

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД «ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ
ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО»**

На правах рукопису

КЛИМЕНКО Юрій Анатолійович

УДК 616-092+616-008.9+616-089.168.1-06+616.37-002

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЗМІН І КОРЕКЦІЇ
МЕТАБОЛІЧНОГО ГОМЕОСТАЗУ ТА ПРОФІЛАКТИКИ УСКЛАДНЕНЬ
ПРИ КОМПЛЕКСНОМУ ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА
ПЕРИТОНІТ
(КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)**

14.01.03 – хірургія

Дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

**Науковий керівник:
Шевчук Ігор Михайлович
доктор медичних наук, професор**

Тернопіль - 2011

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	5
ВСТУП (АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ)	6
РОЗДІЛ I. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ГОСТРОГО ПЕРИТОНІТУ ТА ЙОГО УСКЛАДНЕНЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	12
1.1.Патогенетичне значення змін метаболічного гомеостазу в розвитку ендогенної інтоксикації при гострому загальному перитоніті та ускладнень, що супроводжуються злукоутворенням.....	12
1.2.Значення активності специфічних ферментативних систем, мікроелементів-металів у формуванні внутрішньоочеревин- них злук.....	19
1.3.Хірургічна тактика, методи корекції метаболічних порушень та профілактика ускладнень.....	21
РОЗДІЛ II. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	29
2.1.Клінічна характеристика хворих та оцінка тяжкості ендогенної інтоксикації.....	29
2.2.Методи дослідження	39
РОЗДІЛ III. ОЦІНКА ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ЗАГАЛЬНИЙ ПЕРИТОНІТ	41
3.1.Показники ендогенної інтоксикації у хворих на гострий загальний перитоніт.....	41
3.2.Стан показників вільнорадикальних процесів, перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи захисту у хворих при гострому загальному перитоніті.....	51

РОЗДІЛ IV.ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ МЕТАЛ-МЕТАЛОФЕРМЕНТНИХ СИСТЕМ І ВМІСТУ МІКРОЕЛЕМЕНТІВ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ЗАГАЛЬНИЙ ПЕРИТОНІТ ТА ЇХ РОЛЬ У ФОРМУВАННІ ЕНДОТОКСИКОЗУ І ЗЛУКОУТВОРЕННЯ...	60
4.1.Зміни показників вмісту мікроелементів у крові, сироватці та ексудаті черевної порожнини у хворих на гострий загальний перитоніт.....	60
4.2.Значення метал-металоферментних систем в патогенезі формування злукового процесу.....	70
РОЗДІЛ V.ХАРАКТЕРИСТИКА МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН ТА АКТИВНОСТІ ОРГАНСПЕЦИФІЧНИХ ФЕРМЕНТІВ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ ГОСТРИМ ЗАГАЛЬНИМ ПЕРИТОНІТОМ.....	77
5.1.Характеристика морфологічних змін печінки у хворих із гострим загальним перитонітом.....	77
5.2.Характеристика органоспецифічних ферментів печінки у хворих із гострим загальним перитонітом.....	79
РОЗДІЛ VI. КОМПЛЕКСНЕ ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ЗАГАЛЬНИЙ ПЕРИТОНІТ.....	92
РОЗДІЛ VII. ХАРАКТЕРИСТИКА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІН ПЕЧІНКИ І КОРЕКЦІЯ МЕТАБОЛІЧНОГО ГОМЕОСТАЗУ ТА ПРОФІЛАКТИКА ЗЛУКОУТВОРЕННЯ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПЕРИТОНІТІ.....	103
7.1.Моделювання гострого експериментального перитоніту у щурів.....	103
7.2.Оцінка ефективності лікування експериментального перитоніту та профілактика розвитку злукового процесу з застосуванням гідрогелів, як наповнювачів лікарських форм...	106
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	117

ВИСНОВКИ.	132
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.	134
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	135
ДОДАТКИ.	174

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

1. АлАТ – аланінамінотрансфераза
2. АсАТ – аспартатамінотрансфераза
3. АОЗ – антиоксидантний захист
4. Арг – аргіназа
5. ГЗП – гострий загальний перитоніт
6. ДК – дієнові кон'югати
7. ЕІ – ендогенна інтоксикація
8. ІІ – індекс інтоксикації
9. ІІМ – індекс перитоніту Мангейма
10. Кат – каталаза
11. КТ – комп'ютерна томографія
12. ЛДГ – лактатдегідрогеназа
13. ЛЖ – лужна фосфатаза
14. ЛІІ – лейкоцитарний індекс інтоксикації
15. МА – малоновий альдегід
16. МСМ – молекули середньої маси
17. НЗТ – насиченість залізом трансферину
18. ОРТ – орнітинкарбомоїлтрансфераза
19. ОЦК – об'єм циркулюючої крові
20. ПОЛ – перекисне окислення ліпідів
21. СДГ – сорбітолдегідрогеназа
22. ТР – трансферин
23. УЗД – ультразвукове дослідження
24. ХЕ – холінестераза
25. ЦП – церулоплазмін

ВСТУП

Актуальність теми. Актуальність проблеми перитоніту зумовлена зростанням частоти гострих хірургічних захворювань, що супроводжуються розвитком тяжких ускладнень з інвалідизацією та високою летальністю, яка коливається від 20 до 30% [132, 239, 29, 265].

Головну роль у формуванні критичного стану при перитоніті відіграє ендогенна інтоксикація (ЕІ), яка призводить до дисфункції життєвоважливих органів та розвитку поліорганної недостатності.

Наростання ЕІ в післяопераційному періоді залежить від розвитку ентеральної недостатності та бактеріальної транслокації, яка зумовлює різке зростання кількості і агресивності мікрофлори, що проникає у порталний кровоплин, викликаючи виснаження функціонального стану печінки, як основного бар'єру захисту [192, 80, 162, 118].

Особливе значення у інтенсифікації ЕІ при гострому загальному перитоніті (ГЗП) відіграє порушення гомеостазу метал-металоферментних систем організму. Проте, порушення метаболізму мікроелементів-металів і металоферментних систем у хворих при ГЗП та його ускладненнях вивчені недостатньо.

Для поліпшення результатів хірургічного лікування хворих необхідна своєчасна діагностика ускладнень та їх корекція [189, 199, 157].

Тому, важливим завданням є пошук нових методів ранньої діагностики печінкової дисфункції, що дозволить своєчасно застосувати адекватні заходи, направлені на корекцію змін у печінці для попередження прогресування ЕІ та поліорганної недостатності.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом комплексної міжкафедральної науково-дослідної роботи кафедри хірургії № 2 та кафедри хірургії факультету післядипломної освіти ДВНЗ

«Івано-Франківський національний медичний університет» “Корекція ендогенної інтоксикації та дисметаболических розладів при гострих хірургічних захворюваннях черевної порожнини та позаочеревинного простору” (№ держреєстрації 0109U003184), в якій дисертант є співвиконавцем. Тема дисертації затверджена на засіданні Проблемної комісії “Хірургія” (протокол № 6 від 23.06.2008 р.).

Мета дослідження: покращити результати хірургічного лікування хворих на гострий загальний перитоніт шляхом дослідження механізмів виникнення печінкової дисфункції та її значення у прогресуванні ендогенної інтоксикації і розробки на цій основі адекватних способів медикаментозної корекції.

Завдання дослідження.

1. Вивчити зміни метаболічного гомеостазу у формуванні ступеня тяжкості гострого загального перитоніту і рівня ендотоксикозу.

2. Визначити ефективність оцінки системних проявів перитоніту за індексом інтоксикації, індексом перитоніту Мангейма та шкалою SAPS при плануванні програми комплексного лікування хворих.

3. Вивчити зміни показників мікроелементного гомеостазу і запропонувати методи його медикаментозної корекції при хірургічному лікуванні хворих на гострий загальний перитоніт.

4. Розробити об’єктивні критерії ранньої діагностики печінкової дисфункції та її медикаментозної корекції у хворих на гострий загальний перитоніт.

5. Оцінити в експерименті на тваринах ефективність інтраабдомінального застосування біодеградуючого гелю з антибіотиком для санації черевної порожнини та профілактики злукоутворення у лікуванні гострого експериментального перитоніту.

6. Провести порівняльний аналіз результатів хірургічного лікування хворих на гострий загальний перитоніт при різних підходах до програми медикаментозного лікування.

Об’єкт дослідження: хворі на гострий загальний перитоніт, безпородні щурі-самці з модельованим експериментальним перитонітом.

Предмет дослідження: особливості перебігу гострого загального перитоніту у хворих в доопераційному та післяопераційному періоді з врахуванням клініко-патогенетичних змін метаболічного гомеостазу, порушення функціонального стану печінки, метал-металоферментних систем з оцінкою їх ролі у формуванні ендогенної інтоксикації та профілактики злукоутворення в експерименті на тваринах.

Методи дослідження: загальноклінічні – об'єктивне обстеження хворих, лабораторні та інструментальні дослідження; біохімічні – визначення основних показників гомеостазу, ендогенної інтоксикації, функціонального стану печінки, ступеня тяжкості та прогнозу захворювання; хемілюмінесцентний метод – визначення показників вільно-радикального окислення; метод атомно-адсорбційної спектрофотометрії – визначення вмісту мікроелементів; морфогістологічний – визначення структури печінкової тканини та злук; статистично-аналітичний; експериментальний – моделювання гострого перитоніту на білих нелінійних щурах.

Наукова новизна одержаних результатів. Поглиблено вивчено деякі механізми патогенезу ендогенної інтоксикації та формування ранньої поліорганної дисфункції у хворих на гострий загальний перитоніт. Обґрунтовано критерії ступеня тяжкості хворих на гострий загальний перитоніт за індексом інтоксикації, індексом перитоніту Мангейма та шкалою SAPS. Встановлено порушення мікроелементного та металоферментного гомеостазу в інтенсифікації ендогенної інтоксикації, наростанні бактеріальної активності та схильності до злукоутворення у черевній порожнині. Розроблено критерії ранньої діагностики порушення функціонального стану печінки у хворих на гострий загальний перитоніт за показниками активності органоспецифічних ферментів сироватки крові – аргінази, холінестерази, орнітинкарбомоїлтрансферази, сорбітолдегідрогенази, лактатдегідрогенази, лужної фосфатази, церулоплазміну, як маркерів запального процесу, стану клітинних мембран, сечовиноутворюючої, детоксикаційної, білоксинтезуючої, енергозабезпечуючої та видільної функції гепатоцитів. Науково

розпрацьовано можливість ранньої діагностики печінкової дисфункції у хворих за змінами вмісту міді і синтезу церулоплазміну гепатоцитами. Запропоновано новий спосіб моделювання гострого експериментального перитоніту. Розроблено і застосовано біодеградуєчий гель для інтраабдомінального введення з антибіотиком при експериментальному перитоніті, що сприяло виживанню тварин, нормалізації показників ендотоксикозу та попереджувало розвиток злукового процесу. Науково обґрунтовано і доведено ефективність гепатопротекторної та антиоксидантної терапії тіотріазоліном, біоцеруліном та глутаргіном у лікуванні хворих на гострий загальний перитоніт для корекції та профілактики функціональних порушень печінки.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено і впроваджено в практику спосіб ранньої діагностики формування поліорганної недостатності у хворих на гострий загальний перитоніт (Патент України № 51751). Доведено необхідність застосування гепатопротекторної та антиоксидантної терапії у комплексному хірургічному лікуванні хворих з використанням тіатріазоліну, біоцеруліну та глутаргіну на основі визначення показників органоспецифічних ферментів сироватки крові, що сприяло покращенню результатів лікування, зменшенню частоти ускладнень, скороченню терміну стаціонарного лікування та рівня летальності. Обґрунтовано значення порушення гомеостазу метал-металоферментних систем. Запропоновано новий спосіб моделювання гострого перитоніту у щурів, наближений до клінічних умов (Патент України № 36499). Розроблено спосіб виготовлення біодеградуєчого гелю на основі компонентів, дозволених фармакопеею для виготовлення форми лікарських середників як наповнювачів антибактеріальними препаратами (Патент України № 17562). Доведено можливість інтраабдомінального застосування біодеградуєчого гелю, як наповнювача з цефтріаксоном для санації черевної порожнини при експериментальному перитоніті, що супроводжувалось виживанням 86,7 % та попереджувало утворення злук черевної порожнини у 85 % щурів (Патент України № 52040). Запропоновано спосіб ранньої діагностики поліорганної дисфункції у

хворих гострим загальним перитонітом за змінами вмісту міді і порушенням синтезу церулоплазміну печінкою (Патент України № 51751).

Результати наукових досліджень впроваджено в роботу хірургічних відділень міської клінічної лікарні № 1 міста Івано-Франківська, центральної міської клінічної лікарні міста Івано-Франківська, Косівської, Богородчанської центральних районних лікарень Івано-Франківської області. Основні наукові положення дисертації залучено у матеріали лекцій та практичних занять на кафедрах хірургії № 1 і хірургії факультету післядипломної освіти, хірургії стоматологічного факультету, кафедри фармації ДВНЗ "Івано-Франківський національний медичний університет".

Особистий внесок здобувача. Здобувач спільно з науковим керівником визначив мету і завдання досліджень, розробив план та методологію його виконання. Самостійно провів інформаційно-патентний пошук та аналіз літературних джерел за темою дисертації. Запропонував моделювання нового способу експериментального перитоніту на тваринах та впровадив новий спосіб інтраабдомінального лікування і профілактики злукоутворення. Проводив збір біологічних матеріалів для біохімічного та морфологічного дослідження. Визначення вмісту мікроелементів в досліджуваних об'єктах виконував особисто. Автором розроблено і запатентовано нові способи визначення наростання агресивності бактеріальної флори, діагностики розвитку ранньої поліорганної недостатності у хворих на гострий загальний перитоніт та спосіб лікування і профілактики злукоутворення при гострому експериментальному перитоніті у тварин. Автор самостійно проводив обстеження хворих гострим загальним перитонітом, брав участь у операціях та лікуванні хворих у післяопераційному періоді. Самостійно виконав обробку фактичного матеріалу, провів статистичний аналіз отриманих результатів дослідження, написав усі розділи дисертаційної роботи, спільно з науковим керівником сформулював висновки і практичні рекомендації. У роботах, опублікованих у співавторстві, здобувач самостійно зібрав матеріал, виконав огляд літератури, здійснив статистичне обчислення

результатів досліджень, сформулював узагальнення і висновки.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації оприлюднено на міжвузівських наукових конференціях молодих вчених та студентів (Івано-Франківськ, 2002, 2005, 2006); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми сучасної медицини» (Київ, 2003); ІХ Українському біохімічному з'їзді (Одеса, 2006); міжвузівських наукових конференціях студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Працюємо, творимо, презентуємо» (Івано-Франківськ, 2007, 2010); науково-практичній конференції з міжнародною участю (Полтава, 2009); XXVII науково-практичній конференції з міжнародною участю «Ліки-людині. Сучасні проблеми створення, вивчення та апробації лікарських засобів» (Харків, 2009); X Українському біохімічному з'їзді (Одеса, 2010); науково-практичній конференції «Практичні аспекти морфології» (Івано-Франківськ, 2010).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 22 роботи, з них 9 статей у фахових виданнях, 9 робіт у матеріалах конференцій, 4 патенти України на корисну модель.

Структура і об'єм дисертації. Дисертація викладена на 187 сторінках друкованого тексту (із них 125 основного тексту) і складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, п'яти розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури (377 джерел), додатків. Дисертація ілюстрована 21 таблицею і 33 рисунками.

РОЗДІЛ I

СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ГОСТРОГО ПЕРИТОНІТУ ТА ЙОГО УСКЛАДНЕНЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Патогенетичне значення змін метаболічного гомеостазу в розвитку ендогенної інтоксикації при гострому загальному перитоніті та ускладнень, що супроводжуються злукоутворенням.

Гострий загальний перитоніт (ГЗП) є однією з найбільш актуальних і до кінця не вирішених проблем невідкладної хірургії. Актуальність проблеми зумовлена зростанням частоти гострих хірургічних захворювань органів черевної порожнини, що супроводжуються розвитком ускладнень з інвалідизацією та високою летальністю, яка коливається від 20 до 30% [199, 160, 16, 25, 144, 223].

У структурі хірургічної патології органів черевної порожнини ГЗП належить до найбільш тяжких ускладнень запальних процесів, що характеризуються комплексом значних порушень функції органів і систем на фоні розвитку ендогенної інтоксикації (ЕІ). Не дивлячись на удосконалення методів хірургічного лікування та інтенсивної терапії, застосування потужних антибактеріальних препаратів, ЕІ і поліорганна дисфункція є частою причиною смерті хворих [137, 185, 32, 44, 172, 26, 99, 97, 195].

Ендотоксини, які виділяють патогенні мікроорганізми, здатні утворювати і вивільняти медіатори гострого запалення, такі, як гістамін, серотонін, плазменні кініни, простагландини, мікросомальні ферменти, анафілотоксин та ін.; пригнічувати мітохондріальні окислювальні реакції; збільшувати проникливість клітинних і лізосомальних мембран; пошкоджувати ендотелій судин і сприяти розвитку системної коагулопатії з утворенням внутрішньосудинних мікротромбів; посилювати гліколіз із накопиченням органічних кислот у тканинах, знижувати рН

клітин і руйнувати їх мембрани; пошкоджувати клітини крові і систему комплементу; активізувати кінінову систему [96, 18, 334]. Розвиток запалення в черевній порожнині супроводжується накопиченням ексудату, високопротеолітична активність якого викликає посилений розпад тканин, а також білків крові з утворенням високоактивних і токсичних поліпептидів [49, 221, 28, 334].

Важливу роль у формуванні ЕІ при ГЗП відводять парезу кишечника [138, 78]. Розвивається стан ентерергії, під яким розуміють гостру неспроможність моторно-евакуаторної, секреторної і всмоктувальної функції кишок [204, 96, 221, 20, 154]. З розвитком парезу кишок і затримки проходження кишкового вмісту виникає різке збільшення кількості і зміни характеру мікрофлори [234, 187, 198, 63, 348, 192, 271, 268]. Остання інтенсивно розмножується і активно функціонує, у результаті чого порушується травлення, транспорт електролітів, посилюється секреція в просвіт кишечника. Гниття призводить до надлишкового утворення високотоксичних речовин: індолу, скатолу, фенолу, гістаміну, путрісцину, кадаверину та ін. [78]. При прогресуванні ГЗП впродовж короткого часу наростає вміст високоактивних токсичних речовин - ендотоксинів, продуктів запальної реакції і деструкції тканин та лейкоцитів. З “проривом” бар’єрної функції кишечника значно зростає поступлення токсинів у лімфатичну систему [73, 181]. Аналіз крові на парамеції показав, що при тяжкому ГЗП кров має високу токсичність, особливо з портальної системи та лімфи грудної лімфатичної протоки [53, 143, 187, 204, 26, 96, 72].

Важливу роль у розвитку ЕІ відіграють біологічно активні аміни (гістамін, серотонін, катехоламіни) і кініни (ангіотензин, брадикінін), що викликають вазодилатацію, підвищують проникливість судинної стінки, призводять до гіповолемії, гіпотензії, гемоконцентрації, агрегації формених елементів крові, спричиняють біль та інші порушення.

Розлади метаболічного гомеостазу на фоні ЕІ зумовлюють утворення і поступлення у кров значної кількості неідентифікованих токсичних речовин

білкової природи з середньомолекулярною масою - молекули середньої маси (МСМ). Вони включають пептиди, глікопептиди, аміноцукри, поліаміни, багатоатомні спирти з високою біологічною активністю. Деякі представники МСМ є продуктами життєдіяльності кишкових бактерій. МСМ проявляють нейротоксичну дію, пригнічують синтез білка, активність ряду ферментів, роз'єднують процеси окисного фосфорилування, викликають стан вторинної імунодепресії. Токсичні властивості МСМ пов'язані із здатністю пригнічувати трансформацію лейкоцитів та їх фагоцитарну активність, сприяти гемолізу еритроцитів, зумовлювати інгібуючу дію на еритропоез, підвищувати проникливість клітинних мембран [251, 327, 344]. Слід відзначити, що з наростанням ЕІ у хворих в токсичній і, особливо, термінальній фазі ГЗП рівень МСМ зростає.

Посилення процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) є потужним фактором наростання ЕІ. Накопичення проміжних і кінцевих продуктів ПОЛ (малонового альдегіду, дієнових кон'югатів, шифових основ) призводить до незворотної інактивації ферментів, руйнування клітинних мембран, сприяє внутрішньосудинному згортанню крові. В реактивній фазі ГЗП суттєвого збільшення продуктів ПОЛ не спостерігають, тоді як у токсичній фазі кількість цих речовин значно зростає [71, 51, 168, 95, 195].

Разом з цим, страждає система гемоциркуляції, як центральна гемодинаміка, так і периферична мікроциркуляція, що зумовлено гіповолемією та значними втратами електролітів і білків, що призводить до втрати об'єму циркулюючої крові [131, 186, 137]. Під впливом ЕІ значні зміни проходять у клітинній та гуморальній ланках імунітету. [67, 80, 32, 157].

Своєчасна та комплексна діагностика інтенсифікації мікробної агресії, що зумовлює швидкість наростання ЕІ у хворих на ГЗП, дає можливість забезпечити адекватний підхід до комплексного лікування і контролю його результатів.

Особливе місце в інтенсивності ЕІ та розвитку ускладнень ГЗП, займає порушення гомеостазу метал-металоферментних систем. Проте робіт, присвячених

їх значенню у розвитку гостроти конфлікту між захисними силами організму хворого на ГЗП і агресією патогенних мікроорганізмів, що зумовлюють формування факторів ЕІ та ускладнень, які супроводжуються розвитком злукоутворення в абдомінальній порожнині немає.

Мікроелементний гомеостаз відіграє важливу роль в регуляції діяльності усіх систем організму. Функціональне значення біологічної ролі мікроелементів розкривається на всіх рівнях життєдіяльності організму: молекулярному, субклітинному, клітинному, тканинному, цілого організму [2, 9, 140, 10, 12, 11, 226, 203, 289, 277, 307, 319, 252].

У функціонуванні мікроелементної гомеостатичної системи існує стійка упорядкованість в надходженні в організм, утилізації та елімінації мікроелементів [2, 10, 12].

Організм людини характеризується сталим ступенем насиченості тканин і органів мікроелементами-металами, які поступають в організм із зовнішнього середовища і відіграють роль базисних модуляторів синтезу специфічних органічних структур і біологічно активних речовин.

При стресових ситуаціях, особливо тих, що супроводжуються розвитком запального процесу перерозподіл мікроелементів в тканинах відбувається настільки швидко, що організм не встигає адаптуватися. Особливість біологічної дії мікроелементів-металів, як біотиків полягає в тому, що вони активують більшість ферментативних систем, стимулюють процеси тканинного дихання, енергетичного обміну, кровотворення, імунологічні реакції, синтез біологічно активних речовин, метаболізм білків, вуглеводів, ліпідів, нуклеїнових кислот, а також коригують рівень ПОЛ [222, 102, 178, 210, 177, 176, 56, 246, 11, 101, 364, 361, 252, 319, 335].

Метали, як біотики, є абсолютно необхідними специфічними факторами росту, розмноження бактерій та формування їх вірулентності [246, 15, 34, 12, 281, 307]. Із всіх фізіологічно активних металів-біотиків, здатних впливати на відношення взаємодії макро- і мікроорганізмів, особливу роль відіграють

мікроелементи залізо і мідь. Це пов'язано з тим, що більшість бактерій є залізо-залежними, оскільки потребують для свого життєвого циклу вільних іонів заліза. В плазмі крові іонів заліза в тисячі разів менше кількості, необхідної для їх нормального росту [15, 46, 242, 245, 331]. Це пояснюють наявністю зв'язуючого залізо білка трансферину, що обмежує поступлення бактеріям цього мікроелемента і забезпечує бактеріостичну дію [46, 241].

Наростання вмісту сироваткового заліза і зниження насиченості ним трансферину при гострих запальних процесах, слід розглядати як фактор зростання агресивності патогенної мікрофлори, що корелює з клінічним перебігом захворювання [89, 142, 183, 364, 246, 316].

Зростання вмісту сироваткового заліза також сприяє посиленню вірулентності мікробної флори, їх прискореному росту та розмноженню та здатності виробляти токсини різноманітної природи [105, 4, 142, 246].

Проникнення у вільну черевну порожнину патогенної мікрофлори хворих ГЗП сприяє утворенню значної кількості токсичних продуктів та імунних комплексів, зростання яких корелює з порушенням гомеостазу мікроелементів та тяжкістю клінічного перебігу захворювання [40, 85, 107, 146, 180, 96, 247, 210]. Патогенні мікроорганізми синтезують мікробну каталазу, нуклеазу, гіалуронідазу, які володіють ферментативною активністю та контролюються вмістом мікроелементів-металів [2, 9].

Одним із ведучих факторів розвитку ЕІ є посилення процесів ПОЛ, при яких утворюються первинні і вторинні продукти, які формують ЕІ в організмі [10, 66, 24, 49, 152, 168, 195, 227].

Пошкоджуюча дія вільних радикалів і перекисних сполук на мембрани клітин контролюється багатокomпонентною антиоксидантною системою захисту (АОЗ), яка модифікує вільні радикали, гальмує процеси ПОЛ, запобігає утворенню пероксидів та попереджує деструкцію мембран, зберігаючи нормальну життєдіяльність клітин [81, 195, 311, 17, 49, 104].

Слід відмітити, що в доступній літературі відсутні дані про комплексне

дослідження життєвоважливих мікроелементів, металоферментів і їх роль в процесах ПОЛ та АОЗ при перитоніті [47, 49].

Вірогідними каталізаторами процесів ПОЛ є іони заліза (Fe), міді (Cu), кобальту (Co), марганцю (Mn) [47, 139, 151]. Продукти ПОЛ змінюють поділ і ріст клітин, викликають набухання, склеювання і розпад мітохондрій, інактивують тілові ферменти, які приймають участь в тканинному диханні і гліколізі, окислюють SH-групи білків, токофероли, фосфоліпіди. Посилюючи розпад білків продукти ПОЛ сприяють вивільненню біологічно активних амінів: гістаміну, серотоніну, низькомолекулярних пептидів, що формують загальний рівень ЕІ. Останній викликає порушення в функціонуванні паренхіматозних органів, особливо печінки, яка найбільш чутлива до дії токсичних продуктів [173, 175, 143].

Крім того, вільні радикали і кінцеві продукти ПОЛ пошкоджують ДНК, нуклеотидфосфати, зумовлюють сповільнення і навіть припинення клітинного поділу і росту, дестабілізують біологічні мембрани клітин і субклітинні структури [66, 56, 49, 71, 152, 168, 302, 266, 309, 308, 278]. В умовах підвищеної проникливості мембран і пониженої резистентності це сприяє генералізації інфекції шляхом бактеріальної транслокації [271].

Спричинене патогенною мікрофлорою наростання ЕІ при ГЗП викликає розвиток функціональної неспроможності гепатоцитів, порушення її детоксикаційної функції, що дозволяє патологічному “метаболічному каскаду” перейти з органного на системний рівень. Вказане є основним прогностичним фактором виникнення поліорганної дисфункції та розвитку ускладнень [224, 161, 21, 81, 84, 152, 83, 93, 85].

Антагоністом пошкоджуючої дії ПОЛ на клітини органів і тканин виступає складна багатоконпонентна АОЗ. Біоантиоксиданти, здатні гальмувати і нейтралізувати ПОЛ, стабілізувати структуру клітинних мембран. Основні компоненти АОЗ представлені ферментами, активність яких коригується мікроелементами - Fe, Cu, Zn та ін., а також неферментативними оксидантами. Власне, цинк в значній мірі визначає інтенсивність ПОЛ, стабілізує функцію

клітинних мембран за рахунок активації цинк-мідь залежного ферменту супероксиддисмутази (СОД) [338]. Цей мікроелемент на клітинному рівні активує утворення полісом і гальмує вільнорадикальне окислення каталізоване іонами. Синергістом СОД є фермент каталаза (КАТ), активність якої зумовлена присутністю Fe [337].

У функціонуванні АОЗ важливу роль відіграє церулоплазмін (ЦП). Цей фермент приймає участь у транспорті і утилізації Cu, нейроендокринній регуляції, кровотворенні, регулюванні рівнів біогенних амінів [17, 22]. Антиоксидантна активність ЦП зумовлена утворенням комплексних сполук, що сприяє зниженню рівня активних метаболітів кисню або дисмутацію його активних форм [302, 255].

Важливою складовою АОЗ є трансферин, дія якого зумовлена зв'язуванням іонів Fe [89, 46, 311, 356, 309, 316, 313]. Трансферин в поєднанні із ЦП утворюють прооксидантно-антиоксидантну буферну систему. В цій системі ЦП відіграє роль антиоксиданта, а трансферин виконує прооксидантну функцію. При фізіологічних концентраціях ця система інгібує більше половини продуктів ПОЛ [17, 241, 259, 332].

Отже, своєчасний моніторинг дестабілізації клітинних мембран у хворих на ГЗП дозволяє ліквідувати печінкову дисфункцію шляхом включення у комплексне лікування антиоксидантної та гепатопротекторної терапії [51, 135, 195].

Загальноприйняті клінічні і біохімічні показники, що характеризують печінкову недостатність (жовтушність шкіри та слизових, зменшення або збільшення розмірів печінки, гіпербілірубінемія, гіпопротеїнемія) часто виявляють вже в стадії декомпенсації функції печінки [161, 72, 60, 347].

Тому, актуальним завданням є пошук нових способів оцінки функціонального стану печінки у хворих на ГЗП, придатних служити ранніми маркерами розвитку печінкової дисфункції. Ряд авторів встановили взаємозв'язок між ранніми ознаками порушення функціонального стану печінки і зміною показників вмісту паличкоядерних нейтрофільних гранулоцитів, лімфоцитів, а також співвідношення паличкоядерних/сегментоядерних нейтрофільних

гранулоцитів. Однак, вони не відображали специфічних порушень функції гепатоцитів на фоні розвитку ЕІ у хворих на ГЗП [21, 161, 205, 61, 72, 74].

Для своєчасного виявлення ранніх ознак печінкової дисфункції у хворих на ГЗП нами запропоновано визначення активності ряду органоспецифічних індикаторних, секретійних та екскреційних ферментів, які дають можливість характеризувати стан мембран, білоксинтезуючу, сечовиноутворюючу, детоксикаційну, енергозабезпечуючу та видільну функції печінки [118].

1.2. Значення активності специфічних ферментативних систем, мікроелементів-металів у формуванні внутрішньоочеревинних злук.

В сучасній абдомінальній хірургії проблема утворення та профілактики злук залишається однією з найбільш актуальних, що пов'язано з труднощами вивчення патогенезу, відсутністю надійних методів профілактики, що може привести до розвитку злукової хвороби [248, 193, 162, 314, 326, 262, 376, 355, 358, 264, 371]. Формування злукового процесу в абдомінальній порожнині має особливе значення у хворих на ГЗП. Згідно статистичних даних, формування злукового процесу зумовлює значні функціональні порушення, зниження якості життя хворих та високий відсоток післяопераційних ранніх і пізніх ускладнень [191, 83, 84, 13, 37, 93, 216, 363, 359]. Велике значення автори надають індивідуальним властивостям організму хворого, які зумовлюють схильність до розвитку злукового процесу [290, 280, 310, 366, 297, 275].

Більшість авторів висловлюють думку, що формування злук є закономірною реакцією очеревини при ГЗП на її бактеріальне ушкодження [13, 84, 93, 303].

Одним із важливих моментів у патогенезі формування внутрішньоочеревинних злук є порушення балансу між фібриногенезом та фібрinolізом, що залежить від активності специфічних ферментативних систем, активність яких коригується мікроелементами-металами [366, 365, 298, 343, 312,

190, 369, 274, 328, 344]. Вважають, що активація плазміногенової активності відіграє провідну роль у розвитку злук черевної порожнини [256, 357, 358, 344].

У хворих ГЗП за рахунок парезу порушується рівновага мікроорганізмів, які містяться в кишечнику, що сприяє їх росту і розмноженню [191, 151, 150, 26, 247, 273]. Частина мікроорганізмів, які проникають в стінку кишки, гинуть з виділенням ендотоксину, який посилює парез кишечника, порушення мікроциркуляції стимулюючи формування ускладнень, що супроводжується злуковим процесом [65, 194, 273, 322, 232, 347, 226, 13]. Причинами виникнення злукового процесу деякі дослідники вважають запалення, механічне пошкодження очеревини під час оперативного втручання, наявність в черевній порожнині крові, ексудату, гною, інфекції, ішемію очеревини та тривалий парез кишечника після операції [139, 248, 93, 191, 97, 38].

В процесі організації фібринозних нашарувань у сполучнотканинні волокна у хворих при ГЗП важливе значення належить метал-металоферментним системам, активність яких зумовлена присутністю відповідних мікроелементів [104, 174, 14, 177, 218, 190, 183, 56, 62, 63, 353, 306, 374, 329, 282, 261, 356, 373, 321, 368]. При запаленні очеревини виникає складний комплекс змін морфологічних, функціональних, біохімічних змін, де важливу роль відіграють металоферменти, активність яких залежить від відповідних мікроелементів, що приймають участь, як в інгібуванні тканинного активатора плазміногену, так і в синтезі колагену та формуванні сполучнотканинних волокон [34, 214, 12, 242, 11, 245, 377, 307, 277].

Отже, у тяжкості ЕІ при ГЗП важливе значення належить порушенню гомеостазу метал-металоферментних систем, що є одним із пускових механізмів загострення конфлікту між захисними силами організму і патогенною мікрофлорою. Вказане зумовлене біологічною дією мікроелементів, як життєво необхідних факторів росту, розмноження та синтезу ними токсичних речовин. Останні спричиняють наростання тяжкості перебігу захворювання, ініціюють розвиток печінкової недостатності, порушення гуморального і клітинного імунітету організму та ускладнення, що супроводжуються розвитком

злукоутворення в черевній порожнині.

1.3. Хірургічна тактика, методи корекції метаболічних порушень та профілактика ускладнень.

Лікування хворих з ГЗП є однією з актуальних проблем абдомінальної хірургії, що спонукає хірургів до необхідності використання комплексного підходу до лікування цього контингенту хворих [63, 233, 171]. Останній включає:

- адекватну передопераційну підготовку з метою стабілізації гемодинамічних порушень, зменшення або ліквідації згущення крові, корекцію водно-електролітних порушень, розвантаження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту;

- екстренне оперативне втручання повинне включати вибір методу знеболення; широку лапаротомію, видалення ексудату та ліквідацію причини перитоніту, санацію та адекватне дренивання черевної порожнини, декомпресію шлунково-кишкового тракту.

- цільова післяопераційна терапія, яка включає корекцію гомеостазу шляхом інфузії білкових, електролітних і гемодинамічних середників, а також антибактеріальну, імунокоригуючу і детоксикаційну терапію з використанням методів екстракорпоральної детоксикації, відновлення функції кишечника, а також профілактику післяопераційних ускладнень з урахуванням індивідуальних особливостей організму хворих [206, 32, 243, 188, 195, 240, 26].

Антибактеріальну терапію проводять з перших годин поступлення хворого в стаціонар з врахуванням емпіричних даних про чутливість мікроорганізмів, що частіше всього викликають ГЗП. Стартова антибактеріальна терапія передбачає поєднання препаратів широкого спектру дії [43, 172, 26]. Попередження метаболічного ацидозу, порушень мікроциркуляції, корекція розладів серцево-судинної діяльності, водно-електролітного балансу, білкових розладів проводять шляхом внутрішньовенної інфузії реологічних, білкових, солевих розчинів, а також

препаратів крові [30, 80, 106]. В склад інфузійної програми до операції можуть входити плазма, альбумін, полііонні розчини [107, 63, 98]. Таким чином, всі хворі з ГЗП підлягають належній, Характер передопераційної підготовки її інтенсивність і тривалість визначається розповсюдженням патологічного процесу, його стадією і ступенем вираженості інтоксикаційного синдрому [80, 243, 240].

Основними завданнями оперативного втручання є ліквідація джерела перитоніту, інтраопераційна санація черевної порожнини, декомпресія кишечника, створення умов для пролонгованої санації черевної порожнини в післяопераційному періоді [21, 22, 28]. Актуальність адекватної інтраопераційної санації черевної порожнини визначається високим ступенем контамінації перитонеального вмісту, асоціативним характером мікрофлори з широким представництвом анаеробів, швидкою зміною пріоритетних збудників, швидким розвитком резистентності мікрофлори до антибактеріальних препаратів [146, 182, 147, 148, 192, 188, 29].

Обов'язковим компонентом санації є видалення нашарувань фібрину з петель кишечника і очеревини. Після цього проводять дренивання черевної порожнини силіконовими трубками з внутрішнім діаметром 1,0 см разом із широкими гумовими смужками в усі відлогі місця черевної порожнини [182, 199, 39]. При наявності поширеного фібринозно-гнійного перитоніт доцільно застосувати пролонгований перитонеальний лаваж, чи програмовану лапаротомію [154, 188].

Тяжкість перебігу ЕІ різко зростає при тривалих парезах кишечника, що пов'язано з порушенням мікроциркуляції і гіпоксією кишкової стінки, що призводить до розладу секреторної, моторної, всмоктувальної і перетравлюючої функції кишечника, провокуючи кишечний стаз. Активний розвиток мікрофлори на фоні стазу супроводжується метеоризмом і перерозтягуванням кишки і ще більше порушує мікроциркуляцію та усугубляє її гіпоксію. Це призводить до дегенеративно-деструктивних змін нервово-м'язового апарату кишечника, що є основою його глибокого паралічу. В таких випадках рекомендують тривалу назо-інтестинальну інтубацію. Вона сприяє відновленню перистальтики, покращує

кровообіг і мікроциркуляцію в стінці кишки; суттєво знижує рівень ЕІ; попереджує недостатність кишкових швів і анастомозів, дозволяє здійснювати кишечний лаваж і ентеральне харчування [70, 199].

Продовжуваність декомпресії кишечника тривала до повного відновлення перистальтики і всередньому складала 5-6 діб. Для швидкого відновлення перистальтики в корінь брижі тонкої кишки вводять 150-200 мл 0,25% розчину новокаїну [137].

Таким чином, всі сучасні способи застосування дренажних систем можуть дати очікуваний ефект в ранніх стадіях гострого перитоніту. Застосування таких систем при запущеному перитоніті, починаючи з періоду утворення в черевній порожнині фібрину, повинно супроводжуватися додатковими лікувальними діями для попередження інфільтративно-спайкового процесу. В таких випадках позитивний вплив на регенеративний процес в черевній порожнині здійснюють активні дренажні системи і поетапна санація черевної порожнини, і раннє відновлення перистальтики кишок.

Завершальний етап операції полягає у створенні умов для пролонгованої санації черевної порожнини в післяопераційному періоді. У хворих на ГЗП шляхи завершення операції повинні включати широке дренирування черевної порожнини, застосування перитонеального лаважу, програмовану лапаротомію, лапаростомію чи “закрити” черевну порожнину [234, 201, 206, 202, 188].

Намагання активно впливати на інфекційний процес при ГЗП спонукало хірургів до розробки активних хірургічних методів пролонгованої санації черевної порожнини. До них відносять лапаростомію і програмовану ревізію та санацію черевної порожнини [63, 131, 199, 216, 188, 28, 269, 370].

Повторні ревізії і санації черевної порожнини повинні бути проведені в термін до 24-48 годин після первинної операції і вирішити два основні завдання: 1) адекватна санація черевної порожнини з максимальним видаленням бактеріального субстрату, створення умов, які протидіють подальшому прогресуванню інфекційного процесу. 2) інтраопераційна оцінка стану органів черевної

порожнини, прогнозування подальшого перебігу ГЗП і ранньої діагностики ускладнень.

Показаннями для застосування повторних ревізій і санацій черевної порожнини є: 1) розповсюджений гнійний перитоніт з клінічними проявами високої бактеріальної контамінації аеробно-анаеробної мікрофлори; 2) післяопераційний перитоніт по Мангеймському перитонеальному індексу більше 20 балів; 3) множинні міжкишечні абсцеси; 4) розповсюджений гнійний перитоніт, ускладнений синдромом поліорганної недостатності з включенням до 3-х органів і систем; 5) невпевненість у спроможності кишкових швів і анастомозів сформованих в умовах поширеного гнійного перитоніту [63, 133, 206, 208, 235, 239].

Оперативне втручання у хворих на ГЗП не є кінцевим результатом лікування, а тільки створює необхідне підґрунтя для продовження адекватної інтенсивної терапії. Численні порушення гомеостазу, патофізіологічних і біохімічних зрушень в організмі прооперованого хворого з поширеним перитонітом диктують необхідність їх корекції в після операції за допомогою трансфузійних середників направленої дії спрямованих на ліквідацію факторів ЕІ та зменшення поліорганної недостатності [158, 63, 32, 172, 243, 240, 236, 28, 239].

Крім гіповолемії, необхідно враховувати розлади електролітного балансу з значними втратами калію і хлоридів; стан метаболічного ацидозу; розлади білкового балансу, що проявляються гіпо- та диспротеїнемією; дефіцит енергетичних ресурсів в умовах гіпоксії; високу протеолітичну активність крові; гіперкоагуляцію; виражену тканинну гіпоксію і, особливо, гепаторенальну недостатність.

Для поповнення об'єму циркулюючої крові, нормалізації центральної гемодинаміки, нормалізації електролітного складу крові застосовуються складні розчини Рінгера, Гартмана, що містять в певних співвідношеннях всі необхідні електроліти (макро- і мікроелементи).

Для ліквідації гіповолемії і гіпопротеїнемії застосовують колоїдні розчини і

білкові препарати крові (плазма, альбумін, інфезол) в комплексі з кристалоїдними розчинами не менше 30% від об'єму колоїдних середовищ, що має важливу роль в підтримці нормальної функції життєвоважливих органів [199, 61].

Поповнення енергетичних затрат організму хворого здійснюють за рахунок парентерального харчування із розрахунку добової необхідності, яка складає 3000 ккал. З них 2/3 потреби поповнюють за рахунок концентрованих розчинів глюкози, а 1/3 – за рахунок жирових емульсій (20% розчин інтраліпиду, ліпофундину), з врахуванням загального об'єму введеної рідини, маси тіла і віку хворого. Тільки при таких умовах і при додаванні в добовий інфузійний раціон не менше 1/3 білкових препаратів можливе повноцінне забезпечення нормальних процесів утилізації амінного азоту для забезпечення пластичних процесів [63].

Важливим методом детоксикації є форсований діурез. Стимуляцію функції нирок здійснюють введенням трансфузійних середників, забезпечуючих помірну гемодилуцію. З цією метою автори використовували розчини кристалоїдів, низькомолекулярних декстранів, а при гіповолемії вводили білкові кровозамінники. Важливою умовою адекватності проведення форсованого діурезу є контроль за електролітним, білковим балансом організму, кислотно-лужним станом, залишковим азотом, центральним венозним тиском [130, 77, 106].

Для покращення реологічних властивостей крові застосовують антикоагулянти, які крім антикоагулянтних властивостей, зумовлюють зниження проникливості судинної стінки, проявляють антигістамінну та антисеротонінову дію, знижують ферментативну активність та приймають участь у неспецифічних імунологічних реакціях.

Одним із важливих моментів у лікуванні хворого з поширеним перитонітом після операції є ціленаправлене раціональне застосування антибактеріальних і антианаеробних препаратів. У даний час запропонована значна кількість методів антибактеріальної терапії, яка включає внутрішньом'язове, внутрішньовенне, внутрішньоартеріальне, а також ендолімфатичне введення антибіотиків. Вибір антибіотика або їх комбінації визначається чутливістю мікрофлори лише на 3-5

добу. Однак, в залежності від характеру виділеного із черевної порожнини збудника, можна встановити основні клініко-мікробіологічні параметри для призначення раціональної антибіотикотерапії вже на першу добу [172, 185].

При проведенні масивної антибіотикотерапії необхідно проводити корекцію лікування із заміною антибіотика або їх комбінації, а також шляхів введення з врахуванням чутливості мікрофлори, зміни спектру мікроорганізмів і в залежності від розвитку ускладнень захворювання [45, 172].

В якості середників специфічного захисту організму застосовують протигрибкові антибактеріальні препарати – леворин, діфлюкан. Важливу роль в лікуванні дизбактеріозу має відновлення природної мікрофлори кишечника. З цією метою призначають колібактерин, біфідобактерин або біфікол.

Характеризуючи стан імунної системи при поширеному перитоніті автори встановили наявність глибокого імунодефіциту, який є ускладнюючим фактором захворювання. У зв'язку з цим рекомендують включати імунокорекцію в комплекс лікування, починаючи з перших днів післяопераційного періоду [31, 26]. Ряд авторів відмічали виражений позитивний клінічний ефект при застосуванні гіперімунних антистафілококових і антиколібацилярних плазм [63, 158].

Для підтримки та відновлення імунологічного рівня гомеостазу в післяопераційному періоді застосовували з лікувальною метою також імуномодулятори: тімалін, Т-активін, левамизол, діуцефон, що сприяло покращенню клінічного перебігу перитоніту.

Перебіг ГЗП, тяжкість ускладнень та летальність у значній мірі залежать від порушень метаболічного та імунологічного гомеостазу, ступеня розвитку ЕІ та пов'язаного з цим синдрому поліорганної дисфункції. Тому, корекція цих порушень, адекватна антибактеріальна та імунокоригуюча терапія є необхідною складовою комплексного хірургічного лікування [158, 206, 99, 243, 172, 295].

Коли, незважаючи на інтенсивне лікування, організм не може справитись з тяжкою інтоксикацією, викликаною розповсюдженням гнійного процесу в черевній порожнині й загальною генералізацією запалення, показана програмована

лапаротомія [259, 149, 43, 133].

Одним із найважливіших бар'єрів на шляху генералізації токсемії в організмі є печінка. Враховуючи значення її в регуляції стабільності гомеостазу необхідно, при поступленні хворих на стаціонарне лікування проводити визначення функціонального стану печінки та своєчасно застосовувати гепатопротекторну та антиоксидантну терапію.

У сучасній абдомінальній хірургії проблема утворення та профілактики злукового процесу при ГЗП залишається однією з найбільш актуальних, що пов'язано з труднощами вивчення як його патогенезу, так і відсутністю надійних методів профілактики, особливо при повторних хірургічних втручаннях, що веде до розвитку злукової хвороби [191, 83, 90, 154, 37, 38, 298, 280]. Не дивлячись на сучасні досягнення і різноманітні способи профілактики спайкоутворення, на даний час не знайдено надійного методу, який би протистояв патологічному розвитку адгезивного процесу в черевній порожнині [248]. Тому є актуальним розробка нових, більш ефективних методів попередження розвитку спайкового процесу очеревини при гострому перитоніті. В цьому плані всесторонні дослідження порушення гомеостазу дають можливість набагато глибше і об'єктивніше зрозуміти патогенез злукового процесу та клінічний перебіг гострого загального перитоніту.

Аналізуючи дані, викладені в розділі, можна зробити підсумок, що етіопатогенез гострого загального перитоніту є надзвичайно складним і включає багато ланок гомеостазу, які необхідно враховувати для адекватної корекції у післяопераційному періоді з врахуванням змін функціонального стану печінки, ролі порушень гомеостазу метал-металоферментних систем у формуванні факторів ендогенної інтоксикації та ускладнень, що супроводжуються злукоутворенням в черевній порожнині.

РОЗДІЛ II

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика хворих та оцінка тяжкості ендогенної інтоксикації.

В основу клінічної частини покладений аналіз результатів хірургічного лікування 131 хворого на гострі хірургічні захворювання органів черевної порожнини, перебіг яких ускладнювався розвитком гострого загального перитоніту за період 2004–2010 рр. Робота виконана на клінічній базі кафедри хірургії № 2 Івано-Франківського національного медичного університету – відділення хірургії Івано-Франківської обласної клінічної лікарні.

Серед обстежених хворих 92 (70,2%) чоловіки та 39 (29,8%) жінки. Вік хворих коливався від 18 до 75 років, 122 (94,1%) хворих були у працездатному віці (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Розподіл хворих з гострим загальним перитонітом за віком і статтю

Стать	Вік							Кіль- кість хво- рих	%
	До 20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71 і >		
Чоловіки	10	21	34	22	5			92	70,2
Жінки	3	3	12	11	8	1	1	39	29,8
Всього	13	24	46	33	13	1	1	131	
Частота, %	9,92	18,32	35,12	25,20	9,92	0,76	0,76	100	100

Причиною розвитку гострого загального перитоніту в обстежених хворих

були: перфоративна виразка шлунку – 20 хворих; дванадцятипалої кишки - 42 хворих; гострий гангренозний і гангренозно-перфоративний апендицит - 36 хворих; гострий гангренозно-перфоративний холецистит - 31 хворий; травматичний розрив тонкої кишки - 2 хворих (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Розподіл хворих за причиною гострого загального перитоніту та віком

Причини перитоніту		Вік							Всього
		До 20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71 і >	
Перфоративна виразка шлунку		1	3	10	4	2	-	-	20
Перфоративна виразка ДПК		-	8	18	14	2	-	-	42
Апендицит	гангренозний	3	2	2	2	-	-	-	9
	гангренозно-перфоративний	9	11	3	1	3	-	-	27
Холецистит	гангренозно-перфоративний	-	-	13	10	6	1	1	31
Травматичний розрив кишки		-	-	-	2	-	-	-	2
Всього		13	24	46	33	13	1	1	131

При госпіталізації хворі скаржилися на біль різної інтенсивності і локалізації в животі з іррадіацією в надпліччя 34 (26%), ключицю – 39 (29,81%), ділянку лопатки 58 (44,2%). У 59 хворих біль локалізувалась в правій здухвинній і у правій підреберній ділянці. У 41 хворого біль з'явився раптово, нагадував «багнетний»

біль. Напруження м'язів черевної стінки спостерігалось у 69 хворих (52,7%), а різне тонічне напруження м'язів черевної стінки «дерев'яний» або «дошкоподібний» живіт - у 60 хворих (45,8%). Симптом Щоткіна-Блюмберга був позитивним у 116 хворих (88,5%). У 62 хворих відмічено виразковий анамнез від 3 до 5 років. У 31 хворого в анамнезі відмічався хронічний калькульозний холецистит. Клінічні ознаки печінкової коліки і розвитку симптомів перитоніту спостерігались у всіх хворих з гострим перфоративним холециститом.

У 118 хворих, при розвитку гострого загального перитоніту, виникали позиви до блювання і неодноразове блювання з вираженими ознаками подразнення очеревини. У більшості хворих з розвитком перитоніту відмічалась сухість слизових оболонок, спрага, відсутність випорожнень, відходження газів та підвищення температури тіла. Перистальтика кишечника у більшості хворих при поступленні в стаціонар була відсутня.

Для уточнення діагнозу використовували додаткові методи дослідження: оглядову рентгенографію, рентгеноскопію органів черевної порожнини. Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та комп'ютерна томографія проведені, відповідно, у 126 хворих (96,2%) і 14 (10,69%) хворих. У 5-ти (3,82%) хворих, які поступали в стаціонар у вкрай тяжкому стані, причину гострого загального перитоніту встановили під час операції.

При клінічному обстеженні хворих, як правило, проводились допоміжні консультації спеціалістів, які забезпечували при складній патології серцево-судинної системи та органів дихання постійний нагляд з відповідним корегуванням лікування виявленої патології. У хворих при наростанні інтоксикації спостерігалась тахікардія, що пов'язана з втратою об'єму циркулюючої крові (ОЦК) та гіповолемією. Особливо виражена тахікардія розвивалась в термінальній стадії перитоніту.

У період розвитку токсичної фази відмічалось значне підвищення центрального венозного тиску (ЦВТ).

На 3-5 добу госпіталізовано 61 (51,4%) хворого.

Об'єктивну оцінку тяжкості ендотоксикозу в порівнянні з клінічним перебігом захворювання – температура тіла, частота пульсу, порушення функції ЦНС, кольору шкірних покривів, артеріального тиску, добового діурезу, перистальтики кишечника, показників загального аналізу крові, аналізу гемограм з врахуванням змін в лейкоцитарній формулі крові, визначали за показниками лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ), індексу інтоксикації (ІІ), молекул середньої маси (МСМ), хемілюмінесценції, кінцевих продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ): малонового альдегіду (МА), дієнових кон'югатів (ДК), показників антиоксидантного захисту – активності церулоплазміну (ЦП), каталази (КАТ), насиченості залізом трансферину (НЗТ), порушення показників гомеостазу метал-металоферментних систем.

В післяопераційному періоді оцінювали тривалість парезу кишечника, назоінтестинальної інтубації та тяжкість стану обстежених хворих за системою SAPS і прогнозу захворювання за індексом перитоніту Мангейма (ІПМ). Крім того, у хворих визначали вміст загального білка та його фракцій, рівень білірубіну, холестерину, креатиніну, сечовини, електролітів у сироватці крові (калію, натрію, хлоридів, кальцію), протромбінового індексу, фібриногену крові, рівня глюкози, активність амілази. За клінічними даними, об'єктивними показниками ендотоксикозу, характером випоту та розповсюдженням ураження очеревини оцінювали стадії перитоніту (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Розподіл хворих за характером випоту та стадією перитоніту.

Характер випоту	Стадії перитоніту		Всього
	Токсична	Термінальна	
Серозно-фібринозний	11	-	11
Серозно-гнійний	13	-	13
Гнійно-серозний	100	7	107
Всього	124	7	131
Частота (%)	94,66 %	5,34 %	100 %

У всіх хворих в абдомінальній порожнині поряд з наявністю випоту було виявлено в меншій або більшій мірі фібринозні нашарування, які, в основному, піддавались роз'єднанню та видаленню під час оперативного втручання.

Враховуючи, що головним бар'єром на шляху виникнення та наростання ендотоксикозу при перитоніті є печінка, нами було проведено визначення її функціонального стану при поступленні хворих на стаціонарне лікування за показниками активності органоспецифічних ферментів сироватки крові: аргінази (АРГ), холінестерази (ХЕ), орнітинкарбомойлтрансферази (ОКТ), сорбітолдегідрогенази (СДГ), лактатдегідрогенази (ЛДГ), лужної фосфатази (ЛФ), церулоплазміну (ЦП), які є маркерами функціонального стану гепатоцитів, що характеризують гостроту запального процесу, стабільність їх мембран, білоксинтезуючу, детоксикаційну, сечовиноутворюючу, енергозабезпечуючу та видільну функції (табл. 2.4.).

Таблиця 2.4.

Розподіл хворих з порушенням функціонального стану печінки в залежності від стадії перитоніту.

Стадії перитоніту					
Токсична		Термінальна		Всього	
Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
124	94,66	7	5,34	131	100

У стадії середньої тяжкості поступило 58 (44,27%) хворих, у тяжкому стані поступило 62 (47,33%) хворих та у дуже тяжкому стані поступило 11 (8,40%) хворих.

Аналізуючи тяжкість стану обстежених хворих з гострим загальним перитонітом за системою SAPS і прогноз захворювання за індексом перитоніту Мангейма нами встановлено, що у 58 хворих з середнім ступенем тяжкості перебігу захворювання показники становили, відповідно, $16,8 \pm 2,38$ і $25,8 \pm 3,72$

бали, тоді як у 62 хворих (47,33%) з тяжким ступенем ендогенної інтоксикації, показники склали $18,8 \pm 3,47$ та $27,6 \pm 4,0$ бали. В окремій групі з 11 (8,40%) хворих з дуже тяжким станом показники SAPS і ППМ сягали відповідно $20,2 \pm 3,84$ та $29,2 \pm 4,80$ бали.

Важливим фактором для подальшого вибору тактики у комплексному лікуванні хворих є визначення тяжкості перебігу гострого загального перитоніту від ступеня ендогенної інтоксикації (табл. 2.5).

Таблиця 2.5.

Розподіл хворих за ступенем ендогенної інтоксикації та тяжкістю перебігу гострого перитоніту.

Ступінь ЕІ	Стан хворого			
	Середньої тяжкості	Тяжкий	Дуже тяжкий	Всього хворих
I	7	-	-	7
II	51	49	3	103
III	-	13	8	21
Всього	58	62	11	131
Частота (%)	44,27 %	47,33 %	8,40 %	100 %

Всі обстежені хворі, у яких при госпіталізації було виявлено порушення функціонального стану печінки, були розділені на 3 групи з наступним раннім застосуванням, у комплексному хірургічному лікуванні, антиоксидантної та гепатопротекторної терапії.

Проаналізовано результати лікування у 43 хворих контрольної групи, які отримували, в післяопераційному періоді традиційне лікування та першої основної групи – 44 хворих, які додатково отримували лікування із застосуванням тіотріазоліну та глутаргіну.

Друга основна група – 44 хворих отримували лікування з застосуванням

тіотріазоліну та природного антиоксиданту біоцеруліну у комплексному хірургічному лікуванні хворих з гострим загальним перитонітом.

При аналізі однорідності контрольної та двох основних груп згідно одержаних результатів за віковими параметрами, статтю, причиною перитоніту - ці групи статистично істотно не відрізнялись (табл. 2.6.).

Таблиця 2.6.

Розподіл хворих за порушенням функції печінки при
гострому загальному перитоніті

Стадії	Контрольна Група (п-43)		Основні групи				Всього	
			I-а (тіотріазолін + глутаргін) (п=44)		II-а (тіотріазолін + біоцерулін) (п=44)			
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Токсична	40	30,53	42	32,06	42	32,06	124	94,65
Термінальна	3	2,29	2	1,53	2	1,53	7	5,34
Всього	43	32,82	44	33,59	44	33,59	131	100

Тіотріазолін, вітчизняний препарат, фармакологічний ефект якого зумовлений мембраностабілізуючими, протиішемічними, антиоксидантними та імуномодулюючими властивостями. Сприяє процесам регенерації гепатоцитів, нормалізує в них білковий, вуглеводний, ліпідний та пігментний обміни. Гальмує процеси ПОЛ та активує АОЗ, запобігаючи загибелі гепатоцитів. Покращує реологічні властивості крові за рахунок активації фібринолітичної системи.

Препарат перші п'ять діб вводили внутрішньовенно крапельно по 4 мл 2,5%-ного розчину (100 мг) у 150 мл 0,9%-ного розчину натрію хлориду. Після п'ятої

добу тіотріазолін призначали внутрішньом'язево по 2 мл 1%-ного розчину тричі на добу впродовж 8-10 діб.

Глутаргін, вітчизняний препарат, який володіє гепатопротекторною дією завдяки антиоксидантним, антигіпоксичним та мембраностабілізуючим властивостям, позитивно впливає на процеси енергозабезпечення у гепатоцитах. Зумовлює нейтралізацію та виведення з організму високотоксичного метаболіту обміну азотистих речовин – аміаку. Глутаргін з першого дня вводили внутрішньовенно по 5 мл 40%-ного (2 г) розчину на 200 мл 0,9%-ного розчину натрію хлориду зі швидкістю 60 крапель за хвилину 2 рази на добу впродовж 10 діб, після чого продовжували його призначати в таблетках.

Біоцерулін, вітчизняний препарат у молекулу якого включено 6 атомів міді, є одним із факторів природного захисту організму, що інактивує супероксидні радикали, протидіючи перекисному окисленню ліпідів мембран, зменшує інтоксикацію та імунодепресію, стимулює еритропоез, покращує процеси тканинного дихання, транспортуючи іони міді для синтезу дихальних ферментів [17].

Препарат застосовували для лікування хворих в дозі 1,5–2,0 мг/кг маси тіла. Вміст одного флакону (100 мг) розчиняли у 200 мл 0,9%-ного розчину натрію хлориду і вводили внутрішньовенно крапельно із швидкістю 30 крапель за хвилину, один раз на добу впродовж 7–10 діб.

Після відповідної передопераційної підготовки всі хворі були прооперовані. В якості основного методу хірургічного втручання, незалежно від причини, що викликала гострий загальний перитоніт, проводили широку лапаротомію, ліквідацію причини перитоніту, інтраопераційну санацію черевної порожнини з промиванням її 0,02%-ним водним розчином хлоргексидину та видаленням гною, фібрину, некротизованих тканин, декомпресію шлунка, назоінтестинальну інтубацію та дренажування черевної порожнини.

Назоінтестинальну інтубацію застосували у 35 (26,7%) хворих. З них у 9 (25,7%) при проривних виразках шлунка і дванадцятипалої кишки, у 16 (45,7%)

при деструктивному гострому апендициті, у 8 (22,8%) при гострому деструктивному холециститі і у 2 (5,7%) при закритій травмі органів черевної порожнини з пошкодження тонкої кишки.

Релапаротомія була проведена у 3 хворих (2,29%) із 131 хворого, з них недостатність швів анастомозу (один хворий) і міжпетлеві гнійники (2 хворих).

При хірургічному лікуванні хворих з гострим загальним перитонітом додатковими орієнтирами були: параметри показників ендотоксикозу та функціонального стану печінки; прогностичне значення оцінки загального стану хворих за показниками балів по системі SAPS та прогнозу клінічного перебігу за індексом перитоніту Мангейма (табл. 2.7).

Таблиця 2.7.

Розподіл хворих на гострий загальний перитоніт згідно індексу перитоніту Мангейма

Ступінь тяжкості	Контрольна група		I-а група		II-а група	
	Кількість хворих	Середній бал	Кількість хворих	Середній бал	Кількість хворих	Середній бал
I	3 (7%)	13,2±2,70	2 (4,5%)	13,5±2,25	2 (4,5%)	13,6±2,66
II	33 (76,7%)	27,8±3,72	35 (79,5%)	27,6±3,44	35 (79,5%)	29,9±3,58
III	7 (16,3%)	39,4±4,80	7 (16%)	34,6±3,94	7 (16%)	33,6±3,86
Всього	43	24,8±4,10	44	25,2±4,90	44	25,6±5,10

В післяопераційному періоді призначали інтенсивну антибактеріальну терапію з використання препаратів широкого спектру дії з врахуванням чутливості мікрофлори, проводили корекцію метаболічного гомеостазу шляхом інфузії білкових, електролітних і гемодинамічних середників, детоксикаційну терапію з врегулюванням колоїдно-осмотичного тиску крові, а також профілактику післяопераційних ускладнень життєвоважливих органів і систем з врахуванням індивідуальних особливостей організму хворих на гострий загальний перитоніт.

Враховуючи, що клінічні дослідження не дозволяють прослідкувати всі етапи

розвитку патологічного порушення гомеостазу та впровадження нових підходів до лікування та профілактики ускладнень при перитоніті, що супроводжується розвитком злукоутворення, без попередніх доклінічних досліджень в дослідах на 160 білих щурах, вагою 180–200 г, застосовано розроблений нами наближений до клінічних умов новий спосіб моделювання гострого експериментального перитоніту (Патент України № 36499). Для вивчення ролі мікроелементів в процесі злукоутворення та його лікування шляхом інтраабдомінального введення виготовленого біодеградуємого гелю, як наповнювача лікарської форми пролонгованої дії, з антибіотиком цефтріаксоном на основі біодеградуєчих полімерних носіїв (Патент України № 17562). Вказане зумовлювало пролонговану дію препарату при поступовому таненні гелю і мало лікувальний та профілактичний ефект в процесі формування злукоутворення органів черевної порожнини.

Проведено три серії дослідів: I-ша серія 90 тварин, II-га серія – 30 тварин, III-тя – 40 тварин. У кожній серії тварини були розділені на групи: I-ша – інтактні тварини (контроль), II-га – з експериментальним перитонітом не ліковані, III-тя – яким застосовано запропонований нами спосіб лікування.

Під час експериментальних досліджень дотримувалися “Загальних етичних принципів експериментів на тваринах”, ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2011) та узгоджених з положеннями “Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей” (Страсбург, 1986). Комісією з біоетики ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» порушень морально-етичних норм при проведенні досліджень не виявлено (протокол засідання № 48/10 від 20.05.2010 р.).

2.2. Методи дослідження.

Усі хворі, що поступили в клініку, були обстежені загальноприйнятими методиками, їм проводили загальний аналіз крові та сечі, біохімічні дослідження: визначення рівня білку крові та його фракцій, білірубину, холестерину, креатиніну, сечовини, електролітів сироватки (калію, натрію, хлоридів), фібриногену, протромбінового індексу, активності трансаміназ (АлАТ, АсАТ), активність амілази, рівень глюкози. Визначення лабораторних показників проводили за загальноприйнятими методиками.

Лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) розраховували за формулою Я.Я. Кальф-Каліфа [103], Індекс інтоксикації (ІІ) за методикою М.Н. Тарелкіна [219]. Для оцінки рівня молекул середньої маси (МСМ) у плазмі крові використовували метод Г.І. Габріеляна [48].

Визначення показників перекосного окислення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантної системи захисту (АОЗ) проводили за показниками спонтанної та ініційованої іонами двовалентного заліза хемілюмінесценції сироватки крові за методом Ю.А. Владимірова [47]. Визначення рівня кінцевих продуктів ПОЛ – малонового альдегіду (МА) аналізували за тестом з 2-тіобарбітуровою кислотою за Е.И. Коробейниковим [134]. Дієнові кон'югати (ДК) – за УФ-поглинанням гептанових і ізопропанольних екстрактів за В.Б. Гавриловим [50]. Для визначення АОЗ досліджували активність церулоплазміну та насиченість залізом трансферину за методом Г.О. Бабенка [9]. Активність каталази – за методом А Баха і С. Зубкової [9].

Визначення активності органоспецифічних ферментів печінки - аргінази (АРГ) проводили за методом І. Сніпачо в модифікації В.А. Храмова і Г.Г. Листопад [228]; сорбітолдегідрогенази (СДГ) – за методом Т.С. Пасхіной [184]; орнітинкарбомоїлтрансферази (Окт) – за методом Н. Рейхарда в модифікації І. Моретті [184]; холінестерази (ХЕ), лактатдегідрогенази (ЛДГ), лужної фосфатази (ЛФ) – спектрофотометричним методом з використанням діагностичних наборів

«Lachema» (Чехія).

Визначення вмісту мікроелементів проводили на атомно-адсорбційному спектрофотометрі С-115 ПК з використанням комп'ютерної розшифровки. Гістоморфологічні дослідження проводили за стандартною схемою – виготовлені серійні зрізи імпрегнували гематоксиліном-еозином, трьохкольоровим методом Маллорі, за ван-Гізоном.

Всі аналізи проведені на базі акредитованої «Біохімічної лабораторії» (Атестат Акредитації № 002167) кафедри біохімії та кафедри патологічної анатомії Івано-Франківського Національного медичного університету.

Статистична обробка результатів досліджень проводилась з використанням програмно-математичного комплексу для ЕОМ IBM PC Excel – 7.0 на базі MS Windows Vista TM (Microsoft 1985-2005), а також програми для статистичної обробки AnalystSoft, BioStat 2007. Перевірку закону розподілу вибірок на нормальність проводили при кількості варіант з допомогою критеріїв Шапіро-Вілкі. Для перевірки гіпотези про рівність середніх використовували критерій Стьюдента-Фішера для нормально розподілених вибірок.

РОЗДІЛ III

ОЦІНКА ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ЗАГАЛЬНИЙ ПЕРИТОНІТ

3.1. Показники ендогенної інтоксикації у хворих на гострий загальний перитоніт.

В патогенезі гострого загального перитоніту (ГЗП), незалежно від причин виникнення, провідна роль у клінічному перебігу, розвитку ускладнень і летальності належить ендогенної інтоксикації (ЕІ).

Основними клінічними ознаками розвитку ЕІ у хворих були сухість слизових оболонок, спрага, підвищення температури, тошнота і блювота, виражена тахікардія, задуха, адинамія, акроціаноз, блідість шкірних покривів, відсутність кишечних шумів, виражений больовий синдром, напруженість передньої черевної стінки.

Фактори, з яких формується рівень ЕІ, викликають також значні зміни функції центральної нервової системи, які проявлялися психоневрологічними зрушеннями, що зумовлено явищами інтоксикації і гіпоксії тканини мозку. Виражено страждає, як центральна гемодинаміка, так і периферична мікроциркуляція, що зумовлена гіповолемією та значними втратами електролітів і білку, які призводять до втрати об'єму циркулюючої крові. Проте, ці показники поодиночі не були б достатньо інформативними для оцінки тяжкості ендотоксикозу, тому під час обстеження хворих одночасно оцінювали клініко-лабораторні критерії, що дозволяли об'єктивно визначити стан організму хворого в залежності від ступеня ендотоксикозу.

Клініко-лабораторні показники ступеня ЕІ у хворих при ГЗП представлені у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Ступені ендогенної інтоксикації при гострому загальному перитоніті

Показники	Ступені інтоксикації		
	I	II	III
Клінічні показники			
Частота пульсу за хвилину	98-110	110-130	>130
Частота дихання за хвилину	20-22	23-30	>30
Колір шкірних покривів	Нормальний	Блідість	Землистий, акроціаноз
Перистальтика кишечника	Послаблена	Відсутня	Відсутня
Порушення функції ЦНС	Легка ейфорія	Загальмованість	Інтоксикаційний делірій
Добовий діурез (мл)	>1000	800-1000	<800
Лабораторні показники			
ЛПІ (К-К) (норма до 1,0 ум.од.)	3,67±0,32*	6,12±0,96*	8,30±0,08*
МСМ (норма 0,245±0,004 ум.од.)	0,448±0,006*	0,648±0,009*	0,988±0,009*
ПІ (норма 0,850±0,001 ум.од.)	11,49±1,30*	14,24±0,98*	18,90±1,78*
МА (норма 3,507±0,017 нмоль/мл)	5,48±0,07*	7,32±0,04*	7,86±0,08*
ДК (норма 1,45±0,017 ум.од./мл)	2,09±0,02*	3,12±0,02*	3,80±0,06*

* - дані дослідження у порівнянні з показниками контрольної групи ($p \leq 0,05$)

З наростанням ЕІ змінювались і деякі біохімічні показники крові. Так, у хворих ГЗП при III-тньому ступені ЕІ рівень загального білка в сироватці крові становив $56,4 \pm 0,3$ г/л, що достовірно нижче показників норми, ($p < 0,05$). Рівень сечовини у цих хворих достовірно зростав і складав, в середньому $9,1 \pm 0,04$ мкмоль/л, що також достовірно вище, ніж показники норми, ($p < 0,05$).

У хворих ГЗП при II-му і III-му ступені ЕІ відзначали гіпонатріємію, відповідно до $128,4 \pm 1,66$ ммоль/л і $126,2 \pm 1,60$ ммоль/л, ($p < 0,05$). Рівень калію в сироватці крові знижувався при II-му ступеню ЕІ до $3,50 \pm 0,11$ ммоль/л, при III-му ступені ЕІ – до $3,34 \pm 0,17$ ммоль/л, ($p < 0,05$). Рівень хлоридів в сироватці крові при II-му ступені ЕІ становив $96,5 \pm 2,35$ ммоль/л, при ЕІ III-го ступеня - $90,4 \pm 3,20$ ммоль/л, ($p < 0,05$).

У хворих на ГЗП відзначали також зміни гомеостазу мікроелементів у цільній крові та сироватці. Вміст вивчених мікроелементів змінювався в цільній крові і сироватці по різному (табл. 3.2.)

Таблиця 3.2.

Зміни вмісту мікроелементів у хворих на ГЗП при різних ступенях інтоксикації.

Показники	Ступені інтоксикації		
	I	II	III
Цільна кров			
Fe (518,7±9,01 мг/л)	397,2±7,18*	312,5±5,96*	302,5±5,41*
Cu (1,327±0,21 мг/л)	1,033±0,013*	0,934±0,010*	0,838±0,020*
Zn (6,681±0,11 мг/л)	4,089±0,069*	3,870±0,011*	3,610±0,035*
Co (49,7±1,48 мкг/л)	33,20±0,87*	31,6±0,76*	31,4±0,66*
Сироватка крові			
Fe (0,937±0,015мг/л)	1,318±0,021*	1,485±0,025*	1,508±0,03*
Cu (1,022±0,022мг/л)	0,718±0,009*	0,701±0,009*	0,682±0,08*
Zn (2,450±0,035мг/л)	3,025±0,001*	3,720±0,022*	4,015±0,03*
Co (38,6±1,10 мкг/л)	30,0±0,69*	30,2±0,65*	30,5±0,58*

*- дані достовірні у порівнянні з показниками контрольної групи ($p \leq 0,05$).

Так, вміст Fe в цільній крові знижувався і у хворих із III-ім ступенем ЕІ становив 302,5±5,41 мг/л, що достовірно нижче нормальних величин, ($p < 0,05$). Натомість, рівень сироваткового Fe зростав у хворих при III-му ступені ЕІ до 1,508±0,03 мг/л, ($p < 0,05$). Для мікроелемента Cu було характерним прогресивне зниження рівня у цільній крові і сироватці, ($p < 0,05$). Для мікроелемента Zn було характерним зниження рівня в цільній крові і зростання в сироватці, ($p < 0,05$). Для Co зміни рівня в цільній крові і сироватці полягали у зниженні рівня цього мікроелемента, ($p < 0,05$).

На час госпіталізації хворих на ГЗП відзначали також вагомі зміни у рівнях органоспецифічних ферментів печінки. Так, рівень АсАТ і АлАТ у хворих на ГЗП при зростанні ступеня ЕІ прогресивно зростав і при III-му ступені ЕІ рівень АсАТ складав $0,82 \pm 0,004$ ммоль/л, ($p < 0,05$), а рівень АлАТ - $0,89 \pm 0,009$ ммоль/л, ($p < 0,05$), (табл. 3.3).

Таблиця 3.3.

Зміни органоспецифічних ферментів у хворих на ГЗП при різних ступенях ЕІ

Показники	Ступені інтоксикації		
	I	II	III
Показники функціонального стану печінки			
АсАТ ($0,39 \pm 0,006$ ммоль/л)	$0,49 \pm 0,003^*$	$0,52 \pm 0,003^*$	$0,82 \pm 0,004^*$
АлАТ ($0,58 \pm 0,07$ ммоль/л)	$0,70 \pm 0,006^*$	$0,88 \pm 0,006^*$	$0,89 \pm 0,009^*$
АРГ ($0,203 \pm 0,01$ мкмоль/0,1 мл)	$0,369 \pm 0,006^*$	$0,53 \pm 0,013^*$	$0,518 \pm 0,010^*$
ХЕ ($84,45 \pm 1,54$ мккат/л)	$66,40 \pm 1,48^*$	$56,9 \pm 0,98^*$	$52,75 \pm 0,94^*$
ОКТ ($0,647 \pm 0,012$ до $0,8$ мкг азоту/мл)	$0,594 \pm 0,014^*$	$0,456 \pm 0,01^*$	$0,348 \pm 0,005^*$
СДГ ($0,457 \pm 0,01$ до 1 од/мл)	$0,536 \pm 0,011^*$	$0,626 \pm 0,09^*$	$0,630 \pm 0,088^*$
ЛДГ ($1,75 \pm 0,02$ мккат/л)	$2,16 \pm 0,03^*$	$2,48 \pm 0,025^*$	$2,56 \pm 0,029^*$
ЛФ ($1,58 \pm 0,015$ мккат/л)	$2,18 \pm 0,02^*$	$2,56 \pm 0,03^*$	$2,68 \pm 0,03^*$

*- дані достовірні у порівнянні з показниками контрольної групи ($p \leq 0,05$).

Серед інших, відзначали зростання активності АРГ до $0,53 \pm 0,013$ мкмоль/0,1мл (норма $0,293 \pm 0,01$ мкмоль/0,1мл). Рівень активності ХЕ у хворих із II-им ступенем ЕІ знижувався до $56,9 \pm 0,98$ мккат/л (норма $84,45 \pm 1,54$ мккат/л), ($p < 0,05$). Про порушення дезінтоксикаційної функції печінки і зв'язування нею аміаку вказувало зниження ОКТ до $0,456 \pm 0,01$ мкг азоту/мл (норма $0,647 \pm 0,012$ азоту/мл), ($p < 0,05$).

Рівень СДГ у хворих при II-му ступені ЕІ зростав до $0,626 \pm 0,09$ до 1 од/мл (норма $0,457 \pm 0,01$ до 1 од/мл), ($p < 0,05$). Активність ЛДГ зростала у хворих при II-му ступені ЕІ до $2,48 \pm 0,025$ мкмоль/л (норма $1,75 \pm 0,02$ мкмоль/л), що свідчить про компенсаторну стимуляцію процесу гліколізу ($p < 0,05$). Активність ЛФ зростала до $2,56 \pm 0,03$ мккат/л (норма $1,58 \pm 0,015$ мккат/л), ($p < 0,05$).

Оцінку тяжкості перебігу захворювання у хворих ГЗП при різному ступені ЕІ проводили за визначенням індексу перитоніту Мангейма (ІПМ) та шкалою SAPS.

У хворих в токсичній стадії перитоніту ІПМ складав $24,8 \pm 4,2$ бали, у термінальній – $28,6 \pm 4,1$ балів. При бальній оцінці до 20 балів летальність складала 0 %, від 20 – 30 балів – 29 %, більше 30 балів – 100 % летальність [206]. При оцінці тяжкості стану хворих перитонітом за шкалою SAPS, встановлено, що у хворих в токсичній стадії було – $18,0 \pm 3,6$ бали, термінальній – $19,2 \pm 3,8$ бали. При бальній оцінці більше 20 балів летальність зростає більше 80% випадків [206].

При клінічному обстеженні хворих встановлено, що перебіг патологічного процесу залежав від стадії перитоніту, яка відображала реакцію організму на різних етапах розвитку абдомінальної інфекції, незалежно від причини появи перитоніту.

Токсична стадія гострого перитоніту - стадія ентеральної недостатності. Патогенетично цій стадії відповідають пошкодження бар'єрної функції тонкої кишки і високий рівень транслокації симбіотичної мікрофлори із просвіту кишечника в абдомінальну порожнину і портальне кров'яне русло. Тому клінічний перебіг перитоніту в цій стадії залежить не тільки від ступеня ураження очеревини, а і від функціонального стану печінки, яка є бар'єром на шляху інфекційно-токсичних агентів в системну гемоциркуляцію.

Клінічно це супроводжується церебральними порушеннями: загальмованістю, ейфорією, стабільною гіпертермією, тахікардією, тахіпноє, блідим або сіро-землистим кольором шкіри в наслідок порушення мікроциркуляції. Характерною клінічною ознакою цієї стадії є стійкий парез кишечника. Лабораторні зміни показників характеризуються високим рівнем ЕІ і вираженою

системно-запальною реакцією. Цій стадії гострого перитоніту відповідає ЕІ ІІ ступеня та ІІ стадії біохімічних зрушень.

Термінальна стадія гострого перитоніту - стадія гострого токсико-септичного шоку і поліорганної недостатності. Патогенетично ІІІ стадія відповідає нездатності бар'єрної функції тонкої кишки масивній транслокації симбіотичної мікрофлори з просвіту кишечника у внутрішнє середовище організму. Різке погіршення функціонального стану печінки сприяє поступленню інфекційно-токсичних агентів в систему гемоциркуляції з розвитком токсично-септичного шоку і поліорганих порушень. Клінічний перебіг характеризується центральними порушеннями у вигляді глибокого гальмування свідомості, інтоксикаційним делірієм, тахікардією, тахіпноє, нестабільною гемодіамією, блювотою застійним вмістом, олігоурією, паралічем кишечника, який рефрактерний до медикаментозної регуляції. Лабораторні зміни характеризуються високим рівнем ЕІ і різко вираженою системною запальною реакцією.

На час госпіталізації у всіх хворих з ГЗП відмічали зсув лейкоцитарної формули вліво. Кількість паличкоядерних нейтрофілів у периферичній крові в токсичній стадії ГЗП зростала в 9,6 раза і становила в середньому $24,10 \pm 2,2$ (%), кількість лімфоцитів та моноцитів знижувалася, відповідно, до $5,22 \pm 0,81$ (%) та $3,11 \pm 0,03$ (%). В термінальній стадії ГЗП кількість паличкоядерних нейтрофілів зростала у 10,6 раза, а лімфоцитів і моноцитів в периферичній крові знижувалися, відповідно, до $5,20 \pm 0,09$ (%) та $3,5 \pm 0,07$ (%), що свідчить про виснаження імунного захисту організму ($p < 0,001$). В окремих хворих з'являлися поодинокі мієлоцити та юні, а також токсична зернистість лейкоцитів. ШОЕ зросло до $32,0 \pm 4,30$ мм/год.

Зміни деяких інших показників ЕІ у хворих із ГЗП в процесі лікування представлені у табл. 3.4.

Таблиця 3.4.

Деякі показники ЕІ у хворих гострим загальним перитонітом

Показники (од. виміру)	Норма (n=30)	Контрольна група (n=43)			I-а основна група (n=44)			II-а основна група (n=44)		
		До лікування	5–7 доба	Після лікування	До лікування	5–7 доба	Після лікуван- ня	До лікуван- ня	5–7 доба	Після лікування
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ЛПІ (К-К) (ум. од) Δ	0,69±0,04	6,12±0,07	2,95±0,03 p<0,001 -51,8 %	1,95±0,06 p<0,001 -68,1%	6,16±0,05	1,25±0,013 p<0,001 -79,7%	0,72±0,01 p<0,001 -88,9%	6,19±0,017	1,04±0,016 p<0,001 -83,2%	0,61±0,02 P<0,001 -90,1%
П (ум. од) Δ	0,85±0,015	14,24±0,2	5,15±0,11 p<0,001 -63,8%	3,04±0,002 p<0,001 -78,7%	14,31±0,29	2,88±0,035 p<0,001 -79,9%	1,12±0,015 p<0,001 -92,2%	14,18±0,03	2,05±0,018 p<0,001 -85,5%	0,88±0,013 P<0,001 -93,8%
МСМ (ум. од) Δ	0,24±0,003	0,65±0,01	0,435±0,04 p<0,001 -32,9%	0,368±0,004 p<0,001 -43,2%	0,652±0,07	0,304±0,005 p<0,001 -53,4%	0,26±0,003 p<0,001 -59,8%	0,66±0,05	0,29±0,004 p<0,001 -56,0%	0,24±0,04 P<0,001 -60,3%
Примітка: 1. p – вірогідність різниці показників у порівнянні з величинами до лікування. 2. Δ - відсоток зміни показника.										

Досліджувані показники ЕІ у хворих на ГЗП на час госпіталізації зростали і становили для ЛШ – $6,12 \pm 0,07$ ум. од, ($p < 0,05$); ІІ – $14,24 \pm 0,2$ ум. од ($p < 0,05$); МСМ – $0,65 \pm 0,01$ ум од, ($p < 0,05$).

Зміни ЛШ з часу госпіталізації хворих до часу завершення лікування представлені на рис. 3.1.

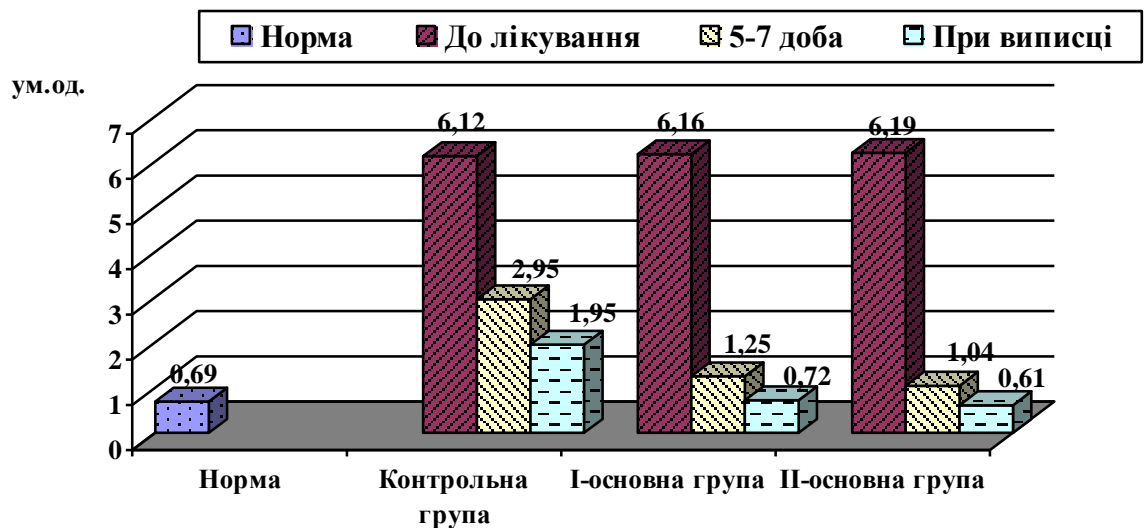


Рис.3.1 Динаміка рівня лейкоцитарного індексу інтоксикації.

Встановлено, що на 5–7 добу лікування з застосуванням тіотріазоліну і глутаргіну та тіотріазоліну і біоцеруліну у хворих обох основних груп рівень цих показників почав змінюватись в напрямку нормалізації і у хворих першої групи становив: ЛШ – $1,25 \pm 0,03$ ум. од (-79,7%); ІІ – $2,88 \pm 0,035$ ум. од (-79,9%); МСМ – $0,304 \pm 0,005$ ум. од (-53,4%).

У хворих другої основної групи в цей же період показник складав ЛШ $1,04 \pm 0,016$ ум. од (-83,2%); ІІ – $2,05 \pm 0,018$ ум. од (-85,5%); МСМ – $0,29 \pm 0,004$ ум. од. (-56%).

У контрольній групі хворих на 5-7 день після оперативного лікування показник ЛШ становив – $2,95 \pm 0,03$ ум. од (-51,8%); ІІ – $5,15 \pm 0,11$ ум. од (-63,8%); МСМ – $0,435 \pm 0,04$ ум. од (-32,9%).

Після завершення лікування хворих з застосуванням глутаргіну та тіотріазоліну (I-а основна група) наставала нормалізація лише показника ЛШ

($p < 0,05$), тоді як рівень П та МСМ були дещо підвищеними і відповідно становив $1,12 \pm 0,015$ ум. од та $0,262 \pm 0,003$ ум. од. Призначення біоцеруліну і тіотріазоліну у хворих другої основної групи зумовлювало нормалізацію показників ЛП, П та МСМ ($p < 0,05$).

Зміни МСМ з часу госпіталізації хворих до часу завершення лікування представлені на рис. 3.2.

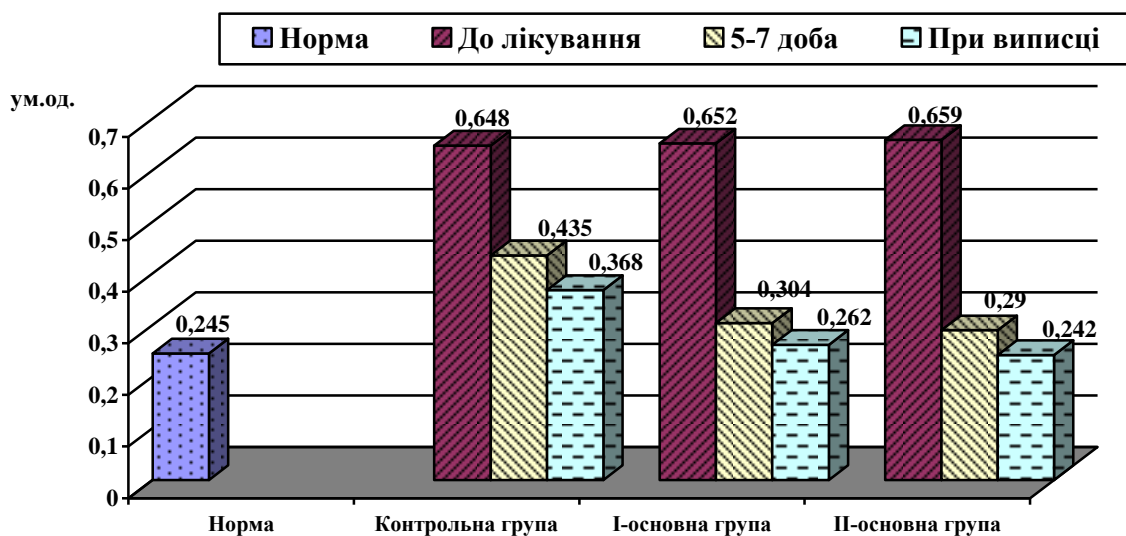


Рис. 3.2 Динаміка рівня молекул середньої маси.

В післяопераційному періоді хворим на ГЗП проводили інтенсивну терапію, направлену на корекцію порушеного метаболічного гомеостазу шляхом інфузії білкових електролітних і гемодинамічних середників, детоксикаційну терапію, відновлення функції кишечника та профілактику післяопераційних ускладнень життєвоважливих органів і систем. Для поповнення дефіциту об'єму циркулюючої крові, нормалізації центральної гемодинаміки, електролітного складу крові застосовували складні розчини Рінгера, Гартмана, що містять в певних співвідношеннях всі необхідні електроліти (макро- і мікроелементи). Для ліквідації гіповолемії і гіпопротеїнемії застосовували колоїдні розчини і білкові препарати крові (плазма, альбумін, інфезол) в комплексі з кристалоїдними розчинами не менше 30% від об'єму колоїдних середовищ.

Поповнення енергетичних затрат організму хворого здійснювали за рахунок парентерального харчування із розрахунку добової необхідності, яка складала 3000 ккал.

Для покращення реологічних властивостей крові застосовували антикоагулянти, які одночасно зумовлюють зниження проникливості судинної стінки, проявляють антигістамінну та антисеротонінову дію, знижують протеолітичну ферментативну активність плазми крові та приймають участь у неспецифічних імунологічних реакціях. При проведенні масивної антибіотикотерапії враховували чутливість мікрофлори та проводили зміну їх комбінації в залежності від розвитку ускладнень захворювання. Враховуючи, що у післяопераційному періоді ГЗП тяжкість ускладнень та летальність у значній мірі залежить від порушення метаболічного гомеостазу, ступеня розвитку ЕІ та пов'язаного з цим синдрому поліорганної дисфункції, тому проводили корекцію цих порушень, зокрема функціонального стану печінки, як основного бар'єру попередження розвитку ендотоксикозу із застосуванням гепатопротекторної та антиоксидантної терапії.

Таким чином, досліджувані показники ЕІ є об'єктивно інформативними. Зміни їх в ранньому післяопераційному періоді, після санації та дренивання черевної порожнини, проведеної декомпресії шлунково-кишкового тракту при застосуванні назоінтестинальної інтубації, вказує на необхідність додаткової медикаментозної корекції у комплексному лікуванні. Оцінка тяжкості клінічного перебігу у хворих гострим загальним перитонітом при різних ступенях ЕІ за визначенням показників по шкалі SAPS та індексу перитоніту Мангейма дозволило у найбільш тяжких хворих, з високим ризиком розвитку ускладнень та летальності, максимально об'єктивізувати показання до проведення релапаротомії та раннього превентивного застосування ефективних методів детоксикації.

3.2. Стан показників вільнорадикальних процесів, перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи захисту у хворих при гострому загальному перитоніті.

Відомо, що в патогенезі ГЗП важлива роль належить оксидативному стресу, який розвивається в результаті дисбалансу між оксидантною та антиоксидантною системами в організмі. Універсальним механізмом пошкодження клітинних мембран, викликаних активацією вільних радикалів є процеси перекисного окислення ліпідів. Результатом ПОЛ є утворення проміжних і кінцевих продуктів – ДК та МА, що викликають набухання і розпад мітохондрій, інактивують ферменти тканинного дихання, посилюють розпад білків з вивільненням біологічно активних амінів гістаміну, серотоніну, низькомолекулярних пептидів, які формують загальний статус ЕІ, викликаючи порушення функції паренхіматозних органів, особливо печінки.

У фізіологічних умовах пошкоджуюча дія вільних радикалів і перекисних сполук на мембрани клітин контролюється багатоконпонентною антиоксидантною системою, яка модифікує вільні радикали, гальмує процеси ПОЛ, запобігає утворенню пероксидів та попереджує деструкцію мембран, зберігаючи нормальну життєдіяльність клітин. Провідну роль у цьому процесі відіграють високомолекулярні антиоксиданти, такі, як супероксиддисмутаза, церулоплазмін, трансферин, каталаза, карбоангідраза, активність яких корегується відповідними мікроелементами, зокрема, залізом, міддю, цинком, а також неферментними антиоксидантами [9, 62, 49, 100, 51, 139, 204, 294, 263, 255, 296, 354, 360].

Активність процесів ПОЛ та АОЗ визначали за допомогою хемілюмінесцентного методу за інтенсивністю спонтанної (S_0) та індукованої іонами заліза хемілюмінесценції сироватки крові, що складається із стадії латентного періоду, повільного спалаху, стаціонарного світіння, швидкого спалаху і пригнічення світіння. Аналіз отриманих показників свідчить, що у сироватці хворих ГЗП в залежності від стадії розвитку накопичується різна

кількість широкого спектру вільно-радикальних інтермедіантів, продуктів початкового окислення ліпідів – гідропероксидів фосфоліпідів та вторинні сполуки після їх перетворення – МА та ДК.

При реєстрації спонтанної (S_0) та індукованої іонами двовалентного заліза хемілюмінесценції ($h_{Fe^{+2}}$) у хворих при поступленні в стаціонар спостерігали значне підсилення процесів ПОЛ з збільшенням рівня гідропероксидів, про що свідчить зростання показників світлосуми спонтанного світіння (S_0) до $233,2 \pm 4,1$ при нормі $84,6 \pm 2,2$ імп/сек 10^{-2} та зростання амплітуди спалаху індукованої іонами заліза хемілюмінесценції ($h_{Fe^{+2}}$) до $206,5 \pm 1,68$ (норма $63,3 \pm 0,61$ мм). В контрольній групі хворих стандартного лікування спостерігалось зниження цих показників, які після проведеного лікування до норми не повертались.

У хворих першої основної групи, яким в комплексному хірургічному лікуванні додатково застосовували глутаргін та тіотріазолін, показник спонтанної хемілюмінесценції (S_0) поступово знижувався до $144,3 \pm 2,85$ імп/сек 10^{-2} на 5 – 7 добу та до $90,1 \pm 2,10$ імп/сек 10^{-2} після лікування, що становило відповідно 61,4 % та 38,4 % ($p < 0,001$). У другій основній групі з додатковим застосуванням біоцеруліну та тіотріазоліну інтенсивність змін рівня цих показників на 5 – 7 добу, після лікування, становив відповідно $138,8 \pm 3,46$ та $85,4 \pm 1,90$ імп/сек 10^{-2} , що відповідало їх нормальному вмісту ($p < 0,05$). При цьому спостерігалась динаміка до нормалізації концентрації первинних продуктів вільно-радикального окислення ліпідів у хворих першої основної групи та нормалізація їх вмісту у хворих другої основної групи ($p < 0,05$).

Рівень гідроперекисів, який характеризується показником амплітуди швидкого спалаху ($h_{Fe^{+2}}$), у хворих обох основних груп знижувався до 55,7 % та 53,3 % ($p < 0,001$) на 5–7 добу з наступною нормалізацією після проведеного лікування до 31,4 % ($p < 0,001$) і 30,9 % ($p < 0,001$), що відповідало вмісту у здорових людей (табл. 3.5).

Таблиця. 3.5

Зміни показників вільно-радикального окислення у хворих гострим загальним перитонітом

Показ- ники (од. виміру)	Норма (n=30)	Контрольна група (n=43)			I-а основна група (n=44)			II-а основна група (n=44)		
		До лікуван- ня	5–7 доба	Після лікуван- ня	До лікуван- ня	5–7 доба	Після лікуван- ня	До лікуван- ня	5–7 доба	Після лікування
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Світлосу- ма спонтан- ного світіння (S_0 імп/сек 10^{-2}) Δ	86,6 \pm 2,2	233,2 \pm 4,1	194,4 \pm 3,3 p<0,001 -16,6 %	186,5 \pm 3,3 p<0,001 -20,0 %	234,2 \pm 5,0	144,3 \pm 2,8 p<0,001 -38,4 %	90,1 \pm 2,1 p<0,001 -60,5%	234,8 \pm 4,8	138,8 \pm 3,5 p<0,001 -40,9 %	85,4 \pm 1,9 p<0,001 -75,0 %
Ампліту- да швидкого спалаху (hFe ⁺² мм) Δ	63,3 \pm 0,61	206,5 \pm 4,68	178,2 \pm 4,25 p<0,001 -13,7 %	166,1 \pm 4,1 p<0,001 -19,6 %	207,2 \pm 4,8	115,4 \pm 3,8 p<0,001 -44,3 %	65,1 \pm 1,8 p<0,001 -68,0 %	208,4 \pm 5,0	110,5 \pm 6,8 p<0,001 -47,0 %	64,1 \pm 0,88 p<0,001 -69,2 %
Латентний період τ (ум.од.) Δ	25,8 \pm 0,78	12,45 \pm 1,1	14,6 \pm 0,85 p>0,05 17,3 %	17,4 \pm 0,85 p<0,01 39,8 %	13,4 \pm 1,67	18,4 \pm 0,83 p<0,001 37,3 %	24,8 \pm 0,82 p<0,001 85,0 %	13,5 \pm 0,88	22,8 \pm 0,95 p<0,001 68,9 %	27,4 \pm 0,9 p<0,001 102,0 %

Продовження таблиці 3.5.

Показ- ники (од. виміру)	Норма (n=30)	Контрольна група (n=43)			I-а основна група (n=44)			II-а основна група (n=44)		
		До лікуван- ня	5–7 доба	Після лікуван- ня	До лікуван- ня	5–7 доба	Після лікуван- ня	До лікуван- ня	5–7 доба	Після лікування
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ампліту- да сповільне ного спалаху (HFe ⁺² мм) Δ	18,2±0,51	92,2±1,28	59,2±1,9 p<0,001 -35,8 %	40,1±0,58 p<0,001 -56,5 %	93,2±1,4	42,6±1,95 p<0,001 -54,3 %	23,4±1,24 p<0,001 -74,9%	93,8±1,38	40,4±1,16 p<0,001 -56,9 %	21,4±1,06 p<0,001 -77,2 %
Тангенс кута альфа (tg α радіан) Δ	0,186±0,03	1,34±0,19	1,10±0,16 p>0,05 -17,9 %	0,89±0,12 p<0,02 -33,6%	1,36±0,25	0,78±0,12 p<0,02 -42,6%	0,31±0,05 p<0,001 -77,2 %	1,38±0,28	0,26±0,04 p<0,001 - 81,1 %	0,18±0,03 p<0,001 -86,9 %
МА (нмоль/м) Δ	3,51±0,08	7,32±0,12	5,42±0,11 p<0,001 -26,0%	4,56±0,07 p<0,001 -37,7%	7,29±0,11	4,80±0,11 p<0,001 -34,2%	3,56±0,04 p<0,001 -51,2%	7,34±0,12	4,12±0,09 p<0,001 -43,8%	3,49±0,07 p<0,001 -52,4%
ДК (ум.од) Δ	1,45±0,07	3,12±0,06	2,66±0,05 p<0,001 -14,7%	1,89±0,013 p<0,001 -39,8%	3,18±0,05	1,70±0,05 p<0,001 -46,5%	1,48±0,016 p<0,001 -53,8%	3,19±0,05	1,57±0,04 p<0,001 -50,7%	1,44±0,036 p<0,001 -54,9%

Продовження таблиці 3.5.

Показники (од. виміру)	Норма (n=30)	Контрольна група (n=43)			I-а основна група (n=44)			II-а основна група (n=44)		
		До лікування	5 – 7 доба	Після лікування	До лікування	5 – 7 доба	Після лікування	До лікування	5 – 7 доба	Після лікування
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ЦП (ум. од) Δ	29,89±0,65	18,25±0,42	19,1±0,38 p>0,05 4,74%	22,40±0,40 p<0,01 22,7%	18,10±0,38	24,4±0,44 p<0,001 34,8%	28,5±0,72 p<0,001 57,5%	8,40±0,02	28,8±1,30 p<0,001 56,5%	30,6±0,34 p<0,001 66,3%
ТР (ум.од) Δ	0,186±0,003	0,131±0,001	0,148±0,001 p<0,01 13%	0,16±0,001 p<0,001 23,7%	0,13±0,003	0,15±0,003 p<0,001 21,5%	0,18±0,003 p<0,001 41,5%	0,13±0,002	0,185±0,002 p<0,001 38,1%	0,192±0,002 p<0,001 43,3%
КТ (мг Н ₂ О ₂ /мл) Δ	12,40±0,26	7,20±0,17	8,60±0,10 p<0,01 19,4%	10,10±0,16 p<0,001 40,3%	7,30±0,19	10,4±0,18 p<0,001 42,5%	12,0±0,028 p<0,001 64,4%	7,26±0,15	12,2±0,16 p<0,001 66,8%	12,95±0,24 p<0,001 78,4%
ЦП/ТР Δ	160,7	138,3	138,2 100%	150,6 108,9%	139,2	141,8 101,9%	154,9 111,3%	137,3	155,6 111,4%	159,4 116,1%
Примітка: 1. p – вірогідність різниці показників з величинами до лікування. 2. Δ - відсоток зміни показника по відношенню з величинами до лікування.										

Відповідно поступово зростали антиоксидантні захисні властивості сироватки крові, які проявлялися зменшенням амплітуди сповільненого спалаху ($H_{Fe^{+2}}$), що становило після проведеного лікування у хворих першої та другої основних груп, відповідно 25,1 % ($p < 0,001$) і 22,8 % ($p < 0,001$).

У хворих контрольної групи в процесі стандартного лікування спостерігалось незначне зниження показників світлосуми спонтанного світіння та амплітуди швидкого і повільного спалахів. Зокрема S_0 зменшувалось лише на 20,2 % ($p < 0,05$), а $h_{Fe^{+2}}$ та $H_{Fe^{+2}}$ відповідно на 19,6 % ($p < 0,05$) і 43,5 % ($p < 0,05$).

Тангенс кута альфа ($tg \alpha$), який характеризує швидкість окислювальності ліпідів, знижувався після лікування у хворих першої основної групи з $1,36 \pm 0,25$ до $0,31 \pm 0,05$ радіан, тоді, як у другій основній групі хворих він знизився від $1,38 \pm 0,28$ до $0,18 \pm 0,03$ радіан, що відповідало нормальному рівню.

Латентний період індукованого світіння (τ), що вказує на стан антиоксидантного захисту, при цьому зріс з $13,4 \pm 1,67$ ум. од до $24,8 \pm 0,82$ ум. од після лікування у хворих першої основної групи. Тоді, як у другій основній групі він наростав більш інтенсивно і становив після лікування $27,4 \pm 0,90$ ум. од.

Рівень вмісту МА та ДК в сироватці крові також поступово змінювався в напрямку нормалізації і відповідно становив на 5–7 добу у хворих першої групи – $4,80 \pm 0,11$ (-34,2%); $1,70 \pm 0,18$ (-46,5%) та у другій основній групі – $4,12 \pm 0,09$ (-43,2%); $1,57 \pm 0,09$ (-50,7%), при нормі МА – $3,51 \pm 0,08$ нмоль/л та $1,45 \pm 0,017$ у.о/мл. Лікування з застосуванням гепатопротекторної та антиоксидантної терапії сприяло нормалізації вмісту цих показників ($p > 0,05$).

Зміни вмісту МА у хворих на ГЗП на час поступлення і в процесі лікування представлені в рис. 3.3.

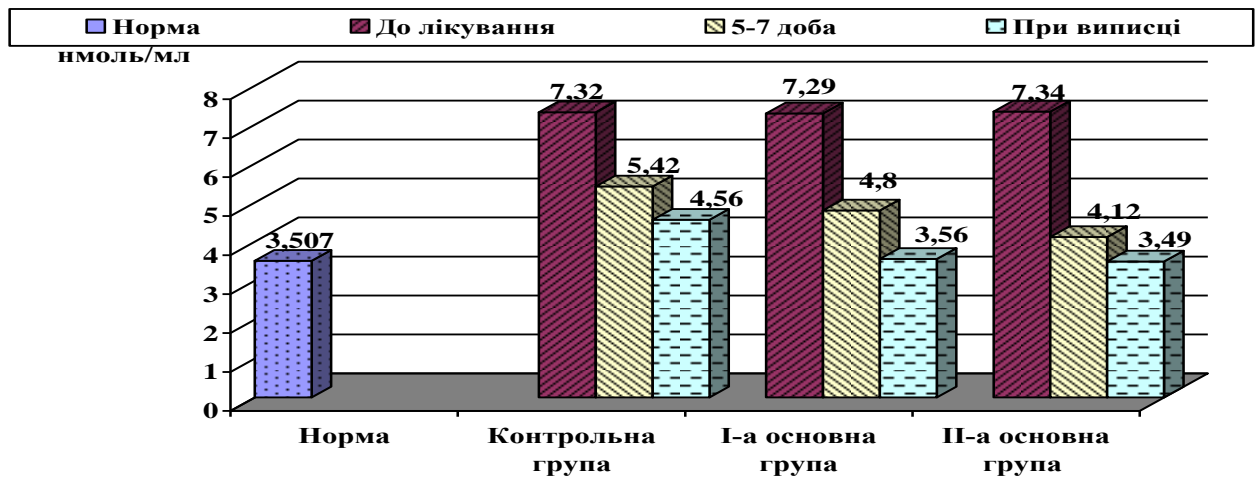


Рис. 3.3 Зміни вмісту малонового альдегіду у хворих на ГЗП в процесі лікування.

У контрольній групі на 5–7 добу рівень МА та ДК у сироватці крові залишався майже у 2 рази вищим від норми. Під впливом стандартного лікування він дещо знижувався, але і після завершення лікування до нормальних показників не повертався. Зміни вмісту ДК у хворих на ГЗП на час поступлення і в процесі лікування представлені в (Рис. 3.4.).

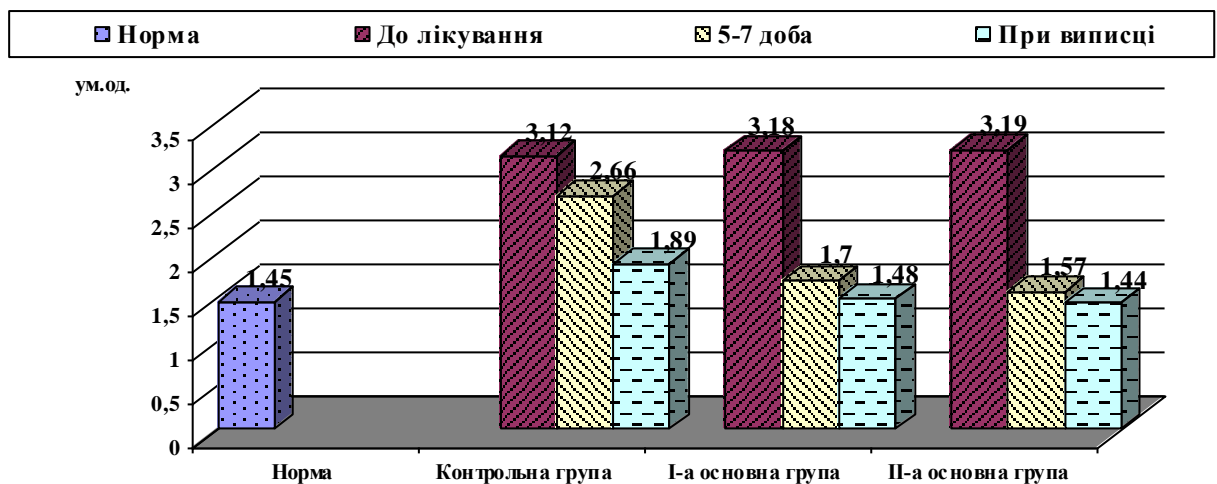


Рис. 3.4 Динаміка вмісту дієнових кон'югатів у хворих в процесі лікування.

У хворих другої основної групи, де додатково призначали лікування препаратом біоцерулін, уже на 5–7 добу активність антиоксидантних ферментів – каталази, церулоплазміну та насиченість залізом трансферину нормалізувались, тоді, як у хворих першої основної групи, яким призначали

глутаргін і тіотріазолін аналогічні показники поступово наростали на 5–7 добу і відповідали нормальному рівню тільки після закінчення лікування ($p < 0,05$).

Зміни активності церулоплазміну у хворих на ГЗП на час госпіталізації і під час лікування представлено в рис. 3.5.

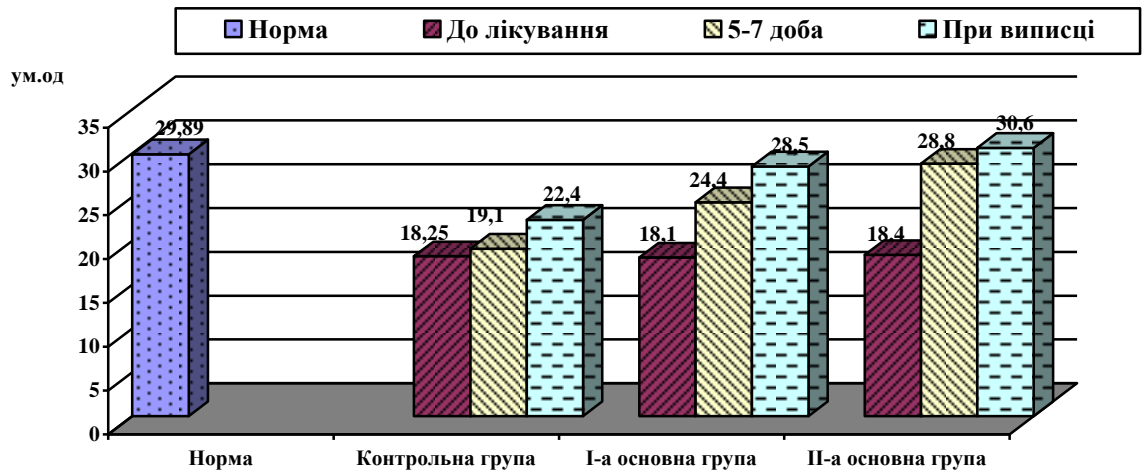


Рис. 3.5 Зміни активності церулоплазміну в хворих на ГЗП.

Загальнотерапевтичне лікування хворих контрольної групи зумовлювало значно повільніше наростання активності антиоксидантної системи, яка навіть після проведеного лікування не відповідала нормальному рівню і становила для церулоплазміну – $24,40 \pm 0,40$ ум. од (22,7%), насиченість залізом трансферину – $0,162 \pm 0,003$ ум. од (23,7%) та каталази – $10,10 \pm 0,16$ мг H_2O_2 /мл (40,3%) при нормі, відповідно, - $29,89 \pm 0,65$ у.о., $0,186 \pm 0,003$ у.о. та $12,4 \pm 0,26$ мг H_2O_2 /мл.

Співвідношення ЦП/ТР, яке відображає стан антиоксидантного захисту у контрольній групі хворих зростало значно повільніше, тоді, як в основних групах цей показник у процесі лікування наростав до рівня здорових людей (рис. 3.6.).

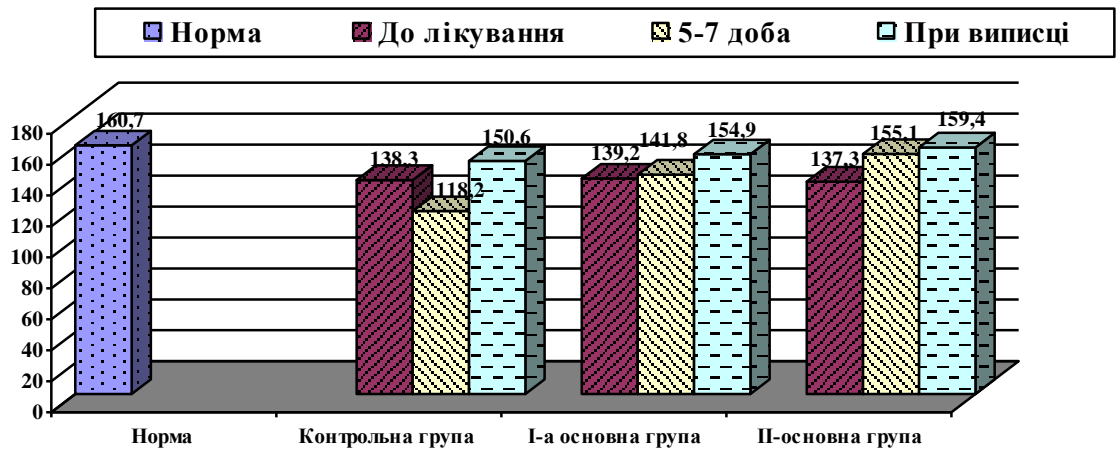


Рис. 3.6 Зміни показників церулоплазмін/трансферин у хворих в процесі лікування.

Використання хемілюмінесцентного методу дослідження у хворих з гострим перитонітом дало можливість провести одночасно порівняльну оцінку інтенсивності вільнорадикальних процесів, оцінити наявність наростання гідропероксидів і охарактеризувати виснаження стану АОЗ організму.

Проведені дослідження вказують, що однією з пускових ланок наростання ендотоксикозу при перитоніті є активація вільнорадикальних процесів, які виступають раннім критерієм дестабілізації та руйнування клітинних мембран.

Після проведеного лікування хворих перитонітом із застосуванням гепатопротекторної та антиоксидантної терапії у комплексному хірургічному лікуванні, на фоні порушення функціонального стану печінки, спостерігалось зниження інтенсивності процесів вільно-радикального окислення ліпідів та попередження виснаження антиоксидантних резервів організму, особливо у другій основній групі з додатковим використанням препаратів біоцеруліну та тіотріазоліну в порівнянні з контрольною групою хворих, якій застосовували традиційне лікування.

Результати наших досліджень, відображені в цьому розділі, висвітлені в наступних наукових роботах [110, 111, 125, 126].

РОЗДІЛ IV

ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ МЕТАЛ-МЕТАЛОФЕРМЕНТНИХ СИСТЕМ І
ВМІСТУ МІКРОЕЛЕМЕНТІВ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ЗАГАЛЬНИЙ
ПЕРИТОНІТ ТА ЇХ РОЛЬ У ФОРМУВАННІ ЕНДОТОКСИКОЗУ І
ЗЛУКОУТВОРЕННЯ

4.1. Зміни показників вмісту мікроелементів у крові, сироватці та ексудаті черевної порожнини у хворих на гострий загальний перитоніт.

Мікроелементний гомеостаз, як часткова форма загальної гомеостатичної системи, відіграє важливу роль у регуляції діяльності всіх систем організму. Функціональне значення мікроелементів, як біотиків, розкривається на всіх рівнях життєдіяльності організму: молекулярному, субклітинному, клітинному, тканинному та цілого організму [2, 10, 214, 11, 329, 341, 319, 325]. Особливість біологічної дії мікроелементів-металів, як біотиків, полягає в тому, що вони активують більшість ферментативних систем в тканинах організму, стимулюють процеси тканинного дихання, енергетичного обміну, кровотворення, імунологічні реакції, синтез біологічно активних речовин, метаболізм нуклеїнових кислот, білків, вуглеводів, ліпідів, а також корегують рівень вільнорадикальних процесів та системи АОЗ як в макро-, так і мікроорганізмів, інтенсифікація яких залежить від тих змін, які наступають в кількісному вмісті мікроелементів в тканинах і органах [176, 56, 257, 294, 263, 252, 335, 260, 294]. Крім того, мікроелементи як біотики є абсолютно життєвонеобхідними специфічними факторами росту, розмноження бактерій та формування їх вірулентності [246, 15, 34, 307, 268, 304, 286, 176].

Результати вмісту заліза, міді, цинку та кобальту в крові та сироватці крові хворих ГЗП представлено в таблиці 4.1

Таблиця 4.1

Зміни мікроелементів в цільній крові та сироватці хворих із гострим загальним перитонітом (на сиру речовину)

Показники (од. виміру)	Норма (n=30)	Контрольна група (n=43)			I-а основна група (n=44)			II-а основна група (n=44)		
		До лікування	5–7 доба	Після лікування	До лікування	5–7 доба	Після лікування	До лікування	5–7 доба	Після лікування
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Зміни в цільній крові										
Залізо (мг/л) Δ	518,7±9,0	312,5±5,96	430,4±6,80 p<0,001 37,7%	465,2±4,01 p<0,001 48,9%	318,8±4,85	489,4±7,94 p<0,001 53,5%	501,4±5,0 p<0,001 57,3%	316±5,12	496,4±6,9 p<0,001 56,6%	520,2±4,0 p<0,001 64,4%
Мідь (мг/л) Δ	1,327±0,02	0,934±0,010	0,978±0,01 p<0,001 4,7%	1,18±0,02 p<0,001 26,3%	0,94±0,014	1,248±0,02 p<0,001 37,7%	1,29±0,02 p<0,001 38,1%	0,93±0,02	1,31±0,01 p<0,001 40,1%	1,335±0,02 p<0,001 43,4%
Цинк (мг/л) Δ	6,681±0,11	3,810±0,11	4,80±0,06 p<0,001 26%	5,88±0,075 p<0,001 54,3%	3,81±0,02	5,705±0,04 p<0,001 49,6%	6,35±0,08 p<0,001 66,4%	3,82±0,02	5,91±0,08 p<0,001 54,9%	6,595±0,09 p<0,001 72,9%
Кобальт (мкг/л) Δ	49,7±1,48	31,6±0,76	33,10±0,65 p<0,001 4,7%	40,8±0,84 p<0,001 29,1%	30,1±1,56	40,4±1,30 p<0,001 34,2%	50,2±1,44 p<0,001 66,7%	29,2±1,65	42,8±1,70 p<0,001 46,8%	49,4±1,88 p<0,001 69,2%

Продовження таблиці 4.1

Показ- ники (од. виміру)	Норма (n=30)	Контрольна група (n=43)			I-а основна група (n=44)			II-а основна група (n=44)		
		До лікування	5–7 доба	Після лікуван- ня	До лікування	5–7 доба	Після лікуван- ня	До лікуван- ня	5–7 доба	Після лікування
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Зміни в сироватці крові										
1,086±0,02 p<0,001 -29,9%	1,086±0,02 p<0,001 -29,9%	1,086±0,02 p<0,001 -29,9%	1,086±0,02 p<0,001 -29,9%	1,086±0,02 p<0,001 -29,9%	1,086±0,02 p<0,001 -29,9%	1,086±0,02 p<0,001 -29,9%	1,086±0,02 p<0,001 -29,9%	1,086±0,02 p<0,001 -29,9%	1,086±0,02 p<0,001 -29,9%	1,086±0,02 p<0,001 -29,9%
0,866±0,02 p<0,001 23,5%	0,866±0,02 p<0,001 23,5%	0,866±0,02 p<0,001 23,5%	0,866±0,02 p<0,001 23,5%	0,866±0,02 p<0,001 23,5%	0,866±0,02 p<0,001 23,5%	0,866±0,02 p<0,001 23,5%	0,866±0,02 p<0,001 23,5%	0,866±0,02 p<0,001 23,5%	0,866±0,02 p<0,001 23,5%	0,866±0,02 p<0,001 23,5%
3,10±0,035 p<0,001 -16,7	3,10±0,035 p<0,001 -16,7	3,10±0,035 p<0,001 -16,7	3,10±0,035 p<0,001 -16,7	3,10±0,035 p<0,001 -16,7	3,10±0,035 p<0,001 -16,7	3,10±0,035 p<0,001 -16,7	3,10±0,035 p<0,001 -16,7	3,10±0,035 p<0,001 -16,7	3,10±0,035 p<0,001 -16,7	3,10±0,035 p<0,001 -16,7
36,8±0,54 p<0,01 21,9%	36,8±0,54 p<0,01 21,9%	36,8±0,54 p<0,01 21,9%	36,8±0,54 p<0,01 21,9%	36,8±0,54 p<0,01 21,9%	36,8±0,54 p<0,01 21,9%	36,8±0,54 p<0,01 21,9%	36,8±0,54 p<0,01 21,9%	36,8±0,54 p<0,01 21,9%	36,8±0,54 p<0,01 21,9%	36,8±0,54 p<0,01 21,9%

Примітка: 1. p – вірогідність різниці показників з величинами до лікування

2. Δ - відсоток зміни показника у порівнянні з величинами до лікування

Розвиток запального процесу при ГЗП на фоні наростання ЕІ та виснаження функціонального стану печінки супроводжувалося значним зрушенням мікроелементного гомеостазу. Так, концентрація заліза в цільній крові хворих контрольної групи до лікування достовірно знижувалась до $312,5 \pm 5,96$ мг/л, що становило 62 % від норми, тоді, як рівень сироваткового заліза майже в 1,6 раза ($p < 0,001$) перевищував його вміст в порівнянні з нормою, яка становила $0,937 \pm 0,015$ мг/л. Дефіцит заліза в крові є важливим патогенетичним показником клінічного перебігу патологічного процесу, що зумовлює зменшення доставки кисню до клітин, сприяє гальмуванню синтезу залізо зв'язуючих білків та пригнічує захисні сили організму. Якщо врахувати значення заліза як біоеlementу в підтримці імунного статусу організму, то його дефіцит є фактором, що призводить до гальмування синтезу антитіл лімфоцитами і зниження фагоцитарної активності лейкоцитів крові. Наростання вмісту сироваткового заліза при встановленому одночасному зниженні насиченості залізом трансферину у хворих ГЗП на фоні інтенсифікації ендотоксикозу, зумовлює втрату його бактеріостатичної властивості і є сприятливою умовою для розмноження патогенної мікрофлори, що слід розглядати як фактор наростання бактеріальної агресії та зниження імунорезистентності організму, яке корелює з тяжкістю клінічного перебігу і потребує відповідної адекватної додаткової корекції в комплексному хірургічному лікуванні. Дефіцит заліза також здійснює суттєвий вплив на кількість і якість гуморальних показників природного і набутого імунітету: опсонінів, преципітинів, аглютинінів, комплемент зв'язуючих антитіл, антиоксидантів.

Застосування стандартного лікування в контрольній групі хворих хоча і сприяло підвищенню рівня заліза в крові та зниженню концентрації його в сироватці, проте нормалізації даних показників не наставало ($p < 0,05$).

У першій основній групі хворих додаткове застосування в комплексному хірургічному лікуванні глутаргіну та тіотріазоліну сприяло поступовому наростанню вмісту заліза в крові та зниженню його рівня в сироватці, яке

після проведеного лікування становило, відповідно, $501,4 \pm 5,02$ мг/л та $1,030 \pm 0,025$ мг/л при нормі $518,7 \pm 9,01$ та $0,937 \pm 0,015$ мг/л ($p < 0,05$).

У другій основній групі хворих після застосування у лікуванні біоцеруліну та тіотріазоліну наступало більш швидке наростання рівня цього мікроелементу в крові та зниження його рівня у сироватці, яке після проведеного лікування сягало нормального рівня (рис. 4.1, 4.2).

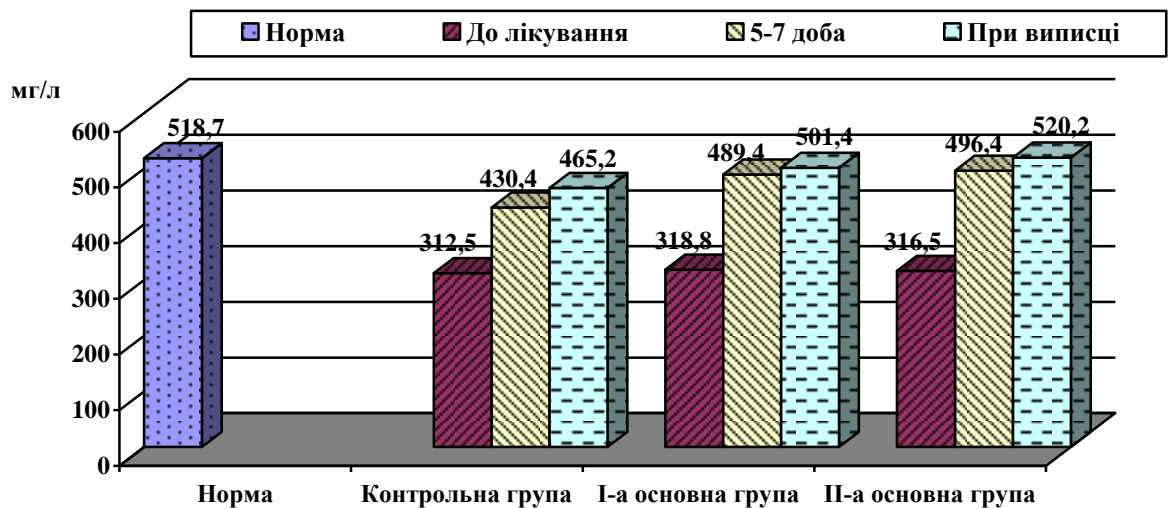


Рис. 4.1 Динаміка вмісту заліза в цільній крові хворих в процесі лікування.

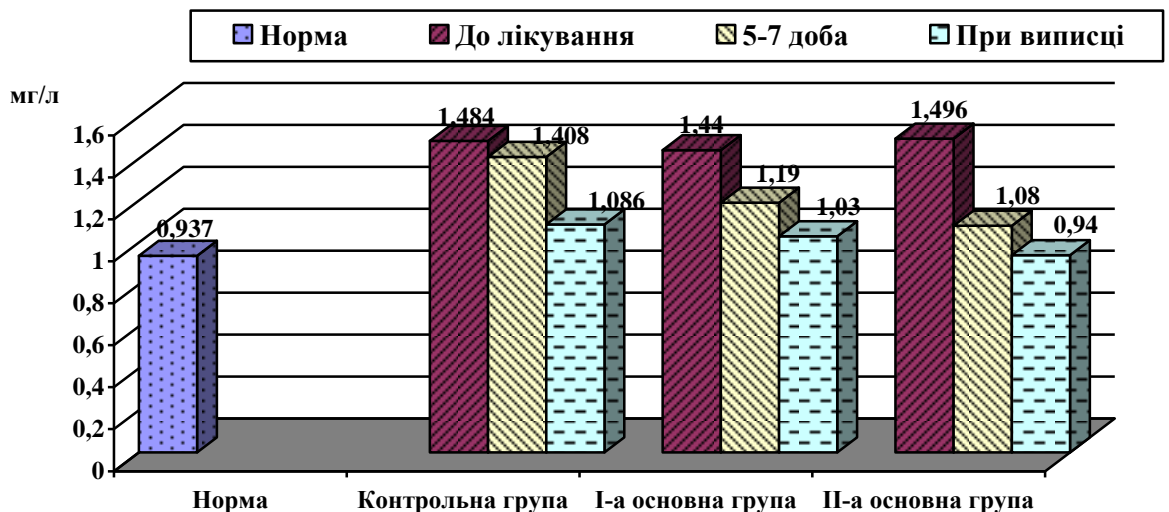


Рис. 4.2 Динаміка вмісту заліза в сироватці крові хворих у процесі лікування.

Мідь, як біоелемент, входить до складу ферментів, зокрема

церулоплазміну і стимулює процеси гемоглобіноутворення за рахунок посилення утилізації заліза.

Нами встановлене достовірне зниження концентрації міді, як в цільній крові, так і в сироватці до $0,934 \pm 0,010$ і $0,701 \pm 0,009$ мг/л, відповідно ($p < 0,001$), та низький рівень мідьвмісного ферменту церулоплазміну, що є недостатнім для забезпечення повноти насичення залізом трансферину і прояву його бактеріостатичної дії.

У контрольній групі хворих вміст міді як у цільній крові, так і в сироватці, зростав, але навіть після завершення лікування не досягав норми. Так, рівень міді в крові становив $1,180 \pm 0,02$ мг/л, в сироватці - $0,866 \pm 0,015$ мг/л, ($p < 0,05$).

У хворих першої основної групи застосування гепатопротекторної та антиоксидантної терапії призводило до більш виражених змін в напрямку нормалізації вмісту міді як в крові, так і в сироватці, рівень якої після проведеного лікування становив у крові $1,290 \pm 0,02$ мг/л ($p < 0,05$), тоді як у сироватці вміст цього елемента нормалізувався ($p < 0,05$). У лікуванні хворих другої основної групи використання біоцеруліну і тіотріазоліну зумовлювало нормалізацію вмісту міді в крові вже на 5–7 добу ($p < 0,001$). На час завершення лікування вміст міді був в межах норми (рис. 4.3, 4.4).

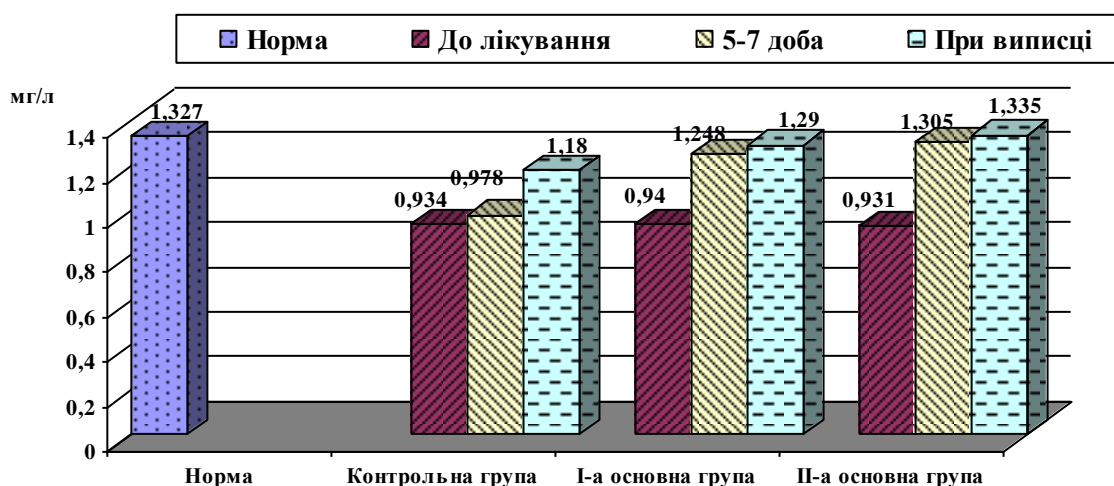


Рис. 4.3 Зміни вмісту міді в цільній крові хворих на ГЗП.

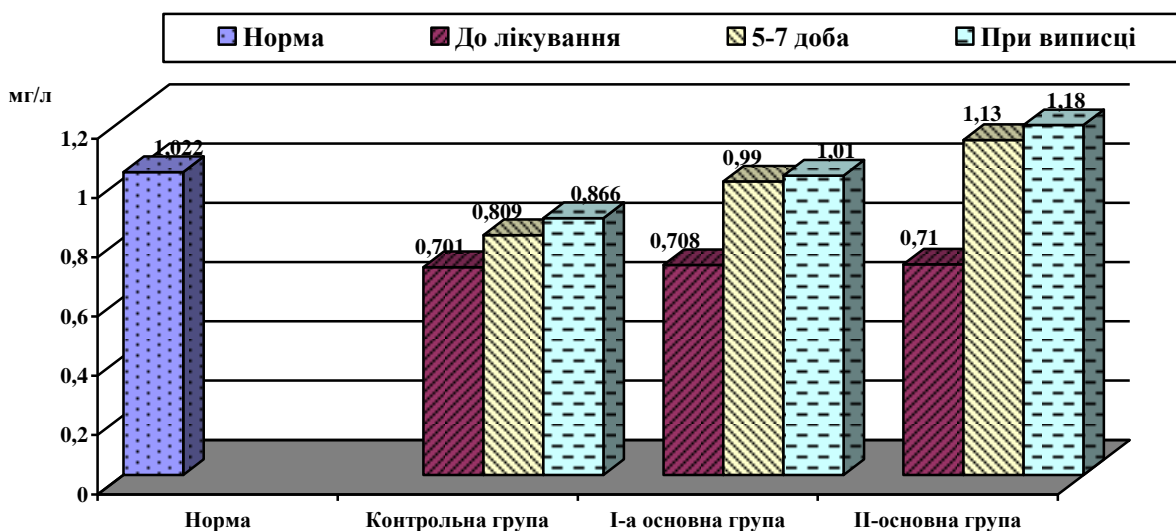


Рис. 4.4 Зміни вмісту міді в сироватці крові хворих на ГЗП.

Цинк є основним біоелементом, який регулює активність імунної системи, модулює вироблення цитокінів, стабілізує формування антиоксидантного захисту.

Нами встановлено зниження його концентрації в цільній крові, що сприяє ослабленню як гуморального, так і клітинного імунітету з одночасною активацією бактеріальної агресії.

У хворих на ГЗП на час госпіталізації вміст цинку складав в середньому $3,810 \pm 0,011$ мг/л ($p < 0,001$), при нормі $6,681 \pm 0,11$ мг/л. Натомість, відзначено одночасне наростання рівня цинку в сироватці крові до $3,720 \pm 0,02$ ($p < 0,001$).

У контрольній групі хворих концентрація цинку як у крові, так і в сироватці після операції мала тенденцію до нормалізації і становила після завершення лікування, відповідно в крові - $5,88 \pm 0,075$ мг/л та сироватці - $3,10 \pm 0,035$ мг/л однак до рівня нормальних показників не сягала ($p < 0,05$).

Концентрація цинку в крові хворих першої основної групи зростала з $3,814 \pm 0,015$ мг/л до $6,345 \pm 0,08$ мг/л, однак до нормальних величин не досягала ($p < 0,05$). У хворих другої основної групи на час завершення лікування концентрація цинку складала $6,595 \pm 0,09$ мг/л, що відповідало нормі (рис. 4.5).

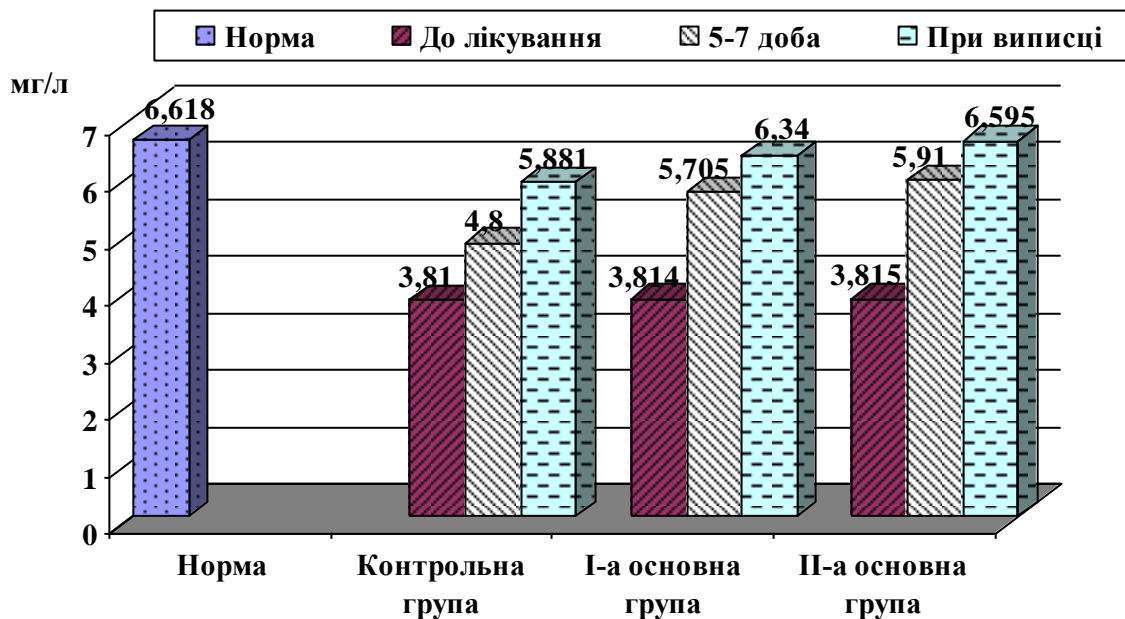


Рис. 4.5 Динаміка вмісту цинку в сироватці крові хворих у процесі лікування.

Застосування глутаргіну та тіотріазоліну в лікуванні хворих I-ої основної групи сприяло зниженню концентрацію цинку у сироватці крові з $3,74 \pm 0,024$ мг/л до $2,81 \pm 0,036$ мг/л ($p < 0,01$). Однак навіть на час завершення лікування в стаціонарі цей показник не досягав рівня нормальних величин.

У хворих II-ої основної групи, яким у комплексній інтенсивній терапії застосовували у якості антиоксидантної і гепатопротекторної терапії комбінацію біоцеруліну і тіотріазоліну зниження рівня цинку в сироватці відбувалося більш інтенсивно. Так, на час госпіталізації рівень досліджуваного показника складав $3,72 \pm 0,02$ мг/л, на 5-7 добу він знизився до $2,91 \pm 0,025$ мг/л і на час завершення лікування – до $2,58 \pm 0,03$ мг/л, що відповідало нормальному вмісту мікроелементу в сироватці крові ($p < 0,05$). Зміни вмісту цинку в сироватці крові хворих на ГЗП у процесі лікування представлені на рис. 4.6.

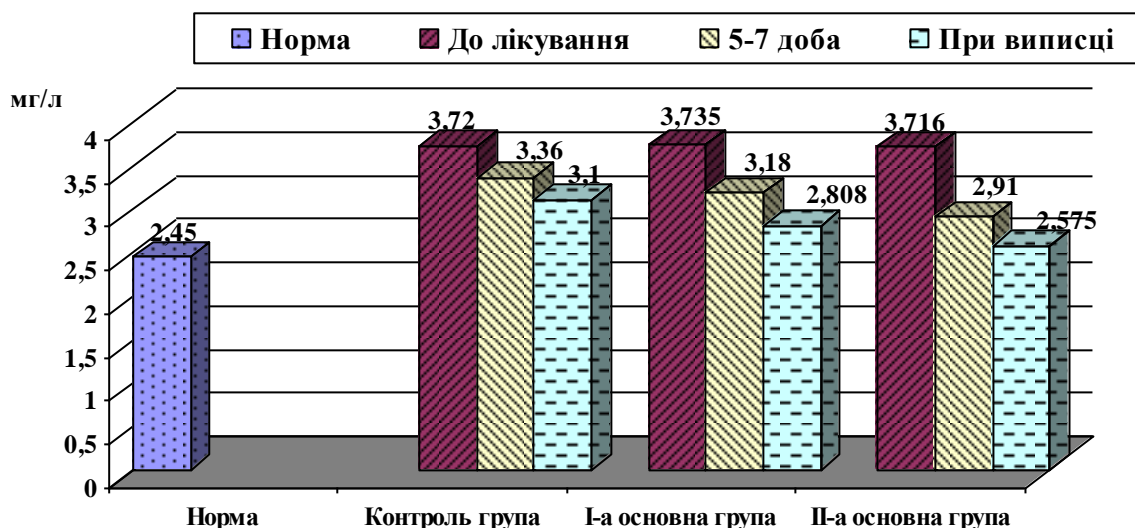


Рис. 4.6 Зміни вмісту цинку в сироватці крові хворих на ГЗП у процесі лікування.

Кобальт, як біоелемент, відіграє важливу роль у процесах кровотворення, посилюючи іонізацію і резорбцію заліза з наступним його включенням в молекулу гемоглобіну, а також стимулює вироблення еритропоетинів та ретикулоцитів, активує функцію кісткового мозку, прискорюючи дозрівання еритроцитів.

У хворих на ГЗП на час госпіталізації концентрація кобальту достовірно знижувалась і при нормі в крові $49,7 \pm 1,48$ мкг/л становила $31,6 \pm 0,76$ мкг/л, а при нормі в сироватці $38,6 \pm 1,10$ мкг/л становила $30,2 \pm 0,65$ мкг/л, ($p < 0,001$).

У контрольній групі хворих відзначали поступове наростання концентрації кобальту. В цільній крові вміст цього мікроелемента зростав з $31,6 \pm 0,70$ мкг/л до $40,8 \pm 0,84$ мкг/л ($p < 0,001$). В сироватці крові вміст цього мікроелемента зростав з $30,2 \pm 0,65$ мкг/л до $36,8 \pm 0,54$ мкг/л ($p < 0,01$). Слід зазначити, що навіть на час завершення стаціонарного лікування нормалізації показників кобальту не наставало ні в цільній крові, ні в сироватці.

Після застосування гепатопротекторної та антиоксидантної терапії спостерігалось більш інтенсивне наростання вмісту цього біоелементу, яке після проведеного лікування відповідало нормальному рівню у обох основних групах ($p < 0,05$).

Зміни вмісту кобальту в цільній крові та сироватці хворих на ГЗП у процесі лікування представлено на рис. 4.7, 4.8.

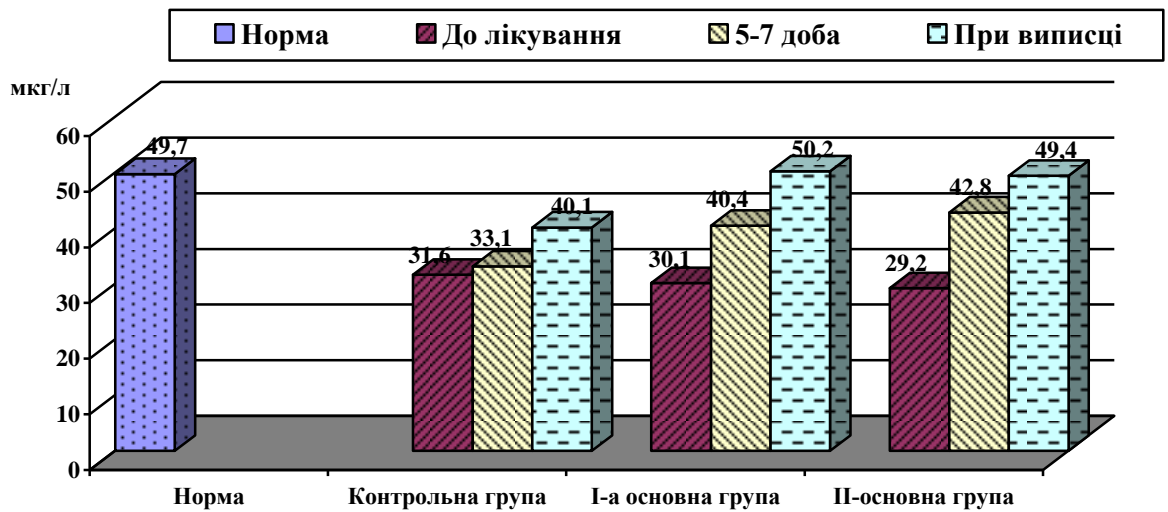


Рис. 4.7 Зміни вмісту кобальту в цільній крові хворих на ГЗП у процесі лікування.

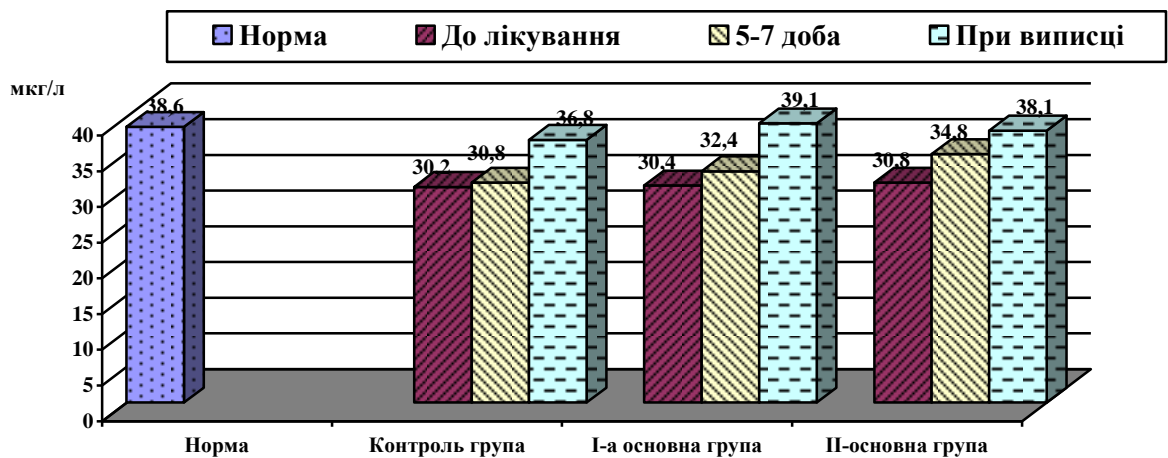


Рис. 4.8 Зміни вмісту кобальту в сироватці крові хворих на ГЗП у процесі лікування.

На основі проведених досліджень можна стверджувати, що провідну роль у клінічному перебігу ГЗП відіграє наростання синдрому ЕІ, у формуванні якого важливе значення відіграє порушення гомеостазу мікроелементів-металів, які є життєвонеобхідним специфічним фактором росту, розмноження та формування мікробної агресії, а також сприяє ініціації

вільнорадикального окислення в клітинах та позаклітинному середовищі, викликаючи порушення функції паренхіматозних органів, особливо печінки, яка найбільш піддається дії токсичних продуктів.

4.2 Значення метал-металоферментних систем в патогенезі формування злукового процесу.

Причинами виникнення злукового процесу в черевній порожнині більшість дослідників вважають запалення та механічне ушкодження очеревини під час оперативного втручання, наявність в черевній порожнині ексудату, крові, гною, інфекції, ішемії очеревини, довготривалий парез кишечника та порушення імунних процесів. Проте, в літературі відсутні дані про роль в злукоутворенні порушення гомеостазу мікроелементів і відповідних металоферментів.

Нами встановлено, що з процесом наростання концентрації мікроелементів в перитонеальному ексудаті при перитоніті активується процес формування спайкових зрощень.

У 35 (26,71%) хворих під час оперативного втручання вивчено вміст Fe, Cu, Zn у перитонеальному ексудаті. Хворі були розподілені на три групи залежно від характеру перитонеального ексудату.

До I-ої групи включили 11 (31,4%) хворих з серозно-фібринозним характером ексудату. У цих хворих під час оперативного втручання внутрішньоочеревинні злуки були відсутні. Для вивчення значення метал-металоферментних систем нами вивчено вміст ряду мікроелементів. Так, вміст заліза в перитонеальному ексудаті становив $11,3 \pm 0,18$ мг/л, міді – $0,618 \pm 0,21$ мг/л, цинку – $1,87 \pm 0,03$ мг/л.

До II-ої групи включили 13 (37,2%) хворих на ГЗП у яких, відзначали під час операції серозно-гнійний ексудат. У хворих цієї групи інтраопераційно відмічали наявність м'яких площинних зрощень. Вміст заліза в перитонеальному ексудаті при м'яких площинних зрощеннях зростав до

14,60±0,25 мг/л, міді – до 0,825±0,25 мг/л і цинку – до 2,08±0,28 мг/л, що достовірно вище, ніж у хворих I-ої групи, (p<0,05).

До III-ої групи віднесли 11 (31,4%) хворих на ГЗП у яких інтраопераційно перитонеальний ексудат мав гнійно-фібринозний характер. В черевній порожнині хворих відзначали наявність сформованих площинних зрощень. При цьому, вміст заліза становив 16,40±0,204 мг/л, міді – 0,906±0,15 мг/л та цинку - 3,83±0,67 мг/л, що достовірно вище, ніж у хворих I-ї та II-ї групи, (p<0,05).

Цикл дозрівання сполучнотканинних елементів колагену при злукоутворенні відбувається на основі білка колагену, синтез якого здійснюється лише при наявності оксипроліну під впливом специфічних металоферментних систем, активність яких контролюється залізом, міддю, цинком. Вміст мікроелементів та оксипроліну у хворих на ГЗП при різному характері перитонеального ексудату та характері внутрішньоочеревинних злук представло в таблиці 4.2.

Таблиця 4.2

Вміст мікроелементів та оксипроліну в випоті при перитоніті в залежності від формування злук у черевній порожнині

Показники (одиниці виміру)	Ексудат		
	Серозно- фібринозний (n=11)	Серозно- гнійний (n=13)	Гнійно- фібринозний (n=11)
Злукоутворення	Відсутнє	Виражене	Значно виражене
Залізо мг/л	11,3±0,18	14,60±0,25	16,40±0,2
Мідь мг/л	0,62±0,21	0,83±0,01	0,91±0,02
Цинк мг/л	1,87±0,03	2,08±0,28	3,83±0,07
Оксипролін мкмоль/л	12,3±0,18	28,5±0,31	32,4±0,39

У хворих I-ої групи, при відсутності злук, вміст оксипроліну становив

12,3±0,18 мкмоль/л. У хворих II-ої групи при м'яких зрощеннях він зростав і складав в середньому 28,5±0,31 мкмоль/л ($p<0,05$). У хворих III-ої групи при сформованих площинних зрощеннях вміст оксипроліну був достовірно вищим, ніж у хворих перших двох груп і становив в середньому 32,4±0,39 мкмоль/л, ($p<0,05$).

Отже, зростання концентрації Fe, Cu, Zn в ексудаті черевної порожнини у хворих на ГЗП і підвищення вмісту оксипроліну свідчать про ймовірність формування злук очеревини. з прогресуванням запального процесу в черевній порожнині у хворих на ГЗП відбувається одночасне наростання концентрації заліза, міді, цинку і оксипроліну, як індикатора синтезу білка колагену, який відповідає за формування злукового процесу.

Ушкодження очеревини призводить до швидкої ексудації білка фібриногену та перехід його у фібрин з формуванням фібринової сітки, зумовлюючи адгезивний процес між органами, які покриті очеревиною.

Початок формування спайок в черевній порожнині у хворих на ГЗП представлено на рисунку 4.9.

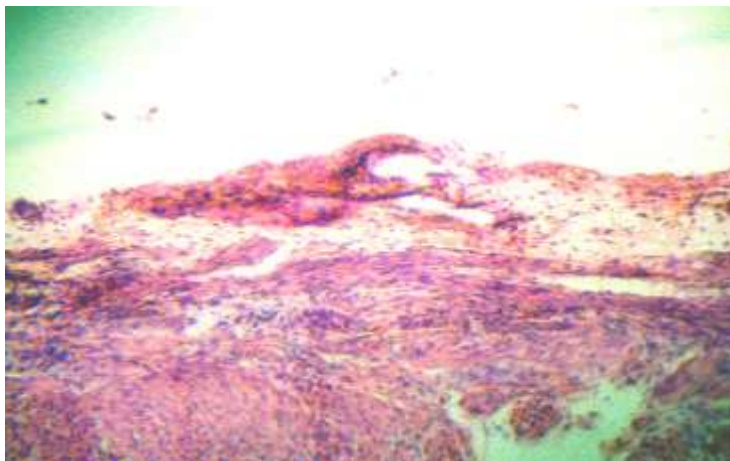


Рис. 4.9 Патоморфологічні зміни в очеревині при серозно-фібринозному перитоніті. Вогнища лімфогістоцитарної інфільтрації. Некротично-геморагічні нашарування з нитками фібрину. Заб.: гематоксиліном-еозином.

Зб.: Ок. 10, Об. 20. Карта стаціонарного хворого В., 42 роки, № 1619.

За фазою ексудації слідує організація фібринових зрощень з появою у них фібробластів для трансформації фібринової сітки у сполучнотканинні зрощення (рис. 4.10).

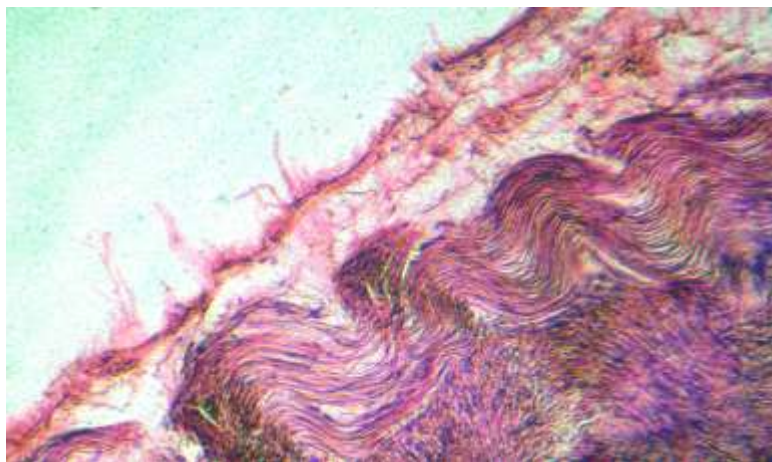


Рис. 4.10. Патоморфологія очеревини при серозно-фібринозному перитоніті, реактивна стадія. Нашарування фібрину на очеревину. Заб.: гематоксиліном-еозином. Зб.: Ок. 10, Об. 20. Хворий К, 41 рік, карта стаціонарного хворого №10723.

В цих місцях очеревини знижується активність тканинного активатора плазміногену, інгібітором якого є біоелемент цинк, що зумовлює гальмування фібринолізу і створення передумов для трансформації фібринової сітки у щільні сполучнотканинні елементи.

Уже на 2-3 добу фібробласти починають продукувати колаген, як основний компонент сполучної тканини, з якої формуються спайки. Встановлено, що в місцях запалення очеревини у фазі проліферації посилено відбуваються процеси диференціювання і трансформації мезенхімальних клітин у фібробласти і фіброцити лише за умов присутності специфічних мікроелементів, які стимулюють поділ клітин, біосинтез ДНК, активацію синтезу білка колагену та формування сполучнотканинних компонентів, що складають основу утворення спайок (рис. 4.11).

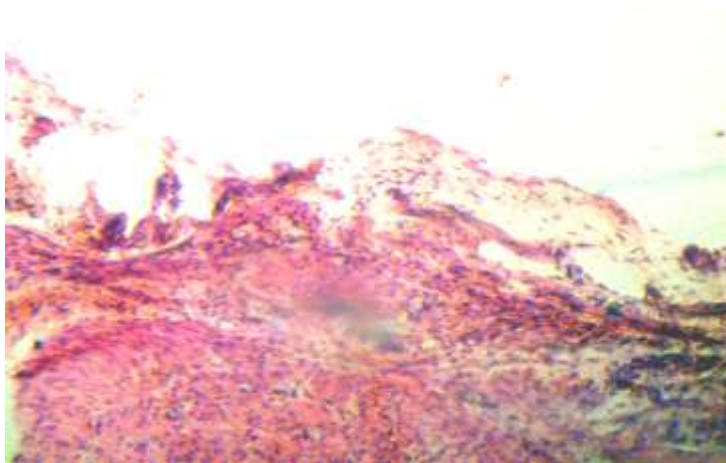


Рис. 4.11. Патоморфологія очеревини при гнійно-фібринозному перитоніті. Токсична стадія. Виражена вогнищево-зональна інфільтрація з випаданням фібрину. Заб.: гематоксліном-еозином. Зб.: Ок. 10, Об. 20.

Хворий Т., 33 роки, карта стаціонарного хворого №6430.

Структура сполучнотканинного колагенового волокна визначається наявністю білка колагену, що синтезується фібробластами у вигляді високомолекулярного попередника колагену, який під впливом каскаду специфічних металоферментних систем, активність яких зумовлена присутністю в оточуючому середовищі відповідних мікроелементів, спочатку гліколізується з наступною секрецією в черевну порожнину, де в позаклітинному середовищі за рахунок агрегації під впливом цинкзалежних ферментів гліцилгліцинпептидази та гліциллейцинпептидази з наступним формуванням поліпептидних ланцюгів тропоколагену – попередника колагену.

Для синтезу білка колагену особливо важливе значення, як аналітичного індикатора, має включення в його структуру оксипроліну, який утворюється в процесі гідроксилювання амінокислоти пролін під дією ферменту пролін-гідроксилази, активність якого залежить від присутності іонів заліза, що являється його коферментом.

Абсолютною умовою ензиматичного гідроксилювання проліну при біосинтезі колагену являється наявність іонів заліза.

Нашими дослідженнями встановлено, що активність оксипроліну і

концентрація заліза в ексудаті хворих перитонітом, у яких формувався злуковий процес, була значно вищою від активності та вмісту заліза в ексудаті хворих з відсутністю злукового процесу в черевній порожнині.

Коли сформовані молекули тропоколагену об'єднуються у фібрили поліпептидних ланцюгів, які з'єднуються між собою через утворення поперечних зв'язків під впливом мідьзалежних ферментів пролін- і лізілоксидаз, відбувається утворення шифових основ і формування сполучнотканинних структур у вигляді сформованих спайок черевної порожнини (рис. 4.12).



Рис. 4.12 Патоморфологія очеревини при перитоніті. Сформована злука.

Заб.: гематоксиліном-еозином. Зб.: Ок. 10, Об. 20.

Хворий М, 41 рік, карта стаціонарного хворого №3444.

Аналіз отриманих результатів вмісту мікроелементів та активності пролінгідроксилази, як маркера синтезу білка колагену в ексудаті, показав, що формування злукового процесу в абдомінальній порожнині залежав не тільки від ураження очеревини запальним процесом, але і від вмісту мікроелементів-металів в ексудаті, які впливали на активність металоферментних систем, що відповідають за синтез білка колагену, як основи колагенових структур сполучнотканинних волокон, сприяючи їх дозріванню та формуванню спайок,

що підтверджено морфогістологічними дослідженнями.

Результати наших досліджень, відображені в цьому розділі, висвітлені в наступних наукових роботах [111, 112, 113, 114, 123, 126].

РОЗДІЛ V

ХАРАКТЕРИСТИКА МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН ТА АКТИВНОСТІ
ОРГАНСПЕЦИФІЧНИХ ФЕРМЕНТІВ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ ГОСТРИМ
ЗАГАЛЬНИМ ПЕРИТОНІТОМ

5.1 Характеристика морфологічних змін печінки у хворих із гострим загальним перитонітом.

Патогістологічні зміни печінки при гострому перитоніті вивчали на основі краєвих біопсій під час оперативного втручання. Морфологічні дослідження біоптатів печінки проведено у 32 хворих на гострий загальний перитоніт. Препарати фарбували гематоксилином-еозином, за ван-Гізоном та трьохкольоровим методом Маллорі.

Дослідження тканини печінки у хворих перитонітом показали чітке наростання в ній дистрофічних і некротичних процесів залежно від прогресування абдомінальної інфекції і наростання ступеня тяжкості ендотоксикозу. Причому виявлено прямий зв'язок між стадією розвитку гострого перитоніту і ступенем ушкодження гістоструктури печінки. На фоні розвитку ендотоксикозу в токсичній стадії гострого перитоніту у 25 хворих встановлено глибокі гістоморфологічні зміни в печінкових клітинах, що супроводжувалось розпадом печінкових балок, набряком міжбалкових просторів та вираженим холестазом (рис. 5.1). У хворих в токсичній і термінальній стадіях перитоніту в перитонеальному ексудаті, порталній і системній венозній крові виявлялися мікроорганізми, кількісний вміст яких наростав по мірі прогресування абдомінального інфекційного процесу. У 7 хворих з термінальною стадією гострого перитоніту спостерігали виражений цитолітичний процес з вогнищами розпаду печінкових клітин, вакуолізацією ядер та їх розпадом (рис. 5.2).

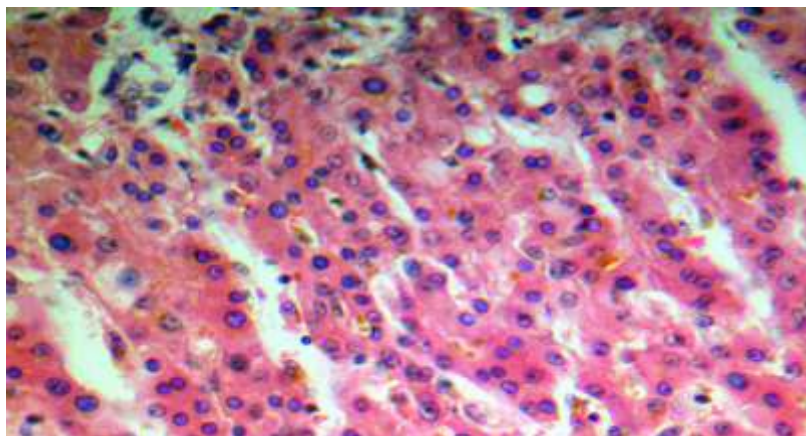


Рис. 5.1 Патоморфологія печінки при токсичній стадії перитоніту. Набряк, дисконкомплексція печінкових балок. Холестаза. Вакуольна дистрофія гепатоцитів. Набряк міжбалкових просторів. Заб.: гематоксиліном-еозином. Зб.: Ок. 10, Об. 20. Хворий К, 41 рік, карта стаціонарного хворого №747

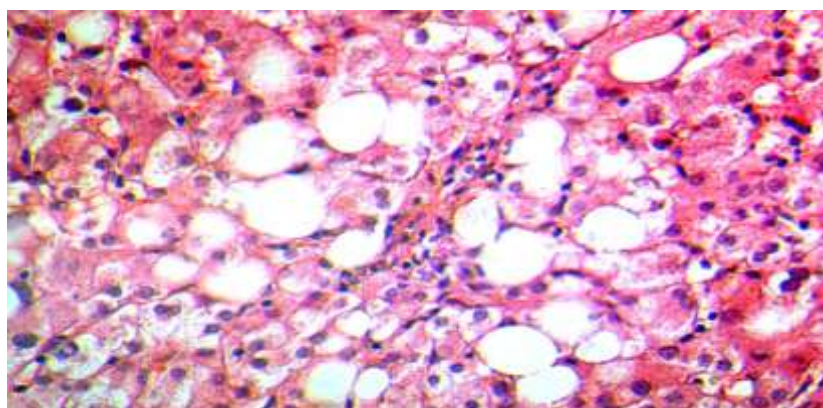


Рис. 5.2 Патоморфологія печінки при термінальній стадії перитоніту. Дисконкомплексція печінкових балок з вогнищами розпаду. Вакуолізована цитоплазма, окремі ядра з розпадом. Заб.: гематоксиліном-еозином. Зб.: Ок. 10, Об. 20. Хворий Д, 61 рік, карта стаціонарного хворого №4728.

Отримані результати досліджень дозволяють з патогенетично обґрунтованих позицій здійснювати диференційний підхід до комплексного хірургічного лікування хворих ГЗП з одночасним застосуванням на ранніх

етапах лікування гепатопротекторної та антиоксидантної терапії.

5.2 Характеристика органоспецифічних ферментів печінки у хворих із гострим загальним перитонітом.

Загальноприйняті клінічні і біохімічні показники, що характеризують печінкову недостатність (жовтушність шкіри та видимих слизових, зменшення або збільшення розмірів печінки, гіпербілірубінемія, гіпопротеїнемія) часто виявляються уже на стадії декомпенсації функції печінки. Тому виникає необхідність пошуку нових підходів до оцінки функціонального стану печінки у хворих на перитоніт, які б могли служити ранніми об'єктивними маркерами розвитку печінкової дисфункції.

У зв'язку з цим, для своєчасного виявлення ранніх ознак печінкової дисфункції на фоні прогресування ЕІ у хворих на ГЗП, нами проведено визначення ряду органоспецифічних індикаторних, секретійних та екскреційних ферментів (сорбітолдегідрогенази, аргінази, холінестерази, церулоплазміну, орнітинкарбомойлтрансферази, лужної фосфатази), які є маркерами відповідних функцій гепатоцита і дають можливість характеризувати стан його мембран, білоксинтезуючу, сечовиноутворюючу, детоксикаційну, енергозабезпечуючу та видільну функції печінки. На основі цих показників є можливість діагностики раннього виснаження функціонального стану печінки та своєчасного обґрунтованого застосування адекватної інтенсивної терапії для попередження наростання ендотоксикозу, розвитку поліорганної недостатності та забезпечення сприятливого завершення захворювання.

Аналіз отриманих результатів досліджень показав, що перебіг ГЗП, як в до-, так і, особливо, в післяопераційному періоді супроводжувався значним порушенням функціонального стану гепатоцитів. Результати досліджуваних показників активності вказаних ферментів сироватки крові, представлено в таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

Динаміка показників активності органоспецифічних ферментів печінки у хворих гострим загальним перитонітом в динаміці лікування

Показники один. виміру	Норма (n=30)	Контрольна група (n=43)			Основні групи					
					I-а група (n=44)			II-а група (n=44)		
		До лікування	5-7 доба	Після лікування	До лікування	5-7 доба	Після лікування	До лікування	5-7 доба	Після лікування
Арг (мкмоль /0,1мл) Δ	0,293±0,01	0,53±0,013	0,41±0,004 p<0,001 -23,9%	0,384±0,01 p<0,001 -27,8%	0,53±0,01	0,345±0,05 p<0,001 -34,8%	0,35±0,01 p<0,001 -42,4%	0,53±0,001	0,30±0,004 p<0,001 -43,3%	0,29±0,004 p<0,001 -45,34%
ХЕ (мккат/л) Δ	84,45±1,54	56,9±0,98	69,4±0,04 p<0,001 23%	77,88±1,16 p<0,001 36,9%	57,1±0,99	76,0±1,85 p<0,001 37%	85,8±0,71 p<0,001 53%	57,12±1,1	80,4±1,45 p<0,001 40%	85,20±1,28 p<0,001 49%
ОКТ (мкг азоту/мл) Δ	0,647±0,01	0,456±0,01	0,51±0,007 p<0,001 -6,75%	0,60±0,007 p<0,001 -6,08%	0,45±0,01	0,59±0,007 p<0,001 -8%	0,64±0,07 p<0,001 -14,14%	0,45±0,01	0,65±0,006 p<0,001 -9,1%	0,68±0,005 p<0,001 -13,1%
СДГ (до 1 од/мл) Δ	0,457±0,01	0,625±0,01	0,57±0,005 p<0,001 -9,9%	0,52±0,007 p<0,001 -16,4%	0,63±0,01	0,51±0,005 p<0,001 -19%	0,48±0,02 p<0,001 -5,88%	0,63±0,01	0,49±0,005 p<0,001 -23,5%	0,46±0,006 p<0,001 -29,4%

Продовження таблиці 5.1

Показники один. виміру	Норма (n=30)	Контрольна група (n=43)			Основні групи					
					I-а група (n=44)			II-а група (n=44)		
		До лікування	5-7 доба	Після лікування	До лікування	5-7 доба	Після лікування	До лікування	5-7 доба	Після лікування
ЛДГ (мккат/л) Δ	1,75±0,02	2,28±0,025	2,02±0,05 p<0,001 -11,4%	1,94±0,08 p<0,001 -14,9%	2,24±0,24	1,88±0,025 p<0,001 -16,1%	1,84±0,02 p<0,001 -19,2%	2,2±0,02	1,86±0,03 p<0,001 -15,4%	1,72±0,04 p<0,004 -21,8%
ЛФ (мккат/л) Δ	1,58±0,015	2,08±0,015	2,10±0,025 p>0,05 0,96%	1,92±0,023 p<0,001 -7,69%	2,11±0,06	1,78±0,06 p<0,001 -15,6%	1,62±0,02 p<0,001 -23,2%	2,12±0,01	1,70±0,03 p<0,001 -19,8%	1,54±0,01 p<0,001 -27,3%
АлАТ (ммоль/л) Δ	0,58±0,07	1,04±0,09	0,82±0,01 p<0,02 -21,2%	0,66±0,08 p<0,001 -36,5%	1,02±0,12	0,70±0,018 p<0,001 -31,4%	0,59±0,06 p<0,001 -42,2%	1,04±0,15	0,68±0,01 p<0,001 -34,6%	0,58±0,06 p<0,001 -44,2%
АсАТ (ммоль/л) Δ	0,39±0,006	0,68±0,08	0,60±0,030 p>0,05 -5,88%	0,55±0,02 p>0,05 -17,6%	0,66±0,04	0,48±0,02 p<0,001 -20%	0,40±0,05 p<0,001 -33,3%	0,70±0,03	0,40±0,02 p<0,001 -42,8%	0,40±0,02 p<0,001 -42,8%

Примітка: 1. p – достовірність різниці показників у порівнянні з величинами до лікування.

2. Δ - відсоток зміни показника по відношенню до вихідних величин.

Як видно з наведених даних, активність аргінази (АРГ), що є високоспецифічним індикатором функції мембран гепатоцита та його органел, до лікування значно зростала і становила $0,532 \pm 0,013$ при нормі $0,293 \pm 0,007$ мкмоль/0,1 мл ($p < 0,001$). Підвищення активності даного ферменту в крові свідчить про порушення проникливості мембран гепатоцитів і зниження їх функціональних можливостей.

В процесі комплексного хірургічного лікування у хворих контрольної групи активність АРГ поступово знижувалась. На 5–7 добу показник її активності становив $0,41 \pm 0,04$ мкмоль/0,1 мл ($p < 0,001$), а в кінці проведеного лікування активність рівнялась $0,384 \pm 0,006$ мкмоль/0,1 мл ($p < 0,001$), однак до норми не поверталась (рис. 5.3).

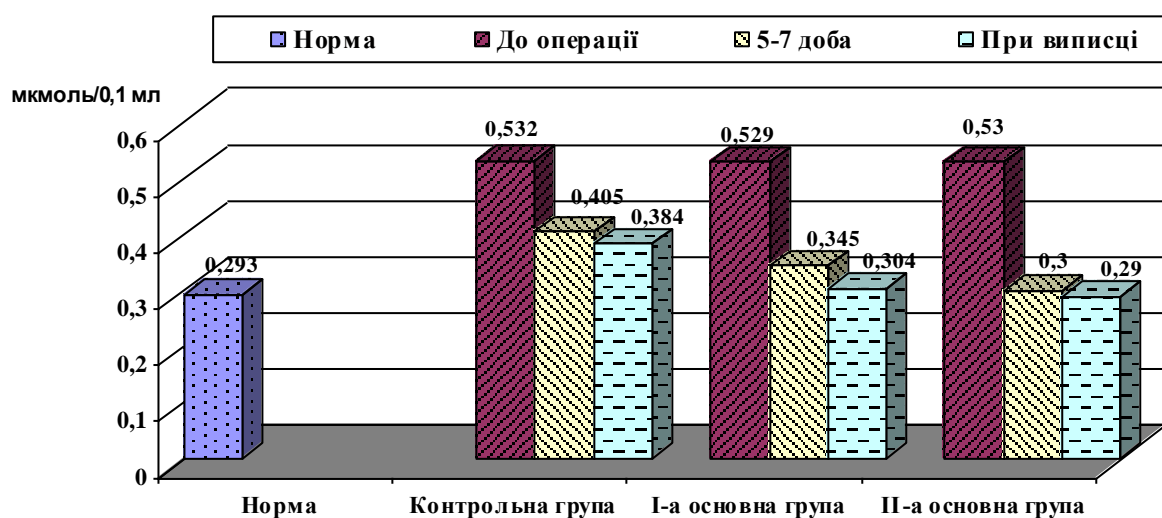


Рис. 5.3 Зміни активності аргінази в крові хворих на ГЗП.

У хворих першої основної групи після додаткового застосування глутаргіну та тіотріазоліну спостерігалось більш інтенсивне зниження активності АРГ на 5 – 7 добу до $0,345 \pm 0,05$ мкмоль/0,1 мл ($p < 0,001$), та $0,304 \pm 0,005$ мкмоль/0,1 мл після завершення лікування. Останній показник відповідав нормальному рівню активності даного ферменту. У хворих другої основної групи із застосуванням у комплексному хірургічному лікуванні біоцеруліну та тіотріазоліну нормалізація активності АРГ наступала уже на 5-

7 добу і становила $0,300 \pm 0,004$ мкмоль/0,1 мл ($p < 0,05$), утримуючись на нормальному рівні до завершення лікування.

Активність холінестерази (ХЕ) крові, яка відображає стан білоксинтезуючої функції гепатоцитів, у хворих до лікування достовірно знижувалась до $56,88 \pm 0,98$ мккат/л ($p < 0,001$), що становило 67% від норми. В процесі лікування контрольної групи хворих активність даного ферменту поступово наростала до $69,4 \pm 0,04$ мккат/л на 5–7 добу та $77,88 \pm 1,16$ мккат/л після завершення лікування, але нормалізації не наступало.

Після проведеного лікування в основних групах хворих з включенням гепатопротекторів та антиоксидантів активність ХЕ наростала більш інтенсивно і уже на 5–7 добу у I-ї та II-ї основних групах відповідно становила $76,0 \pm 1,85$ мккат/л та $80,4 \pm 1,45$ мккат/л ($p < 0,001$). Після завершення проведеного лікування активність даного ферменту відповідала нормальному рівню (рис. 5.4).

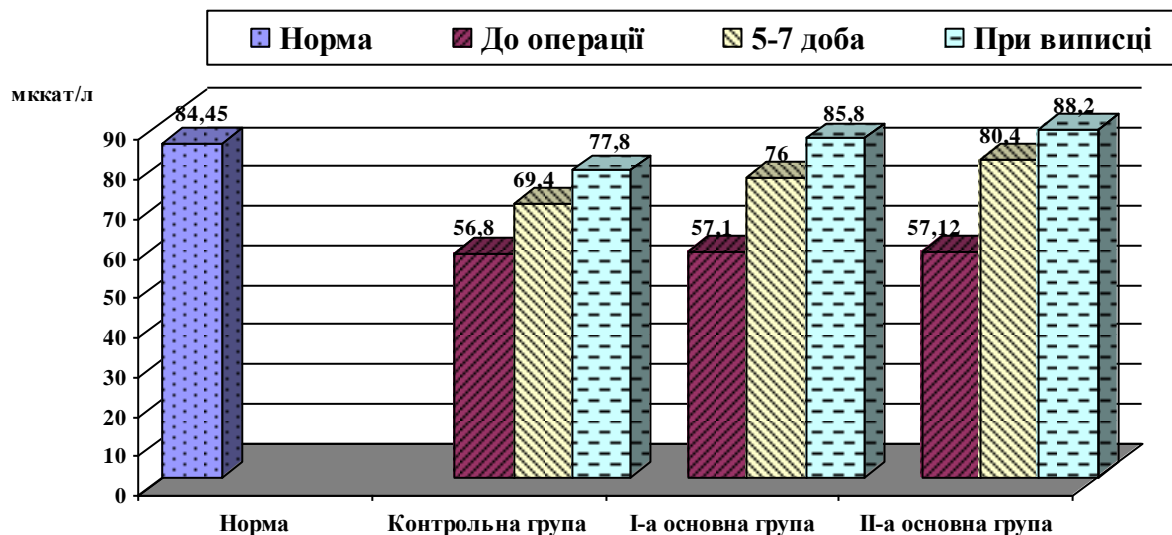


Рис. 5.4 Зміни активності холінестерази в крові хворих на ГЗП.

Дезінтоксикаційна функція печінки за даними рівня активності орнітинкарбамойлтрансферази, яка зумовлює зв'язування аміаку на першому етапі синтезу сечовини, на час госпіталізації хворих достовірно знижувалась і

становила $0,456 \pm 0,011$ мкг азоту/мл, при нормі $0,647 \pm 0,012$ мкг азоту/мл. У хворих контрольної групи відзначали підвищення активності даного ферменту як на 5–7 добу, так і після проведеного лікування, відповідно до $0,505 \pm 0,007$ мкг азоту/мл та $0,600 \pm 0,007$ мкг азоту/мл ($p < 0,001$), але нормалізації показників не наступало.

В обидвох основних групах хворих після застосування глутаргіну, тіотріазоліну та біоцеруліну і тіотріазоліну активність ОКТ змінювалась у напрямку нормалізації більш інтенсивно і на 5 – 7 добу відповідно в I-й та II-й основних групах вона становила $0,590 \pm 0,007$ мкг азоту/мл та $0,680 \pm 0,006$ мкг азоту/мл. Після завершення лікування активність даного ферменту в обох основних групах хворих нормалізувалась (рис. 5.5).

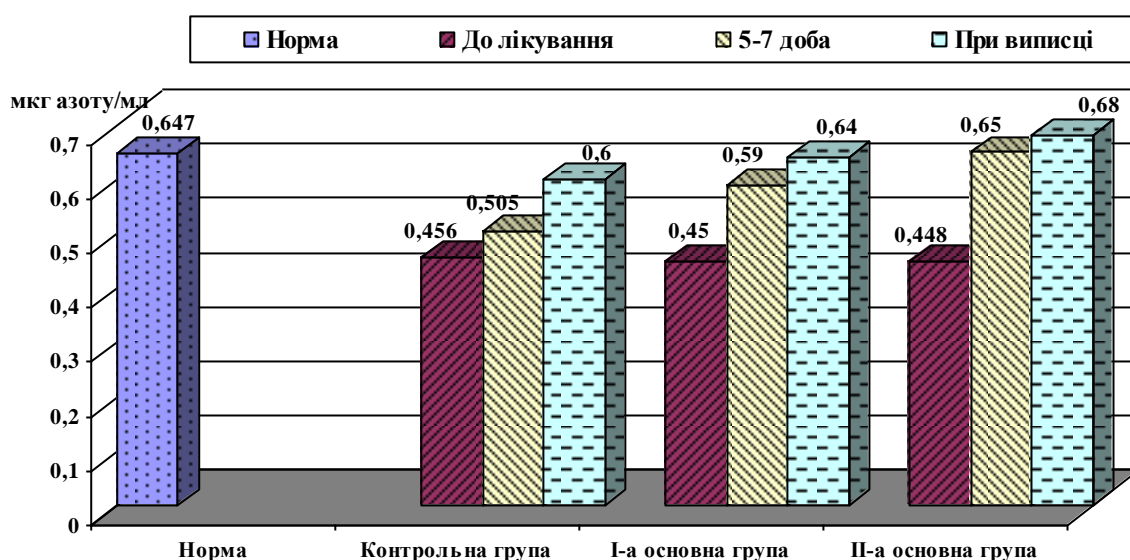


Рис. 5.5 Зміни активності орнітинкарбомойлтрансферази в крові хворих на ГЗП у процесі лікування.

Фермент сорбітолдегідрогеназа (СДГ), є маркером раннього розвитку цитолітичного синдрому і зростання рівня ендотоксикозу. У хворих на ГЗП на час госпіталізації активність СДГ у 1,37 рази перевищувала нормальні показники і становила $0,626 \pm 0,010$ до 1 од/мл при нормі $0,457 \pm 0,010$ до 1 од/мл ($p < 0,01$).

Активність даного ферменту у контрольній групі хворих змінювалась в напрямку нормалізації і на 5–7 добу, а також після лікування знижувалась до $0,570 \pm 0,008$ і $0,523 \pm 0,007$ до 1 од/мл ($p < 0,001$).

Застосування гепатопротекторної та антиоксидантної терапії в обидвох групах хворих зумовлювало значно інтенсивніше зниження активності СДГ, яка на 5–7 добу становила у першій і другій основних групах, відповідно $0,510 \pm 0,006$ до 1 од/мл та $0,485 \pm 0,005$ до 1 од/мл.

Після проведеного курсу лікування активність даного ферменту в сироватці крові обох груп відповідала нормі (рис. 5.6).

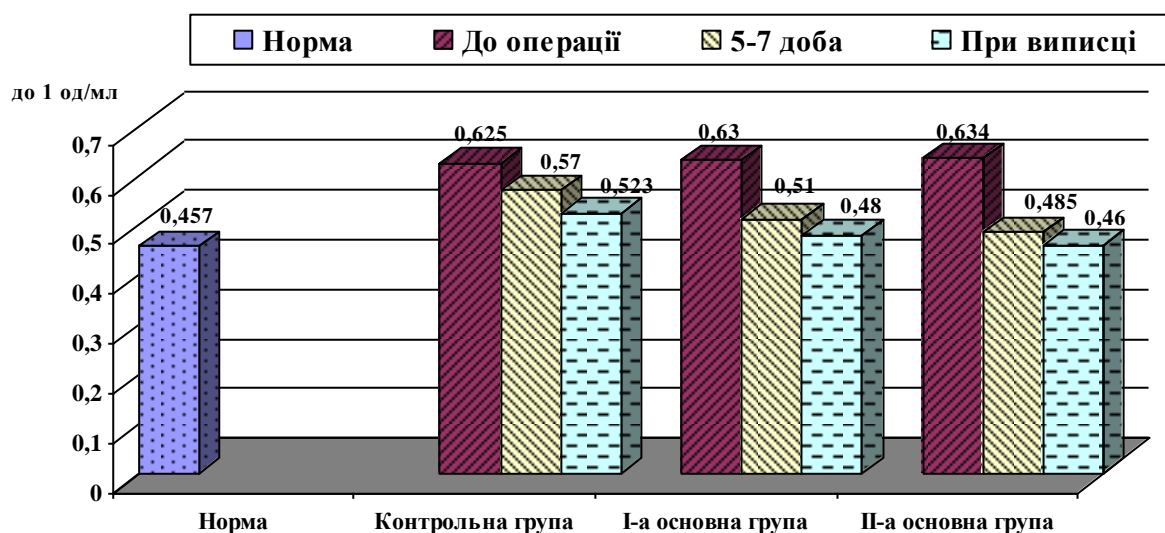


Рис. 5.6 Зміни активності сорбітолдегідрогенази в крові хворих на ГЗП.

Активність ферменту лактатдегідрогенази (ЛДГ), є фактором, що зумовлює компенсаторну стимуляцію процесу гліколізу, направлено на енергетичне забезпечення метаболічних процесів у печінкових клітинах.

У хворих на ГЗП на час госпіталізації активність її зростала і становила $2,28 \pm 0,025$ мккат/л при нормі $1,75 \pm 0,02$ мккат/л ($p < 0,001$). Після оперативного лікування у хворих контрольної групи активність даного ферменту на 5–7 добу знизилася на 11,4 % ($2,02 \pm 0,03$ мккат/л ($p < 0,001$)), а після завершення лікування - на 14,9 % ($1,94 \pm 0,18$ мккат/л ($p < 0,001$)).

Застосування в комплексному хірургічному лікуванні гепатопротекторної та антиоксидантної терапії у двох основних групах хворих впливало на зміну активності ЛДГ неоднозначно.

Так, під впливом глютаргіну та тіотріазоліну активність даного ферменту у I-ій основній групі більш інтенсивно змінювалась в напрямку нормалізації, в порівнянні з контрольною групою, і становила на 5–7 добу та після проведеного курсу лікування, відповідно $1,88 \pm 0,025$ мккат/л (16,2%) та $1,84 \pm 0,016$ мккат/л (19,2%), однак нормалізації активності не наступало ($p < 0,05$).

Лікування хворих II-ої основної групи, де застосовували біоцерулін і тіотріазолін, активність ЛДГ на 5–7 добу лікування знижувалась на 15,4% ($1,86 \pm 0,03$ мккат/л), а після завершення лікування активність даного ферменту становила $1,72 \pm 0,014$ мккат/л, що відповідало нормальному рівню (рис. 5.7).

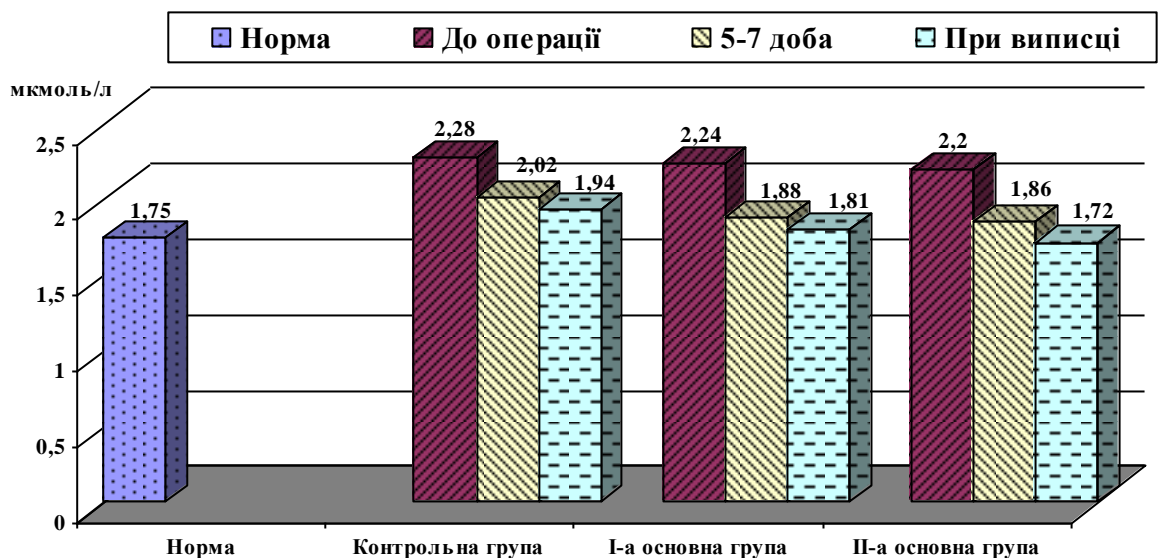


Рис. 5.7 Зміни активності лактатдегідрогенази в крові хворих на ГЗП у процесі лікування.

На час госпіталізації активність лужної фосфатази (ЛФ) достовірно зростала до $2,08 \pm 0,025$ мккат/л ($p < 0,001$) при нормі $1,58 \pm 0,015$ мккат/л. Синтез цього ферменту пов'язаний з плазматичною мембраною гепатоцитів та

мікрворсинками жовчних каналців. Зміна активності ЛФ свідчить про порушення секреції ферменту гепатоцитами в жовч і розвиток застійних явищ у печінці.

У хворих контрольної групи позитивних зрушень у зміні активності ЛФ не відзначали. На 5–7 добу активність ЛФ залишалась на стартовому рівні і становила $2,10 \pm 0,025$ мккат/л. Після завершення лікування активність ферменту змінювалась у напрямку нормалізації до $1,92 \pm 0,02$ мккат/л, що становило 7,69% ($p < 0,001$).

Лікування хворих обидвох основних груп з застосуванням антиоксидантної та гепатопротекторної терапії сприяло інтенсивному зниженню активності лужної фосфатази, яка на 5–7 добу становила у першій та другій основних групах хворих, відповідно $1,78 \pm 0,018$ мккат/л ($p < 0,001$) та $1,70 \pm 0,025$ мккат/л ($p < 0,001$).

Після завершення курсу лікування активність даного ферменту в обох групах нормалізувалась ($p < 0,05$), (рис. 5.8).

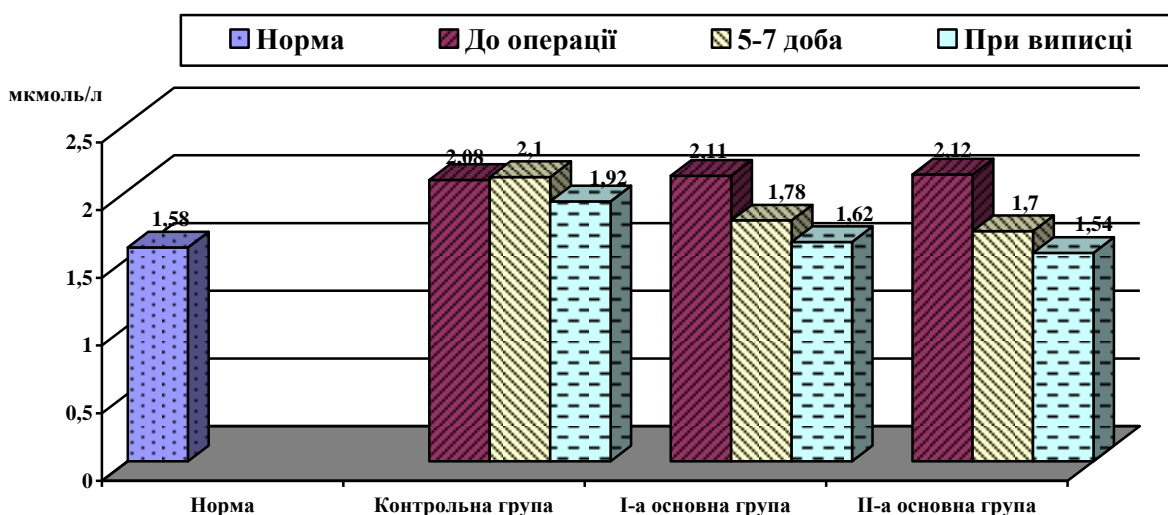


Рис. 5.8 Зміни активності лужної фосфатази в крові хворих на ГЗП у процесі лікування.

Ступінь прояву цитолітичного синдрому у хворих ГЗП визначали на основі зміни показників активності амінотрансфераз сироватки крові. При

цьому, зміна активності аланінамінотрансферази у хворих була більш вираженою, ніж аспартатамінотрансферази.

Встановлено, що до лікування активність АлАТ у два рази перевищувала нормальний рівень і становила $1,04 \pm 0,09$ ммоль/л. год. при нормі $0,52 \pm 0,06$ ммоль/л. год. ($p < 0,01$).

У хворих контрольної групи активність АлАТ поступово знижувалась до $0,82 \pm 0,06$ ммоль/л.год на 5–7 добу ($p < 0,02$) та до $0,66 \pm 0,05$ ммоль/л.год ($p < 0,01$), але до норми не поверталась.

Застосування гепатопротекторної та антиоксидантної терапії зумовлювало більш швидке зниження активності АлАТ на 5–7 добу, до рівня $0,70 \pm 0,06$ ммоль/л.год у першій основній та до $0,68 \pm 0,012$ ммоль/л.год – у другій основній групі. Після завершення лікування активність даного ферменту в обох групах нормалізувалась (рис. 5.9).

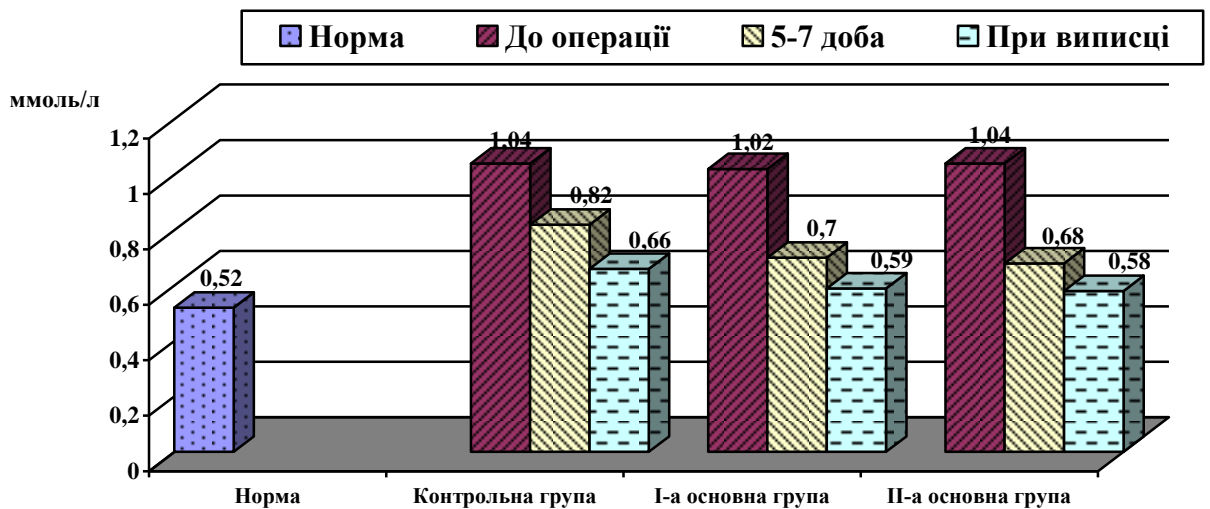


Рис. 5.9 Динаміка показників активності аланінамінотрансферази в крові хворих у процесі лікування.

Активність ферменту АсАТ у хворих до лікування також у 2 рази перевищувала нормальний рівень і становила $0,68 \pm 0,08$ ммоль/л.год ($p < 0,001$) пр нормі $0,34 \pm 0,04$ ммоль/л.год. При лікуванні хворих контрольної групи активність даного ферменту, як на 5–7 добу, так і після завершення лікування

утримувалась на підвищеному рівні і становила відповідно $0,60 \pm 0,03$ ммоль/л.год та $0,56 \pm 0,02$ ммоль/л.год (рис. 5.10).

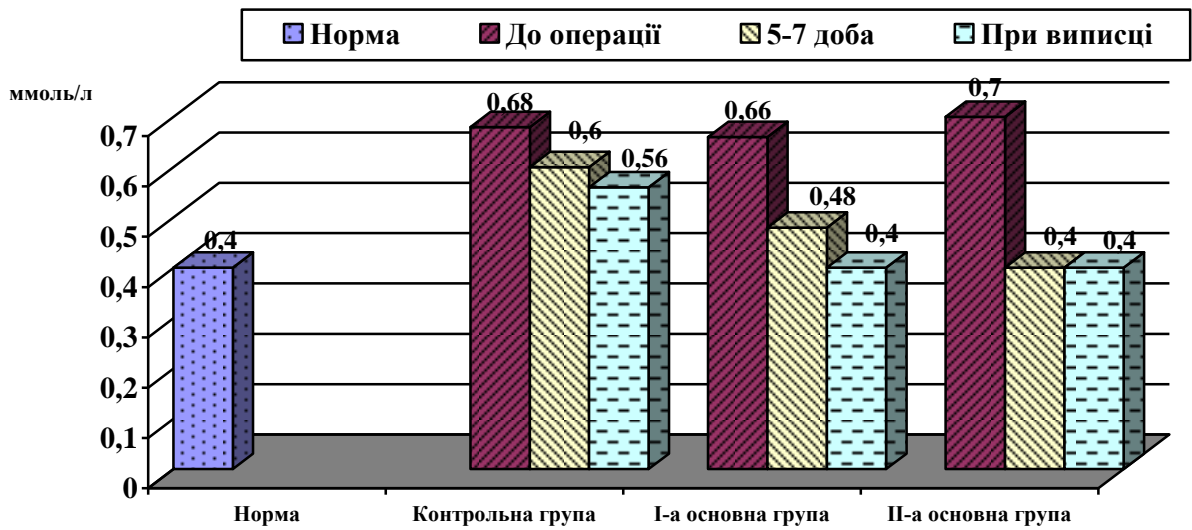


Рис. 5.10 Зміни активності аспартатамінотрансферази в крові хворих на ГЗП у процесі лікування.

У першій основній групі на 5–7 добу активність АсАТ поступово знижувалась до $0,48 \pm 0,02$ ммоль/л.год, з наступною нормалізацією після завершення лікування ($p < 0,05$). У хворих другої основної групи нормалізація активності цього фермента була більш швидкою. Вже на 5–7 добу відмічали нормалізацію рівня цього ферменту в сироватці крові ($p < 0,05$).

Таким чином, отримані результати морфологічних змін у біоптатах печінки та показників активності органоспецифічних ферментів печінки у хворих ГЗП до лікування вказують на достовірні ранні зміни функції гепатоцитів, що послужило додатковим адекватним тестом для застосування, на ранніх етапах захворювання, у комплексному хірургічному лікуванні гепатопротекторної та антиоксидантної терапії.

Аналізуючи наведені результати дослідження можна зробити заключення, що в патогенезі перитоніту незалежно від причин виникнення, провідну роль відіграє формування синдрому ЕІ, який є системним процесом і включає значну різноманітність зрушень метаболічного гомеостазу з

розвитком поліорганної недостатності. Проникнення в черевну порожнину патогенної мікрофлори є початковим етапом в утворенні значної кількості токсичних продуктів у формуванні ЕІ в організмі, що встановлено нами на основі наростання показників ЛШ, П, МСМ в залежності від тяжкості перебігу перитоніту. Особливе значення у формуванні факторів ЕІ займає також порушення гомеостазу мікроелементів-металів.

В даний час є встановлено, що в активації вільнорадикальних процесів окислення та системі антиоксидантного захисту ведуча роль належить порушенню мікроелементного обміну, де мікроелементи-метали виступають модуляторами утворення високоактивних радикалів, що посилюють процеси ПОЛ.

Універсальним механізмом пошкодження клітинних мембран є процеси ПОЛ з утворенням проміжних і кінцевих продуктів пероксидів – дієнових кон'югатів та малонового альдегіду. Останні через свою високу активність викликають розпад мітохондрій, інактивують ферменти тканинного дихання, посилюють руйнування білкових молекул, з виділенням біологічно активних амінів - гістаміну, серотоніну, путресцину, кадаверину, низькомолекулярних пептидів, зумовлюючи зростання загальної протеолітичної активності плазми крові та перитонеального випоту. Одним з основних бар'єрів на шляху наростання ЕІ є печінка, яка забезпечує процеси детоксикації, попереджаючи розвиток поліорганної недостатності в організмі хворих на перитоніт. Наростання ендотоксикозу при гострому перитоніті спричиняє виснаження функції гепатоцитів.

Отримані нами лабораторні показники порушення функціонального стану печінки на основі зміни активності органоспецифічних ферментів, які є маркерами функції гепатоцитів, співпадають з наростанням ендотоксикозу в токсичній та термінальній стадіях перитоніту, знаходять підтвердження при гістоморфологічних дослідженнях тканини печінки відносно тяжкості клінічного перебігу захворювання та наростання ендотоксикозу. На основі цих даних нами було запропоновано застосування гепатопротекторної та

антиоксидантної терапії на підтримку корекції виявлених змін у функції печінки для попередження наростання ЕІ та формування поліорганної недостатності.

Призначення у комплексному хірургічному лікуванні І-ої групи хворих з гострим загальним перитонітом глутаргіну та тіотріазоліну сприяло покращенню функціонального стану печінкових клітин, що проявлялося в нормалізації білоксинтезуючої, детоксикаційної, сечовиноутворюючої функції, функції мембран гепатоцитів і його органел, енергетичного забезпечення та ліквідацію застійних явищ у печінці.

Використання в лікуванні ІІ-ої хворих з гострим загальним перитонітом біоцеруліну та тіотріазоліну зумовлювало значно інтенсивніший вплив на покращення функціонального стану гепатоцитів, яке проявлялось більш раннім на 5-7 добу поверненням до норми функціонального стану мембран, білоксинтезуючої, детоксикаційної, сечовиноутворюючої функції та енергозабезпечення. Це підтверджувалося нормалізацією показників активності ферментів Арг, АлАТ, АсАТ, ХЕ, ОКТ, СДГ та ЛДГ. Лишень активність ферменту ЛФ, яка є показником застійних явищ в печінці нормалізувалась в обох основних групах після завершення курсу лікування.

Результати наших досліджень, відображені в цьому розділі, висвітлені в наступних наукових роботах [109,115, 116, 120, 124, 126, 128, 129].

РОЗДІЛ VI

КОМПЛЕКСНЕ ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ЗАГАЛЬНИЙ ПЕРИТОНІТ

Підвищення ефективності лікування хворих на ГЗП можна досягнути, використовуючи комплекс заходів, спрямованих на нейтралізацію провідних механізмів запального процесу в черевній порожнині, попередження розвитку ускладнень, перед усім, поліорганної недостатності [80, 188]. Виходячи з цього, пошук шляхів удосконалення методів комплексного хірургічного лікування гострого перитоніту спрямованих як на санацію черевної порожнини, так і боротьбу з ендотоксикозом та його наслідками з урахуванням зміни функціонального стану печінки, яка, виконуючи детоксикаційну функцію, забезпечує стабільність гомеостазу в організмі людини.

Причиною розвитку ГЗП в обстежених хворих були перфоративна виразка шлунку у 20 (15,26%) хворих, дванадцятипалої кишки – у 42 (32,06%) хворих; гострий гангренозний і гангренозно-перфоративний апендицит – у 36 (27,48%) хворих; гострий гангренозно-перфоративний холецистит – у 31 (23,66%) хворого; травматичний розрив тонкої кишки – у 2 (1,52%) хворих.

Після передопераційної підготовки всі хворі були прооперовані. Невідкладне оперативне втручання включало широку лапаротомію, ліквідацію причини ГЗП, інтраопераційну санацію черевної порожнини, декомпресію шлунка, назоінтестинальну інтубацію та дренування черевної порожнини.

В подальшому застосовували цільову інтенсивну післяопераційну терапію, яка включала корекцію гомеостазу шляхом інфузії білкових, електролітних і гемодинамічних препаратів; антибактеріальну, імунокорегуючу та детоксикаційну терапію, а також профілактику тромбоемболічних і післяопераційних ускладнень з боку життєвоважливих

органів і систем.

Хірургічна тактика у 62 (47,3%) хворих при перфоративній виразці визначалась локалізацією виразки, величиною перфоративного отвору та параульцерозного інфільтрату, стадією перитоніту, віком хворого і часу від моменту перфорації до оперативного втручання та характером супутніх захворювань.

Висічення перфоративної виразки шлунка чи дванадцятипалої кишки з пілоропластикою виконано у 49 (79%) хворих. У 6 (9,6%) хворих з проривною виразкою дванадцятипалої кишки проведено висічення виразки з пілоропластикою за Джадом та селективною ваготомією. У 7 (11,2%) хворих похилого і старечого віку оперативне втручання через тяжкість стану було обмежене зашиванням перфоративного отвору

Множинні абсцеси у черевній порожнині під час операції виявлено у 9 (14,5%) із 62 хворих, із них у 6 – при перфоративній виразці шлунка та у 3 – при перфоративній виразці дванадцятипалої кишки, які були сановані під час оперативного втручання. У цих 9 хворих обов'язковою була назоінтестинальна інтубація тонкої кишки.

При виборі методу і тактики хірургічного лікування хворих на гострий загальний перитоніт з приводу деструктивних форм апендициту враховували дані клінічних проявів патологічного процесу та тяжкість супутньої патології.

З 36 (27,4%) прооперованих хворих із деструктивними формами гострого апендициту ускладнених ГЗП у 9 (25%) хворих гістологічно підтверджено гострий гангренозний, у 27(75%) – гострий гангренозно-перфоративний апендицит. Основною причиною пізньої госпіталізації у більшості хворих було пізнє звернення за медичною допомогою. Враховуючи клінічні дані за гострий загальний перитоніт у всіх хворих застосовували серединну лапаротомію.

У 21 (58,3%) хворого діагностовані периапендикулярні і міжпетлеві гнійники черевної порожнини. У 15 (41,7%) хворих – міжпетлеві і піддіафрагмальні гнійники. З них у 4 хворих мав місце прорив тазового

гнійника у вільну черевну порожнину. Назоінтестінальну інтубацію тонкої кишки застосували у 16 (44,4%) хворих. Показанням до застосування цього методу вважали наявність у хворих із гострим деструктивним апендицитом міжпетлевих абсцесів черевної порожнини та фібринозно-гнійний характер гострого перитоніту.

Приводимо клінічне спостереження. Хворий В., 19 р, карта стаціонарного хворого № 5758/2007. Госпіталізований в ургентному порядку 18.12.2007 року з скаргами на інтенсивний біль по всьому животу, сухість в роті, багаторазове блювання, підвищення температури до 38,7°C, затруднене відходження калу та газів. Хворіє впродовж двох діб, коли з'явився постійний біль в надчеревній ділянці, інтенсивність якого поступово наростала. Через деякий час біль перемістився в праву половину живота. Вживання спазмолітиків і анагетиків полегшення не приносило. За медичною допомогою хворий не звертався. Дванадцять годин тому біль різко посилювався, почастишало блювання, температура тіла піднялась до 38,8 °С. Загальний стан хворого при огляді тяжкий. Шкіра і видимі слизові блідого кольору. Дихання 22 за 1 хв, тони серця приглушені, пульс 120 уд на 1 хв. Артеріальний тиск 100/60 мм рт. ст. Язик сухий обкладений білим налетом. Живіт піддутий, в акті дихання участі не приймає. При пальпації на всьому протязі дефанс, позитивні симптоми Щоткіна-Блюмберга, Воскресенського. Перистальтичні шуми відсутні.

Дані лабораторних обстежень до операції: Загальний аналіз крові: Нв-110 г/л, Ер-4,2 x 10¹²/л, L-14,6 x 10⁹/л, е-2, ю-2, п-16, с-67, л-10, м-3. Біохімічний аналіз крові: загальний білок – 58,45 г/л; білірубін загальний – 25,0 ммоль/л; креатинін – 98,0 мкмоль/л; сечовина – 9 ммоль/л; хлориди – 106 ммоль/л; АсАТ – 0,52 ммоль/л; АлАТ – 0,61 ммоль/л; калій -2,7 ммоль/л; натрій – 136,5 ммоль/л.

Показники ендогенної інтоксикації - ЛПІ - 6,30 ум. од; П-14,4 ум. од; МСМ - 0,655 у. о.

Показники антиоксидантної системи захисту - світлосума спотанного

світіння ($S_{o \text{ imp. сек. } 10^2}$) – 230,1; амплітуда швидкого спалаху ($h_{Fe^{+2}}$ ум. од.) – 210,4; латентний період (τ ум. од.) – 13,8; амплітуда сповільненого спалаху ($H_{Fe \text{ мк}}$)– 92,9; Тангенс кута альфа ($Tg \alpha$ радіан) – 0,340; МА – 7,45 нмоль/мл; ДК – 3,20 ум. од в 1 мл; ЦП – 18,30 у. о.; ТР – 0,130 у.о.; КТ – 7,20 мг H_2O_2 /мл;

Мікроелементи цільної крові: Fe – 350,4 мг/л; Cu – 0,910 мг/л; Zn – 4,20 мг/л; Co – 31,5 мкг/л; Сироватки крові: Fe – 1,410 мг/л; Cu – 0,780 мг/л; Zn – 3,710 мг/л; Co – 30,1 мкг/л;

Показники органоспецифічних ферментів: АРГ – 0,540 мкмоль/0,1мл; ХЕ – 57,10 мккат/л; ОКТ – 0,312 (до 0,8 мкт азоту/мл); СДГ – 0,626 (до 1 од./мл); ЛДГ – 2,28 мккат/л; ЛФ – 2,54 мккат/л; АсАТ – 0,52 ммоль/л; АлАТ – 0,61 ммоль/л.

18.12.07 р., через 2 год після передопераційної підготовки під ендотрахеальним наркозом проведена серединна лапаротомія. В черевній порожнині виявлено до 300-400 мл рідкого гною із неприємним запахом, який знаходився на всіх поверххах черевної порожнини. Між петлями тонкої кишки численні фібринозні нашарування, розкрито і сановано два міжпетлеві гнійники, при подальшій ревізії розкрито і сановано гнійник малого тазу. В порожнині малого тазу виявлено гангренозно змінений апендикс чорного кольору, довжиною 8 см, який потовщений, покритий фібрином, в тілі відростка перфоративний отвір 0,3x0,3 см з гнійними виділеннями. Проведена апендектомія із зануренням кукси відростка кисетним і другим рядом вузлових швів. Провели назоінтестінальну інтубацію тонкої кишки зондом Міллера-Еббота. Черевну порожнину санували до чистого ексудату 0,02%-ним водним розчином хлоргексидину, дренивали в обох здухвинних і підреберних ділянках поліхлорвініловими трубками і гумовими смужками.

Заключний діагноз: Гострий гангренозно-перфоративний апендицит, тазове розташування, гострий загальний гнійно-фібринозний перитоніт, міжпетлеві абсцеси, абсцес малого тазу.

Після операції у комплексі заходів інтенсивної хворому додатково призначили тіотріазолін внутрішньовенно крапельно по 4 мл 2,5%-ного

розчину у 150 мл 0,9%-ного розчину натрію хлориду. Біоцерулін в дозі 1,5-2,0 мг/кг маси тіла у 200 мл 0,9%-ного розчину натрію хлориду внутрішньовенно крапельно із швидкістю 30 крапель за хв, один раз на день, впродовж 7-10 днів. Після 5-ї доби лікування тіотріазолін призначали внутрішньом'язево по 2 мл 1%-ного розчину тричі на добу впродовж 8-10 діб.

На 7 добу після операції: загальний аналіз крові: Нв-122 г/л, Ер-3,65 x 10¹²/л, L-7,6 x 10⁹/л, е-2, ю-0, п-7, с-84, л-7, м-3, ШОЕ – 18 мм/год. Біохімічний аналіз крові: загальний білок – 65,4 г/л; білірубін загальний – 19,2 ммоль/л; креатинін – 81,4 мкмоль/л; сечовина – 4,75 ммоль/л; хлориди – 101 ммоль/л; калій -3,1 ммоль/л; натрій – 127,2 ммоль/л.

Показники ендогенної інтоксикації - ЛПІ - 4,3 ум. од; ІІ - 10,1 ум. од; МСМ - 0,59 у. о.

Показники ПОЛ та АОЗ: Світлосума спотанного світіння ($S_{\text{о імп. сек. } 10^2}$) – 190,8; амплітуда швидкого спалаху ($h_{\text{Fe}^{+2}}$ ум. од.) – 178,4; латентний період (τ ум.од.) – 15,1; амплітуда сповільненого спалаху (H_{Fe} мк)- 62,4; Тангенс кута альфа ($Tg \alpha$ радіан) – 1,02; МА – 5,44 нмоль/мл; ДК – 2,55 ум од в 1 мл; ЦП – 18,4 у. о.; ТР – 0,146 у. о.; КТ – 9,05 мг H₂O₂/мл; ЦП/ТР – 140,2

Мікроелементи цільної крові: Fe – 422 мг/л; Cu – 0,980 мг/л; Zn – 4,54 мг/л; Со – 35,2 мкг/л; Сироватки крові: Fe – 1,36 мг/л; Cu – 0,755 мг/л; Zn – 3,26 мг/л; Со – 30,8 мкг/л;

Показники органоспецифічних ферментів: АРГ – 0,485 мкмоль/0,1мл; ХЕ – 56,2 мккат/л; ОКТ – 0,418 (до 0,8 мкт азоту/мл); СДГ – 0,598 (до 1 од./мл); ЛДГ – 2,10 мккат/л; ЛФ – 2,38 мккат/л; АсАТ – 0,50 ммоль/л; АлАТ – 082 ммоль/л.

Лапаротомна рана загоїлася первинним натягом. Хворий виписаний на 13 добу для продовження амбулаторного лікування.

Серед 31 (23,66%) хворого на гострий деструктивний холецистит ускладнений ГЗП більшість госпіталізовані в стаціонар після другої доби від початку захворювання. При виборі хірургічної тактики враховували дані сонографії органів черевної порожнини і гепатобіліарної зони, лабораторних

обстежень і фіброгастродуоденоскопії.

За відсутності лапароскопічного обладнання методом вибору оперативного лікування у 16 (51,6%) хворих на гострий деструктивний холецистит ускладнений ГЗП було відкрите втручання шляхом лапаротомії. У 15 (48,4%) хворих лапаротомія була наслідком конверсії. Гострий калькульозний гангренозно-перфоративний холецистит діагностований у всіх хворих. Підпечінковий абсцес мав місце у 14 (45,1%) хворих, підпечінковий і піддіафрагмальний абсцеси – у 15 (48,3%), підпечінковий, піддіафрагмальний і міжпетлеві гнійники діагностовані у 2 (6,4%) хворих. Назоінтестинальну інтубацію тонкої кишки застосували у 8 (25,8%) хворих.

У 2 (1,5%) хворих клінічна картина ГЗП була зумовлена закритою травмою органів черевної порожнини і множинними розривами тонкої кишки. Обидва хворі госпіталізовані через 2 і 3 доби після отримання травми. Під час проведення лапаротомії виконано резекцію пошкодженої петлі тонкої кишки з накладанням міжкишкового анастомозу “бік в бік”, інтраопераційну санацію черевної порожнини назоінтестинальну інтубацію тонкої кишки, адекватне дренивання.

Оперативне втручання хворих на ГЗП не є кінцевим етапом лікування, а тільки створює необхідні умови для ефективної антибактеріальної, дезінтоксикаційної, гепатопротекторної та антиоксидантної терапії.

Основним завданням на перших етапах лікування була ліквідація втрати дефіциту ОЦК та дегідратації тканин. Для цього інфузійну терапію розпочинали з введення 5% розчину глюкози з панангіном чи 3% хлористим калієм, 4-6 Од інсуліну та 5-10 мл 5% розчину аскорбінової кислоти. Для відновлення ОЦК та з детоксикаційною метою також використовували розчини реосорбілакту 400,0, реамберину 400,0; 200-400 мл 0,9% натрію хлориду. Корекцію електролітного обміну і покращення мікроциркуляції проводили реосорбілактом, трисіллю та пентасіллю. При розладах гемодинаміки і нормалізації артеріального тиску використовували стабізол та рефортан внутрішньовенно по 500 мл. При вираженій гіпопротеїнемії вводили

свіжозаморожену плазму, 10% розчин альбуміну, інфезол.

Антибактеріальна терапія залежала від форми перитоніту і чутливості бактеріальної мікрофлори. При серозно-фібринозному та гнійно-фібринозному перитоніті застосовували комбінації цефалоспоринів з фторхінолонами та антианаеробними препаратами.

При ГЗП, зумовленому проривною виразкою шлунка і дванадцятипалої кишки в комплексі заходів інтенсивного лікування обов'язково призначали H₂-гістаміноблокатори і блокатори протонної помпи.

Для відновлення перистальтики кишечника застосовували метаклопрамід або церукал по 2,0 внутрішньом'язнево, прозерин 1,0 підшкірно, 30-40 мл 10% розчину натрію хлориду внутрішньовенно, бісакодилові свічки.

З метою профілактики тромбемболічних ускладнень призначали клексан або фраксипарин, протягом 5-7 діб.

У розвитку синдрому гострої поліорганної дисфункції головну роль відіграє ендотоксикоз, де особливе місце в інтенсифікації належить вільно-радикальним процесам.

Додаткове призначення у комплексному хірургічному лікуванні хворих I-ої основної групи з ГЗП глутаргіну та тіотріазоліну сприяло покращенню функціонального стану печінкових клітин, що проявлялось в нормалізації, білоксинтезуючої, детоксикаційної, сечовиноутворюючої функції, функції мембран гепатоцитів і його органел, енергетичного забезпечення та ліквідацію застійних явищ у печінці.

Зокрема, у хворих I-ї групи на 5-7 день спостерігали поступове наростання вмісту Fe в крові до $489,4 \pm 7,9$ мг/л і зниження його в сироватці до $1,09 \pm 0,03$ мг/л. На 10-14 день ці показники наближались до норми і становили $501,4 \pm 5,0$ мг/л в крові і $1,030 \pm 0,02$ мг/л в сироватці ($p < 0,05$). Вміст Cu в цільній крові у хворих I-ї групи на 5-7 день зростав до $1,248 \pm 0,02$ мг/л, але нормалізації не відбувалося навіть на 10-14 день ($p < 0,05$). У сироватці крові вміст Cu зростав і на 10-14 день нормалізувався ($p < 0,05$). Вміст Zn в сироватці крові на 5-7 день знижувався до $3,180 \pm 0,03$ мг/л і наближався до норми на 10-

14 день ($p < 0,05$). Вміст Со в крові і сироватці I-ї групи на 5-7 день мав тенденцію до зростання, але не досягав нормальних величин на 10-14 добу ($p < 0,05$). У хворих I-ї групи на 10-14 день після операції активність Арг, СДГ та ЛФ відповідала нормі ($p < 0,05$).

Тоді, як використання в лікуванні хворих другої основної групи біоцеруліну та тіотріазоліну зумовлювало значно інтенсивніший вплив на покращення функціонального стану гепатоцитів, яке виражалось більш раннім поверненням до нормального рівня показників активності органоспецифічних ферментів. Так, у хворих II-ї групи на 5-7 день вміст Fe в крові становив $496,4 \pm 6,9$ мг/л, в сироватці - $1,08 \pm 0,025$ мг/л. На 10-14 день у хворих II-ї групи вміст Fe відповідав нормі ($p < 0,05$). Нормалізація вмісту Cu, як в цільній крові, так і сироватці наступала на 5-7 день ($p < 0,05$). Зниження концентрації Zn і Со проходило більш інтенсивно і на 10-14 добу відповідало нормі ($p < 0,05$). У хворих II-ї групи активність Арг, СДГ, ЛДГ, ЛФ, ХЕ і ОКТ вже на 5-7 день відповідали нормі ($p < 0,05$).

У хворих контрольної групи показники Арг, СДГ, ЛДГ, ЛФ, ХЕ і ОКТ не поверталися до норми навіть на 10-14 день ($p < 0,05$).

Таким чином, застосування гепатопротекторної та антиоксидантної терапії у хворих II-ї групи, сприяло нормалізації показників функціонального стану печінки вже на 5-7 день після операції.

На фоні покращення функціонального стану печінки при застосуванні гепатопротекторної та антиоксидантної терапії спостерігали покращення моторно-евакуаторної функції кишечника у хворих ГЗП у обидвох основних групах.

Тривалість парезу кишечника у хворих другої основної групи складала в середньому $3,5 \pm 0,46$ діб, у першій основної – $3,9 \pm 0,47$ діб, у контрольній групі хворих – $5,4 \pm 0,51$ діб.

Застосування гепатопротекторної та антиоксидантної терапії дозволило скоротити терміни назоінтестинальної інтубації в обох основних групах з $5,3 \pm 0,52$ діб у контрольній групі до $4,1 \pm 0,40$ діб – у хворих першої основної

групи та $3,8 \pm 0,38$ діб – у хворих другої основної групи (рис. 6.1).

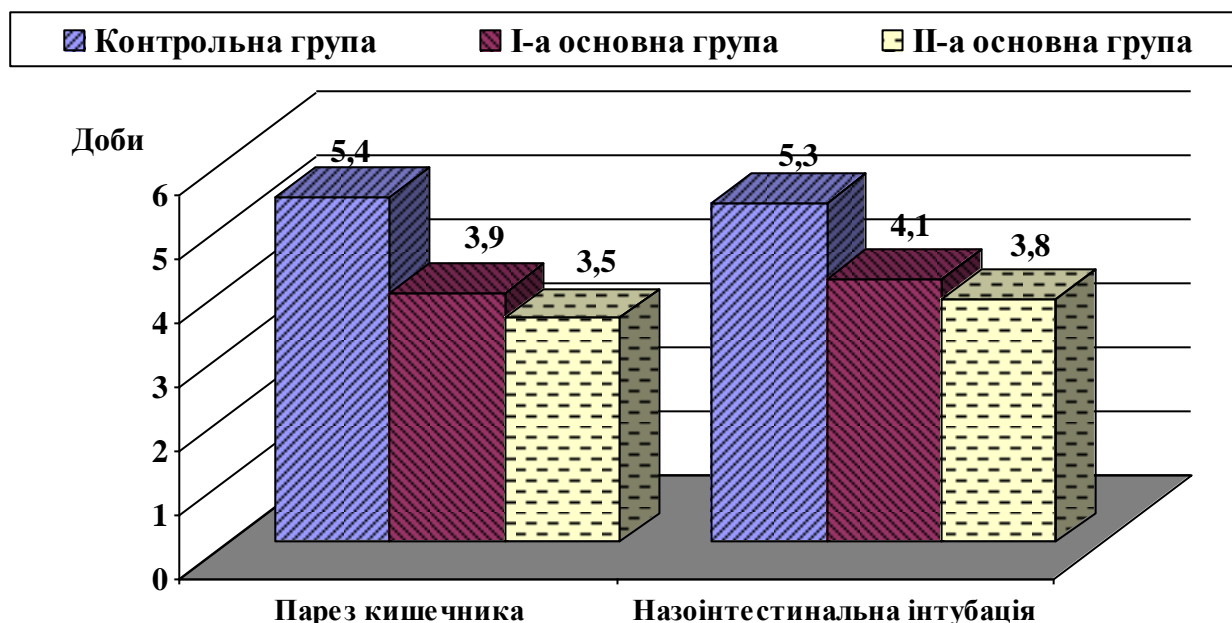


Рис. 6.1 Тривалість парезу кишечника у контрольній та дослідних групах хворих на ГЗП.

Застосування гепатопротекторної та антиоксидантної терапії, поряд з покращенням функціонального стану печінки, зумовлювало більш ефективне зниженні показників тяжкості стану за шкалою SAPS (табл. 6.1).

Початкова тяжкість стану хворих у першу добу після оперативного лікування, у групі порівняння складала $18,0 \pm 2,43$ балів, в основних групах: I – $17,9 \pm 2,51$ та II – $18,0 \pm 2,54$ балів. В процесі лікування на другу добу тяжкість стану хворих контрольної групи становила $17,9 \pm 2,59$ балів, тоді як в першій основній групі – $17,0 \pm 3,54$, у другій основній групі $16,7 \pm 2,32$ бали. На 5-ту добу, відповідно, $15,3 \pm 2,36$ бали і $14,1 \pm 2,61$ та $13,0 \pm 2,51$ балів, на сьому добу – $12,7 \pm 1,64$; $12,0 \pm 1,67$ та $11,8 \pm 1,51$ балів ($p < 0,05$). Так у обох основних групах тяжкість стану хворих почала зменшуватись на другу добу запропонованого лікування з поступовим зниженням інтенсивності на протязі семи діб. Тоді, як у контрольної групи хворих динаміка покращення тяжкості стану спостерігалась із третьої доби і була менш ефективною.

Зміни тяжкості стану хворих на ГЗП за шкалою SAPS.

Доба	Контрольна група (n=43)	I-а основна група (n=44)	II-а основна група (n=44)
1-а	18,0±2,43	17,9±2,51	18,0±2,54
2-а	17,9±2,59	17,0±3,54	16,7±2,32
3-я	17,3±3,68	16,6±2,78	15,8±1,55
4-а	16,2±2,47	15,1±3,41	14,2±1,48
5-а	15,3±2,36	14,1±2,61	13,0±2,51
6-а	13,9±2,46	13,2±3,39	12,5±1,24
7-а	12,7±1,64 (p>0,05)	12,0±1,67 (p<0,05)	11,8±1,51 (p<0,05)

Середнє значення індексу перитоніту Мангейма, що вказує на прогнозування перебігу гострого перитоніту, у хворих групи порівняння становило 24,8±4,1 бали, першої основної групи – 25,1±3,8 і другої основної групи – 25,6±5,1 балів (p<0,05), (табл. 6.2).

Таблиця 6.2

Динаміка прогнозу захворювання за індексом перитоніту Мангейма
(в балах)

Дні	Контрольна група n=43	I-а основна група n=44	II-а основна група n=44
I-а доба	24,8±4,1	25,1±3,8	25,6±5,1
5–7 доба	19,5±4,0	16,8±4,5	15,8±3,8
	p>0,05	p<0,05	p<0,05

Після проведеного курсу лікування ПІМ у хворих контрольної групи знизився до 19,5±4,0 балів, а в основних групах, відповідно, до 16,8±4,5 балів у першій та 15,8±3,8 балів – у другій групі хворих (p>0,05).

Крім того, впродовж 5–7 днів після оперативного лікування у хворих обох основних груп спостерігалась нормалізація вмісту гемоглобіну,

зрушення в напрямку нормалізації лейкоцитарної формули крові, ШОЕ у 84,3% хворих першої основної групи і у 88,2% хворих другої основної. У контрольній групі хворих нормалізація цих показників спостерігалась у 42,4% випадків. Рівень білірубину крові, загального білку, протромбінового індексу, фібриногену крові та показників ендотоксикозу в процесі запропонованого лікування нормалізувались у 88,6% хворих першої основної групи та 90,4% хворих другої основної.

Релапаротомії потребували 3 (2,29%) із 131 хворого, з них недостатність швів анастомозу (1), міжпетлеві гнійники (2).

У контрольній групі померли 4 із 43 хворих, післяопераційна летальність склала 9,3%. У обох досліджуваних групах померли 4 із 88 хворих. Післяопераційна летальність склала 4,5%.

Таким чином, проведене нами дослідження метаболічного гомеостазу у хворих на ГЗП, зокрема, змін функціонального стану печінки, вмісту Fe, Cu, Zn, ПОЛ, АОЗ і вивчення їх значення у формуванні тяжкості ЕІ, дозволило удосконалити комплексне хірургічне лікування з використанням вітчизняних препаратів тіотріазоліну, глутаргіну, біоцеруліну, що сприяло зниженню рівня ЕІ, нормалізації показників функціонального стану печінки і летальності з 9,3% (померли 4 із 43 хворих) до 4,5% (померли 4 із 88 хворих).

Результати наших досліджень, відображені в цьому розділі, висвітлені в наступних наукових роботах [108, 109, 110, 111, 112, 115, 116, 120, 121, 124, 125, 128, 129].

РОЗДІЛ VII

ХАРАКТЕРИСТИКА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІН ПЕЧІНКИ І
КОРЕКЦІЯ МЕТАБОЛІЧНОГО ГОМЕОСТАЗУ ТА ПРОФІЛАКТИКА
ЗЛУКОУТВОРЕННЯ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПЕРИТОНІТІ

7.1. Моделювання гострого експериментального перитоніту у щурів.

Клінічні дослідження не дозволяють належно прослідкувати всі етапи розвитку патологічного процесу в різних органах та системах організму у хворих гострим перитонітом та впроваджувати нові ефективні підходи до його лікування і профілактики. Оpubліковані до цього часу моделі не відображають клінічні умови розвитку перитоніту, мають ряд суттєвих недоліків [57].

Нами розроблено новий, наближений до клінічних умов, підхід до способу моделювання гострого експериментального перитоніту на щурах. При цьому виходили з того, що у генезі перитоніту в клініці, крім попадання мікробної флори кишечника в черевну порожнину, важливе значення надається наявності крові. В процесі розпаду гемоглобіну утворюються як високотоксичні продукти, так і залізо, яке є абсолютно необхідним фактором росту, розмноження та формування вірулентності бактерій, посилюючи їх агресивність, а фібринозні нашарування парістальної та вісцеральної очеревин призводять до блоку лімфатичних шляхів та накопичення ексудату в черевній порожнині [246].

Для створення експериментальної моделі перитоніту використовували щурів вагою 180-200 г, які утримувались у стандартних умовах віварію. Випорожнення тварин змішували з ізотонічним розчином натрію хлориду з до утворення 10 % суспензії. В суспензію добавляли кров забрану у щурів з розрахунку 5 мл на 100 мл суспензії. Суміш витримували в термостаті впродовж доби. Після чого вводили суспензію у черевну порожнину з

розрахунку 1 мл 10 % суспензії на 100 г маси тварин (Патент на корисну модель № 36499).

Через 10-12 годин після ін'єкції суспензії в черевну порожнину у тварин виявлялись ознаки інтоксикації: в'ялість, адинамія, відмова від їжі, рухове збудження під час пальпації живота. При вивченні клініко-лабораторних показників у крові тварин відмічалось наростання кількості лейкоцитів, лімфоцитопенія, збільшення ШОЕ та рівня МСМ. Рівень МСМ у тварин зріс у 2,5 раза і становив $0,534 \pm 0,002$, проти норми $0,214 \pm 0,002$ ум од. (табл. 7.1).

Таблиця 7.1

Клініко-лабораторні показники у щурів з гострим експериментальним перитонітом.

№	Досліджувані показники	Інтактні тварини (n=12)	Тварини з гострим експериментальним перитонітом (друга доба) (n=12)
1	Гемоглобін (г/л)	$134,0 \pm 0,96^*$	$116,0 \pm 0,94^*$
2	Еритроцити ($\times 10^{12}$ л)	$6,40 \pm 0,12^*$	$5,95 \pm 0,11^*$
3	Лейкоцити ($\times 10^9$ л)	$12,9 \pm 0,27^*$	$18,6 \pm 0,35^*$
4	Лімфоцити (%)	$69,6 \pm 1,9^*$	$41,4 \pm 1,50^*$
5	ШОЕ	$2,8 \pm 0,29^*$	$7,2 \pm 0,46^*$
6	МСМ (ум. од)	$0,214 \pm 0,002^*$	$0,534 \pm 0,002^*$

* - вірогідність різниці показників з величинами до лікування

На третю добу більшість тварин не піднімались, були адинамічні, на пальпацію живота не реагували, відмічалось порушення ритму дихання. При розкритті черевної порожнини у загиблих тварин макроскопічно знаходили мутний випіт. Петлі кишечника були роздуті, на їх поверхні значна кількість фібринозних нашарувань, вісцеральна і парієтальна очеревина гіперемована з розширеними судинами. Між петлями кишок, а також між парієтальною очервиною і кишечником наявні множинні спайки різної довжини і форми, що легко розриваються (рис. 7.1).



Рис. 7.1 Черевна порожнина щура на третю добу експериментального перитоніту.

При гістологічному дослідженні очеревини спостерігається набряк і виражена клітинна інфільтрація з тромбозом судин. Серед клітин інфільтрату домінують нейтрофільні лейкоцити на багатьох (окремих) ділянках визначаються порушення цілісності мезотеліальних вистелок (рис. 7.2).

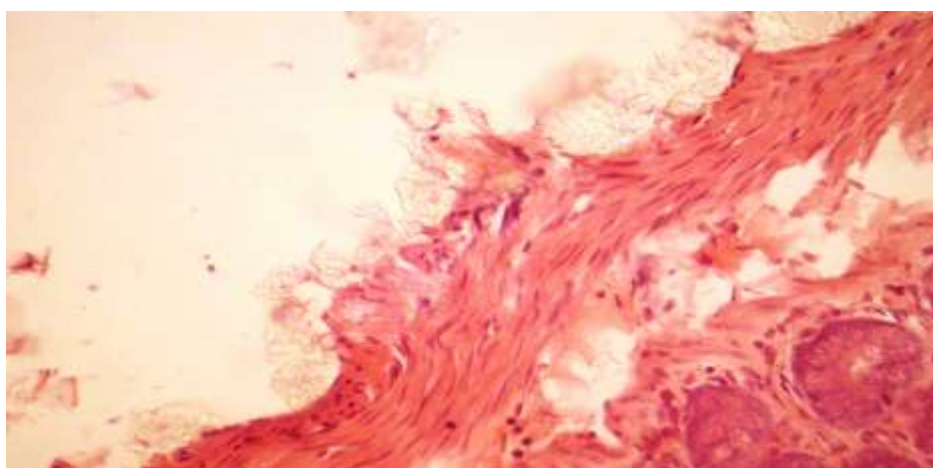


Рис. 7.2 Патоморфологічні зміни очеревини щура на третю добу розвитку експериментального перитоніту. Заб.: гематоксиліном-еозином. Зб.: Ок. 10, Об. 20.

Гістологічні дослідження спайок показали, що вони формуються у зонах з пошкодженою мезотеліальною вистилкою. Основи спайок складала рихла сполучна тканина, що сформована із нижніх колагенових волокон, незначної кількості фібробластів, макрофагів і поодиноких лімфоїдних клітин.

7.2. Оцінка ефективності лікування експериментального перитоніту та профілактика розвитку злукового процесу з застосуванням гідрогелів, як наповнювачів лікарських форм.

В останні роки з'являються повідомлення про застосування полімерних матеріалів синтетичного походження, як наповнювачів лікарськими препаратами, для створення депо в організмі терапевтично активних речовин і здійснення цілеспрямованого їх транспорту в органи-мішені [214, 333].

Включення лікарських засобів у полімерний матеріал відкриває перспективи пролонгованої дії лікарських препаратів при різних захворюваннях, забезпечуючи багатофункціональність в єдиній системі, яка зумовлює як лікувальний, так і профілактичний ефект. Недоліком цих методів є те, що в кожному з них застосовуються синтетичні полімери які повністю не розкладаються в організмі людини [217, 333, 76, 296].

Нами вперше було запропоновано і виготовлено біодеградуєчу матрицю з керованим часом деградації на основі біополімерів крохмалю і желатину, використання яких дозволено фармакопесю (Патент України № 17562). Отримана матриця є рідкозшитим полімером – продуктом взаємодії між гідроксильними групами крохмалю та карбоксильними зшивками желатину. Контролюючим параметром створеного гелю є показник в'язкості, що залежить від молярної маси полімеру, концентрації полімероутворюючого матеріалу та температури.

Метою нашого дослідження було розробити спосіб комплексного хірургічного лікування хворих з гострим перитонітом за рахунок створення тривалої концентрації антибактеріальних препаратів у всіх відділах ураженої

черевної порожнини, шляхом заповнення їх, під час операції, деградуючим гелем з відповідним антибактеріальним препаратом, що забезпечувало б як антимікробну дію, так і профілактику злукоутворення.

Для проведення лікування та профілактики злукоутворення у тварин з експериментальним гострим перитонітом використали запропонований нами гель, як наповнювач лікарської форми з антибіотиком цефтріаксоном, для інтраабдомінального введення з розрахунку терапевтичної дози на масу тварин. Вказане зумовлювало пролонгований ефект при поступовій деградації гелю за рахунок вивільнення діючого середника, проявляючи як протизапальну, так і профілактичну дію, для попередження розвитку спайкового процесу.

Перша серія дослідів була проведена на 90 білих щурах вагою 180–200 г, які були поділені на три групи. Перша група – контрольна – інтактні тварини (n=30). Друга група – тварини з моделлю гострого перитоніту не ліковані (n=20). Третя група – (n=40) яким після першої доби розвитку експериментального перитоніту внутрішньоабдомінально вводили біодеградуючий гель з цефтріаксоном з розрахунком добової дози 2-ох мл гелю на 100 г маси тварин один раз на добу протягом семи днів.

Розвиток запального процесу в черевній порожнині зумовлював значне підвищення показників ендотоксикозу – МСМ, ЛШ, МА та ДК. Так, вміст МСМ зріс у 1,5 раза, ЛШ майже у 10 раз, МА – 1,6 раза та ДК – у 1,5 раза.

Разом з тим, показники АОЗ змінювались в протилежному напрямку. Так, активність ЦП до лікування на другу добу дослідження, становила $20,18 \pm 0,65$ ($p < 0,001$), при нормі $29,60 \pm 0,73$ ум од. (67,5%), НЗТ – $0,143 \pm 0,007$ ум од., при нормі $0,188 \pm 0,003$ ум од. (60,1%) та КАТ 60 % від норми ($12,0 \pm 0,26$ мг H_2O_2 /мл).

Під впливом застосованого лікування щурів шляхом інтраабдомінального введення біодеградуючого гелю з антибіотиком цефтріаксоном рівень досліджуваних показників змінювався в напрямку нормалізації і на 7 добу та 14 добу ЛШ становив, відповідно $2,86 \pm 0,012$ ум од. $1,08 \pm 0,02$ ум од ($p < 0,05$), при нормі $0,72 \pm 0,03$ ум од. (табл. 7.2).

Зміни показників ендогенної інтоксикації та антиоксидантного захисту у тварин з експериментальним перитонітом.

Показники (одиниці виміру)	Контрольна група (n=30)	До лікування (друга доба) (n=20)	Після лікування	
			7 доба (n=20)	14 доба (n=20)
ЛШ (ум од.)	0,72±0,03	7,02±1,02 p<0,001	2,86±0,12 p<0,001	1,08±0,02 p<0,05
МСМ (ум од.)	0,214±0,002	0,704±0,018 p<0,001	0,300±0,004 p<0,001	0,228±0,009 p<0,05
МА (нмоль/0,1 мл)	3,518±0,097	5,72±0,192 p<0,001	4,082±0,182 p<0,02	3,515±0,16 p>0,05
ДК (ум од./ в 1 мл)	1,45±0,025	2,23±0,097 p<0,001	1,82±0,08 p<0,01	1,56±0,057 p>0,05
Антиоксидантна система				
ЦП (ум од.)	29,60±0,73	20,18±0,65 p<0,001	24,6±0,82 p<0,01	28,2±0,75 p>0,05
Тр (ум од.)	0,188±0,003	0,143±0,007 p<0,001	0,152±0,005 p<0,001	0,179±0,004 p>0,05
Каталаза (мг H ₂ O ₂ /мл)	12,0±0,26	7,25±0,51 p<0,001	9,44±0,36 p<0,001	11,56±0,65 p>0,05
ЦП/Тр	157,4	141,1	161,8	157,5

Аналогічна направленість спостерігалась і для вмісту МСМ на 7 та 14 добу, відповідно 0,300±0,004 (p<0,001) та 0,228±0,004 ум.од (p<0,05), при нормі 0,214±0,002, але все таки не повертався до рівня вмісту у сироватці інтактних тварин. Рівень показників МА та ДК, під впливом лікування, достовірно знижувався і на 14 добу відповідав вмісту у інтактних тварин, (p>0,05).

При вивченні клініко-лабораторних показників крові у контрольної групи

тварин з експериментальним перитонітом на другу добу відмічалось зростання кількості лейкоцитів, ШОЕ та зменшення кількості лімфоцитів, гемоглобіну і кількості еритроцитів.

Поряд з цим спостерігалась активація АОЗ, що проявлялось поступовим наростанням активності ЦП, КАТ та НЗТ, яка на 7 добу становила відповідно $24,6 \pm 0,82$ ум од., $9,44 \pm 0,36$ мг H_2O_2 /мл та $0,152 \pm 0,005$ ум од.

На 14 добу рівень цих показників АОЗ у крові тварин з експериментальним перитонітом нормалізувався ($p > 0,05$).

Аналіз показників рівня балансу та вмісту мікроелементів у крові, сечі, калі, печінці, м'язах та кістках на фоні розвитку перитоніту в процесі лікування у II-гій серії тварин ($n=30$) показав, що вміст їх змінювався неоднозначно і супроводжувалось розвитком негативного балансу заліза, міді, цинку і кобальту.

Так у нелікованих щурів загальна втрата організмом заліза становила – 14,8 % при нормі + 15,7 мкг/добу у інтактних тварин.

Одночасно, до лікування, спостерігалось зниження вмісту заліза в крові, м'язах, печінці та кістковій тканині, що відповідно становило $388,7 \pm 8,42$ ($p < 0,001$), при нормі $518,7 \pm 9,99$ мг/л, $81,1 \pm 6,05$ ($p < 0,001$) при нормі $126,8 \pm 2,78$ мг/л, $11,2 \pm 1,15$ ($p < 0,001$) при нормі $17,6 \pm 0,93$ мг/л та $115,3 \pm 7,65$ ($p < 0,001$) при нормі $148,0 \pm 4,19$ мкг/л

Такий залізодефіцитний стан в організмі тварин веде до різкого послаблення імунітету [102, 105, 37, 72, 8].

Під впливом інтраабдомінального введення біодеградуємого гелю з цефтріаксоном, уже на 7-му добу експерименту спостерігалось зрушення в сторону нормалізації, як балансу, так і вмісту заліза в досліджуваних органах і тканинах (табл. 7.3).

Таблиця 7.3

Динаміка показників балансу мікроелементів в організмі тварин з експериментальним перитонітом

Норма n=7			До лікування (2 доба) n=7			Ліковані									
						7 доба (n=8)			14 доба (n=8)						
Поступлення	Виведення		Баланс	Поступлення	Виведення		Баланс	Поступлення	Виведення		Баланс	Поступлення	Виведення		Баланс
	Сеча	Кал			Сеча	Кал			Сеча	Кал			Сеча	Кал	
Залізо мкг/доба															
1257,9±	945,8±	114,7±	+197,4	1105,8±	1148,4±	210,8±	-253,4	1168,8±	1060,2±	206,8±	-98,2	1395,6±	1149,8±	216,8±	+29,3
15,4	16,0	3,44	+15,7%	45,7	58,7	9,54	-14,8%	103,0	63,7	11,3	-8,4%	65,2	46,1	8,9	+2,1%
Мідь мкг/доба															
128,4±	106,0±	8,75±	+13,65	112,6±	110,5±	12,4±	-10,3	128,6±	125,1±	12,8±	-9,3	140,4±	123,2±	14,7±	+2,53
7,2	4,0	0,5	+10,6%	4,7	5,7	0,6	-9,3%	11,1	9,3	1,30	-7,2%	10,4	6,3	1,1	+1,8%
Цинк мкг/добу															
385,0±	293,8±	39,2±	+52,0	324,8±	316,8±	56,8±	-48,3	342,6±	306,5±	66,6±	-30,5	366,5±	300,8±	59,4±	+6,96
11,9	13,2	5,96	+13,5%	14,6	15,1	4,2	-14,9%	20,4	15,6	4,9	-8,9%	18,3	9,7	3,64	+1,9%
Кобальт мкг/доба															
2,80±	1,48±	0,98±	+0,34	2,48±	1,84±	0,71±	-0,07	2,44±	1,32±	1,09±	+0,03	2,64±	1,47±	1,17±	+0,06
0,043	0,045	0,032	+12,1%	0,12	0,04	0,02	-2,82%	0,17	0,10	0,12	+1,08%	0,13	0,09	0,07	+2,1%

Лише на 14 добу дослідження баланс заліза став позитивним за рахунок зменшення його екскреції інтестинальним і ренальним шляхом і становив + 2,1% або +29,3 мкг від загального поступлення за добу (табл. 7.4).

Таблиця 7.4

Зміни вмісту мікроелементів в тканинах і органах тварин з експериментальним перитонітом.

Показники (од. виміру)	Норма (n=30)	До лікування 2-3 доба (n=10)	Ліковані тварини (гель+ цефтріаксон)	
			7 доба (n=10)	14 доба (n=10)
	1	2	3	4
Залізо мг/л				
Кров	518,7±9,99	388,7±14,2 (p<0,001)	413,6±14,2 (p<0,001)	504,2±10,9 (p>0,05)
Печінка	126,8±2,78	81,1±5,32 (p<0,01)	88,6±5,32 (p<0,001)	95,6±7,08 (p<0,001)
М'язи	17,6±0,93	11,2±1,15 (p<0,001)	13,89±0,90 (p<0,01)	16,25±0,98 (p>0,05)
Кістки	148,0±4,19	115,3±7,65 (p<0,001)	118,4±5,63 (p<0,001)	132,8±4,88 (p≤0,05)
Мідь мг/л				
Кров	1,327±0,023	1,05±0,10 (p<0,001)	1,22±0,13 (p<0,02)	1,520±0,08 (p>0,05)
Печінка	7,36±0,24	4,28±0,35 (p<0,001)	4,96±0,56 (p<0,001)	5,94±0,53 (p<0,05)
М'язи	2,28±0,17	1,60±0,11 (p<0,001)	1,98±0,08 (p>0,05)	2,06±0,13 (p>0,05)
Кістки	26,9±2,12	20,4±1,1 (p<0,05)	26,6±1,63 (p>0,05)	29,8±1,49 (p>0,05)
Цинк мг/л				
Кров	6,61±0,15	3,82±0,14 (p<0,001)	4,21±0,24 (p<0,001)	5,16±0,23 (p<0,01)
	1	2	3	4
Печінка	32,18±1,30	21,11±1,74 (p<0,001)	20,80±1,47 (p<0,001)	26,4±1,58 (p<0,01)
М'язи	18,05±0,55	26,5±1,35 (p<0,001)	20,4±1,42 (p>0,05)	19,8±0,68 (p>0,05)
Кістки	158,9±4,97	114,8±3,58 (p<0,001)	124,5±6,36 (p<0,01)	135,6±7,75 (p<0,001)

Одночасно спостерігалась нормалізація вмісту цього біоеlementу в крові, м'язовій та кістковій тканині ($p>0,05$), тоді як в печінці рівень заліза залишався зниженим і становив $95,6\pm 7,08$ мг/кг або 75,4% від норми.

Баланс міді у інтактних тварин був позитивним і становив +13,65 мкг міді за добу або 10,6 % від загального поступлення в організм. Розвиток запального процесу з наростанням ендотоксикозу при експериментальному перитоніті зумовлювало втрату цього біоеlementу організмом за рахунок наростання його екскреції інтестинальним шляхом, що супроводжувалось від'ємним балансом і становило - 9,3 % або - 10,3 мкг від загального поступлення за добу. Поряд з цим, спостерігалось зниження концентрації міді в крові до 79,1 % ($p<0,001$), у печінці - до 58,2 % ($p<0,001$), в м'язовій тканині - до 70,2 % ($p<0,001$) та кістках до 75,8 % ($p<0,001$).

Після застосування внутрішньоабдомінального введення гідрогелю з цефтриаксоном на 7 добу спостерігається поступова ретенція міді в організмі, але баланс залишався від'ємним - 7,2%. І лише на 14-у добу у лікованих тварин з експериментальним перитонітом екскреція міді як інтестинальним, так і ренальним шляхом знизилась. Це призвело до утримування міді в організмі і появи позитивного балансу, що складало +2,53 мкг, або 1,8% від загального її поступлення за добу.

Аналогічна направленість змін вмісту міді відбувалась у органах і тканинах експериментальних тварин. На 14 добу після лікування кількісний вміст цього еlementу в крові, м'язовій та кістковій тканинах нормалізувався ($p>0,05$), і лише в печінці спостерігалось утримування рівня міді майже на нижній межі норми, що складало $5,94\pm 0,53$ мг/кг ($p<0,05$).

В організмі інтактних тварин показники балансу цинку були позитивні і складала +13,5% від загального поступлення, або 52,0 мкг за добу. Екскреція ренальним і інтестинальним шляхом складала відповідно $39,2\pm 5,96$ мкг і $291,8\pm 13,2$ мкг за добу. Розвиток запального процесу та наростання ендотоксикозу при експериментальному перитоніті зумовлювало підвищення

елімінації цинку як інтестинальним, так і ренальним шляхом, сприяючи розвитку від'ємного балансу, який становив -14,9% від загального поступлення або -48,3 мкг за добу. Одночасно концентрація цинку знижувалась в крові, печінці та кістковій тканині відповідно до $3,82 \pm 0,14$, $21,11 \pm 1,74$ та $114,8 \pm 3,58$ мг/кг. У м'язовій тканині вміст цинку зростав до $26,5 \pm 1,35$, при нормі $18,05 \pm 0,55$ мг/кг.

В процесі проведеного лікування елімінація цинку з організму поступово зменшувалась, однак на 7 добу баланс був від'ємним і лише на 14 добу відбувається наростання ретенції цинку в організмі тварин. Екскреція цинку як інтестинальним, так і ренальним шляхом зменшилася, що призвело до позитивного балансу, який складав +1,9% від загального поступлення з харчовим раціоном або +6,96 мкг за добу. Поряд з цим концентрація цього біоеlementу наростала в крові, печінці та кістках, але до рівня інтактних щурів, як на 7, так і 14 добу не досягало, ($p < 0,01$). Лише у м'язовій тканині, під впливом проведеного лікування, рівень цинку нормалізувався уже на 7 добу і на такому рівні залишався до кінця експерименту.

В організмі здорових щурів, баланс кобальту був позитивний і складав +12,1% від загального поступлення або 0,34 мкг за добу. Розвиток запального процесу при експериментальному перитоніті викликав поступову елімінацію кобальту із організму переважно інтестинальним шляхом, зумовлюючи розвиток негативного балансу цього еlementу, що становив - 2,82% від добового поступлення. Вміст кобальту в крові, печінці, м'язах і кістках в організмі щурів з експериментальним перитонітом був зниженим ($p < 0,001$). Після інтраабдомінального введення біодеградуючого гелю з цефтріаксоном наступала ретенція кобальту в організмі за рахунок зменшення елімінації як інтестинальним, так і ренальним шляхом, що сприяло формуванню позитивного балансу як на 7, так і 14 добу експерименту, що становив, відповідно +1,08% та 2,1 мкг від загального поступлення за добу. Під впливом лікування вміст кобальту у печінці, м'язах та кістках поступово наростав і уже на 7 добу сягнув

рівня інтактних тварин ($p > 0,05$), тоді як в крові його рівень наростав повільніше і навіть на 14 добу був дещо нижчим від норми і становив $40,97 \pm 2,45$ мкг/л, ($p < 0,02$).

При морфологічному дослідженні печінки у тварин з експериментальним перитонітом на фоні розвитку ендотоксикозу виявлені характерні відмінності до і після лікування. Так на 2-3 добу розвитку перитоніту у тканині печінки спостерігається поєднання запально-дистрофічних процесів. Виявились дистрофічні зміни гепатоцитів від помірних до різко виражених. В більшості випадків мала місце зерниста та вакуольна дистрофія з набряком у перисинусоїдальному просторі (рис.7.3).

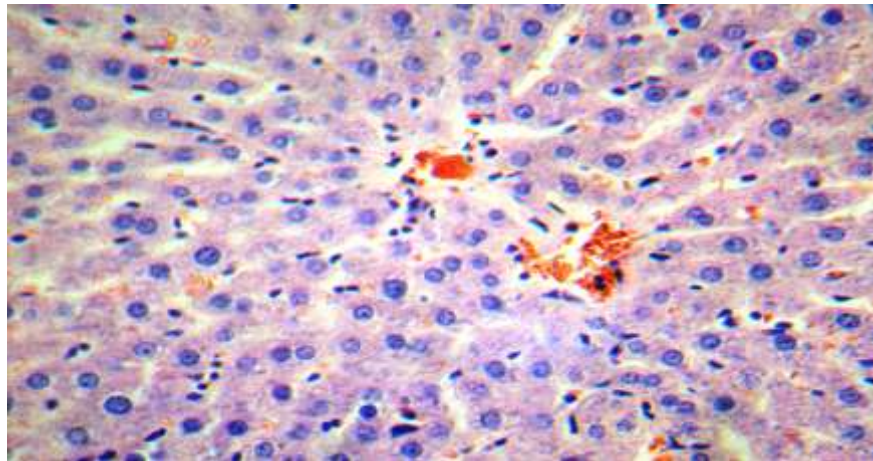


Рис. 7.3 Патоморфологічні зміни печінки при експериментальному перитоніті до лікування. Повнокрів'я центральної вени. Набряк в перисинусоїдальному просторі. Вакуольно-дистрофічні зміни в гепатоцитах. Заб.: гематоксиліном-еозином. Зб.: Ок. 10, Об. 20.

Після проведеного лікування тварин спостерігалось покращення функціонального стану печінки як за біохімічними показниками, так і за морфологічними.

В III-тій серії дослідження на окремій групі з 40 щурів з експериментальним

перитонітом вивчено вплив інтраабдомінального введення біодеградуючого гелю з антибіотиком цефтріаксоном на виживання та формування спайкоутворення в черевній порожнині, (рис. 7.4).

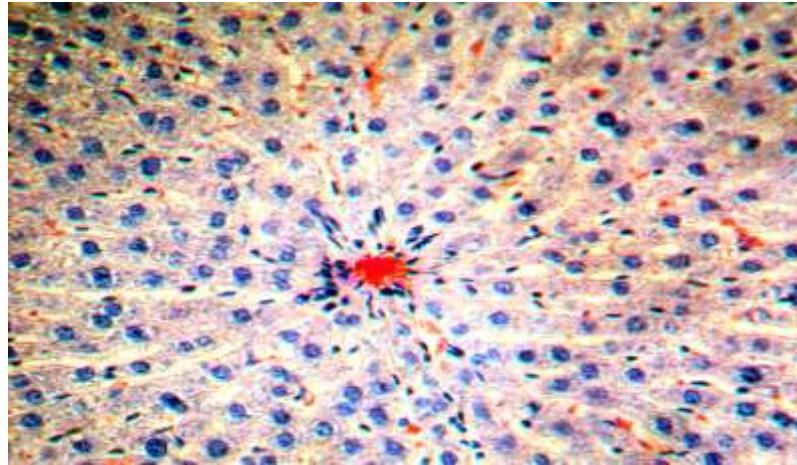


Рис. 7.4 Гістологічний зріз печінки при експериментальному перитоніті після лікування. Виражена структура печінкових балок з гепатоцитами без патологічних змін. Заб.: гематоксиліном-еозином. Зб.: Ок. 10, Об. 20.

Встановлено, що з 10 щурів з гострим перитонітом, яким не застосовували лікування, на третю добу загинуло 8 щурів, а на четверту – ще два щурі. При вскритті черевної порожнини у загиблих тварин виявлено наявність мутного ексудату, роздутий кишечник, наявність відкладання фібрину на стінках кишок та очеревині з утворенням множинних спайок, що легко піддавалися розриванню.

У другій групі, що складалася із 30 тварин з експериментальним перитонітом, яким інтраабдомінально вводили біодеградуючий гель з цефтріаксоном, на сьому та одинадцятую добу, відповідно, загинули по дві тварини. Вижило після проведеного лікування на 14 добу 26 (86,7%) тварин. При дослідженні черевної порожнини макроскопічно виявлено, що у 20 (76,9%) щурів спостерігалась відсутність ексудату та спайок, очеревина була без ознак запалення, збережена перистальтика кишечника. Тільки у 6 (23,1%)

піддослідних тварин виявлено незначні спайкові зрощення між петлями кишок та парієтальною очервиною і відсутність ексудату.

Таким чином, запропонований в експерименті спосіб інтраабдомінального введення біодеградуючого гелю з цефтріаксоном при гострому перитоніті запобігав утворенню ексудату в черевній порожнині на фоні нормалізації показників ендотоксикозу та мікроелементного гомеостазу, що сприяло виживанню 86,7% та попередженню злукоутворення у 85% пролікованих тварин.

Результати наших досліджень, відображені в цьому розділі, висвітлені в наступних наукових роботах [113, 117, 118, 119, 121, 122, 123, 126, 127].

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Актуальність виконаних досліджень зумовлена тим, що у структурі хірургічної патології ГЗП залишається одним з найбільш тяжких ускладнень запальних процесів органів черевної порожнини, які супроводжуються складним комплексом порушень функції органів і систем. Не дивлячись на удосконалення методів хірургічного лікування, інтенсивної терапії, застосування потужних антибактеріальних препаратів ЕІ і поліорганна недостатність є найбільш частою причиною смерті хворих [3, 27, 43, 53, 72, 80, 185, 189, 269, 343].

Для покращення ефективності комплексного хірургічного лікування хворих ГЗП, після проведеного оперативного втручання, основним завданням нашого дослідження було встановлення механізмів формування компонентів ЕІ, встановлення їх значення для перебігу і прогнозу захворювання.

Особливе значення у формуванні факторів та інтенсифікації розвитку ЕІ займає порушення гомеостазу мікроелементів-металів та металоферментних систем, які впливають, як на розвиток гостроти конфлікту між захисними силами організму хворого і агресією інвазуючих мікроорганізмів, так і на активацію утворення вільних радикалів та функціонування антиоксидантного захисту. Тому, своєчасна діагностика інтенсифікації мікробної агресії в організмі хворих на ГЗП, що зумовлює тяжкість перебігу ЕІ дає можливість забезпечити адекватний підхід до лікування. Відомо, що в активації вільнорадикальних процесів та системі АОЗ, провідна роль належить порушенню мікроелементного гомеостазу [2, 245, 11, 12, 266, 254].

Проте, порушення метаболізму мікроелементів-металів і металоферментних систем у хворих при ГЗП вивчено недостатньо.

В літературі відсутні дані про значення порушення гомеостазу мікроелементів заліза, міді, цинку і відповідних металоферментів в

перитонеальному ексудаті та їх ролі у формуванні спайкового процесу, що слугувало передумовою до розробки нового способу лікування перитоніту та профілактики спайкоутворення в експерименті на тваринах.

Враховуючи роль печінки в підтримці стабільності гомеостазу, зрозуміла важливість оцінки її функціонального стану на ранніх етапах розвитку запального процесу при ГЗП, оскільки порушення функцій даного органу, особливо, детоксикаційної є важливим прогностичним фактором у розвитку поліорганної дисфункції. Тому, важливим завданням є пошук нових методів оцінки функціонального стану печінки у хворих ГЗП, які б могли служити ранніми об'єктивними маркерами розвитку печінкової недостатності.

Нами проведені клінічні, інструментальні, лабораторні, гістоморфологічні та біохімічні дослідження у 131 хворого ГЗП. Серед обстежених хворих 92 (70,2%) чоловіки та 39 (29,8%) жінок. Вік хворих коливався від 18 до 75 років, 129 (98,4%) хворих були у віці від 18 до 60 років.

Перфоративну виразку шлунка діагностовано у 20 хворих (15,3%), дванадцятипалої кишки – у 42 (32,1%); гострий гангренозний та гангренозно-перфоративний апендицит – у 36 (27,5%), гострий гангренозно-перфоративний холецистит – у 31 (23,6%); травматичний розрив тонкої кишки – у 2 (1,5%) хворих.

Обстежені хворі, незалежно від причин перитоніту, терміну госпіталізації, у яких при поступленні на стаціонарне лікування виявлено порушення функції печінки було розділено на 3 групи. При аналізі за віком, статтю, причиною виникнення ГЗП групи хворих були однорідними і статистично не відрізнялися.

До I-ої групи включили 43 (32,8%) хворих на ГЗП, яким в до- і післяопераційному періоді проводили базову інтенсивну терапію (контрольна група хворих).

До II-ої групи - 44 (33,5%) хворих, яким у комплекс заходів інтенсивного консервативного лікування, в якості гепатопротекторної і антиоксидантної терапії включали тіотріазолін+глутаргін (I-ша основна група).

До III-ої групи - 44 (33,5%) хворих, яким у комплекс заходів інтенсивного консервативного лікування, в якості гепатопротекторної і антиоксидантної терапії включали тіотриазолін+біоцерулін (II-га основна група).

Тіотриазолін, вітчизняний препарат, фармакологічний ефект якого зумовлений мембраностабілізуючими, протиішемічними, антиоксидантними та імуномодулюючими властивостями. Він запобігає загибелі гепатоцитів, знижує ступінь їх жирової інфільтрації, сприяє процесам регенерації гепатоцитів, нормалізує в них білковий, вуглеводний, ліпідний та пігментний обміни, а також гальмує процеси ПОЛ та активує АОЗ, покращує реологічні властивості крові за рахунок активації фібринолітичної системи.

Глутаргін, вітчизняний препарат, який зумовлює нейтралізацію та виведення з організму високотоксичного метаболіту обміну азотистих речовин – аміаку. Володіє гепатопротекторною дією завдяки антиоксидантним, антигіпоксичним та мембраностабілізуючим властивостям, позитивно впливає на процеси енергозабезпечення у гепатоцитах. Має здатність нормалізувати мікроциркуляцію за рахунок реалізації впливу NO, як одного з основних чинників регуляції судинного тонусу.

Інститутом експериментальної патології, онкології, радіобіології ім. Р.Є.Кавецького НАН України і Київським підприємством «Біофарм» створено новий лікарський препарат «Біоцерулін», отриманий з фракції донорської плазми крові, у молекулу якого включено 6 атомів міді. Будучи білком гострої фази він є одним із факторів природного захисту організму, що інактивує супероксидні радикали, протидіючи перекисному окисленню ліпідів мембран, зменшує інтоксикацію та імунодепресію, стимулює еритропоез, покращує процеси тканинного дихання, транспортуючи іони міді для синтезу дихальних ферментів.

Після відповідної передопераційної підготовки всі хворі були прооперовані. В якості основного методу хірургічного втручання, незалежно від причини, що викликала гострий загальний перитоніт, проводили широку лапаротомію, ліквідацію причини перитоніту, інтраопераційну санацію черевної

порожнини з промиванням її 0,02%-ним водним розчином хлоргексидину та видаленням гною, фібрину, некротизованих тканин, декомпресію шлунка, назоінтестинальну інтубацію та дренування черевної порожнини.

Назоінтестинальну інтубацію застосували у 35 (26,7%) хворих. З них у 9 (25,7%) при проривних виразках шлунка і дванадцятипалої кишки, у 16 (45,7%) при деструктивному гострому апендициті, у 8 (22,8%) при гострому деструктивному холециститі і у 2 (5,7%) при закритій травмі органів черевної порожнини з пошкодження тонкої кишки.

Релaparотомія була проведена у 3 хворих (2,29%) із 131 хворого, з них недостатність швів анастомозу (один хворий) і міжпетлеві гнійники (2 хворих).

Після операції призначали інтенсивну антибактеріальну терапію з використанням препаратів широкого спектру дії, а також загальноприйняті заходи для відновлення моторно-евакуаторної функції кишечника, корекції водно-електролітного обміну, ендотоксикозу та регулювання колоїдно-осмотичного тиску крові і профілактики ускладнень з боку легеневої та серцево-судинної системи. Для попередження внутрішньосудинної агрегації еритроцитів і тромбоцитів призначали низькомолекулярні гепарини.

Початкова тяжкість стану хворих (перша доба після оперативного втручання) оцінювалась у балах за шкалою SAPS і становила в середньому для контрольної групи $18,0 \pm 2,54$ бала, для першої основної групи $17,9 \pm 2,57$ бала, другої основної групи $18,0 \pm 2,54$ бала. Середнє значення індексу перитоніту Мангейма (ІПМ) складало у контрольній групі – $24,8 \pm 4,1$ бала і, відповідно, у основних групах – $25,2 \pm 4,9$ (перша група) та $25,6 \pm 5,1$ (друга група) хворих.

При аналізі гемограм хворих на гострий загальний перитоніт до лікування виявлено, що має місце зсув лейкоцитарної формули вліво. Вміст паличкоядерних нейтрофілів зростав у 9,6 раза і становив $24,10 \pm 2,18$., рівень лімфоцитів і моноцитів достовірно падав до $5,22 \pm 0,81$ та $3,11 \pm 0,03$, що свідчить про виснаження імунного захисту організму. ШОЕ зростало до $32,0 \pm 4,3$ мм/год. ЛШ, П та рівень МСМ значно зростали і становили відповідно: ЛШ – $6,12 \pm 0,07$

ум. од., П – $14,24 \pm 0,20$ ум. од. МСМ – $0,648 \pm 0,009$ ум. од. при нормі $0,69 \pm 0,004$ ум. од., $0,85 \pm 0,01$ ум. од та $0,245 \pm 0,003$ ум. од.

В патогенезі ГЗП важлива роль належить оксидативному стресу. Аналіз отриманих показників свідчить, що у сироватці хворих на ГЗП накопичується широкий спектр вільно-радикальних інтермедіантів, продуктів початкового окислення ліпідів – гідропероксидів, про що свідчили зростання світлосуми спонтанного світіння (S_0) до $233,2 \pm 4,1$ при нормі $84,6 \pm 2,2$ імп/сек $\times 10^{-2}$ та зростання амплітуди спалаху індукованої іонами заліза хемілюмінесценції ($h_{Fe^{2+}}$) до $206,5 \pm 1,68$ мм (норма $63,3 \pm 0,61$ мм), так і вторинних сполук після їх перетворення, що зумовлюють дестабілізацію та руйнування клітинних мембран з вивільненням високоактивних лізосомальних та мітохондріальних ферментів, які є одним із факторів наростання ЕІ в організмі.

Об'єктивним підтвердженням є наростання показників МА та ДК сироватки крові у хворих контрольної групи, які на 5–7 добу становили, відповідно, $5,42 \pm 0,11$ та $2,66 \pm 0,05$ при нормі $3,51 \pm 0,08$ ммоль/мл і $1,45 \pm 0,07$ ум. од. ($p < 0,05$) і після завершення лікування до норми не повертались. Одночасно, активність АОЗ у цієї групи хворих з в післяопераційному періоді наростала досить повільно і після завершення лікування становила для ЦП – $24,40 \pm 0,40$ ум. од., НЗТ – $0,162 \pm 0,003$ ум. од., Кат – $10,10 \pm 0,16$ мгН₂О₂/мл при нормі ЦП – $29,89 \pm 0,65$ ум. од., НЗТ – $0,186 \pm 0,003$ ум. од та Кат – $12,4 \pm 0,26$ мгН₂О₂/мл.

Особливе значення у формуванні факторів та інтенсифікації ЕІ в організмі хворих, яка спричинена бактеріальною транслокацією на фоні паралітичної непрохідності кишечника, займає порушення гомеостазу мікроелементів-металів.

Встановлено, що наростання ендотоксикозу в організмі хворих на ГЗП супроводжувалось значним падінням вмісту заліза, міді, цинку і кобальту у цільній крові. Концентрація заліза знижувалась до $312,5 \pm 5,96$ мг/л, що становило 62% від норми. Рівень сироваткового заліза при цьому майже в 1,6 раза перевищував контрольні показники. Такий стан дефіциту заліза в цільній

крові є важливим патогенетичним показником клінічного перебігу патологічного процесу, який спричиняв зменшення доставки кисню до клітин, сприяє гальмуванню синтезу заліозв'язуючих білків, зокрема трансферину, розвитку гіпоксії та пригніченню імунного статусу організму [139, 72, 93].

Формування ЕІ залежить від рівня агресивності бактеріальної флори, що потребує для свого життєвого циклу вільних іонів заліза як життєвонеобхідного фактора росту, розмноження та вироблення токсинів. Наявність заліозв'язуючого білка трансферину, який в нормі насичений залізом не більше як на 30%, обмежує поступлення мікроорганізмам необхідного біоелемента, проявляючи потужну бактеріостатичну дію.

Наростання вмісту сироваткового заліза при встановленому одночасному зниженні насиченості залізом трансферину у хворих ГЗП на фоні інтенсифікації ЕІ, зумовлює втрату його бактеріостатичної властивості і є сприятливою умовою для розмноження патогенної мікрофлори з використанням іонів заліза, що слід розглядати як фактор наростання бактеріальної агресії та зниження імунорезистентності організму, яке корегує з тяжкістю клінічного перебігу і потребує відповідної адекватної додаткової корекції в комплексному хірургічному лікуванні [246, 97, 140].

Мідь, як біоелемент, входячи до складу ряду ферментів, зокрема церулоплазмину, стимулює процеси гемоглобіноутворення за рахунок посилення утилізації заліза. Нами встановлено достовірне зниження концентрації міді у хворих на ГЗП в цільній крові і сироватці до $0,934 \pm 0,010$ та $0,701 \pm 0,009$ мг/л відповідно, при нормі $1,327 \pm 0,021$ мг/л та $1,022 \pm 0,21$ мг/л ($p < 0,001$). Одночасно, спостерігався низький рівень активності мідьвмісного ферменту церулоплазмину, який становив $18,25 \pm 0,42$ ум. од. при нормі $29,89 \pm 0,61$ ум. од., ($p < 0,001$), що є недостатнім для забезпечення утилізації заліза в процесі кровотворення [17].

Синтез церулоплазмину здійснюється тільки в гепатоцитах за рахунок включення іонів міді у альфа-два-глобулінову фракцію білка з наступним

поступленням ферменту у плазму крові. Цей фермент є потужним антиоксидантом, одним із факторів природного захисту організму, що інактивує вільнорадикальні процеси, протидіючи перекисному окисленню ліпідів мембран, сприяє знешкодженню біологічно активних амінів (гістаміну, серотоніну і ін.), запобігаючи розвитку інтоксикації та імунодепресії, стимулює еритропоез, покращує процеси тканинного дихання, та енергетичного забезпечення організму.

Встановлене нами при поступленні хворих на ГЗП достовірне зниження концентрації міді, як цільній крові, так і в сироватці до $0,934 \pm 0,010$ мг/л та $0,701 \pm 0,09$ мг/л відповідно, при нормі $1,327 \pm 0,02$ мг/л та $1,022 \pm 0,02$ мг/л ($p < 0,05$), з одночасним зниженням показників активності церулоплазміну сироватки крові, що становило $18,25 \pm 0,42$ ум. од. при нормі $29,89 \pm 0,61$ ум. од. на фоні наростаючої ЕІ свідчать про порушення функції гепатоцитів і є об'єктивною ранньою ознакою початку формування поліорганної дисфункції (Патент України №51751).

Цинк є важливим біоелементом, який регулює активність імунної системи, модулює вироблення цитокінів, стабілізує формування антиоксидантного статусу за рахунок гальмування вільнорадикальних процесів [87, 317, 336, 337].

Встановлена нами залежність зниження концентрації цинку в крові хворих ГЗП до $3,810 \pm 0,011$ мг/л при нормі $6,651 \pm 0,11$ мг/л, можна розглядати як один з патогенетичних механізмів порушення метаболічного гомеостазу зумовлений ослабленням як клітинного і гуморального імунітету, так і інтенсифікацією перекисного окислення ліпідів мембран [141, 338, 285, 335].

Кобальт, як біоелемент, відіграє важливу роль в процесах кровотворення, посилюючи іонізацію і резорбцію заліза з наступним включенням в молекулу гемоглобіну та з одночасною активацією функції кісткового мозку, стимулюючи дозрівання еритроцитів. Суттєвих змін рівня кобальту в цільній крові та сироватці відносно стадій розвитку ГЗП не спостерігалось.

На основі проведених досліджень можна зробити висновок, що провідну

роль у клінічному перебігу ГЗП відіграє формування синдрому ЕІ, яке корелює з порушенням гомеостазу мікроелементів-металів, які є життєвонеобхідними специфічними факторами росту, розмноження бактеріальної флори та формування їх агресивності. При порушенні гомеостазу мікроелементів спостерігається інтенсифікація вільнорадикального окислення в клітинах та позаклітинному середовищі, що зумовлює накопичення первинних (МА) і кінцевих (ДК) продуктів ПОЛ, які володіючи високою активністю, посилюють розпад білків, сприяють вивільненню тканинних токсинів - біологічно активних амінів – гістаміну, серотоніну, МСМ, формують загальний статус гостроти перебігу патологічного процесу при ГЗП, викликаючи порушення функції паренхіматозних органів, особливо печінки.

Наростання ЕІ викликає виснаження та пригнічення функції гепатоцитів (Патент України № 51751). Проведене дослідження біоптатів печінки у хворих показало наростання дистрофічних та деструктивних процесів у тканині печінки, що корелювали із ступенем тяжкості ЕІ та показниками активності органоспецифічних ферментів, як маркерів функціонального стану гепатоцитів.

Порушення структури і функцій мембран гепатоцитів з розвитком цитолітичного синдрому підтверджувалось наростанням ферментативної активності: АРГ до $0,53 \pm 0,013$ мкмоль/0,1мл, при нормі $0,293 \pm 0,01$ мкмоль/0,1мл – що є високоспецифічним індикатором функції мембран гепатоцитів та їх органел; СДГ до $0,625 \pm 0,01$ при нормі $0,457 \pm 0,01$ до 1 од/мл – що вказує на ранній розвиток цитолітичного синдрому внаслідок порушення функції мембран клітин гепатобіліарної системи, являючись чутливим показником наростання рівня ендотоксикозу; ЛДГ до $2,28 \pm 0,025$ при нормі $1,75 \pm 0,02$ мкмоль/л – що вказує на компенсаторну стимуляцію процесу гліколізу, направленою на енергетичне забезпечення метаболічних процесів у печінкових клітинах; ЛФ до $2,08 \pm 0,015$ при нормі $1,58 \pm 0,015$ мккат/л – синтез якої пов'язаний з плазматичною мембраною гепатоцитів та ворсинками жовчних каналів, що вказує на порушення секреції ферменту в жовч і розвиток застійних явищ у

печінці.

Наростання ЕІ супроводжувалось зниженням активності ферментів: ХЕ до $56,9 \pm 0,98$ мккат/л, при нормі $84,45 \pm 1,54$ мккат/л - фермент є маркером стану білоксинтезуючої системи; ОКТ до $0,456 \pm 0,01$ мкг азоту/мл, при нормі $0,647 \pm 0,01$ мкг азоту/мл – свідчить про рівень дезінтоксикаційної функції, зумовлюючи зв'язування аміаку на першому етапі синтезу сечовини; ЦП до $18,25 \pm 0,42$ ум. од, при нормі $29,89 \pm 0,65$ ум. од. – є потужним природним антиоксидантом, інактивує супероксидні радикали, протидіючи ПОЛ мембран та біологічно активних амінів, стимулює процеси кровотворення.

Аналіз результатів проведеного лікування хворих ГЗП виявив ряд клініко-лабораторних ефектів, що проявлялись в обидвох основних групах з додатковим застосуванням у комплексному хірургічному лікуванні гепатопротекторної та антиоксидантної терапії.

Застосування глутаргіну та тіотріазоліну у хворих першої основної групи сприяло покращенню функціонального стану печінки, що виражалось у нормалізації активності досліджуваних ферментів. Тоді, як використання у лікуванні другої основної групи хворих біоцеруліну та тіотріазоліну зумовлювало значно інтенсивніший вплив, що виражалось у нормалізації цих показників вже на 5–7 добу.

Поряд з нормалізацією функції печінки, спостерігались позитивні зміни показників клінічного перебігу захворювання.

Так, у хворих обидвох основних груп, у порівнянні з контрольною, спостерігалось більш ефективно зниження показників тяжкості стану за шкалою SAPS, вже на другу добу післяопераційного періоду, тоді як у контрольній групі хворих вона спостерігалась з третьої доби і була менш вираженою.

Показник ПМ, який вказує на прогноз перебігу ГЗП, після проведеного курсу лікування у хворих контрольної групи знизився до $19,5 \pm 4,0$ балів, тоді як в основних групах – до $16,8 \pm 4,5$ балів – у першій та $15,8 \pm 3,8$ балів – у другій групі ($p > 0,05$). Одночасно, під впливом запропонованого лікування відбувалася більш

інтенсивна зміна в напрямку нормалізації показників ЕІ – ЛШ, ІІ, МСМ, МА, ДК та вмісту мікроелементів-металів у крові хворих основних груп. При цьому показники АОЗ – ЦП, НЗТ, КАТ також наближались до нормального рівня.

Слід відзначити, що у хворих другої основної групи під впливом біоцеруліну та тіотріазоліну така позиція була більш вираженою була більш вираженою - нормалізація вище вказаних цих показників відбувалася вже на 5–7 добу лікування.

Поряд з цим, на фоні інтубації кишечника, що дозволяло проводити його декомпресію, спостерігалось покращення моторно-евакуаторної функції кишечника у хворих обидвох основних груп, яке проявлялось більш ранньою появою перистальтичних шумів. Так у хворих контрольної групи, із застосування стандартного лікування, тривалість парезу кишечника спостерігалась впродовж $5,4 \pm 0,51$ доби. У хворих І основної групи цей період зменшився у 1,38 раза і становив $3,9 \pm 0,47$ доби, тоді як у хворих ІІ основної групи тривалість парезу кишечника скоротилася у 1,54 раза і становила $3,5 \pm 0,46$ доби.

Застосування гепатопротекторної та антиоксидантної терапії у комплексному хірургічному лікуванні дозволило скоротити терміни назоінтестинальної інтубації у першій основній групі до $4,1 \pm 0,40$ доби та у другій основній групі до $3,8 \pm 0,38$ діб. У контрольній групі цей термін становив $5,3 \pm 0,52$ доби.

Крім того, впродовж 5–7 діб після оперативного лікування у 84,3% хворих першої основної групи і у 88,2% хворих другої основної групи спостерігалась нормалізація вмісту гемоглобіну, лейкоцитарної формули крові, ШОЕ, тоді як у хворих контрольної групи нормалізація цих показників наступала у 42,4% пацієнтів. Рівень білірубину крові, загального білку, протромбіновий індекс, фібриноген крові, показники ендотоксикозу у процесі запропонованого лікування нормалізувались у 88,6% хворих першої основної групи та 90,4 % хворих другої основної групи, тоді як у контрольній групі - тільки 47,8 %.

У сучасній абдомінальній хірургії проблема формування спайок при гострому перитоніті залишається однією із найбільш актуальних. Проте, на даний час, в літературі відсутні дані про значення порушення гомеостазу мікроелементів та активності відповідних металоферментів. Відомо, що в процесі синтезу колагенових білків, як основних компонентів дозрівання колагенових структур сполучнотканинних волокон з яких сформовані спайки, важливу роль відіграють метал-металоферментні системи [11, 12, 329, 282].

При обстеженні хворих з ГЗП було встановлено, що в процесі наростання вмісту мікроелементів заліза, міді і цинку в ексудаті абдомінальної порожнини спостерігалось посилене формування спайкових зрощень, яке підтверджувалось наростанням вмісту оксипроліну, як маркера синтезу білка колагену для утворення сполучнотканинних компонентів [275, 344, 273, 277].

Ушкодження очеревини призводить до швидкої ексудації білків, зокрема фібриногену та активації його переходу у фібрин з формуванням фібринової сітки, яка спричиняє злипання між органами, що покриті очервиною. За фазою ексудації наступає організація фібринових зрощень з появою у них фіброblastів для трансформації фібринової сітки у сполучнотканинні зрощення. Відомо, що у цих місцях очеревини знижується активність тканинного активатора плазміногену, інгібітором якого є біоелемент цинк, що зумовлює гальмування фібринолізу і створення передумов для трансформації фібринової сітки у сполучнотканинні компоненти – зрощення [13, 191, 275, 277, 344, 273].

Нами встановлено, що в процесі зростання вмісту заліза до $16,40 \pm 0,20$ мг/л в ексудаті спостерігалось підвищення активності ферменту пролінгидроксилази та збільшення рівня оксипроліну до $32,4 \pm 0,39$ мкмоль/л, що є маркером синтезу білка колагену з одночасним посиленням формування злукового процесу. Завершення формування сполучнотканинних зрощень здійснюється під впливом ферментативних систем, активність яких залежить від присутності міді та цинку в ексудаті, що зумовлюють об'єднання тропоколагену в фібрили поліпептидних ланцюгів у вигляді спайок черевної порожнини [69, 368, 280, 191, 218, 242].

Таким чином, аналіз проведених досліджень підтвердив, що у патогенезі розвитку ускладнень при ГЗП, який супроводжується спайкоутворенням в черевній порожнині, важлива роль належить метало-ферментним системам, активність яких корегується вмістом відповідних мікроелементів [104, 62, 277, 11, 342].

Клінічні дослідження не дозволяють прослідкувати всі етапи всестороннього вивчення патологічного порушення гомеостазу при гострому перитоніті та впровадження нових підходів до лікування і профілактики ускладнень, що супроводжується злукоутворенням.

У дослідах на щурах застосовано розроблений нами новий спосіб моделювання експериментального перитоніту (Патент України № 36499) з урахуванням значення мікроелементів у формуванні агресивності мікрофлори в розвитку запального процесу в черевній порожнині та запропонований спосіб лікування експериментального перитоніту (Патент України № 52040) шляхом інтраабдомінального введення виготовленого нами гелю, як наповнювача лікарської форми пролонгованої дії, з антибіотиком цефтріаксоном на основі біодеградуючих полімерних носіїв, дозволених фармакопесю, що забезпечувало пролонговану дію препарату при поступовому таненні гелю і мало лікувальний та профілактичний ефект.

Включення лікувальних засобів у полімерний матеріал відкривають перспективи пролонгованої дії готових лікарських середників. Застосування їх забезпечує багатофункціональність у єдиній системі, яка зумовлює лікувальний і профілактичний ефект. Недоліком методу є те, що в кожному з них застосовуються, у даний час, синтетичні полімери, які не можуть повністю розкладатися в організмі людини [217, 333, 76, 296].

Нами вперше було запропоновано і виготовлено біодеградуючу матрицю з керованим часом деградації на основі біополімерів крохмалю і желатину, використання яких дозволено фармакопесю (Патент України № 17562). Отримана матриця є рідкозшитим полімером – продуктом взаємодії між гідроксильними

групами крохмалю та карбоксильними зшивками желатину. Контролюючим параметром створеного гелю є показник в'язкості, що залежить від молярної маси полімеру, концентрації полімероутворюючого матеріалу та температури.

В результаті проведених досліджень при експериментальному перитоніті встановлено, що в процесі розвитку запальної реакції у формуванні показників EI важливе значення належить порушенню мікроелементного гомеостазу, що підтверджується розвитком від'ємного балансу Fe, Cu, Zn, Co та значною втратою цих мікроелементів у м'язовій, кістковій тканині і печінці та наростанням їх вмісту в ексудаті черевної порожнини.

Запропонований новий спосіб лікування експериментального перитоніту шляхом внутрішньоабдомінального введення біодеградуючого гелю з цефтріаксоном сприяв пригніченню розвитку запального процесу в черевній порожнині та поступовому зниженню показників EI – МСМ, ЛП, П, МА, ДК з одночасною активацією системи АОЗ, параметри яких до завершення експерименту наближалися до нормального рівня. Одночасно спостерігалась нормалізація показників функціонального стану печінки, за показниками активності органоспецифічних ферментів, балансу мікроелементів та морфогістологічних досліджень печінки.

На окремій групі тварин (n=40) з модельованим перитонітом досліджено вплив запропонованого способу його лікування шляхом інтраабдомінального введення біодеградуючого гелю, як наповнювача з антибіотиком цефтріаксоном на лікування та формування спайкоутворення в черевній порожнині щурів, які були поділені на дві групи. У першій групі з 10 щурів з нелікованим гострим експериментальним перитонітом на третю добу загинуло 8, а на 4-у добу – два щурі. При розкритті черевної порожнини у загиблих тварин виявлено наявність мутного ексудату, роздутий кишечник, відкладання фібрину на стінках кишок та парієтальної очеревини з формуванням множинних спайок, які легко піддавались розриванню.

У другій групі, із 30 щурів із експериментальним перитонітом, яким

інтраабдомінально вводили біодеградуєчий гель з антибіотиком цефтріаксинам, після першої доби розвитку перитоніту з розрахунком добової дози цефтріаксону у двох мілілітрах гелю на 100 гр маси тварин 1 раз на добу на протязі семи днів. На сьому та одинадцяту добу загинуло по дві тварини. Вижило, після проведеного лікування, на чотирнадцяту добу 26 щурів, що становило 86,7%. При дослідженні черевної порожнини цих тварин макроскопічно спостерігалась відсутність ексудату, очеревина була без ознак запалення, збережена перистальтика кишок.

Лише у шести тварин спостерігались поодинокі спайкові зрощення між петлями кишок та парієтальною очеревиною, що становило 23,1 %. У решти 20 тварин наявність спайкоутворення не спостерігали, що становило 76,9 % (Патент України №52040).

Застосування запропонованого нами нового способу лікування експериментального перитоніту у тварин шляхом абдомінального введення біодеградуєчого гелю з антибіотиком цефтріаксинам, зумовлювало пригнічення розвитку запального процесу, нормалізацію функціонального стану печінки, мікроелементного гомеостазу та сприяло виживанню лікованих тварин з експериментальним перитонітом у 86,7 % випадків.

Таким чином, запропонований нами спосіб внутрішньоабдомінального введення біодеградуєчого гелю з цефтріаксинам в умовах експерименту проявляв як лікувальний, так і профілактичний ефект, сприяв зниженню рівня ЕІ та попереджував злукоутворення.

Отже, проведене нами клініко-патогенетичне обґрунтування змін і корекції метаболічного гомеостазу у хворих ГЗП на основі клінічного перебігу та аналізу отриманих об'єктивних показників порушення метал-металоферментного гомеостазу, вільнорадикального окислення, перекисного окислення ліпідів, антиоксидантного захисту дало можливість оцінити ступінь розвитку ЕІ з одночасним врахуванням тяжкості і прогнозу перебігу захворювання за шкалою SAPS та індексом перитоніту Мангейма і запропонувати спосіб комплексного

хірургічного лікування, що включає оперативне втручання, адекватну дезінтоксикаційну, антибактеріальну, дезагрегаційну, гепатопротекторну та антиоксидантну терапію з додатковим застосуванням тіотріазоліну, глутаргіну, біоцеруліну, що сприяло позитивному ефекту клінічного перебігу захворювання, яке супроводжувалось більш раннім поверненням до норми функціонального стану печінки, об'єктивних показників ендотоксикозу – ЛШ, П, МСМ, МА, ДК та антиоксидантної системи, скорочення тривалості парезу кишок в 1,54 раза, назоінтестинальної інтубації в 1,39 раза, а також більш ефективному зниженню показників тяжкості стану за шкалою SAPS і прогнозу перебігу перитоніту за індексом перитоніту Мангейма. Вказане дозволило знизити летальність з 9,3 % у контрольній групі хворих до 4,5 % - у I-ої групи та до 2,3 % - у II-ої основної групи хворих та скоротити тривалість стаціонарного лікування хворих.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено наукове обґрунтування і нове вирішення актуального завдання – покращення результатів комплексного хірургічного лікування хворих на гострий загальний перитоніт шляхом дослідження механізмів розвитку ендогенної інтоксикації, встановлення ранніх показників печінкової дисфункції та впровадження лікувальних заходів, спрямованих на їх попередження та лікування.

1. У хворих на гострий загальний перитоніт провідним механізмом тяжкості перебігу захворювання є високий ступінь ендогенної інтоксикації, що підтверджує достовірне зростання лейкоцитарного індексу інтоксикації до $6,12 \pm 0,07$ ум. од., індексу інтоксикації до $14,24 \pm 0,20$ ум. од., молекул середньої маси до $0,648 \pm 0,009$ ум. од., малонового альдегіду до $7,32 \pm 0,12$ нмоль/мл, дієнових кон'югатів до $3,12 \pm 0,06$ ум. од. ($p < 0,05$), а також виснаження антиоксидантної системи захисту.

2. У хворих на гострий загальний перитоніт найбільш ефективною є оцінка системних проявів захворювання за показниками індексу перитоніту Мангейма та шкалою SAPS, що дозволяє об'єктивізувати програму комплексного лікування і своєчасно встановити показання до проведення повторного оперативного втручання.

3. У тяжкості ендогенної інтоксикації при гострому загальному перитоніті вагоме значення належить змінам мікроелементів, що супроводжується достовірним зниженням їх вмісту в цільній крові: заліза до $312,5 \pm 5,96$ мг/л, міді до $0,934 \pm 0,010$ мг/л, цинку до $3,810 \pm 0,011$ мг/л, ($p < 0,05$). Одночасне достовірне зростання концентрації заліза до $16,40 \pm 0,204$ мг/л, міді до $0,906 \pm 0,15$ мг/л та цинку до $3,83 \pm 0,67$ мг/л і підвищення вмісту оксипроліну до $28,5 \pm 0,31$ мкмоль/л в ексудаті черевної порожнини хворих свідчать про ймовірність формування

злук очеревини після операції, ($p < 0,05$).

4. Об'єктивними критеріями ранніх порушень функцій гепатоцитів у хворих на гострий загальний перитоніт та посилення ендогенної інтоксикації є підвищення активності аргінази до $0,532 \pm 0,013$ мкмоль/0,1мл, лактатдегідрогенази до $2,28 \pm 0,025$ мкмоль/л, сорбітолдегідрогенази до $0,625 \pm 0,01$ до 1 од/мл, лужної фосфатази до $2,08 \pm 0,015$ мккат/л, ($p < 0,05$), зниження активності холінестерази до $56,88 \pm 0,90$ мккат/л і орнітинкарбомоїлтрансферази до $0,456 \pm 0,011$ мкг азоту/мл, ($p < 0,05$), що вказує на значні порушення функцій клітинних мембран, енергетичного забезпечення, зниження білоксинтезуючої та детоксикаційної функції печінки. Порушення включення міді у синтез церулоплазмину є ранньою ознакою формування печінкової недостатності у хворих на гострий загальний перитоніт.

5. Застосування біоцеруліну та тіотріазоліну у лікуванні 44 (33,58 %) хворих II основної групи зумовлювало нормалізацію показників функціонального стану печінки, антиоксидантної системи захисту, гомеостазу мікроелементів вже на 5-7 добу після операції ($p < 0,05$). Призначення глутаргіну та тіотріазоліну у 44 (33,58 %) хворих I основної групи сприяло покращенню цих показників тільки на 10-14 добу після операції ($p < 0,05$).

6. Запропонований в експерименті спосіб інтраабдомінального введення біодеградуємого гелю з цефтріаксоном при гострому перитоніті сприяв виживанню 86,7 % та попередженню злукоутворення у 76,9 % пролікованих тварин.

7. Застосування антиоксидантів біоцеруліну і глутаргіну та гепатопротектора тіотріазоліну у комплексному лікуванні хворих на гострий загальний перитоніт дозволило прискорити відновлення функціонального стану гепатоцитів, стабілізувати порушення метаболічного гомеостазу, попередити прогресування ендогенної інтоксикації та знизити летальність з 9,3 % у контрольній групі до 4,5 % у досліджуваних хворих, що дозволяє розглядати дані препарати як необхідну складову інтенсивної терапії.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для ранньої діагностики порушення функціонального стану печінки у хворих на гострий загальний перитоніт слід визначати активність органоспецифічних ферментів – аргінази, холінестерази, орнітинкарбомойл-трансферази, лактатдегідрогенази, сорбітолдегідрогенази, лужної фосфатази, як маркерів, що вказують на стан клітинних мембран гепатоцитів, білоксинтезуючу, детоксикаційну, сечовиноутворюючу, енергозабезпечуючу та видільну функції.

2. Зниження активності церулоплазміну сироватки крові до $18,25 \pm 0,42$ ум. од. у хворих на гострий загальний перитоніт слід розцінювати як достовірну ранню ознаку розвитку печінкової недостатності.

3. При встановленні порушень функціонального стану печінки у хворих на гострий загальний перитоніт рекомендовано застосовувати тіотріазолін (по 4 мл 2,5 % розчину у 150 мл 0,9 % розчину натрію хлориду внутрішньовенно крапельно, з 6-ої доби – внутрішньом'язово по 2 мл 1 % розчину тричі на добу впродовж 8-10 діб) і біоцерулін (в дозі 1,5-2,0 мг/кг маси тіла у 200 мл 0,9 % розчину натрію хлориду, внутрішньовенно крапельно із швидкістю 30 крапель за хв, один раз на добу, впродовж 7-10 діб).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абдулжалилов М.К. Пути повышения эффективности назоинтестинального дренирования у больных с кишечной непроходимостью и перитонитом/ Абдулжалилов М.К. – Хирургия. – 2003. - №4. – С. 39 – 41.
2. Авцын А.П. Микроэлементозы человека. Этиология, классификация, органопатология /Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риж М.А., Строчкова Л.С. – М.: «Медицина», 1991. – 496 с.
3. Андрищенко В.П. Актуальні аспекти хірургічного лікування гострого поширеного перитоніту/Андрищенко В.П., Федоренко С.Т., Андрищенко Д.В. – Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2009. – Т.9. – В1(25). – С. 34 – 38.
4. Аликсеенко И.Ф. Железодефицитные состояния. – М.: 1996. – 192 С.
5. Анке М. Потребление, совокупное усвоение, баланс микроэлементов и риск его нарушения у взрослых людей на смешанной диете и вегетарианцев, употребляющих в пищу молоко и яйца./ Анке М., Мюллер Р., Шефер У. – Микроэлементы в медицине. – 2005. – Т.6. – Вып. 2. – С. 1 – 14.
6. Аскерханов Г.Р. Программированная релапаротомия при перитоните/ Аскерханов Г.Р., Гусейнов А.Г., Закеров У.З. – Хирургия. – 2000. - №8. – С. 20 – 23.
7. Афанасьев Ю.И. Роль микроэлементов в нарушении и коррекции металлолигандного гомеостаза/ Афанасьев Ю.И., Калетина Н.И., Харитонов Ю.Я. – Вестник Рос. АМН. – 1995. - №10. – С. 44 – 48.
8. Бабаджанов Б.Д. Новые подходы к лечению послеоперационных перитонитов/ Бабаджанов Б.Д., Тешаев О.Р., Бекетов Г.И. – Вестник хирургии им. Грекова И.И. – 2002. – Т. 161. - №4. – С. 25 – 29.
9. Бабенко Г.О. Визначення мікроелементів і металоферментів у клінічних

- лабораторіях/ Бабенко Г.О. К.: Здоров'я. – 1968. – 112 С.
- 10.Бабенко Г.О. Біосфера, антропогенез і здоров'я/ Бабенко Г.О. –К.: УАН Національного прогресу. – 1999. – 204 С.
 - 11.Барашков Г.К. Микроэлементы в теории и практике медицины/ Барашков Г.К., Зайцева Л.И. – Врач. – 2004. - №10. – С. 45 – 48.
 - 12.Башкірова Г. Біологічна роль деяких есенціальних макро- та мікроелементів (Огляд)/ Башкірова Г., Руденко А. – Ліки України. – 2004. - №10. - С. 59 – 65.
 - 13.Бебурашвили А.Г. Спаечная болезнь брюшной полости/ Бебурашвили А.Г., Воробйов А.А., Михин И.В. – Эндоскопическая хирургия. – 2003. - №1. – С. 51 – 63.
 - 14.Бжозовски Р. Клиническое значение нарушений в обмене цинка/ Бжозовски Р., Таталай М. – Новости фармации и медицины. – 1995. - №3. – С. 72 – 76.
 - 15.Белоус А.М. Физиологическая роль железа/ Белоус А.М., Конник К.Т. – К.: Наукова думка. – 1991. – 104 С.
 - 16.Бенедикт В.В. Гострий поширений перитоніт. Деякі аспекти прогнозування перебігу і лікування./ Бенедикт В.В. – Шпитальна хірургія. – 2004. - №4. – С. 84 – 88.
 - 17.Бердинських Н.К. Церулоплазмін: функції в організмі, фармакологічні властивості та використання в клінічній практиці/ Бердинських Н.К., Курищук. К.В., Лялюшко Н.М. – Київ.: Просвіта. – 2001. – 41 С.
 - 18.Білоокий В.В. Роль фактора некрозу пухлин-альфа, інтерлейкінів – 6, 4 у патогенезі ступенів тяжкості жовчного перитоніту/ Білоокий В.В., Роговий Ю.Є. – Шпитальна хірургія. – 2007. - №4. С. 36 – 40.
 - 19.Білоокий В.В. Регресійний аналіз лейкоцитарної формули крові залежно від ступеня тяжкості і перебігу жовчного перитоніту/ Білоокий В.В., Роговий Ю.Є. – Шпитальна хірургія. – 2008. - №4. – С. 25 – 29.
 - 20.Білоокий В.В. Порожнинна мікрофлора товстої кишки залежно від ступеня тяжкості перебігу жовчного перитоніту/ Білоокий В.В., Гресько М.М. – Харківська хірургічна школа. – 2010. - №3(4). – С. 48 – 50.

21. Біляєва О.О. Патогенетична корекція механізмів ендотоксикозу у хворих із перитонітом у ранній післяопераційний період /Біляєва О.О., Якубов Ш.І., Розумний П.О. – Ліки України. – 2001. - №1. – С.48 – 49.
22. Біляєва О.О. Результати лікування хворих на гострий розповсюджений перитоніт методом програмованої лапароскопії/ Біляєва О.О., Процюк Р.Р., Риб'янець О.В., Яловський О.І. – Хірургія України. – 2005. - №1(13). – С. 77 – 79.
23. Бойко В.В. Прогнозування спайкоутворення при операціях на органах черевної порожнини/ Бойко В.В., Вовк В.А., Беленький В.П. – Науковий вісник ужгородського університету. – 2003. – Вип. 20. – С. 97 – 99.
24. Бойко В.В. Можливості методів окисної детоксикації у лікуванні хворих на сепсис/ Бойко В.В., Козін Ю.І., Санічев В.В. – Шпитальна хірургія. – 2004. - №4. – С. 17 – 20.
25. Бойко В.В. Поширений гнійний перитоніт: монографія/ Бойко В.В., Криворучко І.А., Тесленко С.М. – Х.: 2008. – 280 с.
26. Бойко В.В. Попередження розвитку ускладнень при лікуванні поширених форм перитоніту/ Бойко В.В., Логачов В.К., Тимченко М.Є. – Харківська хірургічна школа. – 2011. - №1(46). – С. 99 – 102.
27. Бондарев В.И. Выбор хирургической тактики при остром разлитом перитоните/ Бондарев В.И., Бондарев Р.В. – Хірургія України. – 2005. - №1(13). – С. 96 – 99.
28. Бондарев Р.В. Особливості антибактеріальної терапії в комплексному лікуванні хворих на гострий розлитий перитоніт/ Бондарев Р.В. – Шпитальна хірургія. – 2008. - №1. С. 98 – 100.
29. Бондарев Р.В. Роль і місце відеолапароскопії при усуненні джерела гострого розлитого перитоніту/ Бондарев Р.В., Селіванов С.С., Бондарев В.І. – Шпитальна хірургія. – 2009. - №3. – С. 32 – 35.
30. Бондарев Р.В. Морфометрическое обоснование показаний к программированным санациям брюшной полости у больных острым

- перитонитом/ Бондарев Р.В., Бондарев В.И. – Харківська хірургічна школа. – 2010. - №3(41). – С. 50 – 52.
- 31.Бондарев В.И. Применение адаптированных бактериофагов для энтеральной детоксикации при лечении больных острым разлитым перитонитом/ Бондарев В.И., Хаджиев О.Ч., Селеванов С.С. – Харківська хірургічна школа. – 2011. - №2(47). – С. 85 – 88.
- 32.Брискин Б.С. Лечение тяжелых форм распространенного перитонита/ Брискин Б.С., Хачатрян Н.Н., Савченко З.И. – Хирургия. – 2003. - № 8. – С. 56 – 60.
- 33.Брискин Б.С. Иммунокорекция у больных старших возрастных групп с распространенными формами перитонита/ Брискин Б.С., Хачатрян Н.Н., Ханов В.О.,Бирюкова Е.И., Ибрагимов К.М. – Хирургия. – 2008. - № 10. – С. 19 – 26.
- 34.Бугланов А.А. Биохимическая и клиническая роль железа/ Бугланов А.А., Саяпина Е.В., Тураев А.Т. – Гематология и трансфузиология. – 1994. – Т. 39. - №6. – С. 44 – 45.
- 35.Будашеев В.П. Эффективное хирургическое лечение распространенного гнойного перитонита/ Будашеев В.П. – Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2007. - №5(37). – С. 26 – 29.
- 36.Будневский В.И. Релапаротомия как путь снижения послеоперационной летальности в условиях ЦРБ/ Будневский В.И., Демидов Г.И., Алленов М.А. – Ж. Практическая медицина. – 2005. – С. 115.
- 37.Вансович В.Є. Результати комплексного лікування спайкової хвороби черевної порожнини/ Вансович В.Є., Ничитайло М.Ю. – Клінічна хірургія. – 2004. - № 11-12. – С. 14 – 15.
- 38.Вансович В.Є. Застосування синтетичних матеріалів для профілактики спайкової хвороби/ Вансович В.Є., Котік Ю.М. – Клінічна хірургія. – 2009. - №9. – с. 27 – 30.
- 39.Василюк М.Д. Ендотоксикоз у хворих з перитонітом і прогнозування його

- перебігу/ Василюк М.Д., Кавин В.О. – Галицький лікарський вісник. – 2004. - №4. – С. 104 – 107.
- 40.Василевская Л.С. Значение цинка в обмене веществ/ Василевская Л.С., Орлова С.В., До Тхи Ким Льен – Микроэлементы в медицине. – 2004. Т. 5. - Вип. 4. – С. 25 – 26.
- 41.Вільцянюк О.А. Нові підходи профілактики внутрішньоочеревинних ускладнень на органах травного тракту/ Вільцянюк О.А., Маркевич В.Ф., Логачов В.К., Хуторянський М.О. – Харківська хірургічна школа. – 2009. - №2.2(34). – С. 99 – 101.
- 42.Вільцянюк О.А. Нові підходи до профілактики ендогенної інтоксикації та ентеральної недостатності при комплексному хірургічному лікуванні гострих захворювань органів черевної порожнини/ Вільцянюк О.А., Хуторянський М.О. – Харківська хірургічна школа. – 2009. №2.2(34). – С. 101 – 104.
- 43.Верхулецкий И.Е. Двадцатилетний опыт лечения перитонита, полиорганной недостаточности при перфоративной язве/ Верхулецкий И.Е., Папазов Ф.К., Медведенко А.Ф., Пилюгин Г.Г., Осипов А.Г. –Клінічна хірургія. – 2003. - №10. – С. 9 – 12.
- 44.Верхулецкий И.Е. Микробиологический мониторинг в выборе рациональной антибиотикотерапии у больных с гнойным перитонитом/ Верхулецкий И.Е., Медведенко А.Ф., Вороной А.Г. – Хірургія України. – 2003. - №4(8). – С. 168 – 170.
- 45.Вилкинсон Д. Принципы и методы диагностической энзимологии/ Вилкинсон Д. – М.: Медицина. – 1981. – 512 с.
- 46.Видиборець С.В. Трансферин: клінічне значення та лабораторна діагностика порушень/ Видиборець С.В.– Лабораторна діагностика. – 2000. - №2. – С. 30 – 34.
- 47.Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты/ Владимирюв Ю.А. – Вестник Российской АМН. – 1998. - №7. – С. 43 – 51.
- 48.Габриэлян Н.И. Скрининговый метод определения средних молекул в

- биологических жидкостях/ Габриэлян Н.И., Левицкий Э.Р., Дмитриев А.А. Методические рекомендации. – М., - 1985. – 18 С.
- 49.Гавриленко Г.А. Перекисное окисление липидов при острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости/ Гавриленко Г.А., Кубышкин В.А., Тарасенко В.С. – Хирургия. – 1999. - №9. – С. 16 – 21.
- 50.Гаврилов Б.В. Изменения диеновых конюгатов в плазме крови по ультрафиолетовому поглощению гептановых и изопропанольных экстрактов/ Гаврилов Б.В., Гаврилова А.Р., Хмара И.Д. – Лабораторное дело. – 1988. - №2. – С. 60 – 63.
- 51.Гаврилов В.Б. Оценка интоксикации организма по нарушению баланса между накоплением и связыванием токсинов плазмы крови/ Гаврилов В.Б., Бидула М.М., Фурманчук Д.А. – Клиническая лабораторная диагностика. – 1999. - №2. – С. 13 – 17.
- 52.Галюк В.М. Хірургічне лікування спайкової хвороби, ускладненої непрохідністю кишечника/ Галюк В.М., Василюк С.М. – Клінічна хірургія. – 2006. - № 11 – 12. – С. 11 – 12.
- 53.Герасим'юк І.Є. Особливості динаміки морфофункціональних змін у судинному руслі печінки та нирок при перебігу гострого розлитого перитоніту в експерименті/ Герасим'юк І.Є., Гантімуrow А.В., Чепесюк В.О. – Вісник морфології. – 2010. - №16(1). – С. 125 – 128.
- 54.Гельфанд Е.Б. Абдоминальный сепсис: интегральная оценка тяжести состояния больных и полиорганной дисфункции/ Гельфанд Е.Б., Гологорский В.А., Гельфанд Б.Р. – Анестезиология и реаниматология. – 2000. - №3. – С. 29 – 33.
- 55.Глабай В.П. Релапаротомия в абдоминальной хирургии/ Глабай В.П., Шаров А.И., Архаров А.В. – Практическая медицина. – 2005. – С. 117.
- 56.Гладких С.П. Метало-лигандный гомеостаз. Нарушения и способы фармакологической коррекции/ Гладких С.П., Сернов Л.Н. – М.: ППП Тип «Наука». – 2002. – 297 С.

57. Глухов А.А. К вопросу о моделировании острого экспериментального перитонита/ Глухов А.А., Банин И.Н. – Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2000. – Т.129. - №4. – С. 478 – 480.
58. Глухов А.А. Метод пристеночно-полостной санации кишечника в комплексном лечении острого распространенного перитонита/ Глухов А.А., Жданов А.И., Андреев А.А. – Вестник хирургии. – 2004. – Т.163. - №2. – С. 41 – 45.
59. Годлевський А.І. Оптимізація програми комплексного лікування хворих з розповсюдженим гнійним перитонітом/ Годлевський А.І., Кацал В.А., Саволюк С.І., Годлевська Н.А. – Матеріали XXI з'їзду хірургів України. – Запоріжжя. – 2005. – Т.2. – С. 453 – 453.
60. Голотюк В.В. Морфо-функціональний стан печінки та його корекція при обструктивній непрохідності ободової кишки в клініці та експерименті/ Голотюк В.В. – Шпитальна хірургія. – 2002. - №1. – С. 65 – 69.
61. Гомоляко І.В. Морфометричні характеристики гепатоцитів в оцінці морфофункціонального стану печінки/ Гомоляко І.В., Дєєв В.А., Донцова Л.С. – Клінічна хірургія. – 2002. - № 5 – 6. – С. 58 – 59.
62. Гонський Я.І. Біохімія людини/ Гонський Я.І., Максимчук Т.П. – Тернопіль. «Укрмедкнига». – 2004. – 735 С.
63. Гостищев В.К. Перитонит./ Гостищев В.К., Сажин В.П., Авдовенко А.Л. – М.: ГЭОТАР-МЕД. – 2002. – 240 С.
64. Гостищев В.К. Розповсюджений гнійний перитоніт: комплексний підхід до лікування/ Гостищев В.К. – Лікар. – 2005. - №3. – С. 32 – 33.
65. Гринев М.В. Септический шок/ Гринев М.В., Багненко С.Ф., Кулибаба Д.М. – Вестник хирургии. – 2004. – Т. 163. - №2. – С. 12 – 14.
66. Григорева А.С. Роль микроэлементов в коррекции нарушений иммунитета, антирадикальной и антиперекисной защиты организма. Опыт клинического применения нового микроэлементного препарата «Витам» у детей/ Григорева А.С., Радионов В.П., Конахович Н.Ф. – Микроэлементы в медицине. – 2004. –

Т.5. – Вип. 4. – С. 43 – 46.

67. Григорьев Е.Г. Патологические механизмы бактериального эндотоксикоза при распространенном перитоните/ Григорьев Е.Г., Лишманов Ю.Б., Галеев Ю.М. – Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2009. - №2. – С. 33 – 37.
68. Гринчук Ф.В. Патогенетичні, клінічні і тактичні особливості гострого перитоніту у хворих з супровідною патологією/ Гринчук Ф.В., Полянський І.Ю., Максим'юк В.В. – Шпитальна хірургія. – 2008. - №3. – С. 71 – 73.
69. Губський Ю.І. Біологічна хімія/ Губський Ю.І. – Тернопіль. «Укрмедкнига» - 2007. – 507 С.
70. Гузеев А.И. Интубация тонкой кишки в неотложной абдоминальной хирургии/ Гузеев А.И. – Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2002. – Т.161. - №2. – С. 92 – 95.
71. Гульмухамедов Б.А. Влияние бензонала и гипербарической оксигенации на интенсивность процессов перекисного окисления липидов и активности антиокислительной системы у больных с острым разлитым перитонитом/ Гульмухамедов Б.А., Хакимов З.З. – Лікарська справа. – 2002. - № 3 – 4. – С. 71 – 74.
72. Гусак В.К. Ранние признаки печеночной недостаточности у больных с разлитым перитонитом/ Гусак В.К., Миминошвили О.И., Ракша-Слюсарева Е.А., Ярощак С.В. – Клінічна хірургія 2002. - № 5 – 6. – С. 9 – 10.
73. Гусак И.В. Профилактика и лечение печеночной недостаточности у больных с абдоминальным сепсисом/ Гусак И.В., Иванова Ю.Р. – Труды крымского госуниверситета. – 2007. – Т.143. – Ч.5. – С. 89 – 92.
74. Гусак И.В. Регионарная вазотропная и гепатотропная терапия в комплексе лечения послеоперационного гнойного перитонита/ Гусак И.В., Иванова Ю.В., Авдосьев Ю.В., Москаленко А.В. – Клінічна хірургія. – 2008 - №6. – С. 30 – 32.
75. Гюльмамедов Ф.І. Підвищення ефективності післяопераційного

- спайкоутворення через застосування ендогенних пептидів/ Гюльмамедов Ф.І., Гюльмамедов В.А., Полунин Г.Е. – Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2009. – Т.9. – В.1(25). – С. 71 – 73.
- 76.Давтян Л.Л. Вплив плівкоутворювача на антимікробну активність метронідазолу в лікарських плівках/ Давтян Л.Л., Коритюк О.Я., Дзюбан Н.Ф., Бірюкова С.В. – Фармацевтичний журнал. – 2003. - №4. – С. 79 – 81.
- 77.Дзюбановський І.Я. Профілактика поглиблення ентеральної недостатності та ендогенної інтоксикації у хворих на гостру непрохідність тонкого кишечника/ Дзюбановський І.Я., Поляцко К.Г. (Матеріали науково-практичної конференції хірургів тернопілля. – Тернопіль: «Укрмедкнига». – 2002. – С. 38 – 40.
- 78.Дзюбановський І.Я. Роль синдрому ентеральної недостатності у розвитку абдомінального сепсису в хворих на гострий поширений перитоніт/ Дзюбановський І.Я., Мігенько Б.О. – Шпитальна хірургія. – 2005. - №4. – С. 71 – 73.
- 79.Дзюбановський І.Я. Динамічний лапароскопічний адгезіолізис в лікуванні спайкової хвороби очеревини/ Дзюбановський І.Я., Дикий О.Г. – Шпитальна хірургія. – 2006. - №3. – С. 33 – 38.
- 80.Дзюбановський І.Я. Поліорганна дисфункція у хворих на гострий поширений перитоніт/ Дзюбановський І.Я., Мігенько Б.О., Поляцко К.Г. – Харківська хірургічна школа. – 2007. - №4 (27). – С. 70 – 73.
- 81.Дзюбановський І.Я. Динаміка активності антиоксидантної системи у хворих на гострий поширений перитоніт/ Дзюбановський І.Я., Мігенько Б.О. – Клінічна та експериментальна патологія. – 2007. – Т. 6. - №3. – С. 38 – 40.
- 82.Дикий О.Г. Лікування та попередження спайкової хвороби із застосуванням методу лапароскопічного динамічного адгезіолізу/ Дикий О.Г. – Шпитальна хірургія. – 2003. - №2. – С. 93 – 96.
- 83.Дикий О.Г. Спайкова хвороба очеревини: проблема, етіологія, патогенез/ Дикий О.Г. – Шпитальна хірургія. – 2003. - № 4. – С. 83 – 85.

84. Дикий О.Г. Сучасні аспекти лікування спайкової хвороби очеревини/ Дикий О.Г. – Клінічна хірургія. – 2008. - № 4-5. – С. 14 – 16.
85. Дегоева Б.А. Сравнительный анализ показателей элементного статуса у больных с хроническими заболеваниями печени/ Дегоева Б.А., Бакулин И.Г., Новоженев В.Г. – Микроэлементы в медицине. – 2004. – Т.5. – Вип. 4. – С. 46 – 48.
86. Дейкало І.М. Вплив рекомбінантного інтерлейкіну-2 на показники цитокінів у хворих з різним ступенем тяжкості перебігу гострого абдомінального сепсису. – Шпитальна хірургія. – 2011. - №1. – С. 40 – 44.
87. Дранник Г.Н. Современные представления о строении и функции иммунной системы/ Дранник Г.Н. – Сучасні інфекції. – 2000. - №2. – С. 85 – 101.
88. Дроняк М.М. Абдомінальний сепсис/ Дроняк М.М. – Український журнал хірургії. – 2008. - №1. – С. 100 – 104.
89. Жаворонков А.А. Иммунные функции трансферрина/ Жаворонков А.А., Кудрин А.В. – Гематология и трансфузиология. – 1999. – Т. 44. - №2. – С. 40 – 43.
90. Жебровский В.В. Релапаротомия при ранней спаечной непроходимости кишечника после операций на органах брюшной полости/ Жебровский В.В., Чемоданов Е.Б., Аль-Ола Мухамед И.А. – Клінічна хірургія. – 2003. - № 4 – 5. – С. 20 – 21.
91. Жебровський В.В. Особливості патогенезу та профілактики розвитку інтестинальної форми абдомінального сепсису та інших післяопераційних ускладнень у хворих з хірургічною патологією живота/ Жебровський В.В., Ільченко Ф.М., Гривенко С.Г., Камінський І.В. – Шпитальна хірургія. – 2006. - №1. – С. 28 – 31.
92. Журавская Э.Я. Микроэлементы и некоторые параметры здоровья человека/ Журавская Э.Я., Куценогий К.П., Чанкина О.В. – Бюллетень СО РАМН. – 2006. - №4(122). – С. 116 – 120.
93. Запорожченко Б.С. Ранняя спаечная непроходимость кишечника: вопросы

- патогенеза, профілактики, лікування/ Запорожченко Б.С., Бородаєв І.Е., Вилюра І.В., Корытня А.Ю., Шевченко В.Г. - Клінічна хірургія. – 2008. - № 11-12. – С. 41 – 42.
94. Заєвська Е.В. Сучасні концепції лікування спаяної хвороби черевної порожнини/ Заєвська Е.В. – Харківська хірургічна школа. – 2009. - №2.2(34). – С. 152 – 154.
95. Ермолов А.Е. Синдром кишечної недостаточності в неотложній абдомінальній хірургії/ Ермолов А.Е., Попова Т.С., Пахомова Г.В. – М.: Медицина. – 2005. – 422 с.
96. Ерухін І.А. Абдомінальна хірургічна інфекція: сучасний стан і найближче майбутнє в розв'язанні актуальної клінічної проблеми/ Ерухін І.А., Багненко С.Ф., Григор'єв Е.Г. і др. – Інфекція в хірургії. - 2007:5:1. – 6 - 12 с.
97. Іванова Ю.В. Оптимізація результатів хірургічного лікування обмежених форм післяопераційного перитоніту/ Іванова Ю.В. – Архів клінічної і експериментальної медицини. – 2007. – Т.16. - №1. – С. 41 – 43.
98. Іванова Ю.В. Комплексне лікування інтраабдомінальних форм гнійно-септичних ускладнень/ Іванова Ю.В., Гусак І.В. – Клінічна хірургія. – 2007. - № 5-6. – С. 70 – 71.
99. Іващук Л.Ю. Вплив монотерапії а-бактерином на мікробіоценози і морфологію кишечника та перитонеального ексудату при експериментальному абдомінальному сепсисі/ Іващук Л.Ю. – Шпитальна хірургія. – 2005. - №4. – С. 84 – 86.
100. Кавин В.О. Ендогенна інтоксикація при гострому перитоніті та його лікування/ Кавин В.О., Попович Ю.Л., Ковальчук Н.Е. – Шпитальна хірургія. – 2009. - №1. – С. 49 – 51.
101. Казакова Л.М. Імунітет при дефіциті заліза/ Казакова Л.М., Макрушин І.М. – Педіатрія. – 1992. - №10-12. – С. 71 – 73.

102. Казюкова Т.В. Новые возможности ферротерапии железодефицитной анемии/ Казюкова Т.В., Самсичина Г.А., Калашникова Г.В. – Клиническая фармакология и терапия. – 2000. - №2. – С. 88 – 91.
103. Кальф-Калиф Я.Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическом значении/ Кальф-Калиф Я.Я. – Врачебное дело. – 1941. - №1. – С. 31 – 36.
104. Калетина Н.И. N-Гликозиламины и микроэлементы/ Калетина Н.И. – Ереван. изд. АН. Арм. ССР. – 1988. – 160 с.
105. Касымов Я.К. Сывороточное железо и иммунодефицит/ Касымов Я.К. – Медицинский журнал Узбекистана. – 1982. - №3. – С. 28 – 30.
106. Кацал В.А. Оптимізація програми комплексного періопераційного лікування хворих на розповсюджений гнійний перитоніт/ Кацал В.А. – Ліки України. – 2007. - №3. – С. 70 – 74.
107. Кирковский В.В. Коррекция интраинтестинального статуса у больных с распространенным перитонитом/ Кирковский В.В., Третьяк С.И., Мерзляков А.Е. – Хирургия. – 2000. - №9. – С. 11 – 15.
108. Клименко Ю. А. Гнійно-септичні ускладнення та їх прогнозування при гострому апендициті / Ю. А. Клименко, В. О. Кавин // Галицький лікарський вісник. – 2002. – Т. 9, № 3. – С. 147–148.
109. Клименко Ю. А. Діагностичне і прогностичне значення функціонального стану печінки при перитоніті / Ю. А. Клименко // Архів клінічної медицини. – 2007. – № 2 (12). – С. 32–35.
110. Клименко Ю. А. Дестабілізація клітинних мембран як фактор розвитку ендогенної інтоксикації при перитоніті / Ю. А. Клименко // Галицький лікарський вісник. – 2007. – Т. 14, № 2. – С. 36–39.
111. Клименко Ю. А. Патогенетична значення порушення функції метал-металобілкових систем в розвитку ендогенної інтоксикації в хворих при перитоніті / Ю. А. Клименко // Шпитальна хірургія. – 2007. – № 3. – С. 30–33.

112. Клименко Ю. А. Патогенетична та клінічне значення порушення мікроелементного гомеостазу у хворих на перитоніт / Ю. А. Клименко // Галицький лікарський вісник. – 2007. – Т. 14, № 4. – С. 53–55.
113. Клименко Ю. А. Роль метал-металоферментних систем в патогенезі формування злукового процесу при перитоніті / Ю. А. Клименко // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2009. – Т. 9, вип. 1 (25). – С. 87–90.
114. Клименко Ю. А. Характеристика змін і корекції порушення мікроелементного гомеостазу та профілактика ускладнень при експериментальному перитоніті / Ю. А. Клименко // Галицький лікарський вісник. – 2010. – № 1. – С. 31–35.
115. Клименко Ю. А. Характеристика морфологічних змін печінки залежно від стадій розвитку перитоніту / Ю. А. Клименко, І. М. Шевчук, А. О. Клименко // Галицький лікарський вісник. – 2010. – № 2. – С. 37–39.
116. Клименко Ю. А. Ранні маркери печінкової дисфункції та її корекція у хворих з гострим поширеним перитонітом / Ю. А. Клименко, І. М. Шевчук, А. О. Клименко, О. О. Побуцький, М. М. Дроняк. – Шпитальна хірургія. – 2010. – № 2. – С. 28–33.
117. Пат. 17562 Україна, МПК А 61 К 9/40. Спосіб виготовлення полімерної біодеградуєної матриці / Клименко А. О., Клименко Ю. А., Шевчук І. М.; заявник і патентовласник Івано-Франківський національний медичний університет. - № 20041108989; заявл. 03.11.2004; опубл. 16.10.2006, Бюл. №10.
118. Пат. 36499 Україна, МПК G 09 В 23/00. Спосіб моделювання гострого перитоніту / Клименко Ю. А., Шевчук І. М., Клименко А. О. заявник і патентовласник Івано-Франківський національний медичний університет. - № u 2008 07365; заявл. 28.05.2008; опубл. 27.10.2008, Бюл. № 20.
119. Пат. 52040 Україна МПК А61В 1/00, А 61 В 19/00, А 61 В 17/00. Спосіб хірургічного лікування експериментального гострого поширеного

- перитоніту та профілактики злукоутворення / Клименко Ю. А., Шевчук І. М., Клименко А.О. заявник і патентовласник Івано-Франківський національний медичний університет. - № у 2010 01829; заявл. 19.02.2010; опубл. 10.08.2010, Бюл. №15.
120. Пат. 51751 Україна МПК А 61 В 1/00, А61 В 19/00, А 61 В 17/00. Спосіб визначення розвитку поліорганної дисфункції у хворих на гострий поширений перитоніт / Клименко Ю. А., Шевчук І. М., Клименко А. О. заявник і патентовласник Івано-Франківський національний медичний університет. - № у 2010 02303; заявл. 01.03.2010; опубл. 26.07.2010, Бюл. № 14.
121. Клименко Ю. А. Комплексне хірургічне лікування гострого деструктивного апендициту, ускладненого перитонітом / Ю. А. Клименко // 71 студентська наукова конференція, 10-11 квітня 2002 р.: матеріали конф. – Івано-Франківськ, 2002. – С. 46.
122. Клименко Ю. А. Нові підходи до лікування гострого експериментального перитоніту / Ю. А. Клименко // Актуальні проблеми сучасної медицини: 58 наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених Національного медичного університету імені О.О.Богомольця з міжнародною участю, 28-31 жовтня 2003 р. : матеріали конф. – Київ, 2003. – С. 163.
123. Клименко Ю. А. Баланс мікроелементів в організмі тварин при гострому експериментальному перитоніті в процесі лікування / Ю. А. Клименко // 74 міжвузівська студентська наукова конференція з міжнародною участю, 12-14 квітня 2005 р.: матеріали конф. – Івано-Франківськ, 2005. – С. 61.
124. Клименко Ю. А. Ферменти сироватки крові як індикатори функціонального стану печінки у хворих з перитонітом / Ю. А. Клименко // 75 міжвузівська наукова конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю, 19-21 квітня 2006 р.: матеріали конф. – Івано-Франківськ, 2006. – С. 38–40.
125. Клименко Ю. А. Стан перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи захисту у хворих з перитонітом / Ю. А. Клименко // ІХ Український

- біохімічний з'їзд, 24-27 жовтня 2006 р.: матеріали з'їзду. – Харків, 2006. – С. 65.
126. Клименко Ю. А. Вплив розвитку ендотоксикозу в організмі тварин при гострому експериментальному перитоніті на вміст мікроелементів в печінці в процесі лікування / Ю. А. Клименко // Працюємо, творимо, презентуємо : 76 міжвузівська наукова конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю, 26-27 квітня 2007 р.: матеріали конф. – Івано-Франківськ, 2007. – С. 25.
127. Клименко Ю. А. Застосування нових лікарських форм на основі використання полімерних матеріалів як наповнювачів з модифікованим вивільненням лікарських речовин в лікуванні експериментального перитоніту / Ю. А. Клименко // Ліки-людині. Сучасні проблеми створення, дослідження та апробації лікарських засобів: XXVI науково-практична конференція з міжнародною участю, 12 березня 2009 р.: матеріали конф. – Харків, 2009. – С. 44–45.
128. Клименко Ю. А. Новий підхід до визначення розвитку поліорганної недостатності у хворих з гострим поширеним перитонітом / Ю. А. Клименко // Працюємо, творимо, презентуємо: 79 міжвузівська наукова конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю, 25-27 квітня 2010 р. – Івано-Франківськ, 2010. – С. 190–191.
129. Клименко Ю. А. Значення корекції метаболічних змін печінки у комплексному хірургічному лікуванні хворих на гострий загальний перитоніт / Ю. А. Клименко // IX Український біохімічний з'їзд, 13-17 вересня 2010 р.: матеріали з'їзду. – Одеса, 2010. – С. 102.
130. Конькова М.В. Оценка эффективности лечения перитонита/ Конькова М.В., Смирнов Л.М., Юдин А.А. – Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2009. – Т.9. – В.1(25). – С. 100 – 103.
131. Ковальчук Л.Я. Сучасні питання хірургії перфоративних виразок шлунка/ Ковальчук Л.Я., Кіт О.М. – Шпитальна хірургія. – 2005. - №3. – С. 18 – 20.

132. Ковальчук Л.Я. Ішемічно-реперфузійне пошкодження печінки та його корекція берлітіоном/ Ковальчук Л.Я., Максимлюк В.І., Смачило І.І., Добродній В.Б., Смачило І.В., Дзюбановський О.І. – Шпитальна хірургія. – 2010. - №1. – С. 5 – 9.
133. Комарницький Є.С. Застосування програмованої релапаротомії в лікуванні розповсюдженого гнійного перитоніту/ Комарницький Є.С., Романів Б.В., Куцик І.Я., Романів І.Б. – Шпитальна хірургія. – 2004. - №4. – С. 222 – 224.
134. Коробейникова Э.Н. Модификация определения продуктов перекисного окисления липидов в реакции с тиобарбитуровой кислотой/ Коробейникова Э.Н. – Лабораторное дело. – 1989. - №7. – С. 8 – 10.
135. Коробко Л.Р. Стан перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи захисту при панкреатитах/ Коробко Л.Р. – Шпитальна хірургія. – 2006. - №2. – С. 58 – 60.
136. Косинец В.А. Синдром энтеральной недостаточности: патогенез и современные принципы диагностики и лечения/ Косинец В.А. – Новости хирургии. – Витебск. – 2008. – Т.16. - №2. – С. 130 – 138.
137. Костерной А.В. Проблемы лечения перитонита/ Костерной А.В., Хаджиев О.Ч., Шестопапов Д.В., Бугаенко О.А. – Клінічна хірургія. – 2008. - №6. – С. 27 – 29.
138. Криворучко И.А. Роль кишечника в патогенезе синдрома полиорганной дисфункции при распространенном перитоните/ Криворучко И.А., Бойко В.В., Иванова Ю.В. – Клінічна хірургія. – 2000. - №6. – С. 45 – 47.
139. Крючина Є.А. Стан перекисного окислення ліпідів, антиоксидантної системи та вмісту мікроелементів при гострому панкреатиті/ Крючина Є.А. – Лікувальна справа. – 2000. - №2. (1051). – С. 34 – 37.
140. Кудрин А.В. Микроэлементозы человека/ Кудрин А.В. – Международный медицинский журнал. – 1998. - №11-12. – С. 1000 – 1006.
141. Кудрин А.В. Иммунофармакология микроэлементов/ Кудрин А.В., Скальный А.В., Жаворонков А.А. – М.: из-во КМК, 2000. – 537 с.

142. Кузнецова Р.А. Железо и вирулентность микроорганизмов/ Кузнецова Р.А., Дацюк Н.М., Матвейко И.Г. – Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1983. - №1. – С. 52 – 54.
143. Кутовий О.Б. Ентерально-органна транслокація бактерій і генералізація інфекційного процесу в експерименті/ Кутовий О.Б., Мішалов В.Д., Кутовий М.О., Шарун О.В. – Медичні перспективи. – 2003. – Том 8. - №4. – С. 19 – 22.
144. Куцик Ю.Б. Сучасні аспекти патогенезу, діагностики, хірургічного лікування перитоніту/ Куцик Ю.Б., Федоренко В.П., Шаваров Ю.І. – Український журнал хірургії. – 2009. - №4. – С. 92 – 97.
145. Лаберко Л.А. Коррекция проявлений синдрома энтеральной недостаточности при распространенном перитоните/ Лаберко Л.А., Кузнецов Н.А., Аронов Л.С. – Хирургия. – 2004. - №9. – С. 25 – 28.
146. Лаберко Л.А. Индивидуальный прогноз тяжести течения послеоперационного периода и исхода распространенного перитонита/ Лаберко Л.А., Кузнецов Н.А., Родоман Г.В. – Хирургия. – 2005. - №2. – С. 29 – 34.
147. Лупальцев В.И. Профилактика и лечение послеоперационных гнойно-септических осложнений у больных с перфоративной гастродуоденальной язвой/ Лупальцев В.И., Дехтярук И.А., Андросов Д.С. – Клиническая хирургия 2005. - № 1. – С. 5 – 7.
148. Лупальцев В.И. Современная противовоспалительная терапия в комплексном лечении острого гнойного перитонита/ Лупальцев В.И., Дехтярук И.А. – Харківська хірургічна школа. – 2005. - №11. – С. 54 – 56.
149. Люлько И.В. Лапаростомия и санационные релапаротомии в лечении разлитого перитонита/ Люлько И.В., Кутовой А.Б. – Харківська хірургічна школа. – 2005. - №1. С. 58 – 62.
150. Ляхова А.В. Пути профилактики послеоперационного спайкообразования брюшной полости/ Ляхова А.В. – Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2010. – Т.3. - №1. – С. 72 – 81.

151. Магомедов М.А. Местная клеточная регуляция в образовании послеоперационных спаек при перитоните/ Магомедов М.А. – Хирургия. – 2004. - №6. – С. 9 – 12.
152. Магомедов М.А. Антиоксидантная терапия в лечении послеоперационного пареза кишечника/ Магомедов М.А. – Хирургия. – 2004. - №1. – С. 43 – 46.
153. Малков И.С. Лапароскопические санации брюшной полости в комплексном лечении перитонита/ Малков И.С., Шаймарданов Р.Ш., Зайнутдинов А.М. – Хирургия. – 2002. - №6. – С. 30 – 33.
154. Мамедов А.М. Значение декомпрессии и лаважа кишечника в лечении его непроходимости и перитонита/ Мамедов А.М., Гамзаев С.М., Шихамиедов Н.А. – Клінічна хірургія. – 2007. - №8. – С. 12 – 14.
155. Малюков В.Е. Патогенетические механизмы развития перитонита при острой тонкокишечной непроходимости/ Малюков В.Е., Сапин М.Р. – Хирургия. – 2005. - №7. – С. 40 – 45.
156. Мартиненко О.П. Лікування поширеного гнійного перитоніту/ Мартиненко О.П., Акперов І.А., Дубінін І.М. – Вісник вінницького медичного університету. – 2002. - №11. – С. 468 – 470.
157. Матвійчук Б.О. Прогностична цінність показників функціонального стану нирок при гострому гнійному перитоніті апендикулярного генезу/ Матвійчук Б.О., Стасишин А.Р. – Acta Medica Leopoliensia. – 2008. – vol.14. - №3. – С. 86 – 88.
158. Матвійчук Б.О. Невідкладна відеолапароскопія при травмі живота/ Матвійчук Б.О., Квіт Р.Д. – Шпитальна хірургія. – 2008. - №3. – С. 35 – 39.
159. Матвійчук О.Б. Прогностичне значення мангеймського індексу перитоніту в сучасній невідкладній абдомінальній хірургії/ Матвійчук О.Б., Бешлей Д.М., Клецко Л.Я. – Український журнал хірургії. – 2010. - №1. – С. 110 – 113.
160. Мільков Б.О. Визначення ступенів тяжкості перебігу перитоніту та загального стану хворих на перитоніт/ Мільков Б.О., Польовий В.П., Білоокій В.В. – Шпитальна хірургія. – 2004. – №4. – С. 190 – 192.

161. Міміношвілі О.І. Печінкова макрогемодинаміка у хворих на розлитий гнійний перитоніт/ Міміношвілі О.І., Ярошак С.В., Український В.В. – Науковий вісник ужгородського університету серія «медицина». – 2003. – Вип. 20. – С. 177 – 178.
162. Миминошвили О.И. Лечение и профилактика ранней спаечной непроходимости кишечника и спаечной болезни/ Миминошвили О.И., Антонюк О.С. – Клінічна хірургія. – 2006. - №3. – С. 23 – 25.
163. Міміношвілі О.І. Оперативна тактика при лапароскопічній апендектомії у хворих на перитоніт. – Шпитальна хірургія. – 2006. - №4. – С. 41 – 44.
164. Милица Н.Н. Диагностика и оперативное лечение больных с острой спаечной непроходимостью/ Милица Н.Н., Торопов Ю.Д., Давидов В.И. – Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2007. – Т. 16. - №1. – С. 78 – 81.
165. Минаев С.В. Влияние системной энзимотерапии на течение моделированного спаечного процесса в брюшной полости крыс/ Минаев С.В. – Детская хирургия. – 2003. - №2. – С. 28 – 31.
166. Минаев С.В. Полиферментная терапия в профилактике спаечного процесса брюшной полости у детей/ Минаев С.В., Немилова Т.К., Кнорринг Г.Ю. – Вестник хирургии. – 2006. - №1. – С. 49 – 55.
167. Міщук В.В. Вплив Інтраопераційної санації черевної порожнини на рівень маркерів запалення у хворих на перитоніт/ Міщук В.В. – Шпитальна хірургія. – 2010. - №1. – С. 60 – 63.
168. Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты/ Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К. – М.: Слово, 2006. – 556 с.
169. Месоєдова В.А. Обґрунтування хірургічної тактики при гострому розповсюдженому перитоніті/ Месоєдова В.А. – Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2009. – Т.9. – В.1(25). – С. 137 – 138.
170. Назаренко Г.И. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований/ Назаренко Г.И., Кишкун А.А. – М.: Медицина, 2000. – 542 с.

171. Ничитайло М.Ю. Діагностична та лікувальна лапароскопія при гострому панкреатиті, ускладненому перитонітом/ Ничитайло М.Ю., Кондратюк О.П., Волошенкова Н.Д. – Клінічна хірургія. – 2004. - №4-5. – С. 53 – 54.
172. Ничитайло М.Ю. Новий комп'ютеризований спосіб визначення показань до адекватного призначення антибіотиків та імуномодуляторів/ Ничитайло М.Ю., Медвецький Є.Б., Стасенко А.А. – Клінічна хірургія. – 2007. - №5-6. – С. 75 – 76.
173. Нейко Є.М. Гістофізіологія печінки/ Нейко Є.М., Дельцова О.І, Захараш А.Д., Геращенко С.Б. – Івано-Франківськ: ІФДМА. – 2004. – 160 с.
174. Ноздрюхина Л.Р. Микроэлементы и атеросклероз/ Ноздрюхина Л.Р., Нейко Е.М., Ванджура И.П. – Москва «Наука», - 1985. – 221 с.
175. Носкова Г.Н. Основные этапы развития учения о микроэлементах и микроэлементах в России/ Носкова Г.Н., Чернов В.И., Мера А.М. – Экологические системы и приборы. – 2010. - №1. – С. 2 – 8.
176. Оберлис Д. Новый подход к проблеме дефицита микроэлементов/ Оберлис Д. – Микроэлементы в медицине. – 2002. – Т.3. – Вип. 1. – С. 2 – 7.
177. Оберлис Д. Биологическая роль макро- и микроэлементов у человека и животных/ Оберлис Д., Харланд Б., Скальный А. – СПб: Наука. – 2008. – 180 с.
178. Орібко І.Б. Біологічна роль міді в окисно-відновних процесах в організмі людини/ Орібко І.Б. – Новини стоматології. – 2000. – Т. 23. - № 2. – С. 61 – 62.
179. Павловський М.П. Роль і місце мініінвазивних технологій у лікуванні перитоніту та його септичних ускладнень/ Павловський М.П. – Клінічна хірургія. – 2003. - №4-5. – С. 29 – 30.
180. Павловський М.П. Прогноз виникнення гнійно-септичних ускладнень при поліорганній недостатності у післяопераційному періоді/ Павловський М.П., Шахова Т.І., Коломійцев В.І. – Acta medica Leopoldensia. Львів, 2005. – Т. XI. - №41. – С. 130 – 133.
181. Павляк А.Я. Проблеми ендотоксикозу при гнійному перитоніті і шляхи його

- корекції/ Павляк А.Я. – Галицький лікарський вісник. – 2010. - №3. – С. 172 – 175.
182. Перцов В.И. Программированная этапная санация брюшной полости в хирургии перитонита в сочетании с полиорганной недостаточностью/ Перцов В.И., Рылов А.И., Кравец Н.С. – Клінічна хірургія. – 2004. - №11-12. – С. 82 - 83.
183. Пикуза О.И. Современные взгляды на биологическую роль цинка в сохранении ресурсов здоровья человека/ Пикуза О.И., Такирова А.М. – Российский педиатрический журнал. – 2002. - №4. – С. 39 – 41.
184. Подильчак М.Д. Клиническая энзимология/ Подильчак М.Д. – Киев. – Здоров'я. – 1967. – С. 71 – 72.
185. Полянський І.Ю. Принципи антибактеріальної та детоксикаційної терапії при запально-деструктивних процесах в черевній порожнині/ Полянський І.Ю., Гринчук Ф.В., Андрієць В.В., Максим'юк В.В., Бродовський С.В. – Галицький лікарський вісник. – 2002. – Т.9. - №3. – С. 226 – 228.
186. Полянський І.Ю. Нові технології в лікуванні гострого перитоніту/ Полянський І.Ю. – Матеріали XXI з'їзду хірургів України. – Запоріжжя: Запоріжжя. – 2005. – С. 512 – 514.
187. Полянський І.Ю. Деякі аспекти патогенезу кишкової недостатності при перитоніті/ Полянський І.Ю., Войтів Я.Ю. – Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2007. – Т.6. - №4. – С. 14 – 15.
188. Полянський І.Ю. Лікувальна тактика у хворих на гострий перитоніт/ Полянський І.Ю. – Шпитальна хірургія. – 2008. - №2. – С. 12 – 14.
189. Полянський І.Ю. Нові підходи до лікування гострого перитоніту/ Полянський І.Ю., Андрієць В.В., Максим'юк В.В., Гресько М.М. – Харківська хірургічна школа. – 2010. - №3(41). – С. 61 – 64.
190. Покидько М.І. Зміна активності тканинного активатора плазміногену парієтальної очеревини у щурів при впливі на судинний тонус/ Покидько М.І. – Збірник наукових праць КМАПО ім. П.Л. Шупика. – Київ, 2000. – Вип.5. –

кн 2. – С. 872 – 875.

191. Покидько М.І. Клінічні та експериментальні основи прогнозування спайкової хвороби очеревини/ Покидько М.І., Феджага І.П. – Шпитальна хірургія. – 2001.- №3. – С. 84 – 86.
192. Процюк Р.Р. Залежність ступеня бактеріального забруднення перитонеального ексудату від локалізації джерела гострого поширеного перитоніту та стадії захворювання/ Процюк Р.Р. – Клінічна хірургія. – 2006. - №11-12. – С. 35 – 36.
193. Радзиховский А.П. Очерки хирургии перитонита/ Радзиховский А.П., Бобров О.Е., Найштетик В.Я. – Киев, 2005. – 139 с.
194. Рамн В.И. Хирургическая «эпидемиология» образования спаек брюшной полости/ Рамн В.И., Федоров В.Д., Рамн В.А. – Хирургия. – 2004. - №6. – С. 50 – 53.
195. Рамн В.И. Лечение тяжелых послеоперационных гнойно-воспалительных и септических осложнений с использованием антиоксидантных препаратов/ Рамн В.И., Чиссов О.А., Якубовская Р.И. Хирургия. – 2008. - №11. – С. 14 – 15.
196. Рилов А.І. Особливості клініко-діагностичного перебігу абдомінального сепсису/ Рилов А.І., Кравець М.С. – Шпитальна хірургія. – 2005. - №4. – С. 98 – 100.
197. Рустемова К.Р. Эндотоксикоз при разлитом перитоните: определение и его клиническая значимость при лечении больных/ Рустемова К.Р. – Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2007. – Т.7. - №3. – С. 61 – 63.
198. Савицкая К.И. Современные представления о роли и составе кишечной микрофлоры у здоровых и взрослых людей/ Савицкая К.И., Воробев А.А., Швецева Е.Ф. – Вестник РАМН. – 2002. - №2. – С. 50 – 52.
199. Савельев В.С. Перитонит/ Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Филимонов М.И. – М.: Литература, 2006. – 205 с.

200. Саенко В.Ф. Принципы антибактериальной терапии абдоминальной инфекции/ Саенко В.Ф. – Матеріали ХХ з'їзду хірургів України. – Тернопіль. – 2002. – С. 307 – 308.
201. Саенко В.Ф. Принципы комплексного лечения разлитого перитонита/ Саенко В.Ф., Белянский Л.С. – Клінічна хірургія. – 2003. - №4-5. – С. 33 – 34.
202. Сажин В.П. Современная тенденция хирургического лечения перитонита/ Сажин В.П. – Хирургия. – 2007. - №11. – С. 36 – 39.
203. Светухин А.М. Хирургическая инфекция и системы объективной оценки тяжести состояния больных/ Светухин А.М., Звягин А.А., Слепнев С.Ю. – Анналы хирургической гепатологии. – 2002. – Т 7. - №2. – С. 96 – 104.
204. Сидорчук Р.І. Бактеріальна транслокація при гострому перитоніті/ Сидорчук Р.І., Фундюр В.Д., Кулачек В.Ф. – Шпитальна хірургія. – 2001. - №1. – с. 105 – 108.
205. Симодейко А.А. Динаміка показників ендогенної інтоксикації у хворих на перитоніт при використанні регіонарної ендолімфатичної комбінованої терапії/ Симодейко А.А., Скрипинець Ю.П., Філіп С.С. – Науковий вісник Ужгородського університету серія «медицина». – 2003. – Вип. 20. – С. 179 – 182.
206. Сипливый В.А. Оценка тяжести состояния хирургического больного/ Сипливый В.А., Дронов А.И., Конь Е.В. – Київ «Науковий світ», 2004. – 101 с.
207. Сипливый В.А. Использование лейкоцитарных индексов для прогнозирования исхода перитонита/ Сипливый В.А., Конь Е.В., Евтушенко Д.В. – Клінічна хірургія. – 2009. №9. – С. 21 – 26.
208. Сипливый В.А. Индивидуализация программы лапаросанаций при хирургическом лечении распространенного перитонита/ Сипливый В.А., Шаповалов Е.Н., Хабусев Е.К. – Український журнал хірургії. – 2009. - №2. – С. 129 – 132.
209. Селіванов С.С. Прогноз тяжкості перебігу і наслідку гострого розлитого

- перитоніту/ Селіванов С.С. – Шпитальна хірургія. – 2010. - №4. – С. 18 – 20.
210. Сергеев П.В. Цинксодержащие препараты как модуляторы иммунной системы/ Сергеев П.В. – Международный медицинский журнал. – 2000. - №4. – С. 99 – 102.
211. Скальный А.В. Радиация, микроэлементы, антиоксиданты и иммунитет/ Скальный А.В., Кудрин А.В. – М.: Лир Макет. – 2000. – 457 с.
212. Скальный А.В. Микроэлементозы человека (диагностика и лечение)/ Скальный А.В. – М. – 2001. – 80 с.
213. Скальный А.В. Биоэлементы в медицине/ Скальный А.В. – М.: Мир. – 2003. – 180 с.
214. Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека/ Скальный А.В. – М.: изд-во. «Оникс 21 век»: Мир. – 2004. – 216 с.
215. Соломенчук Т.М. Микроелементи як етіологічні стимули професійних та екологічних захворювань/ Соломенчук Т.М., Антощук Н., Андрусина І. – Галицький лікарський вісник. – 2009. – Т.16. - №4. – С. 10 – 11.
216. Суфриянов И.Ф. Лапароскопическое лечение послеоперационных перитонеальных спаек (с комментарием редколлегии)/ Суфриянов И.Ф., Хасанов А.Г., Батретдинов А.Ф. – Хирургия. – 2008. - №8. – С. 49 – 51.
217. Суворова А.И. Биоразлагаемые полимерные материалы на основе крахмала/ Суворова А.И., Тюкова И.С., Труфанова Е.И. – Успехи химии. – 2000. – Т. 69. - №5. – С. 494 – 503.
218. Тарасенко Л.М. Функціональна біохімія/ Тарасенко Л.М., Непорада К.С., Григоренко В.К. – Полтава. – 2000. – 215 с.
219. Тарелкина М.Н. Интоксикация при шокогенной механической травме и ее осложнениях: Автореф. дис. докт. мед. наук. – 1991. – 23 с.
220. Темник Л. Латентний дефіцит заліза і залізодефіцитна анемія/ Темник Л., Коваль Ю. – Львів. – 1998. – 136 с.
221. Теплий В.В. Роль кишечника у розвитку поліорганної недостатності при

- гострій хірургічній патології/ Теплий В.В. – Український медичний часопис. – 2004. - №5 (43). – С. 84 – 91.
222. Фавье А. Важность синергического эффекта во взаимодействии микроэлементов/ Ліки України. – 1999. - № 7-8. – С. 40 – 41.
223. Федоров В.Д. Современные представления о классификации перитонита и системах оценки тяжести состояния больных/ Федоров В.Д., Гостищев В.К., Ермаков А.С., Богницкая Т.Н. – Хирургия. – 2000. - №4. – С. 58 – 62.
224. Харьков А.Л. Эндогенная интоксикация в хирургии: современные аспекты в биологии и медицине. Часть 2/ Харьков А.Л. – Клінічна хірургія. – 1997. - № 11-12. – С. 90 - 93.
225. Харьков А.Л. Эндогенная интоксикация в хирургии: современные аспекты в биологии и медицине. Часть 3. Лечение/ Харьков А.Л. – Клінічна хірургія. – 1998. - № 1. – С. 46 - 49.
226. Хасанов А.Т. Способ хирургического лечения и профилактика послеоперационных перитонеальных спаек/ Хасанов А.Т., Суфияров П.В., Нигмайзянов С.С. – Хирургия. – 2008. - №3. – С. 43 – 45.
227. Хижняк А.А. Состояние липидного обмена в раннем послеоперационном периоде при перитоните/ Хижняк А.А., Гай Е. Ю. – Експериментальна клінічна медицина. – 2007. - №4. – С. 117 – 123.
228. Храмов В.А. Модификация метода определения орнитина по Снипачо и ее использование для количественного определения сывороточной аргиназы/ Храмов В.А., Листопад Г.Г. – Лабораторное дело. – 1973. - №10. – С. 591 – 592.
229. Хрупкин В.И. Синдром энтеральной недостаточности у больных с распространенным перитонитом: оценка степени тяжести и исхода процесса/ Хрупкин В.И., Алексеев С.А. – Вестник хирургии. – 2004. – Т. 163. - №2. – С. 46 – 49.
230. Чвала А.В. Использование полиферментных препаратов в профилактике спаечной болезни/ Чвала А.В. – Аграрный вестник Урала. – 2008. - №11. – С.

11 – 12.

231. Чекмазов И.А. Спаечная болезнь брюшины/ Чекмазов И.А. – М.: ГЭОТАР Медиа. – 2008. – 160 с.
232. Чемоданов Е.Б. Спаечная болезнь брюшной полости как фактор риска кишечной непроходимости в абдоминальной хирургии/ Чемоданов Е.Б., Жебровский В.Р. – Хірургія України. – 2003. - №3. – С. 140 – 143.
233. Чернов В.Н. Классификация и принципы лечения острого гнойного перитонита/ Чернов В.Н., Белик Б.М. – Хирургия. – 2002. - №4. – С. 52 – 56.
234. Чернов В.Н. Прогнозирование исхода и выбор хирургической тактики при распространенном гнойном перитоните/ Чернов В.Н., Белик Б.М., Пшуков Х.Ш. – Хирургия. – 2004. - №3. – С. 47 – 50.
235. Чурпій К.Л. Шляхи покращення лікування гострого перитоніту/ Чурпій К.Л., Чурпій І.К. – Галицький лікарський вісник. – 2002. - №3. – С. 28 – 32.
236. Чурпій К.Л. Новий підхід в санації черевної порожнини при перитоніті/ Чурпій К.Л., Чурпій І.К. – Шпитальна хірургія. – 2008. - №4. – С. 142 – 144.
237. Чурпій І.К. Фактори ризику та прогнозування перебігу хірургічного лікування у хворих з перитонітом/ Чурпій І.К. – Медична інформатика та інженерія. – 2010. - №3. – С. 58 – 63.
238. Шамсиев А.М. Прогнозирование послеоперационных спаечных осложнений в неотложной абдоминальной хирургии у детей/ Шамсиев А.М., Кобиров Э.Э. – Хирургия. – 2006. - №2. – С. 23 – 25.
239. Шевчук І.М. Хірургічна тактика у хворих на абдомінальний сепсис та абсцеси черевної порожнини різної локалізації/ Шевчук І.М., Шевчук М.Г., Дроняк М.М. – Шпитальна хірургія. – 2003. - №1. – С. 44 – 46.
240. Шевчук М.Г. Сучасний стан та перспективи розвитку абдомінальної хірургії в Івано-Франківській області/ Шевчук М.Г., Пилипчук В.І. – Прикарпатський вісник НТШ Пульс. – 2008. - №4. – С. 40 – 49.
241. Шинкаренко Л.И. Антиоксидантная система церулоплазмин-трансферин при гипербарической оксигенации/ Шинкаренко Л.И., Козлов А.В. – Бюлетен

- экспериментальной биологии и медицины. – 1997. - №9. – С. 281 – 283.
242. Шкала Л.В. Микроэлементы: биологична роль в організмі людини/ Шкала Л.В. – Галицький лікарський вісник. – 2003. – Т.10, №4. – С. 125-127.
243. Шуркалин Б.К. Хирургические аспекты лечения распространенного перитонита/ Шуркалин Б.К., Фаллер А.П., Горский В.А. – Хирургия. – 2007. – №12. – С. 24 – 28.
244. Юрина Т.М. Макро- и микроэлементы у больных бронхиальной астмой в пожилом возрасте/ Юрина Т.М., Куприянова Т.А., Черейская Н.К. – Клиническая медицина. – 2002. - №11. – С. 30 – 33.
245. Юрина Т.М. Макро- и микроэлементы у пациентов пожилого и старческого возраста, страдающих хронической ишемической болезнью сердца/ Юрина Т.М., Куприянова Т.А., Лямина О.И. и др. - Клиническая медицина. – 2005. - №1. – С. 20 – 24.
246. Яковлев А.М. Роль железо- и медьсвязывающих белков в резистентности к инфекции/ Яковлев А.М., Туркин В.В., Толмазова Т.В. – Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 1988. - №10. – С. 75 – 79.
247. Яковлев С.В. Антимикробная профилактика перитонита/ Яковлев С.В., Козлов Е.Б., Генфальд С.В. и др. – Инфекция в хирургии. – 2007. - №5 – 4. – С. 10 – 14.
248. Ярема И.В. Перфторан в профилактике образования послеоперационных спаек при перитоните/ Ярема И.В., Магомедов М.А. – Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2003. – Т.136. - №12. – С. 661 – 663.
249. Яровая О.А. Анализ осложнений после операции по поводу аппендикулярного перитонита у детей/ Яровая О.А. – Клиническая хирургия. – 2000. – №6. – С. 36 – 38.
250. Agadgayan N.A. Element status of high school students from south ural/ Agadgayan N.A., Notova S.V., Radysh I.V. – Микроэлементы в медицине. – 2007. – Т. 7. – Вып. 1. – С. 30 – 32.
251. Aguilar A.E. Zinc interveticion in the genc expression of irland TNF ALPHA of

- macrophages from mice in perinatal stages/ Aguilar A.E., Lastra M.D., Hermander R. – Микроэлементы в медицине. – 2002. – Т.3. – В. 2. – С. 57 – 62.
252. Akcil E. Plasma antioxidant system and zinc levels in allergic rhinitis patients/ Akcil E., Akiner M., Jazihan N. – Микроэлементы в медицине. – 2000. – Т.2. – В.2. – С. 20 – 22.
253. Annane D. Sepsis shock/ Annane D., Bellissant E., Cavaillon J. – Lancet. – 2005. – V.365. – P. 63 – 78.
254. Angliolo-Sanchez M. Effect zinc supplementation on age – related oxidative stress in European population: the zenith study/ Angliolo-Sanchez M., Hininger-Favier I., Meunier N. – Микроэлементы в медицине. – 2006. – Т. 7. – Вып. 1. – С. 62 – 64.
255. Andrusishina I.N. Microelement's metabolic in patients With Wilson-Konovalov disease/ Andrusishina I.N. - Микроэлементы в медицине. – 2000. - Т.1. – В.2. – С. 58 – 62.
256. Amara A. Serum levels of interleukin and tumor necrosis factor correlate with peritoneal adhesion grades in humans after major abdominal surgery/ Amara A. – Am. Surg. – 1998. - № 2. – P. 22 – 27.
257. Araya M. Searching for biomarkers of early effects of copper exposure in humans/ Araya M., Olivares M., Pizarro F. – Микроэлементы в медицине. – 2006. – Т. 7. – В.1. – С. 26 – 27.
258. Araya M. Ceruloplasmin. An indicator of copper status in “normal” population/ Araya M., Arredondo M., Olivares M. – Микроэлементы в медицине. – 2006. – Т.7. – В.1. – С. 28 – 29.
259. Atanasiu R.L. Direct evidence of ceruloplasmin antioxidant properties/ Atanasiu R.L., Stea D., Mateescu M.A., Verydi K. – Mol. Cell. Biochem. – 1998. – Vol. 198. - № 1-2. – P. 127 – 135.
260. Auchair S. Copper deficiency alters gene expression of proteins involved in iron metabolism/ Auchair S., Feiller-Condray C. – Микроэлементы в медицине – 2006. – Т. 7. – Вып. 1. – С. 64 – 65.

261. Baliga B.S., Kuvibidila S., Sus K. – Indian. J. Pediat. – 1992. – Vol. 49. – P. 431 – 434.
262. Barbara M. Adhesive obstruction following Nissen fundoplication in children/ Barbara M. – Br. J. Surg. – 1987. Vol. 74. - №9. – P. 777 – 779.
263. Beard J.L. Effectiveness and strategies of iron supplementation during pregnancy/ Beard J.L. – Am. J. Clin. Nutr. – 2000. – Vol. 71. - № 5. – P. 1288 – 1294.
264. Becmeur F. Small bowel obstructions and laparoscopic treatment in children/ Becmeur F., Hofman-Zango I., Mood R. – J. Chir (Paris). – 1996. – Vol. 133. - №9. – P. 418 – 421.
265. Bjerkeset T. Acute abdominal pain as cause of hospitalisation/ Tidsskr. Nor. Laegeforen. – 2006. Vol. 126. - №12. – P. 1602 – 1604.
266. Bogoslovskaja O.A. Copper nanoparticles modify antioxidant enzyme activities in acute myocardial infarction/ Bogoslovskaja O.A., Konovalova G.G., Olkovskaya N.N. - Микроэлементы в медицине – 2010. – Т.11. – В.2. – С. 92 – 95.
267. Bosscha K. Open management of the abdomen and planned reoperation in severe bacterial peritonitis/ Bosecha K., Hulstaert P.E., Visser M.R. – Eur. J. Surg. – 2000. – Vol. 127. - №2. – P. 178 – 184.
268. Carlson D. Anti-secretory effect of zinc in piglet small intestine/ D. Carlson, Y. Sehestad, H.D. Poulsen. – Журнал микробиологии в медицине. – 2006. – Т. 7, вып. 1. – 69 с.
269. Carthy J. Bile peritonitis: Diagnosis and course/ Carthy J., Picazo J. – J. of Surgery. – 2003. – V.116. – №664. – P. 341 – 348.
270. Demmel N. Prognosis scores bei Peritonitis: Mannheim Peritonitis-index oder APACHE II/ Demmel N., Muht Y., Maag K., Osterholzer Y. – Langenbecks Arch Chir. – 1994. – Vol. – 379. – P. 347 – 352.
271. Deitch E.A. Bacterial translocation: The influence of dietary variables/ Deitch E.A. – Ynt. – 1994. - №1, suppl. – P. 23 – 27.
272. Dicilvestro R.A. Moderate zinc deficiency in rats enhances lipoprotein oxidation in vitro/ Dicilvestro R.A., Blostein-Fugii A. – Free Radic. Biol and Med. – 1997. –

Vol. – 22. - №4. – P. – 739 – 742.

273. Dijkstra F.R. Recent clinical developments in pathophysiology, epidemiology, diagnosis and treatment of intra-abdominal adhesions/ Dijkstra F.R., Nicuwenhuijzen M., Reijnen M., Van Zoor H. – *Scand. J. Gastroenterol. – Suppl.* – 2000. – Vol. – 232. – P. 52 – 59.
274. Uday Kumar Dasica. Does lining polypropylene with polyglactin mesh reduce intraperitoneal adhesions/ Uday Kumar Dasica, Warren D. Widmann. – *Am. Surg.* – September. – 1998.
275. Ivarsson M.L. Costs of bowel obstruction from adhesion/ Ivarsson M.L., Holmdahl L., Franzen Y. – *Eur. J. Surg.* – 1997. – Vol. 163. – P. 679 – 684.
276. Ivarsson M.L. Tissue markers as predictors of postoperative adhesions/ Ivarsson M.L., Bergstrom M., Eriksson E., Aisberg B., Holmdahl L. – *Br. J. Surg.* – 1998. – Vol. 85. - № 11. – P. 1549 – 1554.
277. Jiemenez I. Effect of copper ionis on the reduced glutathione: implications of a complex formation/ Jiemenez I., Spcisky H. – *Trace Elements Med. Biol.* – 2000. – Vol. 14. – P. 161 – 167.
278. Jurko C. Lipid peroxidation and enzymatic clean – up of oxygen free radicals in endotoxic shock in dogs/ Jurko C., Jendrej J., Jablonka S. – *Pneumon. Allrg. Pol.* – 1994. - №62. – P. 49 – 55.
279. Emmanuel K. Current and future concepts of abdominal sepsis/ Emmanuel K., Weighardt H., Bartels H. – *World J. Surgery.* – 2005. – V.29. - №1. – P. 3 – 9.
280. Erdogan E. The relation between human leukocyte antigen (HLA) distribution and intestinal obstruction and adhesion in childhood: preliminary report/ Erdogan E., Jelagir S. – *Pediatr. Surg. Inf.* – 2000. – Vol. 6. - №5. – P. 374 – 376.
281. Mc Farlane H., Reddy S., Ancoek K. – *Brit. Med. J.* – 1970. – Vol. 4. – P. 268 – 272.
282. Fernandez-Madrid F. Effect of zinc deficiency on nucleic acids, collagen, and noncollagenous protein of connective tissue/ Fernandez-Madrid F., Prasad A.S., Oberleas D. – *J. Lab. Clin. Med.* – 1973. - Vol. 82. – P. 951 – 961.

283. Figger R. Validierungsstudie zum Mannheim Peritonitis-Index/ Figger R., Rogy M., Herbst F. et al. – Chirug. – 1988. – Vol. 59. - №9. – P. 598 – 601.
284. Figger R. Der perforations Peritonitis (Ursachen, Therapie, Ergebnisse prognostische Faktoren)/ Figger R., Herbst F., End A et al. – Acta Chir Aust. – 1988. – Vol. 2. – P. 11 – 14.
285. Finamore A. Effect of zinc supplementation on immune response and oxidative stress in Italian old population. The Zenith study/ Finamore A., Devirgiliis L. Ch., Aquino M.D. et al. – Микроэлементы в медицине. – 2006. – Т. 7, вып. 1. – 37 с.
286. Flores L.M.R. Evaluation of nutritional status relative to zinc in university students/ Flores L.M.R., Figueiredo F., Cozzolino S.M.F. – Микроэлементы в медицине. – 2006. – Т. 7, вып. 1. – 69 с.
287. Forsythe R.M. Sepsis and multiple Organ Dysfunction/ Forsythe R.M., Ede E.A., Deitch O. – London. – 2002. – P. 469 – 477.
288. Fraker P.Y. Fraker P.Y., King L.E., Krager S. et al. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1999. – Vol. 20. - №1. – P. 169 – 182.
289. Friel Y.K. Ultra-trace elements (UTES) may need to be regulated in infant formula preparations/ Friel Y.K. – Микроэлементы в медицине. – 2006. – Т. 7 - В.1. – 25 с.
290. Halverson A.L. Intraabdominal adhesions formation after preperitoneal dissection in the murine model/ Halverson A.L., Barrett W.L., Bhanot P. – *Surg. Endosc.* – 1999. – V.13. - №1. – P. 14 – 16.
291. Henne-Bruns D. Prevention of adhesions by intraperitoneal administration of substances in abdominal interventions Langenbecks/ Henne-Bruns D., Holtig A., Tesch C., Kremer B. – *Arch. Chir. Suppl.// Verh. Dtsch. Ges. Chir.* – 1990. – P. 1027 – 1030.
292. Hentze M.W. Haptoglobin and the hemo/iron system: physiology and systematic iron regulation/ Hentze M.W. - Микроэлементы в медицине. – 2010. – Т.11. – В.2. – С. 24 – 26.
293. Hill W. M. Influence of age on antioxidant enzyme activity in the pig/ Hill W.

- М., Link Y.E., Meyer A.M. et al. - Микроэлементы в медицине. – 2006. – Т. 7, вып. 1 – 39 с.
294. Hlubik P. Zinc and magnesium – essential components of the antioxidant system/ Hlubik P., Opetava L., Chalaupka et al. - Микроэлементы в медицине. - 2002. – Т. 3, вып. 2 – 61 с.
295. Hodkinson C.F. Effect of supplementation on the immune function of healthy older individuals aged 55-70 years: the zenith study/ Hodkinson C.F., Yewell V.C., Kelly M. et al. - Микроэлементы в медицине. – 2006. – Т. 7, вып. 1 – 25 с.
296. Hongyan He. Design of a novel hydrogelbased intelligent system for controlled drug release/ Hongyan He, Hia Cab, L. Yames Lee. – Journal of Controlled release. – 2004. - №95. – P. 391 – 492.
297. Holmdahl L. Adhesions: pathogenesis and prevention – panel discussion and summary/ Holmdahl L., Risbery, Beck B., Burns D.E., Chegini Y.W., Dizerega Y.S. and Ellis H. – European journal of surgery Supplement. – 1997. - №577. – P. 56 - 62.
298. Holmdahl L. The role of fibrinolysis in adhesion formation/ Holmdahl L. – Eur. J. Surg. – Suppl. - 1997. V.577. – P. 24 – 31.
299. Holmdahl L. Adhesions: prevention and complications in general surgery/ Holmdahl L., Risberg B. - Eur. J. Surg. – 1997. – Vol. 163. - №30. – P. 169 – 174.
300. Holmdahl L. Plasminogen activator and inhibitors in peritoneal tissue/ Holmdahl L., Falkenberg M., Ivarson M.L. – APMIS/ - 1997. – Vol. 105. – P. 25 – 30.
301. Hutton J.J. A rapid assay for collagen proline hydroxylase/ Hutton J.J., Tappel A.L., Udenfriend S.A. – Analyt. Biochem. – 1966. Vol. 16. – P. 384 – 390.
302. Cha M.K. Ceruloplasmin has a distinct active site for the catalyzing glutathione-dependent reduction of alkyl hydroperoxide/ Cha M.K., Kim I.N. – Biochemistry. – 1999. – Vol. 38. - №37. – P. 12104 – 12110.
303. Chester C. Comparison of antyadhesivetreatment using an objective rat model/ Chester C., Buckenmaiez H. – Am. Surg. – 1999. - №3. – P. 45 – 51.
304. J.S.C. Chua. Dietary zinc supplementation limits endotoxin-induced

- teratogenicity mice/ J.S.C. Chua., Am Rofe., P. Coule. – Микроэлементы в медицине. – 2006. – Т. 7. Вып. 1. – С. 11 – 14.
305. Churilova I.V. Diverent sensitivity of bovine and human Cu, Zn – superoxide dismutase to inactivation by hypochloride/ Churilova I.V., Scaronova V.L., Yu. I. Drozdova. – Микроэлементы в медицине. – 2002. – Т. 3. – Вып. 3. - С. 45 – 47.
306. Gallop P.M. Structure and metabolism of connective tissue proteins/ Gallop P.M., Blumenfeld A.O., Seiffter S. – *Amm. Rev. Biochem.* – 1972. – Vol. 41. – P. 617 – 672.
307. Gamaguchi M. Synergistic effect of genisten and zinc on bone components in the femoral-metaphyssal tissnes of female rats/ Gamaguchi M., Gao Y., Ma Z. – *J. Bone Miner. Metal.* – 2000. – Vol. 18. – P. 77 – 83.
308. Glauser M.P. Septic shock: pathogenesis/ Glauser M.P., Zannet J., Baumgarten L.D., Cohen L. – *Zancet.* – 1991. – Vol. 338. – P. 732 – 736.
309. Goode H.F. Decreased antioxidant status and increased lipid peroxidation in patients with septic shock/ Goode H.F., Gowley H.C., Walker B.E. – *Crit. Care. Med.* – 1995. – Vol. 23. - №4 – P. 646 – 651.
310. Grund K.E. Etiopathogenesis of adhesions. Aspects of analysis of the literature 1888 to 1989/ Grund K.E., Weiss S., Mellert J. – *Verh. Dtsch. Ges Clin.* - 1990. – P. 1051 – 1054.
311. Gutteringe J.M. Antioxidant properties of the proteins caeroloplasmins, albumin and transferin/ Gutteringe J.M. – *Biochem. of Byopys. Acta.* – 1986. – Vol. 869. - №2. – P. 119 – 127.
312. Katayoun Toosic Kelly M.D. Fibrin glue reduces intra-abdominal adhesion to synthetic mech in a rat ventral herma model/ Katayoun Toosic Kelly M.D. – *Southeastern Surginal Congress, Suite B 100, 141 West Wieuca Road, Altanta, YA 30341.* – 2000. – P. 33 – 39.
313. Keating Y. Carbohydrate deficient transferrin in the assessment of alcohol misuse: absolute or relative measuremens? Acomparision of two methals wint regard to total transferrinconcentration/ Keating Y., Chennng C., Peters T.,

- Sherwood R.A. – Clin. Chim. Acta. – 1998. – Vol. 72, №2. – P. 159 – 169.
314. Klenhaus S. Laparoscopic lysis of adhesions for postappendectomy pain/
Klenhaus S. – Gastrointest Endosc 1984. – Vol. 30. - №5. – P. 304 – 305.
315. Kodensova V.M. A possible negative effect of iron-containing supplements for
iron insufficiency correction/ Kodensova V.K., Vzzhesinskaya O.A. –
Микроэлементы в медицине. – 2002. – Т.3. – Вып. 3. – С. 54 – 55.
316. Kuiper-Kramer P.A. The Expression of Transferrin receptor on erythroblasts in
Anaemia of Chronic Disease, Myelodysplastic Syndromes and iron Deficiency/
Kuiper-Kramer P.A. – Acta Haematologica. – 1997. – №3. – P. 127 – 131.
317. L'Abbe M.R. Effects of elevated dietary Zinc on novel biomarkers of copper
status and regulation of intestinal zinc transporter. – Микроэлементы в медицине.
– 2006. – Т. 7. – Вып. 1. – С. 27 – 31.
318. Lastra M.D. Zinc effects over IL-12 gene expression and IL-12 protein secretion
in mice macrophages/Lastra M.D., Aguilera A. E., Humanez K. – Микроэлементы в
медицине. 2002. – Т. 3. – Вып. 2. – С. 59 – 64.
319. Lobanova Yu.N. Trace elements and immunobiological resistibility of child's
Organism/ Lobanova Yu.N., Grabeklis A.R. – Микроэлементы в медицине –
2003. – Т. 4. – Вып. 3. – С. 37 – 40.
320. Luijendijk R.W. Intra – abdominal adhesions and foreign-body granulomas
following earlier laparotomy/ Luijendijk R.W., Wanters C.C., Voormolen M.H. –
Ned. Tijdschr. Geneesk. – 1994. – Vol. 138. - №14. – P. 717 – 721.
321. Mates J.M. Antioxidant enzymes and human diseases/ Mates J.M., Perez-Gomes
C. – Clin. Biochem. – 1999. – Vol. 32. – P. 595 – 603.
322. Michael P. Diamond About adhesions/ Michael P. – NTERO Surgical. – 2001.
– 134 p.
323. Mochegiani E. Immune plasticity and successful ageing: role of Zn-
metallothioneins (I-II) as biological and genetic marker of immunosenescence/
Mochegiani E., Giacconi R., Gasparini N. – Микроэлементы в медицине. –
2002. – Т. 3. – Вып. 2. – С. 59 – 63.

324. Molinas C.R. Prevention of CO₂ pnevmoperitoneum – induced peritoneal hypoxia during laparoscopic surgery by adding 3% oxygen/ Molinas C.R., Mynbaev O., Koninckx P.R. – J. Am. Assoc. Ginecol. Lap. – 2001. - №8 (3). – P. 43 – 49.
325. Muckenthaler M.U. Systematic iron homeostasis and the IRE regulatory network/ Muckenthaler M.U., Galy B., Hentze M. – Ann. Rev. Nutr. – 2008. - №28. – P. 197 – 213.
326. Navez B. Laparoscopic approach in acute small bowel obstructionns/ Navez B., Arimiht J.M., Gnio T.P. – Hepatogastroenterology. – 1988. – Vol. 45. - №24. – P. 2146 – 2150.
327. Nemoto H. Newly Developed immobilized Polymyxin B Fibers impdove the Survival of Patients with Sepsis/ Nemoto H., Nacamoto H. – Blood Purit. – 2001. – V.19. – P. 361 – 369.
328. Neviere R. Sepsis and the systemic in flamatory response syndrome: Detinitions, epidemiology and prognosis/ Neviere R. – <http://uptodate.com/home/index.html>, Accessed April. – 2009. – 27 p.
329. Oberleas D. Understanding Zinc Homeostasis/ Oberleas D., Harland B.F. - Микроэлементы в медицине. – 2010. – Т.11. – В.2. – С. 27 – 30.
330. O'Connor J.M. Zinc and psychneuroimmunology/ O'Connor J.M. – Микроэлементы в медицине. – 2006. – Т.7. – В. 1. – С. 34 – 39.
331. Oski F., Landaw S. – Amez. J. Diseases Child. – 1980. – Vol.134. - №5. – P. 459 – 460.
332. Park Y.S. Glutation peroxide-bike activity of caeruloplasmin as/an important lung antioxidant/ Park Y.S., Iuzuki K., Taniguchi N., Gutteridge J.M. – FEBS Lett. – 1999. – Vol.458. - №2. – P. 133 – 136.
333. Peppas N.A. Hydrogels in pharmaceutical formulations/ Peppas N.A., Bures P., Leobandung W. – European Jornal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. – 2000. - №50. – P. 27 – 46.
334. Piccinni P. Early isovolemic haemofiltration in oligurie patients with septic

- shock/ Piccinni P., Dan M. – *Intens Care Med.* – 2006. – V.32. - №1. – P. 80 – 86.
335. Pierce J.L. Effects of source and level of dietary copper on copper and zinc metabolism/ Pierce J.L., Pescatore A.J., Ford M.J. – *Микроэлементы в медицине* – 2006. – Т. 7. – В.1. – С. 47 – 52.
336. Pinto R.B. Atomic absorption spectroscopy for zinc determination in hepatic tissue/ Pinto R.B., Froehlich P.E., Silveira T.R. – *Микроэлементы в медицине.* – Т.7. – В. 1. – С. 84 – 89.
337. Prasad A.S. Zinc and immunity/ Prasad A.S. – *Moll. Cell. Biochem.* – 1998. Vol. 188. - № 1-2. – P. 63 – 69.
338. Prasad A.S. Zinc an overview/ Prasad A.S. – *Nutr.* – 1995. – Vol. 11. – P. 93 – 99.
339. Prohaska J.R. Rodent models demonstrate biochemical and behavioral consequences of maternal copper deficiency/ Prohaska J.R. – *Микроэлементы в медицине* – 2006. – Т. 7. – Вып. 1. – С. 29 – 33.
340. Pynart I.M. Iron intake and iron status in adult Belgian women/ Pynart I.M., Matthys C., Bellemans M.J. – *Микроэлементы в медицине.* – 2006. – Т.7. – В.1. – С. 49 – 53.
341. Pulina M.O. Proteolysis of ceruloplasmin and copper transfer to lactoferrin/ Pulina M.O., Zakharova E.T., Bass M.G, - *Микроэлементы в медицине.* – 2002. – Т.3. – В.2. – С. 51 – 56.
342. Ramasarma T. – *Curr. Sci (india).*/ Ramasarma T. – 1985. – Vol. 54. – P. 407 – 411.
343. Richard A. The effect of minidose heparin and low molecular weight heparin on peritonitis in the rat/ Richard A. – *Am. Surg.* – 1999. – Vol. 7. – P. 73 – 79.
344. Robert C. Prevention of adhesions to polypropylene mesh in a rabbit model/ Robert C., Dinsmore William C., Calton Y. R. – *Am. Surg.* – April. – 1999. – P. 342 – 346.
345. Sajja S. Early postoperative small bowel obstruction/ Sajja S., Schein M. – *Br. J. Surg.* – 2004. – №91. – P. 683 – 691.

346. Sarria B. The association between the Y 2775 mutation of the transferrin gene and iron deficiency anemia/ Sarria B., Navas S., Lopez-Parr A. – Микроэлементы в медицине. – 2006. – Т.7. – В.1. – 87 с.
347. Schein M. surgical management of intraabdominal infection: is there any evidence? / Schein M. – Langenbec's Arch. Surg. – 2002. – V.381. – P. 1 – 7.
348. Seiler C.A. Conservative surgical treatment of diffuse peritonitis/ Seiler C.A., Brugger L., Forssman U. – Surgery. – 2000. - №127(2). – P. 178 – 184.
349. Schmidt C. Pro inflammatory cytokines cause down-regulation of renal chloride transport pathways during sepsis/ Schmidt C., Hochere K. – Crit. Care Med. – 2007. – V.35. - №9. – P. 2110 – 2119.
350. Sensi S. Zinc, a novel ionic mediator of neuronal injury/ Sensi S. - Микроэлементы в медицине. – 2010. – Т.11. – В.2. – С. 61 – 63.
351. Shankar A.M. Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection/ Shankar A.M., Prasad A.S. – Am. J. Clin. Nutr. – 1998. – Vol. 68. – P. 447 – 463.
352. Selligman P.A. Lymphocyte proliferation is controlled by both iron availability and regulation of iron uptake pathways/ Selligman P.A., Kovar Y., Yelfand E.W. – Pathobiol. – 1992. – Vol. 60, № 1. – P. 19 – 26.
353. Siegel R.C. Crosslinking of collagen and elastin: properties of lysyl oxidase/ Siegel R.C., Pinnell S.R., Martin Y.R. – Biochem. – 1970. – Vol. 9. – P. 4486 – 4490.
354. Solovyov K.V. Lactoferrin and albumin protect ceruloplasmin against Cu-mediated degradation induced by H₂O₂/ Solovyov K.V., Pulina M.O., Sokolova A.V. et al. – Микроэлементы в медицине. – 2002. – Т. 3, вып. 2. – 63 с.
355. Star S. Zinc, copper and antioxidant enzyme activities in healthy elderly Tunisian subjects/ Star S., Kerkeni A. - Микроэлементы в медицине. – 2010. – Т.11, В.2. – С. 92 – 93.
356. Templeton D.M. Recent trends in iron chelation/ Templeton D.M., Olivieri N., Parkers Y. – Eds. Ph. Collyer. – Paris John Libbey Eurotext. – 1998. – P. 71 – 76.
357. Tetta C. Extracorporeal treatment in sepsis: are there new perspectives? / Tetta C.,

- D'jntini V., Bellomo R. – Clin. Nefrol. – 2003. – V.60. - №5. – P. 299 – 304.
358. Thompson Y. Patogenesis and prevetion of adhesion formation/ Thompson Y. – Digestive Surgery. – 1998. – Vol. 15, №2. – P. 153 - 157.
359. Treutner K.H. Prevention of adhesion. Wish and reality/ Treutner K.H., Schumpelik V.K. – Chirurg. – 2000. – Vol.7, №5. - 510 – 517.
360. Xin Yen Lei. Double knockout of Cu, Zn – superoxide dismutase (SOD 1) and selenium – dependent glutatione peroxidase-1 (YPX 1) protects against acetominophentoxicy/ Xin Yen Lei, Y,P, McClung, Xiaomei Zhang. – Микроэлементы в медицине – 2006. – Т. 7, вып. 1. – 5 с.
361. Zalewski P.D. Zinc and immunity: implications for growth, survival and function of lymphoid cells/ Zalewski P.D. – Y. Nurt. Immunol. – 1996. – Vol. 4. – P. 39 – 80.
362. Zatulovsky E. Influence of ceruloplasmin-associated copper deficiency on copper metabolism in mammals/ Zatulovsky E., Iliecheva E., Puchkova L. - Микроэлементы в медицине. – 2010. – Т.11. - В.2.– С. 5 – 7.
363. Zhao M. Coper/zinc and manganese superoxide dismutase immunoreactivity in hepatic iron overload disease/ Zhao M., Matter K., Laissue Y.A. et al. – Histopathol. – 1995. – Vol. 10, №4. – P. 925 – 935.
364. Zaytseva M. The perspective of zinc therapevtic agents in cardial diseasos tretment/ Zaytseva M., Nechiporenko S., Melikhova M. - Микроэлементы в медицине – 2010. – Т.11. - В.2. – С. 66 – 68.
365. Zegeera Y.S. Biochemical events in peritoneal tissue repair/Zegeera Y.S. – Eur. Y. Surg. – Suppl. – 1997. – Vol. 577. – P. 10 – 16.
366. Zuhlke H.V. Pathophysiology and elassification of adhesic/ Zuhlke H.V., Lorens E.M., Straub E.M. – Langenbecks Arch. Chir. Suppl.// Verh. Dtsch. Yes, - 1990. – P. 1009 – 1016.
367. Van Goor H. Complikation of planned relaparotomy in patients with severe general peritonitis/ Van Goor H., Hulselog R. – Eur. J. Surg. – 2004. – V.163(1). – P. 61 – 66.

368. Waggoner D.Y. The role of copper in neurodegenerative disease/ Waggoner D.Y., Barthikas T.B., Yitlin Y.D. – *Neurobio. Dis.* – 1999. – Vol. 6. – P. 221 – 230.
369. Wangensteen O. On the significance of the escape of sterile bile into the peritoneal cavity/ Wangensteen O. – *Ann.of Surgery.* – 2001. – V.84. - №691. – P. 835 – 841.
370. Wittman D.H. Management of secondary peritonitis/ Wittman D.H., Schein M., Condon R.E. – *Ann. Surg.* – 1996. – Vol. 224, №1. – P. 10 – 18.
371. Wilson S.E. Impact an anatomical site on bacteriological and clinical outcome in the management of intraabdominal infection/ Wilson S.E. – *Am. Surg.* – 1998. – Vol. 64. - №5. – P. 402 – 407.
372. Wellingausen E. Role of the zink bioavailability on the celluler immune efectiveness in cestic fibrosis/ Wellingausen E., Provinciali M. – *Clin. Immunol. Immunopatol.* – 1995. – Vol. 75. – P. 214 – 224.
373. Wellingbausen N. The significance of zinc for leucocyte biology/ Wellingbausen N., Rink L. – *J. Leukoc. Biol.* – 1998. – Vol. 99. – P. 808 – 813.
374. Ventrovsky T. Spetial variation in enzyme activi and tracee elements in wood decomposed by fomes fomentarins/ Ventrovsky T., Gabriel J., Baldrian P. - *Микроэлементы в медицине.* – 2010. – Т.11. - В.2. – С. 18 – 20.
375. Vincent G. Reducing mortality in sepsis: new directions/ Vincent G., Abragam E., Annane D. – *Clinical Care.* – 2002. – V.6. - №3. – P. 1 – 8.
376. Vipont M.N. Peritoneal Fibrinolytic activity and intraabdominal adhesion/ Vipont M.N., Whall S.A., Tompson J.N. – *Lancet.* – 1990. – Vol. 335. – P. 1120 – 1122.
377. Volotovski I. The membrane effects induced by Zn²⁺ action in human erythrocytes/ Volotovski I., Slobozhanina E. - *Микроэлементы в медицине* – 2010. – Т.11. - В.2. – С. 93 – 95.

ДОДАТКИ

Додаток А

підприємство, організація
Ідентифікаційний
код ДРЗОУ _____

Типова
форма № 3-1
Мінстату України
від 24.03.95 № 79
по УКУД

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
Головний лікар Івано-Франківської
центральної міської клінічної лікарні
керівник установи, в якій введено впровадження

_____ 20__ р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозицій для впровадження:** «Хірургічна тактика ведення хворих з гострим загальним перитонітом з врахуванням ранньої печінкової дисфункції та її корекція з застосуванням біоцеруліну та тіотріазоліну»
2. **Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька, 2; м. Івано-Франківськ, 76000
3. **Прізвище, ім'я, по батькові авторів:** Ю.А. Клименко, І.М.Шевчук, А.О.Клименко
4. **Джерело інформації:** Діагностичне і прогностичне значення функціонального стану печінки при перитоніті// Архів клінічної медицини. – 2007. - №2(12). – С.29 – 32.
5. **Впроваджено в:** лікувальний процес хірургічного відділення Івано-Франківської центральної міської клінічної лікарні.
6. **Строки впровадження:** з 19.03.2008 по 30.09.2009.
7. **Загальна кількість клінічних спостережень:** 61
8. **Ефективність впровадження:**

Показники - скорочення тривалості стаціонарного лікування	За даними	
	розробників	організації, що впроваджує
	на 14,8%	на 15,1%

9. **Зуваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Керівник виробничого
підрозділу: начмед лікарні

(підпис)

(ПІБ)

Члени комісії:

(підпис, ПІБ)

Додаток Б

підприємство, організація
Ідентифікаційний
код ДРЗОУ _____

Типова
форма № 3-1
Мінстату України
від 24.03.95 № 79
по УКУД

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
Головний лікар Івано-Франківської
центральної міської клінічної лікарні
керівник установи, в якій проведено впровадження

20 ____ р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Найменування пропозиції для впровадження:** «Ранні маркери печінкової дисфункції у хворих з гострим загальним перитонітом та її корекція із застосуванням глутаргіну та тіотриазоліну в комплексному хірургічному лікуванні».
- Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька, 2; м. Івано-Франківськ, 76000.
- Прізвище, ім'я, по батькові авторів:** Ю.А. Клименко, І.М.Шевчук, А.О.Клименко.
- Джерело інформації:** Діагностичне і прогностичне значення функціонального стану печінки при перитоніті// Архів клінічної медицини. – 2007. - №2(12). – С.32 – 35.
- Впроваджено в:** лікувальний процес хірургічного відділення Івано-Франківської центральної міської клінічної лікарні.
- Строки впровадження:** з 11.09.2007 по 24.09.2009.
- Загальна кількість клінічних спостережень:** 72
- Ефективність впровадження:**

Показники	За даними	
	розробників	організації, що впроваджує
- скорочення часу парезу кишечника	на 27,8%	на 27,2%
- скорочення часу назоінтестинальної інтубації	на 22,6%	на 23,8%
- скорочення тривалості стаціонарного лікування	на 12,2%	на 12,8%

- Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Керівник виробничого
підрозділу: начмед лікарні

(підпис)

(ПІБ)

Члени комісії:

посада, підпис, ПІБ

Додаток В

підприємство, організація
Ідентифікаційний
код ДРЗОУ _____

Типова
форма № 3-1
Мінстату України
від 24.03.95 № 79
по УКУД

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар Івано-Франківської
міської клінічної лікарні №1
керівник установи, в якій проведено впровадження

_____ 20__ р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. **Назва впровадження:** «Спосіб визначення розвитку поліорганної дисфункції у хворих на гострий поширений перитоніт».
2. **Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька, 2; м. Івано-Франківськ, 76000.
3. **Прізвище, ім'я, по батькові авторів:** Ю.А. Клименко.
4. **Джерело інформації:** Новий підхід до визначення розвитку поліорганної недостатності у хворих з гострим поширеним перитонітом// Архів клінічної медицини. - №1 – 2010 – С. 190 – 192.
5. **Впроваджено в:** діагностично-лікувальний процес хірургічного відділення Івано-Франківської міської клінічної лікарні №1.
6. **Строки впровадження:** з 17.03.2010 по 30.10.2010.
7. **Загальна кількість клінічних спостережень:** 19
8. **Ефективність впровадження:**

Показники	За даними	
	розробників	організації, що впроваджує
- скорочення тривалості стаціонарного лікування	99%	98%

9. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Керівник виробничого
підрозділу: начмед лікарні

(підпис)

Томаш Т.М.

(ПБ)

Члени комісії:

(підпис)

Васильчук С.М.

посади, підпис, ПБ

Додаток Д

підприємство, організація
Ідентифікаційний
код ДРЗОУ _____

Типова
форма № 3-1
Мінстату України
від 24.03.95 № 79
по УКУД

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар Івано-Франківської
міської клінічної лікарні №1
керівник установи, в якій проведено впровадження

_____ 20__ р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва впровадження:** «Спосіб комплексного хірургічного лікування гострого перитоніту з застосуванням глутаргіну та тіотріазоліну на ранніх етапах виявлення печінкової дисфункції».
- Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька, 2; м. Івано-Франківськ, 76000.
- Прізвище, ім'я, по батькові авторів:** Ю.А. Клименко.
- Джерело інформації:** Діагностичне і прогностичне значення функціонального стану печінки при перитоніті// Архів клінічної медицини. - №2(12) – 2007 – С. 29 - 32.
- Впроваджено в:** лікувальний процес хірургічного відділення Івано-Франківської міської клінічної лікарні №1.
- Строки впровадження:** з 29.09.2010 по 9.06.2011.
- Загальна кількість клінічних спостережень:** 44
- Ефективність впровадження:**

Показники	За даними	
	розробників	організації, що впроваджує
- скорочення часу парезу кишечника	на 27,8%	на 27%
- скорочення часу назоінтестинальної інтубації	на 22,6%	на 24%
- скорочення тривалості стаціонарного лікування	на 12,2%	на 12,3%

- Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Керівник виробничого
підрозділу: начмед лікарні

(підпис)

(ПІБ)

Члени комісії:

_____ (підпис, ПІБ)

Додаток Ж

підприємство, організація
Ідентифікаційний
код ДРЗОУ _____

Типова
форма № 3-1
Мінстату України
від 24.03.95 № 79
по УКУД



_____ 20__ р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Найменування пропозиції для впровадження:** «Ранні маркери печінкової дисфункції у хворих з гострим загальним перитонітом та її корекція із застосуванням глутаргіну та тіотріазоліну в комплексному хірургічному лікуванні».
- Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька, 2; м. Івано-Франківськ, 76000.
- Прізвище, ім'я, по батькові авторів:** Ю.А. Клименко, І.М.Шевчук, А.О.Клименко.
- Джерело інформації:** Діагностичне і прогностичне значення функціонального стану печінки при перитоніті// Архів клінічної медицини. – 2007. - №2(12). – С.32 – 35.
- Впроваджено в:** лікувальний процес хірургічного відділення Косівської ЦРЛ Івано-Франківської області.
- Строки впровадження:** з 11.09.2007 по 24.09.2010.
- Загальна кількість клінічних спостережень:** 72.
- Ефективність впровадження:**

Показники	За даними	
	розробників	організації, що впроваджус
- скорочення часу парезу кишечника	на 27,8%	на 27,2%
- скорочення часу назоінтестинальної інтубації	на 22,6%	на 23,8%
- скорочення тривалості стаціонарного лікування	на 12,2%	на 12,8%

- Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Керівник виробничого
підрозділу: начмед лікарні



(підпис)



(ПІБ)

Члени комісії: _____

посада, підпис, ПІБ

Додаток 3

підприємство, організація
Ідентифікаційний
код ДРЗОУ _____

Типова
форма № 3-1
Мінстату України
від 24.03.95 № 79
по УКУД



“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар Богородчанської ЦРЛ
Керівник комісії, в якій проведено впровадження

_____ 20 ____ р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва впровадження:** «Спосіб комплексного хірургічного лікування гострого перитоніту з застосуванням глутаргіну та тіотріазоліну на ранніх етапах виявлення печінкової дисфункції».
- Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька, 2; м. Івано-Франківськ, 76000.
- Прізвище, ім'я, по батькові авторів:** Ю.А. Клименко.
- Джерело інформації:** Діагностичне і прогностичне значення функціонального стану печінки при перитоніті// Архів клінічної медицини. - №2(12) – 2007 – С. 29 - 32.
- Впроваджено в:** лікувальний процес хірургічного відділення Богородчанської ЦРЛ Івано-Франківської області.
- Строки впровадження:** з 29.09.2010 по 9.06.2011.
- Загальна кількість клінічних спостережень:** 44
- Ефективність впровадження:**

Показники	За даними	
	розробників	організації, що впроваджує
- скорочення часу парезу кишечника	на 27,8%	на 27%
- скорочення часу назоінтестинальної інтубації	на 22,6%	на 24%
- скорочення тривалості стаціонарного лікування	на 12,2%	на 12,3%

9. **Зуваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Керівник виробничого
підрозділу: начмед лікар



_____ (підпис)

_____ (ІПБ)

Члени комісії: _____

посад, підпис, ІПБ

Додаток Л

підприємство, організація
Ідентифікаційний
код ДРЗОУ _____

Типова
форма № 3-1
Мінстату України
від 24.03.95 № 79
по УКУД

ЗАТВЕРДЖУЮ
Проректор ІФНМУ Лікваліфікаційні роботи проф. І.П. Вакалюк
керівник установи, в якій введено впровадження
_____ 20__ р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Спосіб ранньої діагностики розвитку поліорганної дисфункції у хворих з гострим загальним перитонітом».
2. **Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Івано-Франківський національний медичний університет; 76000, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2.
3. **Прізвище, ім'я, по батькові авторів:** Ю.А. Клименко.
4. **Джерело інформації:** Досвід визначення зміни активності церулоплазміну, як маркера функціонального стану печінки// Архів клінічної медицини. – 2010. - № 1 (12). – С. 100 – 102.
5. **Впроваджено в:** навчально-педагогічний процес кафедри Хірургії факультету післядипломної освіти ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет».
6. **Строки впровадження:** з 1.02.2010 по 25.11.2010.
7. **Результати впровадження:** Впроваджено в лекційний матеріал та практичні заняття для студентів, лікарів-інтернів та курсантів передатестаційного циклу.
8. **Зачування та пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Керівник виробничого
підрозділу: зав. Кафедри
хірургії факультету
післядипломної освіти


(підпис)

_____ (ПІБ)

Члени комісії: _____

Додаток М

підприємство, організація
Ідентифікаційний
код ДРЗОУ _____

Типова
форма № 3-1
Мінстату України
від 24.03.95 № 79
по УКУД

ЗАТВЕРДЖУЮ
Проректор ІФНМУ з лікувальної роботи проф. І.П. Вакалюк
керівник установи, в якій проведено впровадження
_____ 20__ р.
АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Хірургічна тактика ведення хворих з гострим загальним перитонітом з врахуванням ранньої печінкової дисфункції та її корекція з застосуванням біодеруліну та тіотріазоліну»
2. **Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька, 2; м. Івано-Франківськ, 76000
3. **Прізвище, ім'я, по батькові авторів:** Ю.А. Клименко, І.М.Шевчук, А.О.Клименко
4. **Джерело інформації:** Діагностичне і прогностичне значення функціонального стану печінки при перитоніті// Архів клінічної медицини. – 2007. - №2(12). – С.29 – 32.
5. **Впроваджено в:** навчально-педагогічний процес кафедри Хірургії факультету післядипломної освіти ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет».
6. **Строки впровадження:** з 19.03.2008 по 30.09.2009.
7. **Результати впровадження:** Впроваджено в лекційний матеріал та практичні заняття для студентів, лікарів-інтернів та курсантів передатестаційного циклу.
8. **Зуваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Керівник виробничого
підрозділу: зав. Кафедри
хірургії факультету післядипломної
освіти


(підпис)

(ПІБ)

Члени комісії: _____
посада, підпис, ПІБ

Додаток Н

підприємство, організація
Ідентифікаційний
код ДРЗОУ _____

Типова
форма № 3-1
Мінстату України
від 24.03.95 № 79
по УКУД

ЗАТВЕРДЖУЮ
Проректор ІФНМУ з лікувальної роботи проф. І.П. Вакалюк
керівник установи, в якій проведено впровадження



_____ 20__ р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Ранні маркери печінкової дисфункції у хворих з гострим загальним перитонітом та її корекція із застосуванням глютаргіну та тіотриазоліну в комплексному хірургічному лікуванні».
2. **Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька, 2; м. Івано-Франківськ, 76000.
3. **Прізвище, ім'я, по батькові авторів:** Ю.А. Клименко, І.М.Шевчук, А.О.Клименко.
4. **Джерело інформації:** Діагностичне і прогностичне значення функціонального стану печінки при перитоніті// Архів клінічної медицини. – 2007. - №2(12). – С.32 – 35.
5. **Впроваджено в:** навчально-педагогічний процес кафедри Хірургії №1 ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет».
6. **Строки впровадження:** з 11.09.2007 по 24.09.2009.
7. **Результати впровадження:** Впроваджено в лекційний матеріал та практичні заняття для студентів.
8. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Керівник виробничого
підрозділу: зав. Кафедри
хірургії №1


(підпис)


(ПІБ)

Члени комісії:

 
_____ посада, підпис, ПІБ
 

Додаток О

підприємство, організація
Ідентифікаційний
код ДРЗОУ _____

Типова
форма № 3-1
Мінстату України
від 24.03.95 № 79
по УКУД

ЗАТВЕРДЖУЮ*
Проректор ІФНМУ з ідентифікаційної роботи проф. І.П. Вакалюк
Вердикт Атестаційної комісії проведено впровадження _____
_____ 20__ р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. **Назва впровадження:** «Спосіб комплексного хірургічного лікування гострого перитоніту з застосуванням глютаргіну та тіотріазоліну на ранніх етапах виявлення печінкової дисфункції».
2. **Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька, 2; м. Івано-Франківськ, 76000.
3. **Прізвище, ім'я, по батькові авторів:** Ю.А. Клименко.
4. **Джерело інформації:** Діагностичне і прогностичне значення функціонального стану печінки при перитоніті// Архів клінічної медицини. - №2(12) – 2007 – С. 29 - 32.
5. **Впроваджено в:** навчально-педагогічний процес кафедри Хірургії №1 ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет».
6. **Строки впровадження:** з 29.09.2010 по 9.06.2011.
7. **Результати впровадження:** Впроваджено в лекційний матеріал та практичні заняття для студентів.
8. **Зуваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Керівник виробничого
підрозділу: зав. Кафедри
хірургії №1

(підпис)

(ПІБ)

Члени комісії:

_____ (підпис, ПІБ)

_____ (підпис, ПІБ)

Додаток П

підприємство, організація
Ідентифікаційний
код ДРЗОУ _____

Типова
форма № 3-1
Мінстату України
від 24.03.95 № 79
по УКУД

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор ІФНМУ з лікувальної роботи проф. І.П. Вакалюк
керівник установи, в якій проведено впровадження

_____ 20__ р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** «Спосіб комплексного хірургічного лікування гострого перитоніту з застосуванням глутаргіну та тіотріазоліну на ранніх етапах виявлення печінкової дисфункції».
2. **Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька, 2; м. Івано-Франківськ, 76000.
3. **Прізвище, ім'я, по батькові авторів:** Ю.А. Клименко.
4. **Джерело інформації:** Діагностичне і прогностичне значення функціонального стану печінки при перитоніті// Архів клінічної медицини. - №2(12) – 2007 – С. 29 - 32.
5. **Впроваджено в:** навчально-педагогічний процес кафедри Хірургії стоматфакультету ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет».
6. **Строки впровадження:** з 29.09.2010 по 9.06.2011.
7. **Результати впровадження:** Впроваджено в лекційний матеріал та практичні заняття для студентів.
8. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Керівник виробничого
підрозділу: зав. Кафедри
хірургії стоматфакультету



Минько О.В.
(ПІБ)

Члени комісії: _____

посад, підпис, ПІБ

Додаток Р

підприємство, організація
Ідентифікаційний
код ДРЗОУ _____

Типова
форма № 3-1
Мінстату України
від 24.03.95 № 79
по УКУД

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
Проректор ІФІМУ з лікувальної роботи проф. І.П. Вакалюк
керівник установи, в якій проведено впровадження

_____ 20__ р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Хірургічна тактика ведення хворих з гострим загальним перитонітом з врахуванням ранньої печінкової дисфункції та її корекція з застосуванням біоцеруліну та тіотріазоліну»
2. **Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька, 2; м. Івано-Франківськ, 76000
3. **Прізвище, ім'я, по батькові авторів:** Ю.А. Клименко, І.М.Шевчук, А.О.Клименко
4. **Джерело інформації:** Діагностичне і прогностичне значення функціонального стану печінки при перитоніті// Архів клінічної медицини. – 2007. - №2(12). – С.29 – 32.
5. **Впроваджено в:** навчально-педагогічний процес кафедри Хірургії стоматфакультету ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет».
6. **Строки впровадження:** з 19.03.2008 по 30.09.2009.
7. **Результати впровадження:** Впроваджено в лекційний матеріал та практичні заняття для студентів.
8. **Завваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Керівник виробничого
підрозділу: зав. Кафедри
хірургії стоматфакультету



Шевчук І.В.
(ПІБ)

Члени комісії: _____

посада, підпис, ПІБ

Додаток С

підприємство, організація
Ідентифікаційний
код ДРЗОУ _____

Типова
форма № 3-1
Мінстату України
від 24.03.95 № 79
по УКУД

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
Проректор ІФІМУ з ліквальної роботи проф. І.П. Вакалюк
керівник установи, в якій введено впровадження
_____ 20__ р.

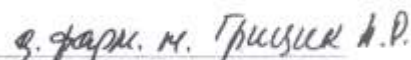
АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Спосіб застосування інтраабдомінального введення гідрогелів як наповнювачів лікарськими препаратами (цефтріаксоном) в лікуванні гострого експериментального перитоніту та профілактики злукоутворення».
2. **Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Івано-Франківський національний медичний університет; 76000, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2.
3. **Прізвище, ім'я, по батькові авторів:** Ю.А. Клименко.
4. **Джерело інформації:** Застосування нових лікарських форм на основі використання полімерних матеріалів як наповнювачів з модифікованим вивільненням лікарських речовин в лікуванні експериментального перитоніту// Ліки-Людині. Сучасні проблеми створення, дослідження та апробації лікарських засобів м. Харків. – 2009. – С. 44. (Матеріали XXVI науково-практичної конференції з міжнародною участю).
5. **Впроваджено в:** навчально-педагогічний процес кафедри Фармації ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет».
6. **Строки впровадження:** з 19.02.2009 по 25.02.2010.
7. **Результати впровадження:** Впроваджено в лекційний матеріал та практичні заняття для студентів.
8. **Зуваження та пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Керівник виробничого
підрозділу: зав. Кафедри
фармації


(підпис)


(ПІБ)

Члени комісії:

 (Гришук С.М.) 