортопедії та травматології ФПО. Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, які наведені у джерелах інформації.
- 7. Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження

Професор кафедри загальної хірургії,
хірургії 3, ортопедії та травматології ФПО
д.мед.н., професор

Микола ТРОФІМОВ



 «Затверджую»
 Проректор з наукової роботи ДДМУ
 Д.мед.н., професор
 Олександр ГУДАР'ЯН

 2023 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Клініко-економічне обґрунтування використання N-хлортаурина за умов гострого перитоніту (клініко-експериментальне дослідження).
2. **Автор впровадження:** Кузьмініх С.С., аспірант кафедри фармакології Дніпровського державного медичного університету МОЗ України, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9.
3. **Джерела інформації:**
 1. Кузьмініх С.С., Макаренко О.В. Клінічна ефективність та переносимість «Неореодезу» на фоні базисної терапії у пацієнтів з гострим перитонітом // Вісник проблем біології та медицини. – 2018. – Вип. 2 (144). – С. 173-176. DOI: 10.29254/2077-4214-2018-2-144-173-176
 2. Кузьмініх С.С., Макаренко О.В. Фармакоеконічний аналіз інфузійної терапії N-хлортаурином в лікуванні пацієнтів з перитонітом // Український журнал медицини, біології та спорту – 2022. – Том 7, №5 – С. 114-118 DOI: 10.26693/jmbs07.05.114
 3. Кузьмініх С.С. Макаренко О.В. Клініко-економічна ефективність застосування N-хлортаурина для детоксикаційної терапії за умов гострого перитоніту// Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2022. Т.16. №6. – С. 411-421.

4. Де і коли впроваджено:

Кафедра фармакології

5. Результат впровадження: вирішено важливе науково-практичне завдання, а саме, новий вітчизняний інфузійний розчин N-хлортаурин, фіксована комбінація гіпохлориту натрія та тарину проявляє виразні детоксикаційні властивості в комплексній терапії хворих на гострий перитоніт і має вірогідні економічні переваги в грошовому еквіваленті.

6. Ефективність впровадження: Результати наукових досліджень впроваджені в науково-методичну роботу кафедри фармакології. Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, які наведені у джерелах інформації.

7. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження
 Професор кафедри фармакології
 д.мед.н., професор



Віталій МАМЧУР

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор ЗВО з наукової роботи
Вінницького національного медичного
університету ім. М. І. Пирогова
проф. Олег ВЛАСЕНКО




«06» квітня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** Клініко-економічне обґрунтування використання N-хлортаурину за умов гострого перитоніту (клініко-експериментальне дослідження).
- 2. Автор впровадження:** Кузьмініх С.С., аспірант кафедри фармакології Дніпровського державного медичного університету МОЗ України, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9.
- 3. Джерела інформації:**
 1. Кузьмініх С.С., Макаренко О.В. Клінічна ефективність та переносимість «Неореодезу» на фоні базисної терапії у пацієнтів з гострим перитонітом // Вісник проблем біології та медицини. – 2018. – Вип. 2 (144). – С. 173-176. DOI: 10.29254/2077-4214-2018-2-144-173-176
 2. Кузьмініх С.С., Макаренко О.В. Фармакоеконічний аналіз інфузійної терапії N-хлортаурином в лікуванні пацієнтів з перитонітом // Український журнал медицини, біології та спорту – 2022. – Том 7, №5 – С. 114-118 DOI: 10.26693/jmbs07.05.114
 3. Кузьмініх С.С. Макаренко О.В. Клініко-економічна ефективність застосування N-хлортаурину для детоксикаційної терапії за умов гострого перитоніту// Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2022. Т.16. №6. – С. 411-421.

4. Де і коли впроваджено:

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра фармації, січень–березень 2023 р.

5. Результат впровадження: вирішено важливе науково-практичне завдання, а саме, новий вітчизняний інфузійний розчин N-хлортаурин, фіксована комбінація гіпохлориту натрія та тарину проявляє виразні детоксикаційні властивості в комплексній терапії хворих на гострий перитоніт і має вірогідні економічні переваги в грошовому еквіваленті.

6. Ефективність впровадження: Результати наукових досліджень впроваджені в роботу кафедри фармації. Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, які наведені у джерелах інформації.

7. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Затверджено на засіданні кафедри 06. 04. 2023 р. (протокол № 15).

Відповідальна за впровадження:

завідувач кафедри фармації,
д. фарм. н., проф.



Олена КРИВОВ'ЯЗ

«Затверджую»
 Проректор з науково-педагогічної роботи
 Запорізького державного медико-фармацевтичного університету
 д-р мед. наук, професор
 Вадим ВІЗІР



_____ 2023 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Клініко-економічне обґрунтування використання N-хлортаурина за умов гострого перитоніту (клініко-експериментальне дослідження).

2. Автор впровадження: Кузьмних С.С., аспірант кафедри фармакології Дніпровського державного медичного університету МОЗ України, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9.

3. Джерела інформації:

1. Кузьмних С.С., Макаренко О.В. Клінічна ефективність та переносимість «Неореодезу» на фоні базисної терапії у пацієнтів з гострим перитонітом // Вісник проблем біології та медицини. – 2018. – Вип. 2 (144). – С. 173-176. DOI: 10.29254/2077-4214-2018-2-144-173-176

2. Кузьмних С.С., Макаренко О.В. Фармакоеконічний аналіз інфузійної терапії N-хлортаурином в лікуванні пацієнтів з перитонітом // Український журнал медицини, біології та спорту – 2022. – Том 7, №5 – С. 114-118 DOI: 10.26693/jmbs07.05.114

3. Кузьмних С.С. Макаренко О.В. Клініко-економічна ефективність застосування N-хлортаурина для детоксикаційної терапії за умов гострого перитоніту// Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2022. Т.16. №6. – С. 411-421.

4. Де і коли впроваджено:

Кафедра кафедри клінічної фармації, фармакотерапії, фармакогнозії та фармацевтичної хімії
 січень-травень 2023

5. Результат впровадження: вирішено важливе науково-практичне завдання, а саме, новий вітчизняний інфузійний розчин N-хлортаурин, фіксована комбінація гіпохлориту натрія та тарину проявляє виразні детоксикаційні властивості в комплексній терапії хворих на гострий перитоніт і має вірогідні економічні переваги в грошовому еквіваленті.

6. Ефективність впровадження: Результати наукових досліджень впроваджені в науково-методичну роботу кафедри клінічної фармації, фармакотерапії, фармакогнозії та фармацевтичної хімії. Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, які наведені у джерелах інформації.

7. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Завідувач кафедри
 клінічної фармації, фармакотерапії,
 фармакогнозії та фармацевтичної хімії
 д-р мед наук, професор

Іван БІЛАЙ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи та інновацій
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця
професор С.В. Земсков

« _____ » _____ 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів наукових досліджень в науково-педагогічний процес

- 1. Назва пропозиції до впровадження:** – клініко-економічне обґрунтування використання N-хлортаурину за умов гострого перитоніту (клініко-експериментальне дослідження).
- 2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Кузьмініх С.С., кафедра фармакології Дніпровського державного медичного університету МОЗ України, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9.

3. Джерела інформації:

1. Кузьмініх С.С., Макаренко О.В. Клінічна ефективність та переносимість «Неореодезу» на фоні базисної терапії у пацієнтів з гострим перитонітом // Вісник проблем біології та медицини. – 2018. – Вип. 2 (144). – С. 173-176. DOI: 10.29254/2077-4214-2018-2-144-173-176.

2. Кузьмініх С.С., Макаренко О.В. Фармакоекономічний аналіз інфузійної терапії N-хлортаурином в лікуванні пацієнтів з перитонітом // Український журнал медицини, біології та спорту – 2022. – Том 7, №5 – С. 114-118 DOI: 10.26693/jmbs07.05.114.

3. Кузьмініх С.С. Макаренко О.В. Клініко-економічна ефективність застосування N-хлортаурину для детоксикаційної терапії за умов гострого перитоніту// Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2022. Т.16. №6. – С. 411-421.

N-хлортаурин – фіксована комбінація гіпохлориту та хлориду натрію, і таурину. Механізм терапевтичної дії препарату обумовлений, більш за все, відтворенням тауринхлораміну, а саме, таурин захоплює хлор від гіпохлорної кислоти, тим самим стає неагресивним антиоксидантом, який не пошкоджує білі клітини крові та ендотелію. Крім того, вважається що тауринхлорамін пригнічує запальні сигнали через нуклеарний фактор (NFκарра b), чим сприяє виразному цитопротекторному ефекту.

N-хлортаурин сприяє зниженню токсичного та метаболічного навантаження на органи екскреції та детоксикації, також коригує процеси обміну речовин, що дозволяє значно зменшити ступінь важкості ендотоксикозу та уникнути його хронізації та супутніх ускладнень.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

5. Форма впровадження: науково-педагогічний процес.

6. Результат впровадження: вирішено важливе науково-практичне завдання, а саме, новий вітчизняний інфузійний розчин N-хлортаурин, фіксована комбінація гіпохлориту натрія та тарину проявляє виразні детоксикаційні властивості в комплексній терапії хворих на гострий перитоніт і має вірогідні економічні переваги в грошовому еквіваленті.

7. Ефективність впровадження: Результати наукових досліджень впроваджені в науково-методичну роботу кафедри фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, які наведені у джерелах інформації.

8. Термін впровадження: 2022/2023 навчальний рік.

9. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, протокол № 32 від 19 червня 2023 р.

Відповідальний за впровадження:
асистент кафедри фармакології
Національного медичного університету
імені О. О. Богомольця,
к.фарм.н.,



А.І. Дорошенко

Завідувачка кафедри фармакології
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця,
д.мед.н., професор



Г. В. Зайченко