

КЛІНІЧНА АПРОБАЦІЯ ІНТРАОЧЕРЕВИННОЇ ІНСТИЛЯЦІЇ РЕКОМБІНАНТНОГО ЛЮДСЬКОГО ГРАНУЛОЦИТАРНОГО КОЛОНІЄСТИМУЛЮВАЛЬНОГО ФАКТОРУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ПЕРИТОНІТУ

А.І. Шурма, Ф.В. Гринчук

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ключові слова: гострий перитоніт, інтраабдомінальна інфекція, імунітет, гранулоцитарний колонієстимулювальний фактор.

Буковинський медичний вісник. 2023. Т. 27, № 4 (108). С. 87-92.

DOI: 10.24061/2413-0737.27.4.108.2023.16

E-mail: shurma.andrii@bsmu.edu.ua

Резюме. Мета роботи. – провести попереднє оцінювання клінічного використання рекомбінантного людського гранулоцитарного колонієстимулювального фактору (Г-КСФ) для лікування гострого перитоніту (ГП).

Матеріал і методи. 20 хворих. Причини ГП: перфораційні гастродуоденальні виразки – 7, перфорація ободової кишки – 7, гострий апендицит – 3, перфорація тонкої кишки – 2, по одному випадку мезентеріального тромбозу і перфорації матки. Дифузний ГП виявлений у 4 (20%) хворих, розлитий – у 16 (80%). До 1-ї, контрольної, групи і 2-ї, дослідної, групи увійшли по 10 хворих. В обох групах застосували аналогічне базове лікування. Хворим 2-ї групи наприкінці операції інтраочеревино вводили розчин Г-КСФ на 0,9% NaCl (5 мкг/1 мл) у дозі 10 мкг на 1 кг маси тіла. Після операції оцінювали кількість глюкози (КГ), креатиніну (КК) у плазмі крові, протромбіновий індекс (ПІ), ядерний індекс (ЯІ), індекс стресу (ІС), лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ), нейтрофільно-лімфоцитний індекс (НЛІ), нейтрофільно-мононуклеарний індекс (НМІ), лімфоцитно-моноцитний індекс (ЛМІ), індекс імунологічної реактивності (ІР).

Результати. ЯІ у 2-ї групі через добу зріс ($p < 0,01$), надалі майже весь час переважав. ІС через добу в обох групах майже не відрізнявся. На 3-тю добу в 1-ї групі ІС істотно зріс, а у 2-ї знизився. Надалі були протилежні зміни. ЛІІ через добу знизився в обох групах. Через 3 доби у 1-ї групі ЛІІ знизився ($p < 0,05$). У 2-ї групі через 3 доби ЛІІ істотно ($p < 0,01$) зріс і змінився через 7 діб. Показники НЛІ змінювалися подібно. У 1-ї групі НМІ істотно ($p < 0,05$) змінився через 3 доби і залишався низьким. НМІ значно переважав у 2-ї групі, зріс ($p < 0,01$) через 5 діб. У 1-ї групі ЛМІ весь час знижувався. У 2-ї групі ЛМІ збільшився ($p < 0,01$) через добу, змінився через 3, зріс ($p < 0,05$) через 5 діб. ІР у 1-ї групі, після зріс на 3-5-ту добу, надалі знизився. У 2-ї групі ІР змінювався, як ЛМІ. КГ у 1-ї групі весь час переважала. У 1-ї групі КК зростала 5 діб, у 2-ї групі – постійно зменшувалася. ПІ у 1-ї групі зменшувалася 5 діб, у 2-ї – нормалізувався через 3 доби, відтак зростає.

Висновки. 1. За даними комплексу інтегральних оцінювальних критеріїв, у хворих на гострий перитоніт, яким виконували інтраочеревино інстиляцію розчину Г-КСФ, після операції виявлені ознаки адекватного функціонування клітинних компонентів імунного захисту. 2. За даними комплексу біохімічних критеріїв, у таких хворих виявлені ознаки раннього зниження проявів інтоксикації і відновлення функції нирок і печінки. 3. Результати клінічної апробації свідчать про можливість і перспективність використання такого методу лікування хворих на гострий перитоніт.

CLINICAL APPROVAL OF INTRA-PERITONEAL INSTILATION OF RECOMBINANT HUMAN GRANULOCYTE COLONY-STIMULATING FACTOR FOR THE TREATMENT OF ACUTE PERITONITIS

A.I. Shurma, F.V. Grynychuk

Key words: acute peritonitis, intra-abdominal infection, immunity, granulocyte-colony stimulating factor.

Bukovinian Medical Herald.

2023. V. 27, № 4 (108). P. 87-

Resume. To conduct a preliminary evaluation of the clinical use of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) for the treatment of acute peritonitis (AP).

Material and methods. 20 patients. The causes of AP were perforated gastroduodenal ulcers – 7, colon perforation – 7, acute appendicitis – 3, small bowel perforation – 2, one case each of mesenteric thrombosis and uterine perforation. Diffuse AP was detected in 4 (20%) patients, generalized – in 16 (80%). The 1st, control, group and the 2nd, experimental group included 10 patients each. Similar

Оригінальні дослідження

92.

basic treatment was used in both groups. Patients of the 2nd group at the end of the operation were injected intraperitoneally with a solution of G-CSF with 0.9% NaCl (5 µg/1 ml) at a dose of 10 µg per 1 kg of body weight. After the operation, the amount of glucose (AG), creatinine (AC) in blood plasma, prothrombin index (PI), nuclear index (NI), stress index (SI), leukocyte intoxication index (LII), neutrophil-lymphocyte index (NLI), neutrophil-mononuclear index (NMI), lymphocyte-monocyte index (LMI), immunological reactivity index (IRI).

The results. NI in the 2nd group increased after a day ($p < 0.01$), then prevailed almost all the time. SI after a day in both groups was almost not different. On the 3rd day, the SI in the 1st group significantly increased, and in the 2nd group, it decreased. Later there were opposite changes. After a day, LII decreased in both groups. After 3 days, LII decreased in the 1st group ($p < 0.05$). In the 2nd group, after 3 days, LII increased significantly ($p < 0.01$) and decreased after 7 days. NLI indicators changed similarly. In the 1st group, NMI significantly ($p < 0.05$) decreased after 3 days and remained low. NMI significantly prevailed in the 2nd group, increased ($p < 0.01$) after 5 days. In the 1st group, LMI decreased all the time. In the 2nd group, LMI increased ($p < 0.01$) after 2 days, decreased after 3 days, and increased ($p < 0.05$) after 5 days. IRI in the 1st group, after it increased for 3-5 days, then decreased. In the 2nd group, IRI changed like LMI. AG in the 1st group prevailed all the time. In the 1st group, AC increased for 5 days, in the 2nd group - it constantly decreased. PI in the 1st group decreased for 5 days, in the 2nd group it normalized after 3 days, then increased.

Conclusions. 1. According to the complex of integral evaluation criteria, in patients with AP who underwent intraperitoneal instillation of G-CSF solution, signs of adequate functioning of cellular components of immune protection were found after the operation. 2. According to the complex of biochemical criteria, signs of an early reduction in the manifestations of intoxication and recovery of kidney and liver function were found in such patients. 3. The results of clinical approbation indicate the possibility and perspective of using this method of treatment for patients with AP.

Вступ. Санація очеревинної порожнини є одним із визначальних складників хірургічного лікування гострого перитоніту (ГП) [1,2]. Погляди на засоби санації є досить розмаїтими. У настановах з лікування інтраабдомінальних інфекцій пропонують застосовувати сольові розчини [2,3]. У численних роботах доводять необхідність використання антибактеріальних засобів [1,4-6]. Деякі автори рекомендують тільки механічне очищення [7].

Водночас, окремі дослідники в експериментах виявили позитивний ефект місцевої стимуляції властивих очеревині локальних механізмів захисту, оскільки після санації запальний процес підтримують мікроорганізми, що вже інвазували в очеревину, і які не елімінуються очищенням очеревинної порожнини [8,9]. Для вивчення цього питання нами проведені експериментальні дослідження наслідків інтраочеревинної інстиляції рекомбінантного людського гранулоцитарного колонієстимулювального фактору (Г-КСФ), які підтвердили доцільність таких заходів [10]. Отож логічною є клінічна апробація методу для оцінювання їхньої дієвості.

Мета роботи – провести попереднє оцінювання клінічного використання рекомбінантного людського Г-КСФ для лікування ГП.

Матеріал і методи. Матеріал дослідження утворили 20 хворих на ГП віком від 23 до 93 років. Жінок було 8 (40%), чоловіків – 12 (60%). Причинами перитоніту були перфораційні гастродуоденальні виразки – 7, перфорація ободової кишки – 7, гострий апендицит – 3, перфорація тонкої кишки – 2, по одному випадку мезентеріального

тромбозу і перфорації матки. Дифузний перитоніт виявлений у 4 (20%) хворих, розлитий – у 16 (80%).

До першої, контрольної, групи і другої, дослідної, групи увійшли по 10 хворих. У 1-й групі було 3 (35%) жінки і 7 (65%) чоловіків і у 2-й групі – по 5 (50%) чоловіків і жінок ($p = 0,24$). Середній вік хворих 1-ї групи становив (51,1±4,88) років, 2-ї – (57,7±6,42), ($p > 0,05$). У кожній з груп було по 2 (20%) випадки дифузного перитоніту і по 8 (80%) – розлитого, по 7 (70%) випадків гнійного і по 3 (30%) – серозно-фібринозного ГП. Середній показник Мангаймського перитонітного індексу (МПІ) у 1-й групі становив 19,1±1,05, у 2-й – 23,7±2,36 ($p < 0,05$).

Усім пацієнтам проведено обстеження й базове лікування згідно з рекомендаціями [11]. Хворим 2-ї групи після інтраопераційної санації очеревинної порожнини інтраочеревинно вводили розчин Г-КСФ на 0,9% NaCl (5 мг/1 мл) у дозі 10 мг на 1 кг маси тіла.

Оцінювали показники загального і біохімічного аналізу крові, коагулограму. Розраховували ядерний індекс (ЯІ) – відношення сумарної кількості мієлоцитів, метамієлоцитів, паличкоядерних лейкоцитів до кількості сегментоядерних лейкоцитів (СЯЛ), індекс стресу (ІС) – відношення кількості лімфоцитів до кількості СЯЛ, лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) Кальф-Каліфа, нейтрофільно-лімфоцитний індекс (НЛІ) – відношення сумарної кількості нейтрофільних лейкоцитів до кількості лімфоцитів, нейтрофільно-мононуклеарний індекс (НМІ) – відношення сумарної кількості нейтрофільних лейкоцитів до сумарної кількості лімфоцитів і моноцитів, лімфоцитно-моноцитний індекс

(ЛМІ) – відношення кількості лімфоцитів до кількості моноцитів, індекс імунологічної реактивності (ІПР) – відношення загальної кількості лімфоцитів до добутку показників віку та ЛШ.

Дослідження проведені з дотриманням положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2013 рр.), Директиви ЄС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009р., № 944 від 14.12.2009 р.

Статистичне обчислення результатів досліджень проводили з використанням електронних таблиць Microsoft® Office Excel (build 11.5612.5703). Перевірку закону розподілу вибірок на нормальність проводили за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Для перевірки гіпотези про рівність середніх використали критерії Вілкоксона та Вілкоксона-Манна-Уїтні. Для порівняння якісних параметрів використали точний критерій Фішера.

Результати досліджень та їх обговорення. За більшістю порівняльних критеріїв групи хворих були зіставні, а параметри МПІ у 2-й групі навіть переважали. Втім, це не впливало негативно на результат дослідження, оскільки тяжкість ГП у цих хворих, загалом, була більшою.

Встановлено (табл. 1), що в обох групах загальна кількість лейкоцитів протягом післяопераційного періоду поступово знижувалася. Заразом у хворих 1-ї групи параметри показників, здебільше, переважали.

Попри це показники ЯІ у 2-й групі через добу після операції статистично істотно ($p < 0,01$) зростали і надалі майже весь час переважали. Це вказує на більшу активність проліферації лейкоцитів. Отож перевага показників їх загальної кількості в периферичній крові хворих 1-ї групи, напевно, зумовлена не стільки реакцією клітинних чинників, скільки іншими причинами.

Показники ІС через добу після операції в обох групах майже не відрізнялися. На 3-тю добу в 1-й групі параметри ІС істотно зросли, а у 2-й – навпаки, знизилися, що вказує на деяке поглиблення стресової реакції лейкопоезу в останній групі. Надалі спостерігали протилежні зміни – у 1-й групі показники знижувалися, а у 2-й – через 7 днів істотно ($p < 0,01$) зросли, що свідчить про регрес запалення і відповідну редукцію стресової реакції лейкопоезу.

Показники ЛШ через добу після операції знижувалися в обох групах, що вказує на зменшення активності неспецифічного компонента клітинного захисту, як наслідку редукції ГП після проведеного хірургічного втручання. Через 3 доби у 1-й групі показники ЛШ істотно ($p < 0,05$) знижувалися і надалі майже не змінювалися. Натомість у 2-й групі через 3 доби показники істотно ($p < 0,01$) зросли, що вказує на активування неспецифічного компонента, й істотно ($p < 0,01$) зменшилися тільки через 7 днів. Підтверджувала описані зміни активності неспецифічного компонента захисту динаміка показників НЛІ, яка, загалом, була подібною до такої ЛШ.

Зазначимо, що мікрофлора, котра підтримує запалення в очеревині, зазнає періодичних видових змін [1]. Тому високу активність неспецифічних клітин, котрі першими на це реагують, у хворих 2-ї групи можна розцінити як адекватну відповідь захисних механізмів на такі зміни, на противагу 1-й групі, де ознаки відповідної реакції не зауважені.

Підтверджували відмінності реакції клітинних чинників захисту показники НМІ, параметри яких значно переважали у хворих 2-ї групи. Попри це, у хворих 2-ї групи показники НМІ істотно ($p < 0,01$) зростали через 5 днів, що свідчить про виразне активування специфічного компонента клітинного захисту і вказує розвиток адекватної відповіді імунної системи. Водночас у 1-й групі показники НМІ істотно ($p < 0,05$) зменшувалися через 3 доби, відтак залишалися на низькому рівні.

Формування імунної відповіді у хворих 2-ї групи підтверджують також зміни показників ЛМІ, параметри яких істотно ($p < 0,01$) збільшилися через добу після операції, а після зменшення на 3-тю добу істотно ($p < 0,05$) зросли через 5 днів, що тривало і через 7 днів. Це засвідчує домінування афекторної ланки імунної відповіді над ефекторною. Натомість у хворих 1-ї групи параметри показників ЛМІ знижувалися протягом усього періоду спостереження, що можна розцінити як прояв активування імунних ефекторів, що спрямоване на руйнування антигенних субстанцій [12].

Відмінності перебігу імунних реакцій підтверджує динаміка показників ІПР, параметри яких у 1-й групі після суттєвого зростання протягом 3-ї і 5-ї днів знизилися на 7-му добу. Натомість у 2-й групі динаміка показників ІПР, загалом, повторювала таку показників ЛМІ. На 7-му добу показники ІПР істотно ($p < 0,01$) збільшилися.

З огляду на однорідність груп порівняння і застосоване аналогічне базове лікування, виявлені відмінності реакції клітинних чинників захисту можна пояснити впливом застосованої у 2-й групі інтраочеревинної інстиляції Г-КСФ, котрий прискорює відновлення кісткового мозку після різноманітних уражень, стимулює проліферацію гранулоцитів [13, 14]. Якщо взяти до уваги відомі взаємодії між імунокомпетентними клітинами, місцевими і системними імунними механізмами, можна думати, що локальна стимуляція активності гранулоцитів за допомогою Г-КСФ сприяє адекватному функціонуванню імунних механізмів і, зрештою, прискореному регресу запального процесу в очеревинній порожнині, що виявлено нами в експерименті [10, 12].

Це підтверджує динаміка біохімічних показників (табл. 2). Не вдаючись до детального аналізу, зупинимось на окремих, найбільш наочних. Зокрема, вміст глюкози у 1-й групі весь час переважав, здебільше, істотно, з максимальним зростанням на 1-шу і 3-тю доби після операції. У 2-й групі параметри показника з 3-ї доби істотно ($p < 0,01$) знижувалися. З огляду на відсутність серед пацієнтів обох груп хворих на цукровий діабет, це вказує на тривалі стресові зміни вуглеводного обміну у хворих 1-ї групи і їх швидкий регрес у пацієнтів 2-ї групи.

В останній групі після операції зазначено стійке зменшення показників вмісту креатиніну в плазмі крові,

Оригінальні дослідження

котрі нормалізувалися вже через 3 доби, що свідчить про зниження інтоксикації, відновлення функції нирок. Натомість у 1-й групі параметри показника зростали протягом 5 діб, а зменшення, і то несуттєве, зазначено лише через 7 діб.

У 2-й групі через 3 доби нормалізувалися також показники протромбінового індексу (ПІ). Натомість у 1-й групі спостерігали зменшення параметрів ПІ протягом 5 діб з наступним незначним зростанням. Така динаміка свідчить про виразне тривале порушення функційної здатності печінки – єдиного джерела протромбіну – у пацієнтів 1-ї групи і швидке відновлення функції у пацієнтів 2-ї групи.

Отже, результати клінічної апробації засвідчили, що інтраочеревинна інстиляція Г-КСФ після санації очеревинної порожнини у хворих на ГП асоціюється з відмінностями динаміки лабораторних показників та інтегральних оцінювальних індексів. Такі відмінності вказують на активування і адекватне функціонування клітинних компонентів імунного захисту, зниження проявів інтоксикації, раннє відновлення функції нирок і

печінки. З огляду на результати попереднього експериментального дослідження інтраочеревинної інстиляції Г-КСФ можна думати, що це зумовлено прискоренням регресу запального процесу в очеревинній порожнині і процесів регенерації [10].

Висновки. 1. За даними комплексу інтегральних оцінювальних критеріїв, у хворих на гострий перитоніт, яким виконували інтраочеревинну інстиляцію розчину гранулоцитарного колонієстимулювального фактору, після операції виявлені ознаки адекватного функціонування клітинних компонентів імунного захисту.

2. За даними комплексу біохімічних критеріїв, у таких хворих виявлені ознаки раннього зниження проявів інтоксикації і відновлення функції нирок і печінки.

3. Результати клінічної апробації свідчать про можливість і перспективність використання такого методу лікування хворих на гострий перитоніт.

Перспективи подальших досліджень. Наступне ширше використання запропонованого методу лікування для остаточного оцінювання його ефективності.

Таблиця 1

Динаміка показників загальної кількості лейкоцитів й індексів у досліджуваних хворих

Показник	Група	Терміни спостереження				
		До операції	1-ша доба	3-тя доба	5-та доба	7-ма доба
Лейкоцити	1	20,01±4,39	17,62±3,44	16,60±3,28	13,00±2,22	12,10±1,84
	2	18,98±3,84	11,60±1,51	14,46±2,13	13,06±2,52	11,42±1,68
ЯІ	1	0,43±0,12	0,37±0,09	0,38±0,08	0,27±0,06	0,19±0,03
	2	0,53±0,18	0,70±0,22	0,36±0,08	0,35±0,19	0,32±0,18
ІС	1	0,26±0,07	0,23±0,06	0,31±0,05	0,27±0,03	0,25±0,04
	2	0,11±0,02	0,23±0,07	0,16±0,05*	0,15±0,05*	0,32±0,07
ЛПІ	1	3,87±0,07	3,61±1,41	1,64±0,22	1,69±0,25	1,73±0,19
	2	6,68±2,01	2,50±0,55	6,10±2,51	6,04±2,76	2,07±0,58
НЛП	1	13,79±5,09	10,96±4,07	5,17±0,79	5,71±1,08	6,28±1,34
	2	18,99±4,33	19,30±7,45	22,79±9,46	26,44±17,51	7,71±3,08
НМІ	1	6,65±1,95	4,58±0,63	3,58±0,47	3,55±0,48	3,58±0,50
	2	12,62±2,89*	4,99±0,67	4,26±0,78	15,24±8,33	5,37±1,80
ЛМІ	1	3,91±1,28	3,25±0,92	2,91±0,44	2,38±0,42	2,22±0,52
	2	1,53±0,23	3,55±1,01	2,65±0,56	3,42±1,02	3,62±0,49*
ІР	1	1,03±0,34	1,05±0,31	2,29±0,51	2,71±0,66	2,39±0,61
	2	0,77±0,55	3,15±1,77	1,88±0,99	2,01±1,49	4,12±1,52

Примітка. * - коефіцієнт вірогідності p між прилеглими групами $< 0,05$ (наведені тільки статистично істотні відмінності).

Таблиця 2

Динаміка біохімічних показників у досліджуваних хворих

Показник	Група	Терміни спостереження				
		До операції	1-ша доба	3-тя доба	5-та доба	7-ма доба
Глюкоза	1	6,99±0,62	7,79±0,44	7,80±0,44	7,35±0,52	7,25±0,44
	2	6,51±0,57	6,73±0,68	5,64±0,70*	5,88±0,21	5,43±0,48*
Креатинін	1	146,63±24,42	158,80±28,26	164,20±27,31	166,10±32,79	162,90±31,04
	2	138,71±24,99	123,72±22,19*	111,94±24,23*	100,45±11,48**	108,80±29,57**
ПІ	1	80,52±4,47	80,20±4,10	79,10±2,72	78,30±3,29	78,30±3,27
	2	79,95±3,23	78,50±3,18	82,34±2,46	82,25±7,55	84,24±3,59

Примітка. * - коефіцієнт вірогідності p між прилеглими групами $< 0,05$, ** - $< 0,01$ (наведені тільки статистично істотні відмінності).

Список літератури

1. Полянський ІЮ, Гринчук ФВ, Білоокій ВВ, Андрієць ВВ, Максим'юк ВВ, Гресько ММ, та ін. Гострий перитоніт

на сучасному етапі – проблеми, здобутки і перспективи. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2014;13(1):83-7. DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-0847.13.1.2014.21>.

2. Mazuski JE, Tessier JM, May AK, Sawyer RG, Nadler EP, Rosengart MR, et al. 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.

3. Sartelli M, Coccolini F, Kluger Y, Agastra E, Abu-Zidan FM, Abbas AES, et al. WSES/GAIS/SIS-E/WSIS/AAST global clinical pathways for patients with intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg*. 2021;16(1):49. DOI: 10.1186/s13017-021-00387-8.

4. Бойко ВВ, Логачов ВК, Тимченко МС. Застосування розчину декаметоксину в лікуванні розповсюджених форм перитоніту. Харківська хірургічна школа. 2013;3:88-92. <https://surgical-school.com.ua/index.php/journal/issue/view/3/3-2013-pdf>.

5. Hesami MA, Alipour H, Nikoupour Daylami H, Alipour B, Bazargan-Hejazi S, Ahmadi A. Irrigation of Abdomen With Imipenem Solution Decreases Surgical Site Infections in Patients With Perforated Appendicitis: A Randomized Clinical Trial. *Iran Red Crescent Med J*. 2014;16(4):12732. DOI: 10.5812/ircmj.12732.

6. Фелештинський ЯП, Демкович ОП, Дядик ОО, Смішук ВВ. Експериментально-морфологічне обґрунтування використання антисептичного гелевого розчину при загальному перитоніті. *Хірургія України*. 2019;3:19-25. DOI: <https://doi.org/10.30978/SU2019-3-19>.

7. Burini G, Cianci MC, Coccetta M, Spizzirri A, Di Saverio S, Coletta R, et al. Aspiration versus peritoneal lavage in appendicitis: a meta-analysis. *World J Emerg Surg*. 2021;16(1):44. DOI: 10.1186/s13017-021-00391-y.

8. Granslo HN, Aarag Fredheim EG, Esaiassen E, Christophersen L, Jensen PØ, Mollnes TE, et al. The synthetic antimicrobial peptide LTX21 induces inflammatory responses in a human whole blood model and a murine peritoneum model. *APMIS*. 2019;127(6):475-83. DOI: 10.1111/apm.12946.

9. Гринчук АФ, Давиденко ІС, Гринчук ФВ, Полянський ІЮ. Експериментальне обґрунтування інтрачеревинного застосування інтерферону $\alpha 2b$ для лікування гострого перитоніту. *Шпитальна хірургія*. 2020;89(1):46-50. DOI: <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2020.1.10736>.

10. Шурма АІ, Гринчук ФВ. Експериментальне дослідження інтрачеревинної інстиляції рекомбінантного людського гранулоцитарного колоніестимулювального фактору для лікування гострого перитоніту. *Буковинський медичний вісник*. 2022;4(26):49-54. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXVI.4.104.2022.8>.

11. Фомін ПД, Усенко ОЮ, Березницький ЯС, редактори. *Невідкладна хірургія органів черевної порожнини (стандарти організації та професійно орієнтовані алгоритми надання хірургічної допомоги)*. Київ: Бібліотека «Здоров'я України»; 2018. 354 с.

12. Serhan CN, Ward PA, Gilroy DW. *Fundamentals of Inflammation*. Cambridge University Press; 2010. 473 p.

13. Gale RP, Armitage JO. Use of molecularly-cloned haematopoietic growth factors in persons exposed to acute high-dose, high-dose rate whole-body ionizing radiations. *Blood Rev*. 2021;45:100690. DOI: 10.1016/j.blre.2020.100690.

14. Phelip JM, Souquet PJ, Hacini M, Chehimi M, Bourgeois V, Bennoune R, et al. G-CSF filgrastim biosimilar-Sandoz reduces the incidence of febrile neutropenia in patients receiving chemotherapy regimens with rest periods not exceeding 14 days: A French, multicenter, prospective, non-interventional study. *Cancer Treat Res Commun*. 2023;35:100690. DOI: 10.1016/j.ctarc.2023.100690.

References

1. Polians'kyi ІІу, Hrynychuk FV, Bilookyi VV, Andriiety' VV, Maksym'iuik VV, Hres'ko MM, et al. Hostryi perytonit na suchasnomu etapi – problemy, zdobutky i perspektyvy [Acute peritonitis at the current stage - problems, achievements and

prospects]. *Klinichna anatomii ta operatyvna khirurhiia*. 2014;13(1):83-7. DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-0847.13.1.2014.21>. (in Ukrainian).

2. Mazuski JE, Tessier JM, May AK, Sawyer RG, Nadler EP, Rosengart MR, et al. 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.

3. Sartelli M, Coccolini F, Kluger Y, Agastra E, Abu-Zidan FM, Abbas AES, et al. WSES/GAIS/SIS-E/WSIS/AAST global clinical pathways for patients with intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg*. 2021;16(1):49. DOI: 10.1186/s13017-021-00387-8.

4. Boiko VV, Lohachov VK, Tymchenko ME. Zastosuvannya rozchynu dekametoksynu v likuvanni rozpovsiudzhenykh form perytonitu [Use of decamethoxine solution in the treatment of widespread forms of peritonitis]. *Kharkiv'ska khirurhichna shkola*. 2013;3:88-92. <https://surgical-school.com.ua/index.php/journal/issue/view/3/3-2013-pdf>. (in Ukrainian).

5. Hesami M, Alipour H, Nikoupour Daylami H, Alipour B, Bazargan-Hejazi S, Ahmadi A. Irrigation of Abdomen With Imipenem Solution Decreases Surgical Site Infections in Patients With Perforated Appendicitis: A Randomized Clinical Trial. *Iran Red Crescent Med J*. 2014;16(4):12732. DOI: 10.5812/ircmj.12732.

6. Feleshtyn'skyi YaP, Demkovych OP, Diadyk OO, Smisshuk VV. Eksperymental'no-morfologichne obhruntuvannya vykorystannya antyseptychnoho helevoho rozchynu pry zahal'nomu perytoniti [Experimental and morphological justification of the use of an antiseptic gel solution in general peritonitis]. *Khirurhiia Ukrainy*. 2019;3:19-25. DOI: <https://doi.org/10.30978/SU2019-3-19>. (in Ukrainian).

7. Burini G, Cianci MC, Coccetta M, Spizzirri A, Di Saverio S, Coletta R, et al. Aspiration versus peritoneal lavage in appendicitis: a meta-analysis. *World J Emerg Surg*. 2021;16(1):44. DOI: 10.1186/s13017-021-00391-y.

8. Granslo HN, Aarag Fredheim EG, Esaiassen E, Christophersen L, Jensen PØ, Mollnes TE, et al. The synthetic antimicrobial peptide LTX21 induces inflammatory responses in a human whole blood model and a murine peritoneum model. *APMIS*. 2019;127(6):475-83. DOI: 10.1111/apm.12946.

9. Hrynychuk AF, Davydenko IS, Hrynychuk FV, Polians'kyi ІІу. Eksperymental'ne obgruntuvannya intraocherevynnoho zastosuvannya interferonu $\alpha 2b$ dlia likuvannya hostroho perytonitu [Experimental justification of intraperitoneal use of interferon $\alpha 2b$ for the treatment of acute peritonitis]. *Shpytal'na khirurhiia*. 2020;89(1):46-50. DOI: <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2020.1.10736> (in Ukrainian).

10. Shurma AI, Hrynychuk FV. Eksperymental'ne doslidzhennia intraocherevynnoi instyliatsii rekombinantnoho liuds'koho hranulotsytarnoho koloniestymuliuvalnogo faktoru dlia likuvannya hostroho perytonitu [Experimental study of intraperitoneal instillation of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of acute peritonitis]. *Bukovyn'skyi medychnyi visnyk*. 2022;26(4):49-54. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXVI.4.104.2022.8>. (in Ukrainian).

11. Fomin PD, Usenko OYu, Berезnyts'kyi YaS, editors. *Невідкладна хірургія органів черевної порожнини (стандарти організації та професійно орієнтовані алгоритми надання хірургічної допомоги)* [Emergency surgery of abdominal organs (standards of the organization and professionally oriented algorithms for providing surgical care)]. Kyiv: Бібліотека «Здоров'я України»; 2018. 354 p. (in Ukrainian).

12. Serhan CN, Ward PA, Gilroy DW. *Fundamentals of Inflammation*. Cambridge University Press; 2010. 473 p.

13. Gale RP, Armitage JO. Use of molecularly-cloned haematopoietic growth factors in persons exposed to acute high-

Оригінальні дослідження

dose, high-dose rate whole-body ionizing radiations. *Blood Rev.* 2021;45:100690. DOI: 10.1016/j.blre.2020.100690.

14. Pheip JM, Souquet PJ, Hacini M, Chehimi M, Bourgeois V, Bennoune R, et al. G-CSF filgrastim biosimilar-Sandoz reduces the incidence of febrile neutropenia in patients receiving

chemotherapy regimens with rest periods not exceeding 14 days: A French, multicenter, prospective, non-interventional study. *Cancer Treat Res Commun.* 2023;35:100690. DOI: 10.1016/j.ctarc.2023.100690.

Відомості про авторів

Шурма Андрій Ігорович – аспірант кафедри хірургії № 1, Буковинський державний медичний університет, м.Чернівці, Україна.

Гринчук Федір Васильович - професор кафедри хірургії № 1, Буковинський державний медичний університет, м.Чернівці, Україна.

Information about the authors

Shurma Andriy Ihorovych – postgraduate student of the Department of Surgery № 1, Bukovinian State Medical University.

Grynychuk Fedir Vasyliovych – Professor at the Department of Surgery № 1, Bukovinian State Medical University.

*Надійшла до редакції 10.10.23
Рецензент – проф. Польовий В.П.
© А.І. Шурма, Ф.В. Гринчук, 2023*