

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

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

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Тернопіль – 2012

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у державному вищому навчальному закладі «Івано-Франківський національний медичний університет» МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор **Шевчук Ігор Михайлович**, державний вищий навчальний заклад «Івано-Франківський національний медичний університет» МОЗ України, завідувач кафедри хірургії № 2.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Матвійчук Богдан Олегович**, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, завідувач кафедри хірургії факультету післядипломної освіти;

доктор медичних наук, професор **Полянський Ігор Юлійович**, Буковинський державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри хірургії.

Захист відбудеться 26 січня 2012 р. о 14 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 58.601.01 у державному вищому навчальному закладі «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського» МОЗ України (46001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці державного вищого навчального закладу «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського», МОЗ України (46001, м. Тернопіль, вул. Січових Стрільців, 8).

Автореферат розісланий 16 грудня 2011 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради Д 58.601.01

доктор біологічних наук, професор

І.М. Кліщ

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

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 % (Ковальчук Л.Я., 2008; Бондарев Р.В., 2009; Шевчук І.М., 2009; Vjerkeset T. et al., 2006).

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

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

Наростання ендогенної інтоксикації в післяопераційному періоді залежить від розвитку ентеральної недостатності та бактеріальної транслокації, яка зумовлює різке зростання кількості й агресивності мікрофлори, що проникає у портальний кровоплин, викликаючи виснаження функціонального стану печінки, як основного бар'єру захисту (Дзюбановський І.Я., 2007; Міміношвілі О.І., 2007; Павляк А.Я., 2010).

Для поліпшення результатів хірургічного лікування хворих необхідна своєчасна діагностика ускладнень та їх корекція (Полянський І.Ю., 2008; Савельєв В.С., и соавт., 2008; Матвійчук Б.О., 2010).

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 ендогенної інтоксикації 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 медикаментної 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; експериментальний – моделювання гострого перитоніту на білих нелінійних щурах; статистично-аналітичний – обробка одержаних цифрових даних.

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, орнітинкарбомойлтрансферази, 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. В 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 використаних джерел літератури (всього 377 найменувань), додатків. Дисертація ілюстрована 21 таблицею і 33 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Експериментальні дослідження проведені на 160 статевозрілих нелінійних самцях білих щурів масою 0,18-0,20 кг згідно із “Загальними етичними принципами 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.).

Для моделювання гострого загального перитоніту (ГЗП) готували 10 % суспензію фекалій тварин з їх кров'ю за розрахунком 5 мл на 100 мл суспензії, яку витримували в термостаті протягом однієї доби. Суспензію вводили в черевну порожнину з розрахунку 1 мл 10 % суспензії на 100 г маси. Розвиток ГЗП супроводжувався наростанням ендогенної інтоксикації (ЕІ) і загибеллю тварин на 3-4 добу (Патент України № 36499).

У I серії – 90 тварин, у II – 30, у III – 40 тварин. У перших двох серіях тварини були поділені на групи: I – інтактні (контроль), II – з експериментальним перитонітом (неліковані).

У III серії досліджували вплив інтраабдомінального введення біодеградуючого гелю з антибіотиком на перебіг перитоніту та формування злук (Патент України № 52040).

В основу клінічної частини покладений аналіз результатів хірургічного лікування 131 хворого на гострі хірургічні захворювання органів черевної порожнини, перебіг яких ускладнювався розвитком ГЗП за період 2004-2010 рр. (табл. 1).

Таблиця 1

Розподіл хворих на ГЗП контрольної та основних груп

Причини перитоніту		Контрольна група (n=43)	I група (n=44)	II група (n=44)	Всього
Перфоративна виразка шлунка		7 (16,6 %)	6 (13,6 %)	7 (16,1 %)	20
Перфоративна виразка дванадцятипалої кишки		14 (32,5 %)	14 (32,5 %)	14 (32,5 %)	42
Апендицит	Гангренозний	3 (7 %)	3 (6,9 %)	3 (6,9 %)	9

	Гангренозно-перфоративний	9 (20,9 %)	10 (22,7 %)	8 (20,7 %)	27
Холецистит	Гангренозно-перфоративний	10 (23,3 %)	10 (22,7 %)	11 (25,0 %)	31
Травматичний розрив кишки		0	1 (2,3 %)	1 (2,3 %)	2
Всього		43	44	44	131

Серед обстежених – 92 (70,2 %) чоловіки, 39 (29,8 %) жінок, вік – від 18 до 79 років. На 3-5 добу госпіталізовано 61 (51,4 %) хворого.

У 43 (32,8 %) хворих з ГЗП інтенсивну терапію проводили традиційними заходами (контрольна група). У 44 (33,58 %) хворих I групи внутрішньовенно призначали тіотріазолін і глутаргін, у 44 (33,58 %) хворих II групи застосували тіотріазолін та біоцерулін. Розподіл хворих за стадіями ГЗП представлено в табл. 2.

Таблиця 2

Розподіл хворих на ГЗП згідно із стадіями перитоніту

Стадії	Контрольна група		I група		II група		Всього	
Токсична	40	30,53%	42	32,6%	42	32,6%	124	94,65%
Термінальна	3	2,29%	2	1,53%	2	1,53%	7	5,35%
Разом	43	32,82%	44	33,59%	44	33,59%	131	100%

Тяжкість ЕІ визначали за показниками ЛП, П, МСМ, МА, ДК, показників АОЗ – активності ЦП, КАТ, НЗТ, порушення гомеостазу метал-металоферментних систем та активності ПОЛ. Після операції оцінювали тривалість парезу кишечника, назоінтестинальної інтубації. Тяжкість стану хворих з ГЗП і прогноз визначали за шкалою SAPS та ПІМ. На час госпіталізації тяжкість стану хворих за шкалою SAPS становила в середньому у контрольній групі $18,0 \pm 2,54$ бала, у I групі – $17,9 \pm 2,57$ бала, у II групі – $18,8 \pm 2,54$ бала. Стан хворих, згідно індексу перитоніту Мангейма на час госпіталізації представлений в табл. 3.

Таблиця 3

Розподіл хворих на ГЗП згідно індексу перитоніту Мангейма

Ступінь тяжкості	Контрольна група		I група		II група	
	Кількість хворих	Середній бал	Кількість хворих	Середній бал	Кількість хворих	Середній бал
I	3 (7 %)	$13,2 \pm 2,70$	2 (4,5 %)	$13,5 \pm 2,25$	2 (4,5%)	$13,6 \pm 2,66$

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

Таким чином, за віком, статтю, причиною виникнення ГЗП, вихідною тяжкістю стану групи хворих були порівнянними.

Методи дослідження. Визначення лабораторних показників проводили за загальноприйнятими методиками. ЛШ розраховували за формулою Кальф-Каліфа Я.Я. (1941), П – за методикою Тарелкіна М.Н. (1991), МСМ у плазмі крові – за методом Габрієляна Г.І. (1984); показники ПОЛ та АОЗ – за показниками спонтанної та ініційованої іонами двовалентного заліза хемілюмінесценції сироватки крові за методом Володимирова Ю.А. (1973); МА – за тестом з 2-тіобарбітуровою кислотою (Е.И. Коробейникова, 1989), ДК – за УФ-поглинанням гептанових і ізопропанольних екстрактів (Гаврилов В.Б., 1996). Для визначення АОЗ досліджували активність ЦП та НЗТ за методом Бабенка Г.О. (1968). Активність Кат – за методом Баха А. і Зубкової С. (1968). Визначення Арг проводили за методом Сніпачо І. в модифікації Храмова В.А. і Листопад Г.Г. (1973); СДГ – за Пасхіною Т.С. (1969); Окт – за Рейхардом Н. в модифікації Моретті І. (1967). Активність ХЕ, ЛДГ, ЛФ визначали спектрофотометричним методом з використанням діагностичних наборів «Lachema» (Чехія). Визначення вмісту Fe, Cu, Zn, Co проводили на атомно-адсорбційному спектрофотометрі С-115 ПК з комп'ютерною розшифровкою. Для гістоморфологічних досліджень імпрегнували серійні зрізи гематоксилін-еозином, трьохкольоровим методом Маллорі, за Ван-Гізеном. Біохімічні аналізи проведені на базі акредитованої «Біохімічної лабораторії» (Атестат акредитації № 002167) кафедри біохімії та кафедри патологічної анатомії ДВНЗ "Івано-Франківський національний медичний університет".

Статистичну обробку результатів досліджень проводили 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 (А.Т. Мармоза, 2004). Для перевірки гіпотези про рівність середніх використовували критерій Стьюдента-Фішера для нормально розподілених вибірок.

Результати досліджень та їх обговорення. Після передопераційної підготовки всі хворі були прооперовані. Невідкладне операційне втручання включало широку лапаротомію, ліквідацію причини ГЗП, інтраопераційну санацію черевної порожнини, декомпресію шлунка, назоінтестинальну інтубацію та дренажування черевної порожнини (табл. 4).

**Характеристика проведених операційних втручань у хворих на ГЗП
згідно із стадіями перитоніту**

Характер втручання	Стадії	
	Токсична (n=124)	Термінальна (n=7)
Висічення виразки і пілоропластика	55	-
Висічення виразки, пілоропластика і санація множинних абсцесів		
Висічення виразки з пілоропластикою за Джадом і селективною ваготомією		
Ушивання перфоративної виразки	-	7
Апендектомія, дронування гнійників черевної порожнини	15	-
Дронування периапендикулярного і міжпетлевих гнійників	21	-
Холецистектомія, дронування піддіафрагмального і підпечінкового гнійників	31	-
Резекція тонкої кишки, дронування міжпетлевих гнійників	2	-
Всього	124	7

Релапаротомії потребували 3 (2,29 %) із 131 хворого, з них недостатність швів анастомозу (1), гостра злукова непрохідність (2).

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 $3,5 \pm 0,07(\%)$. Інші показники ЕІ у хворих із ГЗП на початку лікування представлені у табл. 5.

Таблиця 5

Показники ЕІ у хворих на ГЗП на початку лікування

Показники (од. виміру)	Норма	Стадії перитоніту	
		Токсична	Термінальна
ЛПІ (ум.од)	$0,63 \pm 0,04$	$6,12 \pm 0,07^*$	$8,30 \pm 0,08^*$

П (ум. од)	0,85±0,02	14,24±0,20*	18,9±1,78*
МСМ (ум. од)	0,24±0,003	0,65±0,009*	0,99±0,009*
МА (нмоль/мл)	3,51±0,08	7,32±0,09*	7,86±0,08*
ДК (ум. од)	1,45±0,07	3,12±0,02*	3,80±0,06*
S ₀ гідропероксида (імп/сек 10 ⁻²)	86,6±2,20	233,2±4,1*	241,5±4,0*
ЦП (ум. од)	29,89±0,65	18,25±0,40*	15,10±0,35*
НЗТ (ум. од)	0,186±0,003	0,132±0,002*	0,128±0,002*
КАТ (мг Н ₂ О ₂ /мл)	12,40±0,26	7,40±0,17*	7,02±0,15*

Примітка. * – дані достовірні порівняно з показниками до норми $p < 0,05$.

Отже, у хворих ГЗП, незалежно від стадії захворювання, на початку лікування показники ЕІ – ЛП, П, МСМ, рівень МА та ДК достовірно зростали відносно норми. Про виснаження АОЗ свідчило достовірно зниження активності ЦП, Кат та НЗТ.

Оцінку системних проявів ГЗП у 131 хворого проводили за визначенням П, ПІМ та шкалою SAPS.

У 58 (44,27 %) хворих з середнім ступенем тяжкості на час госпіталізації П становив $11,49 \pm 1,30$ ум. од ($p < 0,05$). У 62 (47,33 %) хворих з тяжким ступенем ГЗП П складав $14,24 \pm 0,98$ ум. од ($p < 0,05$). У 11 (8,4 %) хворих із вкрай тяжким перебігом захворювання П складав $18,90 \pm 1,78$ ум. од ($p < 0,05$).

У 58 (44,27 %) хворих із середнім ступенем тяжкості ПІМ становив $25,9 \pm 3,42$ бала, за шкалою SAPS – $16,8 \pm 2,38$ бала. У 62 (47,33 %) хворих з тяжким перебігом ПІМ складав $27,6 \pm 4,0$ бала, за шкалою SAPS – $18,8 \pm 3,47$ бала. У 11 (8,40 %) хворих із вкрай тяжким перебігом ГЗП ПІМ складав $29,2 \pm 4,80$ бала, за шкалою SAPS – $20,2 \pm 3,84$ бала.

У хворих, які потребували повторних операційних втручань тяжкість перебігу ГЗП за ПІМ складала $29,2 \pm 4,75$ бала, за шкалою SAPS – $19,8 \pm 2,95$ бала, що відповідало тяжкому перебігу ГЗП.

Таким чином, при плануванні програми комплексного лікування хворих на ГЗП оцінка системних проявів захворювання є найбільш ефективною за показниками ПІМ та шкалою SAPS, що дозволяє максимально об'єктивізувати показання до своєчасного проведення повторного операційного втручання.

При дослідженні біоптатів печінки у 32 хворих на ГЗП відмічали дистрофічні та деструктивні процеси у гепатоцитах. У 25 хворих в токсичній стадії ГЗП гістоморфологічні зміни в печінкових клітинах супроводжувались розпадом печінкових балок, набряком міжбалкових просторів та вираженим холестазом. У 7 хворих в термінальній стадії ГЗП спостерігали виражений цитолітичний процес з вогнищами розпаду печінкових клітин, вакуолізацією ядер та їх розпадом.

Особливе значення у формуванні факторів ЕІ та її інтенсифікації у хворих на ГЗП займає

порушення гомеостазу мікроелементів. Зокрема, концентрація Fe в цільній крові до лікування знижувалася до $312,5 \pm 5,96$ мг/л, що становило 62 % від норми ($p < 0,05$). Рівень сироваткового Fe майже в 1,6 раза перевищував верхню межу норми і складав $0,937 \pm 0,015$ мг/л ($p < 0,05$). Встановлено зростання вмісту сироваткового Fe при одночасному зниженні насиченості заліза НЗТ до $0,131 \pm 0,001$ ум. од (норма $0,186 \pm 0,003$ ум. од), ($p < 0,05$). Зниження НЗТ зумовлює втрату його бактеріостатичної властивості і є сприятливою умовою для розмноження патогенної мікрофлори.

На час госпіталізації вміст Cu в цільній крові знижувався до $0,934 \pm 0,010$ мг/л (норма $1,327 \pm 0,021$ мг/л), а в сироватці – до $0,701 \pm 0,009$ мг/л (норма $1,022 \pm 0,02$ мг/л), ($p < 0,05$). Це супроводжувалося одночасним зниженням активності мідьвмісного ферменту ЦП сироватки крові, який синтезується тільки в печінці. На початку лікування рівень ЦП в сироватці крові складав $18,25 \pm 0,42$ ум. од (норма $29,89 \pm 0,61$ ум. од), ($p < 0,05$).

Порушення включення міді у синтез ЦП є об'єктивною ранньою ознакою формування печінкової дисфункції у хворих на ГЗП (Патент України №51751).

В цільній крові хворих відзначали зниження концентрації Zn до $3,810 \pm 0,011$ мг/л (норма $6,681 \pm 0,11$ мг/л), ($p < 0,05$). Одночасно, відмічали його зростання в сироватці крові до $3,72 \pm 0,02$ мг/л (норма $2,45 \pm 0,035$ мг/л), ($p < 0,05$).

Концентрація Co в цільній крові і сироватці знижувалась і становила у крові – $31,6 \pm 0,76$ мкг/л (норма $49,7 \pm 1,48$ мкг/л) та сироватці – $30,2 \pm 0,65$ мкг/л (норма $38,6 \pm 1,10$ мкг/л), ($p < 0,05$).

Враховуючи порушення у мікроелементному гомеостазі хворих на ГЗП нами у 44 (33,58 %) хворих I групи з першого дня госпіталізації додатково застосовано тіотріазолін внутрішньовенно крапельно по 4 мл 2,5 % розчину у 150 мл 0,9 % розчину натрію хлориду. Після п'ятої доби лікування тіотріазолін призначали внутрішньом'язово по 2 мл 1 % розчину тричі на добу впродовж 8-10 діб. Глутаргін з першого дня вводили внутрішньовенно, по 5 мл 40 % розчину у 200 мл 0,9 % розчину натрію хлориду 2 рази на добу впродовж 10 діб.

У 44 (33,58 %) хворих II групи з першого дня призначали тіотріазолін+біоцерулін. Біоцерулін в дозі 1,5-2,0 мг/кг маси тіла розчиняли у 200 мл 0,9 % розчину натрію хлориду і вводили внутрішньовенно крапельно із швидкістю 30 крапель за хв, один раз на добу, впродовж 7-10 діб.

Зокрема, у хворих I групи на 5-7 добу спостерігали поступове наростання Fe в крові до $489,4 \pm 7,9$ мг/л і зниження в сироватці – до $1,09 \pm 0,03$ мг/л. На 10-14 добу 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 ($p < 0,05$). У хворих II групи на 5-7 добу вміст Fe в крові становив $496,4 \pm 6,9$ мг/л, в сироватці – $1,08 \pm 0,025$ мг/л. На 10-14 добу у хворих II групи вміст Fe відповідав нормі ($p < 0,05$).

У хворих I групи на 5-7 добу вміст Cu в цільній крові зростав до $1,248 \pm 0,02$ мг/л, але

нормалізації не відбувалося навіть на 10-14 добу ($p < 0,05$). У сироватці крові вміст Cu зростав і на 10-14 добу нормалізувався ($p < 0,05$). У II групі хворих нормалізація вмісту Cu, як в цільній крові, так і сироватці наступала на 5-7 добу ($p < 0,05$).

Зростання Zn в крові обох досліджуваних груп хворих на 5-7 добу складало, відповідно, $5,705 \pm 0,04$ мг/л і $5,910 \pm 0,08$ мг/л. На 10-14 добу вміст Zn відповідав нормі ($p < 0,05$). Вміст Zn в сироватці крові хворих I групи на 5-7 добу знижувався до $3,180 \pm 0,03$ мг/л і наближався до норми на 10-14 добу ($p < 0,05$). У хворих II групи зниження концентрації Zn проходило інтенсивніше і на 10-14 добу відповідало нормі ($p < 0,05$).

Вміст Co в крові і сироватці обох досліджуваних груп мав тенденцію до зростання, але сягав нормальних величин на 10-14 добу тільки у хворих II групи ($p < 0,05$).

У контрольній групі хворих нормалізації вказаних показників не відбувалося навіть на час завершення лікування ($p < 0,05$).

У 35 (26,71 %) хворих під час операційного втручання вивчено вміст Fe, Cu, Zn у перитонеальному ексудаті. З них, у 11 (31,4 %) хворих при серозно-фібринозному характері ексудату внутрішньоочеревинні злуки були відсутні, вміст Fe становив $11,3 \pm 0,18$ мг/л, Cu – $0,618 \pm 0,21$ мг/л, Zn – $1,87 \pm 0,03$ мг/л (I група).

У 13 (37,2 %) хворих при серозно-гнійному ексудаті (II група) відмічали наявність м'яких площинних зрощень, одночасно, вміст Fe зростав до $14,60 \pm 0,25$ мг/л, Cu – до $0,825 \pm 0,25$ мг/л і Zn – до $2,08 \pm 0,28$ мг/л, що достовірно вище, ніж у хворих I групи ($p < 0,05$).

У 11 (31,4 %) хворих при гнійно-фібринозному ексудаті і сформованих площинних зрощеннях вміст досліджуваних мікроелементів зростав і становив – Fe $16,40 \pm 0,204$ мг/л, Cu – $0,906 \pm 0,15$ мг/л та Zn – $3,83 \pm 0,67$, що вище, ніж у хворих I та II груп ($p < 0,05$).

Цикл дозрівання сполучнотканинних елементів колагену при злукоутворенні відбувається на основі білка колагену, синтез якого здійснюється лише за наявності оксипроліну під впливом специфічних металоферментних систем, активність яких контролюється Fe, Cu, Zn. У хворих I групи, при відсутності злук, вміст оксипроліну становив $12,3 \pm 0,18$ мкмоль/л. У хворих II групи при м'яких зрощеннях він складав $28,5 \pm 0,31$ мкмоль/л ($p < 0,05$). У хворих III групи при сформованих площинних зрощеннях – $32,4 \pm 0,39$ 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.

На час госпіталізації хворих відзначали зростання активності АРГ до $0,53 \pm 0,013$ мкмоль/0,1мл (норма $0,293 \pm 0,01$ мкмоль/0,1мл), СДГ – до $0,625 \pm 0,01$ до 1 од/мл (норма $0,457 \pm 0,01$ до 1 од/мл), ($p < 0,05$). Активність ЛДГ зростала до $2,28 \pm 0,025$ мкмоль/л (норма $1,75 \pm 0,02$ мкмоль/л), що свідчить про компенсаторну стимуляцію процесу гліколізу ($p < 0,05$), активність ЛФ зростала до $2,08 \pm 0,015$ мккат/л (норма $1,58 \pm 0,015$ мккат/л), ($p < 0,05$). Рівень ХЕ знижувався до

56,9±0,98 мккат/л (норма 84,45±1,54 мккат/л), ($p<0,05$). Про порушення дезінтоксикаційної функції печінки і зв'язування нею аміаку вказувало зниження ОКТ до 0,456±0,01 мкг азоту/мл (норма 0,647±0,01 мкг азоту/мл), ($p<0,05$). На порушення АОЗ і активацію процесів ПОЛ вказувало зниження активності ЦП до 18,25±0,42 ум. од (норма 29,89±0,65 ум. од), ($p<0,05$).

У хворих контрольної групи показники Арг, СДГ, ЛДГ, ЛФ, ХЕ і ОКТ не поверталися до норми навіть на 10-14 добу ($p<0,05$). У хворих I групи на 10-14 добу активність Арг, СДГ та ЛФ відповідала нормі ($p<0,05$). У хворих II групи активність Арг, СДГ, ЛДГ, ЛФ, ХЕ і ОКТ вже на 5-7 добу відповідали нормі ($p<0,05$).

Таким чином, застосування гепатопротекторної та антиоксидантної терапії у хворих II групи сприяло нормалізації показників функціонального стану печінки на 10-14 добу.

У тварин із модельованим ГЗП вже на 2-3 добу відзначали подібні зміни в крові. У черевній порожнині всіх тварин відмічали ексудат, відкладання фібрину з формуванням множинних злук.

У щурів III-ї серії після внутрішньоочеревинного введення біодеградуючого гелю з цефтріаксоном вже на 7 добу експерименту вміст МСМ знижувався до 0,300±0,004 ум. од ($p<0,05$), ЛП – до 2,86±0,012 ум. од ($p<0,05$). Показники АОЗ та активність ЦП, КАТ та НЗТ на 7-му добу змінювалися в напрямку нормалізації, але до норми не поверталися і тільки на 14-ту добу досягали нормальних величин ($p<0,05$). Відсутність злук та ексудату в черевній порожнині спостерігали у 76,9 % тварин III серії.

Отже, запропонований спосіб інтраабдомінального введення біодеградуючого гелю з цефтріаксоном мав лікувальну дію і сприяв зниженню розвитку злук в черевній порожнині.

Після проведеного лікування у хворих контрольної групи II знизився до 3,04±0,002 ум. од., у I групі – до 1,12±0,015 ум. од., у II групі – до 0,9±0,013 ум. од. ($p<0,05$). ПМ у хворих контрольної групи знизився до 19,5±4,0 бала, у I групі – до 16,8±4,5 бала, у II групі – до 15,8±3,8 бала ($p<0,05$).

Тяжкість стану за шкалою SAPS на 7-му добу у контрольній групі складала 12,7±1,64 бала, у I групі – 12,0±1,67 бала, у II групі – 11,8±1,51 бала ($p>0,05$).

Застосування біоцеруліну та тіотріазоліну у 44 (33,58 %) хворих II групи сприяло нормалізації функціонального стану печінки, АОЗ, ЕІ, гомеостазу мікроелементів вже на 5-7 добу після операції.

Застосування глутаргіну та тіотріазоліну у 44 (33,58 %) хворих I групи сприяло покращенню цих показників на 10-14 добу після операції (табл. 6).

Таблиця 6

Показники ендотоксикозу після проведеного операційного лікування

	Контрольна група		I-а група		II-а група	
	5-7 доба	Після	5-7 доба	Після	5-7 доба	Після

		лікування		лікування		лікування
ЛШ (ум.од.)	2,95±0,03	1,95±0,06	1,25±0,013	0,72±0,01	1,04±0,016	0,61±0,02
П (ум.од.)	5,15±0,11	3,04±0,002	2,9±0,035	1,12±0,015	2,05±0,018	0,9±0,013
МСМ (ум.од.)	0,43±0,04	0,37±0,004	0,30±0,005	0,26±0,003	0,3±0,004	0,24±0,04
МА (нмоль/ мл)	5,42±0,11	4,56±0,07	4,80±0,11	3,56±0,04	4,12±0,09	3,49±0,07
ДК (ум.од.)	2,66±0,05	1,89±0,013	1,70±0,05	1,48±0,016	1,57±0,04	1,44±0,04
ЦП (ум.од.)	19,1±0,38	22,40±0,40	24,4±0,44	28,5±0,72	28,8±1,30	30,6±0,34
НЗТ (ум.од.)	0,15±0,001	0,16±0,001	0,15±0,003	0,18±0,003	0,19±0,002	0,19±0,002
КАТ (мг H ₂ O ₂ /мл)	8,60±0,10	10,10±0,16	10,4±0,18	12,0±0,028	12,2±0,16	12,95±0,24

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).

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±0,07 ум. од., індексу інтоксикації до 14,24±0,20 ум. од., молекул середньої маси до 0,648±0,009 ум. од., маленового альдегіду до 7,32±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 орнітинкарбомойлтрансферази 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 церулоплазміну 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 біодеградуючого 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, орнітинкарбомоїлтрансферази, 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 ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. 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. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення статті до друку)*

2. Клименко Ю. А. Діагностичне і прогностичне значення функціонального стану печінки при перитоніті / Ю. А. Клименко // Архів клінічної медицини. – 2007. – № 2 (12). – С. 32–35.

3. 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.

4. 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.

5. 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.

6. 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.

7. 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.

8. 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. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення статті до друку)*

9. 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. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення статті до друку)*

10. Пат. 17562 Україна, МПК А 61 К 9/40. Спосіб виготовлення полімерної біодеградуєчої 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. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення заявки)*

11. Пат. 36499 Україна, МПК G 09 B 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. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення заявки)*

12. 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. – № u 2010 01829 ; заявл. 19.02.2010 ; опубл. 10.08.2010, Бюл. № 15. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення заявки)*

13. 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. – № u 2010 02303 ; заявл. 01.03.2010 ; опубл. 26.07.2010, Бюл. № 14. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення заявки)*

14. Клименко Ю. А. Комплексне хірургічне лікування гострого деструктивного апендициту, ускладненого перитонітом / Ю. А. Клименко // 71 студентська наукова конференція, 10-11 квітня 2002 р. : тези доп. – Івано-Франківськ, 2002. – С. 46.

15. Клименко Ю. А. Нові підходи до лікування гострого експериментального перитоніту /

Ю. А. Клименко // Актуальні проблеми сучасної медицини : 58 науково-практична конф. студентів та молодих вчених Національного медичного університету імені О.О.Богомольця з міжнародною участю, 28-31 жовтня 2003 р. : тези доп. – Київ, 2003. – С. 163.

16. 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. : тези доп. – Івано-Франківськ, 2005. – С. 61.

17. 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.: тези доп. – Івано-Франківськ, 2006. – С. 38–40.

18. Клименко Ю. А. Стан перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи захисту у хворих з перитонітом / Ю. А. Клименко // IX Український біохімічний з'їзд, 24-27 жовтня 2006 р. : матеріали з'їзду. – Харків, 2006. – Т. 2. – С. 65.

19. 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. : тези доп. – Івано-Франківськ, 2007. – С. 25.

20. 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.

21. 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. : тези доп. – Івано-Франківськ, 2010. – С. 190–191.

22. Клименко Ю. А. Значення корекції метаболічних змін печінки у комплексному хірургічному лікуванні хворих на гострий загальний перитоніт / Ю. А. Клименко // Український біохімічний журнал. – 2010. – Т. 82, № 4 (додаток 2). – С. 102.

АНОТАЦІЯ

Клименко Ю.А. Клініко-патогенетичне обґрунтування змін і корекції метаболічного гомеостазу та профілактики ускладнень при комплексному хірургічному лікуванні хворих на

перитоніт (клініко-експериментальне дослідження). – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – хірургія. – Державний вищий навчальний заклад „Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського” МОЗ України, Тернопіль, 2012.

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 за рахунок порушення метаболічного гомеостазу, ранніх показників печінкової дисфункції та впровадження лікувальних заходів, спрямованих на їх попередження.

Об'єктом дослідження були 131 хворий на гострий загальний перитоніт та 160 щурів. Досліджено зміни функціонального стану печінки, порушення мікроелементного та металоферментного гомеостазу, перекисного окислення ліпідів і антиоксидантної системи.

Розроблено біодеградуєчий гель і показано його лікувальну дію в експерименті, що забезпечило виживання 86,7 % і попереджувало утворення злук у 85 % щурів.

Доведено, що зниження активності церулоплазміну в сироватці крові хворих до $18,25 \pm 0,42$ ум. од. є ранньою ознакою печінкової недостатності.

У 32,8 % хворих проводили загальноприйняте хірургічне лікування. У 33,58 % хворих I групи призначали тіотріазолін та глутаргін. У 33,58% хворих II групи застосовували тіотріазолін та біоцерулін. Застосована гепатопротекторна та антиоксидантна терапія сприяла швидшій нормалізації функціонального стану печінки, метаболічного гомеостазу, ендогенної інтоксикації, зниженню тяжкості стану хворих і летальності з 9,3 % у хворих контрольної групи до 4,5 % у досліджуваних хворих.

Ключові слова: гострий загальний перитоніт, ендогенна інтоксикація, мікроелементний та металоферментний гомеостаз, злукоутворення.

АННОТАЦІЯ

Клименко Ю.А. Клинико-патогенетические обоснования изменений и коррекции метаболического гомеостаза и профилактика осложнений при комплексном хирургическом лечении больных на перитонит (клинико-экспериментальное исследование). – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.03 – хирургия. – Государственное высшее учебное заведение «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского» МЗ Украины, Тернополь, 2012.

В диссертационной работе представлено научное обоснование и новое решение актуальной задачи – улучшение результатов комплексного лечения больных острым общим перитонитом

путем исследования механизмов развития эндогенной интоксикации за счет нарушения метаболического гомеостаза, ранних показателей печеночной дисфункции и внедрения лечебных мероприятий, направленных на их предупреждение.

Объектом исследования были 131 больной острым общим перитонитом и 160 крыс.

Разработана методика изготовления биодеградирующего геля. У животных с экспериментальным перитонитом доказана эффективность интраабдоминального введения биодеградирующего геля, как наполнителя для антибиотика, что способствовало выживанию 86,7 % крыс с моделированным перитонитом и обеспечило отсутствие спаек у 85 % животных.

Тактику хирургического лечения больных острым общим перитонитом определяли по показателям эндогенной интоксикации, функционального состояния печени, общего состояния больных и прогноза заболевания по шкале SAPS и индексу перитонита Мангейма. На время госпитализации тяжесть состояния больных по шкале SAPS у контрольной группы составила $18,0 \pm 2,54$ бала, у I группы – $17,9 \pm 2,57$ бала, у II группы – $18,8 \pm 2,54$ бала. У больных, которым требовалась релапаротомия, тяжесть состояния по шкале SAPS составила $19,8 \pm 2,95$ бала, по индексу перитонита Мангейма – $29,2 \pm 4,70$ бала ($p < 0,05$). Исследованы показатели функционального состояния печени, нарушение микроэлементного и металлоферментного гомеостаза, перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы и их значение в развитии эндогенной интоксикации.

Развитие тяжелой эндогенной интоксикации сопровождается снижением уровня содержания железа в цельной крови больных до $312,5 \pm 5,96$ мг/л, меди до $0,934 \pm 0,010$ мг/л, цинка до $3,810 \pm 0,011$ мг/л, ($p < 0,05$). При исследовании содержания микроэлементов в перитонеальном экссудате у больных установлено достоверное увеличение концентрации железа до $16,40 \pm 0,204$ мг/л, меди до $0,906 \pm 0,15$ мг/л и цинка до $3,83 \pm 0,67$ мг/л, при одновременном увеличении содержания фермента оксипролина до $28,5 \pm 0,31$ мкмоль/л, что является ранним диагностическим признаком образования спаек в брюшной полости.

Обоснована диагностика развития ранней печеночной недостаточности на основании определения показателей органоспецифических ферментов сыворотки крови, как маркеров остроты воспалительного процесса, состояния клеточных мембран, белоксинтезирующей, дезинтоксикационной, мочеобразовательной и выделительной функции печени. В сыворотке крови больных отмечали достоверное увеличение активности аргиназы до $0,53 \pm 0,013$ мкмоль/0,1мл, сорбитолдегидрогеназы – до $0,625 \pm 0,01$ до 1 од/мл, лактатдегидрогеназы - до $2,28 \pm 0,025$ мкмоль/л, щелочной фосфатазы - до $2,08 \pm 0,015$ мккат/л. Снижение активности церулоплазмينا в сыворотке крови больных до $18,25 \pm 0,42$ усл. ед. является ранним диагностическим признаком развития печеночной недостаточности. Предложено проводить гепатопротекторную и антиоксидантную терапию в комплексном хирургическом лечении больных

с использованием тиотриазолина, глутаргина и биоцерулина.

Больные были разделены на три группы. У 43 (32,8 %) больных контрольной группы проводили общепринятое хирургическое лечение. У 44 (33,58 %) больных I группы дополнительно назначали тиотриазолин и глутаргин. У 44 (33,58 %) больных II группы применяли тиотриазолин и биоцерулин. Применение гепатопротекторной и антиоксидантной терапии способствовало более быстрой нормализации функционального состояния печени, метаболического гомеостаза, показателей эндогенной интоксикации – лейкоцитарного индекса интоксикации, индекса интоксикации, молекул средней массы, малонового альдегида, диеновых конъюгат, повышению активности антиоксидантной системы, а также показателей по шкале SAPS и индекса перитонита Мангейма.

Разработанный способ комплексного хирургического лечения больных острым общим перитонитом способствовал снижению летальности с 9,3 % у больных контрольной группы до 4,5 % у исследуемых больных.

Ключевые слова: острый общий перитонит, эндогенная интоксикация, печеночная недостаточность, микроэлементы, спайкообразование.

ANNOTATION

Klymenko Yu.A. The clinical and pathogenetic foundation of change and correction of metabolic homeostasis and prevention of complications in complex surgical treatment of patients with peritonitis (clinical and experimental study). – The manuscript.

The dissertation for obtaining of scientific degree of candidate of medical sciences in speciality 14.01.03 – Surgery. – State Higher Educational Establishment „I.Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University” MPH of Ukraine. Ternopil, 2012.

This thesis provides new scientific evidence and address the pressing task - improving the performance of complex surgical treatment of patients with acute general peritonitis by examining the mechanisms of endogenous intoxication due to failure of metabolic homeostasis, early indicators of hepatic dysfunction and implement treatment measures to prevent them.

The object of the study were 131 patients with acute general peritonitis and 160 rats. The changes of the functional status of the liver, disturbance and metal enzyme microelement homeostasis of lipid peroxidation and antioxidant systems and their importance in the development of endogenous intoxication.

Designed biodegradative gel and shown its therapeutic effect in the experiment with intra-abdominal administration of antibiotic, which ensured the survival of 86.7 % and warned union formation in 85 % of the rats.

Proved that the decreased activity in the serum ceruloplasmine patients to $18,25 \pm 0,42$ unit is an

early sign of liver failure.

In 32,8 % patients we performed surgical treatment. In 33,58 % patients at the first group assigned Thiotriazoline and Glutargine. In 33,58 % patients of the second group used Thiotriazoline and Bioceruline. Applied hepatoprotective and antioxidant therapy promoted a more rapid normalization of the functional status of the liver, metabolic homeostasis, endogenous intoxication, reducing the severity of patients and mortality from 9,3 % in patients with a control group to 4,5 % in examined patients.

Key words: acute general peritonitis, endogenous intoxication, microelement homeostasis, metal enzyme, development of junction

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АлАТ – аланінамінотрансфераза

АсАТ – аспартатамінотрансфераза

АОЗ – антиоксидантний захист

Арг – аргіназа

ГЗП – гострий загальний перитоніт

ДК – дієнові кон'югати

ЕІ – ендогенна інтоксикація

ІІ – індекс інтоксикації

ІІМ – індекс перитоніту Мангейма

Кат – каталаза

КТ – комп'ютерна томографія

ЛДГ – лактатдегідрогеназа

ЛЖ – лужна фосфатаза

ЛПІ – лейкоцитарний індекс інтоксикації

МА – малоновий альдегід

МСМ – молекули середньої маси

ОРТ – орнітинкарбомойлтрансфераза

ОЦК – об'єм циркулюючої крові

ПОЛ – перекисне окислення ліпідів

НЗТ – насиченість залізом трансферину

УЗД – ультразвукове дослідження

ХЕ – холінестераза

ЦП – церулоплазмін