

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМ. М.І.ПИРОГОВА

**Давидов Денис Михайлович**

УДК 616.366-002-089-084

**ПРОФІЛАКТИКА УСКЛАДНЕНЬ ГОСТРОГО ХОЛЕЦИСТИТУ НА ЕТАПАХ ЙОГО  
ЛІКУВАННЯ З УРАХУВАННЯМ  
МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПЕЧІНКИ**

14.01.03 – хірургія

Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Вінниця-2004

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Одеському державному медичному університеті Міністерства охорони здоров'я України

Науковий керівник:

кандидат медичних наук, професор

**Дмитрієв Борис Іванович,**

Одеський державний медичний університет

МОЗ України, завідувач кафедри загальної хірургії

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор

**Желіба Микола Дмитрович,**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

МОЗ України, завідувач кафедри загальної хірургії

доктор медичних наук, професор

**Ничитайло Михайло Юхимович,**

Інститут хірургії і трансплантології АМН України, завідувач відділом

лапароскопічної хірургії та холелітазу

Провідна установа:

Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця, МОЗ України, м. Київ

Захист дисертації відбудеться “\_\_” \_\_\_\_\_ 2004 року о 12.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради К 05.600.01 при Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І.Пирогова (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова 56).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Вінницького національного медичного університету МОЗ ім. М.І.Пирогова (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова 56).

Автореферат розісланий “\_\_” \_\_\_\_\_ 2004 р.

Вчений секретар спеціалізованої вченої ради

доктор медичних наук, доцент

Покидько М.І.

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Лікування хворих на гострий холецистит (ГХ), належить до категорії складних і в значній мірі невирішених проблем клінічної хірургії. Актуальність проблеми ГХ відзначається не тільки ростом захворюваності, але і незадовільними результатами хірургічного лікування (Затевахин И.И. и соавт., 1997; Гирин Л.В., 1998; Межгихов Т.Н. и соавт., 1999). Незважаючи на досягнуті успіхи сучасної хірургії і інтенсивної терапії, летальність після операцій з приводу ГХ коливається від 4 до 30% (Гнатюк М.С. та співавт., 1999; Миронов А.С., 2000; Захараш М.П. и соавт., 2001; Назаренко П.М. и соавт., 2002; Гірін Л.В., Лігоненко О.В., 2003).

Поряд з ростом захворювань на ГХ останнім часом відзначається збільшення кількості ускладнених його форм в середньому до 12-26%, а в осіб похилого та старечого віку - до 23-39% (Иванов С.В. и соавт., 1999; Захараш Ю.М., 2000; Гостищев В.К. и соавт., 2001; Мамчич В.І. та співавт., 2001; Нечитайло М.Е. и соавт., 2002). При цьому необхідно підкреслити, що в 29-43% випадків до патологічного процесу, який розвивається при ГХ, втягуються органи гепатопанкреатодуоденальної зони (Шалимов А.А. и соавт., 1993; Вержанський А.П., 1996; Бойко В.В. и соавт., 2003). Одним з найбільш загрозливих ускладнень післяопераційного періоду є печінкова недостатність, від якої помирає 10-46% прооперованих пацієнтів (Вержанський А.П., 1996; Гірін Л.В., Лігоненко О.В., 1999; Жидовинов Г.И. и соавт., 2002; Лупальцов В.И., 2002). Гостра печінкова недостатність, як правило, виникає в післяопераційному періоді в тих випадках, коли в печінці ще до оперативного втручання були морфологічні зрушення з явним чи латентним порушенням її функцій (Вагнер Е.А. и соавт., 1997; Brass С.А., Roberts T.G., 1995).

Тому розробка питань діагностики ступеню морфофункціональних зрушень у тканинах печінки при ГХ має неабияке значення для практичної хірургії. В цьому плані перспективним є дослідження так званих “критичних метаболічних процесів”, які за фізіологічних умов функціонують в організмі в чітко збалансованому режимі і визначають його адаптаційну спроможність до дії несприятливих чинників ендогенного та екзогенного походження. Як відомо (Зайцев В.Т. та співавт., 1998), порушення такої рівноваги є сигналом про зміни структурно-функціональної цілості біологічного об’єкта. До таких процесів відносять перекисне окислення ліпідів (ПОЛ) і антиоксидантну систему (АОС), тіолдисульфідну систему та систему циклічних нуклеотидів (Дроговоз С.М. и соавт., 1993). На нашу думку, дослідження функціонального стану саме цих систем за умов різних форм ГХ в осіб різного віку і статі дозволить найбільш об’єктивно визначити ступінь порушення структурно-метаболічної організації печінки, як одного з ускладнень гострого холециститу. Виявлення особливостей змін функціонального стану зазначених процесів буде фундаментальним підґрунтям для розробки адекватних шляхів до і післяопераційної профілактики ускладнень і, зокрема, печінкової недостатності.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідницької роботи кафедри загальної хірургії Одеського державного медичного університету “Розробка методів оцінки і корекції порушення функції печінки у хворих з гострими хірургічними захворюваннями органів черевної порожнини” (№ держреєстрації 0102U006585).

**Мета дослідження.** Покращення результатів лікування гострого холециститу шляхом розробки засобів коригуючої терапії з урахуванням морфофункціонального стану печінки.

#### **Задачі дослідження**

1. Вивчити особливості клініко-лабораторних проявів і процесів перекисного окислення ліпідів, активності антиоксидантних ферментів, тіолдисульфідного обміну та стану системи циклічних нуклеотидів в крові в залежності від форми гострого холециститу, віку і статі хворих.

2. Дослідити структурно-метаболічні зміни печінки в залежності від форми холециститу, віку і статі хворих.

3. Вивчити стан перекисного окислення ліпідів, активності антиоксидантних ферментів, тіолдисульфідного обміну та системи циклічних нуклеотидів в динаміці післяопераційного періоду.

4. Обґрунтувати доцільність медикаментозної регуляції виявлених змін у післяопераційному періоді для профілактики печінкової недостатності.

5. Провести оцінку ефективності запропонованого медикаментозного комплексу в залежності від форми холециститу, віку і статі хворих, як профілактики ускладнень гострого холециститу.

**Об'єкт дослідження:** гострий холецистит

**Предмет дослідження:** вміст продуктів перекисного окислення ліпідів, активність антиоксидантних ферментів, стан тіолдисульфідного обміну, системи циклічних нуклеотидів та морфологічна структура печінки в залежності від форми холециститу, віку і статі хворих, вплив на ці процеси комплексу препаратів.

**Методи дослідження.** В роботі використані клініко-лабораторні методи, біохімічні, радіоімунологічні, гістологічні і гістохімічні, комп'ютерної мікроскопії, ультразвукової діагностики, статистичні з використанням пакету програм “Primer Biostatistics” (США, 1994).

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше:

Встановлена особливість змін процесів перекисного окислення ліпідів, активності антиоксидантних ферментів, тіолдисульфідного обміну, стану системи циклічних нуклеотидів та вмісту СМ 254 і 280 нм і ЦК на доопераційному етапі в залежності від форми холециститу, віку і статі хворих.

Виявлені особливості вмісту продуктів перекисного окислення ліпідів, активності супероксиддисмутази і каталази в тканинах печінки та зміни структури органа в залежності від форми холециститу, віку і статі хворих.

Досліджені особливості змін процесів перекисного окислення ліпідів, активності антиоксидантних ферментів, тіолдисульфідного обміну та стану системи циклічних нуклеотидів, вмісту СМ 254 і 280 нм та ЦК на різних етапах післяопераційного періоду і в залежності від форми холециститу, віку і статі хворих.

Запропоновано використання показників тіолдисульфідного обміну для визначення ступеню структурних зрушень в паренхімі печінки.

Розроблено схему використання комплексу препаратів для регуляції виявлених зрушень з метою попередження розвитку в післяопераційному періоді печінкової недостатності.

**Практичне значення отриманих результатів.** Отримані результати в значній мірі розширили існуючі уявлення про порушення метаболічних процесів, які лежать в основі структурних змін в паренхімі печінки за умов розвитку різних форм холециститу, та їх залежність від віку і статі хворих, ці дані відкривають нові перспективи для розробки методів цілеспрямованої корекції уражень печінки і попередження розвитку її недостатності. Комплексна оцінка механізмів функціонування окислювальних процесів, функціональної спроможності антиоксидантної системи, системи циклічних нуклеотидів, тіолдисульфідного обміну з наступним аналізом отриманих результатів перспективна в плані підвищення ефективності і надійності діагностики ступеню деструктивних процесів у печінці та контролю за ефективністю лікувальних засобів. Встановлені закономірності взаємовідносин між інтенсивністю перекисного окислення ліпідів, функціональним станом антиоксидантних ферментів у сироватці крові і паренхімі печінки та структурними зрушеннями в ній мають важливе значення для практичної гепатології. Вперше на підставі отриманих результатів в клінічних умовах обґрунтована доцільність використання показників тіолдисульфідного обміну в якості експрес-методу діагностики ступеню деструктивних змін в паренхімі печінки. Отримані дані стали також підґрунтям для розробки схеми введення комплексу препаратів для попередження розвитку печінкової недостатності в післяопераційному періоді. Проведені дослідження показали високу ефективність запропонованого комплексу препаратів, що надало можливість рекомендувати його в практику хірургічних відділень.

Результати роботи впроваджені до практичної діяльності хірургічних клінік МКЛ №2 м. Одеси та до навчального процесу кафедри загальної хірургії Одеського державного медичного університету.

**Особистий внесок здобувача.** Автором самостійно розроблена програма досліджень, самостійно виконані біохімічні, біофізичні, клініко-лабораторні і клінічні дослідження, проведено аналіз результатів дослідження, обґрунтування основних положень дисертаційної роботи, зроблені

висновки, статистична обробка матеріалу та оформлення дисертаційної роботи. В 80% хворих на гострий холецистит автор приймав участь в операціях, а також в веденні хворих в післяопераційному періоді. В наукових працях дисертант є автором або співавтором. В випадках співавторства основна ідея належить дисертанту.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи були оприлюднені на 69-й Ювілейній підсумковій науковій конференції студентів і молодих учених, присвяченій 100-річчю Одеського державного медичного університету (Одеса, 2000); Ювілейній 70-й науковій конференції студентів і молодих учених, присвяченій 10-річчю незалежності України (Одеса, 2001); Всеукраїнській науковій конференції молодих вчених та студентів “Актуальні питання невідкладної та відновної медицини” (Ялта, 2002); в матеріалах Ювілейної конференції, присвяченій 100-річчю МКЛ №11 (Одеса, 2002); на засіданні асоціації хірургів Одеської області (Одеса, 2002); в матеріалах ІХ Всеукраїнській науково-методичній конференції “Актуальні питання викладання та сучасні проблеми хірургії” (Запоріжжя, 2003); в матеріалах міжнародної науково-практичної конференції “Невирішені і спірні питання хірургії гепатопанкреатодуоденобіліарної зони” (Одеса, 2003).

**Публікації.** Результати дисертації опубліковані в 10 наукових працях, із них 6 статей в фахових виданнях, рекомендованих ВАК України, та 4 - в матеріалах і тезах конференції і симпозіумів, а також отримано патент на винахід “Спосіб діагностики функціонального стану печінки у хворих на гострий холецистит” № 61856А від 17.11.2003 року.

**Обсяг і структура дисертації.** Основний зміст дисертації викладено на 201 сторінці машинопису, дисертація містить 34 таблиці, 24 рисунки, які займають 25 повних сторінок, і складається із вступу, огляду літератури, розділу “Матеріали і методи досліджень”, 3 розділів власних досліджень, обговорення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку цитованої літератури, який складається з 159 джерел вітчизняних і 52 іноземних авторів.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали і методи дослідження.** З метою вирішення поставлених задач обстежено 170 хворих на гострий холецистит, які знаходились в хірургічних відділеннях кафедри загальної хірургії Одеського державного медичного університету за період з 1998 по 2003 р.р. В залежності від використаної медикаментозної терапії всіх хворих було розподілено на дві групи. Перша група – 110 хворих, яким була проведена холецистектомія і які в післяопераційному періоді отримували базове, загальноприйняте медикаментозне лікування. Друга група – 60 хворих, яким в післяопераційному періоді окрім базової терапії були використані на протязі 5 діб щоденно тіотриозолін 100 мг (2,5% - 4,0 мл) в/в, токоферолу ацетат 300 мг (3% - 1,0 мл) в/м, ліпоєва кислота

20 мг (0,5% - 4,0 мл) в/м, аскорбінова кислота 100 мг (5% - 2,0 мл) в/в. Крім того хворих обох груп було також розподілено в залежності від віку, статі та форми гострого холециститу (табл. 1).

Таблиця 1

Розподіл хворих у залежності від форм гострого холециститу,  
віку та статі хворих

Форма холециститу	Вікова група								Усього
	20-39		40-49		50-59		60 і старіші		
	Чол.	Жін.	Чол.	Жін.	Чол.	Жін.	Чол.	Жін.	
Катаральний	3	12	3	9	3	9	6	12	57
Флегмонозний	3	8	3	8	6	12	8	17	65
Гангренозний	3	3	4	3	3	9	8	15	48
Усього	9	23	10	20	12	30	22	44	170

Під час госпіталізації до клініки, а також на етапах післяопераційного лікування (3-5 та 7-10 день) всі хворі підлягали всебічному обстеженню: з'ясування анамнезу, скарг хворого, оцінки об'єктивного стану, проведення загальних лабораторних досліджень, та для вирішення основних завдань дисертаційної роботи в сироватці крові цих хворих визначали вміст дієнових кон'югатів (ДК) (Стальная И.Д., 1977), малонового диальдегіду (МДА) (Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г., 1977), активність супероксиддисмутази (СОД) (Пішак В.П. та співавт., 2002), каталази (Пішак В.П., та співавт., 2002), вміст сульфгідрильних груп білкового і небілкового походження, дисульфідних груп небілкового походження (Виноградова Р.П. и соавт., 1983), у цільній крові цих хворих визначали вміст циклічних нуклеотидів (цАМФ, цГМФ) використовуючи стандартні набори Ria Kit Amersham (Великобританія), та активність аденілатциклази (АЦ) (Тодорович В.Г. и соавт., 1979) та цАМФ – залежної фосфодіестерази (ФДЕ) (Тарновская М.Н. и соавт., 1990), у плазмі крові визначали вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) (Гриневич Ю.А. и соавт., 1981), і в сироватці крові вміст середніх молекул (СМ) 254 і 280 нм (Габриэлян Н.И. и соавт., 1981). Для оцінки морфологічного стану печінки під час операції шляхом крайової біопсії брали її тканину, яку використовували для проведення морфологічних, гістохімічних та біохімічних досліджень. Дослідження проведені на кафедрі гістології ОДМУ під керівництвом д.біол.н., професора Напханюка В.К.. Практично всім хворим проведена ультразвукова діагностика на апараті Sonoline SL 450 фірми Siemens. Статистична обробка отриманих результатів була проведена з використанням пакету програм “Primer Biostatistics” (США, 1994).

**Результати досліджень та їх обговорення.** Під час госпіталізації звертав на себе увагу поліморфізм клінічної картини, при цьому головними симптомами були біль у правому підребер'ї (68,8%), нудота і блювота (78,8%), симптом Ортнера (81,2%) і Мерфі (65,9%) і різного ступеню

виразності напруга м'язів передньої черевної стінки в правому підребер'ї. Гістологічні дослідження жовчного міхура дозволили встановити катаральну (33,5%), флегмонозну (38,2%) і гангренозну (28,2%) форми гострого холециститу.

Загальноновизнані показники ступеню запалення в більшості випадків не співпадали з клінічними ознаками і дуже часто не корелювали з морфологічними змінами в жовчному міхурі та паренхімі печінки. Тому для адекватної оцінки функціонального стану печінки нами перед операцією були проведені дослідження тих метаболічних процесів в крові, які в значній мірі залежать від цього органу та співставлення їх з результатами біохімічних і структурних змін безпосередньо в печінці.

В результаті досліджень встановлено, що в 20-39 річних хворих на гострий катаральний холецистит перед операцією спостерігалось зниження вмісту ДК у жінок на 15,8% і чоловіків на 26,4% та збільшення кількості МДА – відповідно на 16,2% і 27,4% ( $p < 0,05$ ). Паралельно знижувалась активність СОД та каталази. Вміст білкових SH-груп в сироватці чоловіків був нижчим на 14,8%. Кількість білкових SS-груп в жінок і чоловіків була нижчою на 17,8% і 24,4%. В чоловіків виявлялись небілкові SH-групи (1,18 мкмоль/л), та збільшувався редокс-потенціал. В цих хворих відзначалось зниження вмісту цАМФ у жінок на 15,6% і чоловіків на 26,7% та збільшення цГМФ відповідно на 10,8% і 20,7%.

Такі зміни в крові супроводжувались активацією процесів ПОЛ та зниженням активності СОД і каталази в тканинах печінки. Гістологічні дослідження показали, що в паренхімі печінки розвиваються типові ознаки реактивного запалення, які в основному торкаються стромальних та навколосудинних елементів.

В 40-49 річних хворих на гострий катаральний холецистит спостерігалось посилення інтенсивності ПОЛ та пригнічення активності антиоксидантних ферментів, як по відношенню до одновікового контролю, так і показників хворих попередньої вікової групи ( $p < 0,05$ ). Знижувався вміст білкових SH-груп у жінок на 20,2% і у чоловіків на 24,8% ( $p < 0,05$ ) при стабільній кількості білкових SS-груп внаслідок чого знижувався редокс-потенціал. В хворих жінок з'являлись небілкові SH-групи (2,25 мкмоль/л), а в чоловіків відносно значень в попередній віковій групі їх кількість збільшувалась у 6 разів. Такі зміни в тіолдисульфідній системі свідчать про деструктивні зміни структури білка і про порушення ядерного синтезу білка в гепатоцитах (Давыдов А.А. и соавт., 1998). Про орієнтацію метаболічних процесів в бік катаболізму свідчило і зниження цАМФ, який у жінок дорівнював 79,8%, а у чоловіків 70,3%, та ріст цГМФ - відповідно 120,3% і 132,6% по відношенню до одновікового контролю і 1-ї вікової групи хворих ( $p < 0,05$ ).

Такі зміни супроводжувались збільшенням вмісту ДК і МДА в печінці порівняно з показниками 20-39 річних хворих. Паралельно з цим відзначалось пригнічення активності СОД і каталази ( $p < 0,05$ ). При гістологічних дослідженнях виявлено, що до запального процесу втягуються



не тільки сполучнотканинні структури, але і клітини печінки. Такі зміни очевидно обумовлені посиленням процесів ліпопероксидації в тканинах печінки, надмірність продуктів яких може приводити до цитолізу (Лупальцов В.И. и соавт., 2002).

Гострий катаральний холецистит у 50-59 річних пацієнтів викликав ще більш глибоке посилення інтенсивності ПОЛ за рахунок збільшення вмісту МДА. Спостерігалось зниження активності СОД і каталази. Такий зсув рівноваги в системі ПОЛ-АОС супроводжувався падінням кількості білкових SH-груп у жінок до 79,2% і чоловіків – 65,2%, при стабільній концентрації SS-груп та ростом небілкових SH-груп майже в 2 рази порівняно з показниками в попередній віковій групі хворих. Зменшувався і редокс-потенціал. Вміст цАМФ зменшувався відносно контролю в жінок до 71,3% і в чоловіків до 60,3%, а цГМФ збільшувався відповідно на 40,7% і 60,3%.

В паренхімі печінки спостерігалось збільшення вмісту продуктів ПОЛ стосовно показників в усіх попередніх вікових групах, паралельно з цим різко знижувалась активність СОД і каталази. Гістологічні дослідження свідчили про поширення зони запального процесу порівняно з попередніми групами.

У хворих на гострий катаральний холецистит 60 років і старіших усі досліджені метаболічні процеси по своїй глибині і виразності були більшими ніж у попередніх вікових групах хворих ( $p < 0,05$ ). При цьому активність СОД і каталази стосовно контролю дорівнювала в сироватці жінок 50,0% і 44,3% і в чоловіків 40,5% і 46,7%. Виразна ліпопероксидація була причиною ендотоксикозу, який властивий таким хворим. Підтвердженням посилення катаболічних процесів у цих хворих були глибокі зміни в тіолдисульфідній системі, які супроводжувались зниженням вмісту білкових SH-груп до 81,8% у жінок і 53,4% у чоловіків, та накопиченням небілкових SH-груп і падінням редокс-потенціалу. Такі зміни є наслідком порушення білоксинтетичної функції печінки так, як в основному в ній відбувається синтез низкомолекулярних тіолів (Martinez-Chantar M.L., Rajares M.A., 1996). Прямим доказом таких зрушень було різке зниження вмісту цАМФ та активності АЦ з одночасним ростом цГМФ і активності ФДЕ. Про значний рівень ендотоксикозу і зниження детоксикаційної функції печінки свідчив високий рівень СМ та ЦК.

В паренхімі печінки таких хворих вміст ДК і МДА по відношенню до показників 20-39 річних пацієнтів збільшувався в жінок в 1,9 і 3,4 рази і в чоловіків в 1,7 і 3,2 рази. Таке різке посилення процесів ПОЛ відбувалось на дуже низькому рівні активності СОД і каталази. Гістологічні дослідження показали, що зміни в печінці посилювались в наслідок появи ділянок некротизованих гепатоцитів та клітин з признаками жирової дистрофії.

Гострий флегмонозний холецистит викликав більш глибокі зрушення метаболічних процесів в крові і паренхімі печінки всіх вікових груп. Так, у 20-39 річних пацієнтів вміст ДК і МДА ( $p < 0,05$ ) відрізняється від показників при катаральному холециститі і стосовно до контролю

він дорівнював у жінок 73,0% і 127,3% і чоловіків 62,9% і 139,1%. Різко знижувалась активність СОД та каталази. Такі зміни свідчили про посилення ліпопероксидації і відповідно про збільшення ступеню ендотоксикозу. Внаслідок чого різко падає кількість білкових SH-груп та зростає вміст небілкових SH-груп у чоловіків в 2,4 рази. Знижується вміст цАМФ та зростає цГМФ. Підтвердженням посилення ендотоксикозу є збільшення вмісту СМ і ЦК, які, віддзеркалюють його рівень.

Різко зростав в паренхімі печінки вміст ДК і МДА та знижувалась активність СОД і каталази порівняно з показниками 20-39 річних пацієнтів з катаральним холециститом. При гострому флегмонозному холециститі в паренхімі печінки, на відміну від катарального, переважали атрофічні зміни стромальних елементів, порталних трактів та дистрофічні зміни гепатоцитів.

При гострому флегмонозному холециститі в 40-49 річних пацієнтів виразність виявлених змін процесів ПОЛ і активності антиоксидантних ферментів була ( $p < 0,05$ ) вища ніж у попередній віковій групі та аналогічній групі хворих з катаральним холециститом. Знижувався вміст білкових SH-груп, цАМФ і активність АЦ та збільшувалась кількість небілкових SH-груп (особливо у чоловіків – майже в 5 разів), цГМФ і активність ФДЕ ( $p < 0,05$ ).

В паренхімі печінки вміст ДК і МДА переважав рівень цієї вікової групи з катаральним холециститом в жінок в 1,7 і 1,9 разів і в чоловіків в 1,9 і 2,1 рази. Паралельно різко знижувалась активність СОД і каталази. Гістологічні дослідження показали, що виразність дистрофічних зрушень в паренхімі печінки зростає порівняно з аналогічними показниками 20-39 річних.

В результаті досліджень в 50-59 річних хворих на гострий флегмонозний холецистит встановлено, що кількість ДК і МДА ( $p < 0,05$ ) відрізнялись, як від показників попередніх вікових груп, так і одновікового контролю і стосовно останнього дорівнювали в жінок 63,9% і 149,5%, в чоловіків 51,6% і 175,6%. Знижувалась активність ключових ферментів АОС, вміст білкових SH-груп у жінок до 69,2%, у чоловіків – 51,3%, цАМФ та активність АЦ. Поряд з цим росла кількість небілкових SH-груп, цГМФ та активність ФДЕ ( $p < 0,05$ ).

В паренхімі печінки цих хворих вміст ДК і МДА був вищим за аналогічні показники пацієнтів з катаральним холециститом в жінок на 95,6% і 115,3%, в чоловіків на 118,3% і 140,3%, а активність ферментів АОС була більш як у 2,5 разів нижчою. При гістологічних дослідженнях виявлено, що деструктивні зміни в печінці цих хворих посилювались не тільки в наслідок зрушень стромальних елементів але і за рахунок появи значних по розмірам ділянок некротизованих гепатоцитів та клітин в стані цитолізу.

Найбільш складна ситуація складалась у хворих на гострий флегмонозний холецистит віком 60 років і старіших. Вміст ДК і МДА стосовно одновікового контролю дорівнював у сироватці жінок 68,6% і 159,6% в чоловіків 57,8% і 186,2%. Активність СОД і каталази складала в

жінок 38,6% і 31,2% в чоловіків 36,7% і 30,6%. Вміст білкових SH-груп дорівнював в жінок 66,7%, в чоловіків 40,2%. Різко зростала кількість небілкових SH-груп та майже в 3 рази знижувався редокс-потенціал. Одночасно відзначалось різке зниження вмісту цАМФ і стосовно до контролю він дорівнював у жінок 52,2% і в чоловіків 40,1%, а кількість цГМФ у жінок 189,3% і чоловіків 199,6%. Такі зміни є ознакою зростання інтенсивності катаболізму і як наслідок ендотоксикозу.

В паренхімі печінки інтенсивність процесів ПОЛ зростає майже в 4 рази порівняно з показниками 20-39 річних пацієнтів і зменшується майже в 7 разів активність СОД і каталази. Гістологічні дослідження встановили, що посилення виразності досліджених процесів, як в крові так і в паренхімі печінки призвели до глибоких деструктивних зрушень стромальних елементів та клітин і навіть розвитку некрозу гепатоцитів на досить обширних ділянках.

Внаслідок досліджень встановлено, що в 20-39 річних пацієнтів з гострим гангренозним холециститом вміст ДК і МДА дорівнював у жінок 61,7 і 138,8% і в чоловіків 50,2 і 152,3%. Активність СОД і каталази відносно контролю дорівнювала в жінок 62,6 і 57,1% і в чоловіків 51,3 і 53,2%. Такі зміни в системі ПОЛ-АОС викликали зниження вмісту білкових SH-груп, цАМФ і активності АЦ та збільшення кількості небілкових SH-груп, цГМФ і активності ФДЕ.

В паренхімі печінки вміст ДК і МДА був ( $p < 0,05$ ) вище за показники пацієнтів цієї вікової групи з катаральним і флегмонозним холециститом. Знижувалась і активність СОД і каталази. Зміни в паренхімі печінки носять ознаки гепатиту з виразним ураженням клітин, та деструкцією плазмолем та цитолізом і некрозом окремих гепатоцитів.

У 40-49 річних пацієнтів хворих на гострий гангренозний холецистит виявлено посилення процесів ПОЛ, як по відношенню до показників попередньої вікової групи, так і контролю. Різко падала активність антиоксидантних ферментів. Вміст білкових SH-груп знижувався при збільшенні кількості білкових SS-груп. Вміст небілкових SH-груп у чоловіків в 3,6 рази вищий, ніж у жінок, що обумовлено більш виразними деструктивними змінами в білкових молекулах. Враховуючи низький рівень цАМФ, можна думати про порушення ядерного білкового синтезу в клітинах печінки, так як цей процес є цАМФ-залежним. Про збільшення ендотоксикозу свідчить високий рівень СМ (Васильев И.Т., 1995).

У паренхімі печінки цих хворих визначався різкий зсув рівноваги в системі ПОЛ-АОС в бік накопичення кисеньреактивних сполук. Гістологічні дослідження встановили, що відбувалось поширення зони запального процесу та збільшувалась кількість некротизованих гепатоцитів і внаслідок порушень структури мембран ендотеліоцитів кровоносних судин з'являються зони крововиливів.

При обстеженні 50-59 річних хворих на гострий гангренозний холецистит в сироватці були виявлені негативні зміни вмісту продуктів ПОЛ та активності антиоксидантних ферментів, як по відношенню до попередніх вікових груп пацієнтів, так і одновікового контролю ( $p < 0,05$ ).

Накопичення надмірних кількостей МД приводило до зниження білкових SH-груп у жінок на 39,9% і у чоловіків – 59,4%, та росту небілкових SH-груп у жінок у 22,1 і у чоловіків – в 26,3 разів, а також зменшувалось значення редокс-потенціалу, Вміст цАМФ у жінок знижувався відносно контролю на 55,5% і у чоловіків – на 67,2%, паралельно з цим збільшувалась кількість цГМФ, переважаючи показники контролю на 103,9% у жінок і 115,7% - у чоловіків.

В паренхімі печінки неухильно збільшувався вміст ДК і МДА на тлі дуже низької активності антиоксидантних ферментів. Гістологічні дослідження встановили, що характерним було наявність обширних ділянок з інфільтратами, деструкцією гепатоцитів та напівзруйнованих клітин і обширних субкапсульних крововиливів.

У хворих на гострий гангренозний холецистит віком 60 років і старіших були виявлені найбільш глибокі зрушення досліджених процесів порівняно з усіма попередніми віковими групами. При цьому вміст ДК і МДА дорівнював у жінок 59,2% і 170,5%, в чоловіків 50,3% і 197,2%. Активність СОД і каталази в даному випадку по відношенню до показників контролю становила в жінок 28,1% і 20,3% і в чоловіків 27,6% і 22,3%. Вміст білкових SH-груп, цАМФ і активність АЦ знаходився на дуже низькому рівні, тоді як кількість небілкових SH-груп, цГМФ та активність ФДЕ майже в 3 рази перевершувала контроль.

Вміст ДК і МДА в паренхімі печінки був вищим за показники цієї вікової групи з катаральним і флегмонозним холециститом і більш, як у 3,5 рази переважав рівень 20-39 річних пацієнтів з гострим гангренозним холециститом ( $p < 0,05$ ). При цьому активність ферментів у тканинах печінки цієї вікової групи пацієнтів була майже в 9 разів нижчою. Гістологічні зміни в печінці в основному мають запально-інфільтративний характер, займають значну площу паренхіми. Крім того виявляються локальні зміни структури гепатоцитів від жирової дистрофії до некрозу і цитолізу. У значній мірі виявлялись зони розростання сполучної тканини і утворення осередків фіброзу, зміни структури кровоносних судин, підвищену їх проникність і утворення осередків крововиливів.

В результаті досліджень встановлено, що незважаючи на проведену антибактеріальну, детоксикаційну і симптоматичну терапію на 3-5 день після операції з приводу гострого катарального холециститу незалежно від віку і статі більшість досліджених процесів практично знаходилась на рівні передопераційних показників і відрізнялась від контролю ( $p < 0,05$ ).

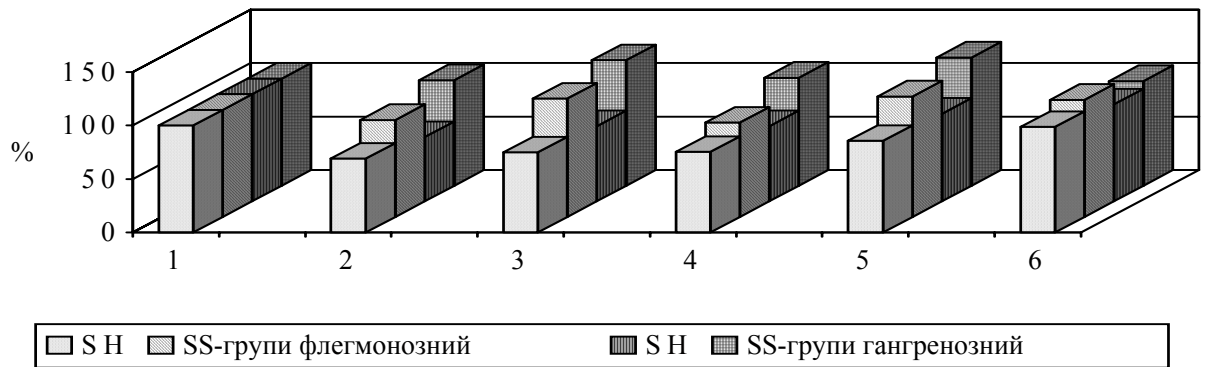


Рис. 1. Вміст SH- і SS-груп в сироватці крові хворих жінок 50-59 років з різними формами гострого холециститу на етапах його лікування:

1- контроль; 2- до операції; 3- 3-5 день після операції з загальноприйнятою терапією; 4- 7-10 день після операції з загальноприйнятою терапією; 5- 3-5 день після операції з комплексною терапією; 6- 7-10 день після операції з комплексною терапією.

Виключення в цьому випадку склали показники активності АЦ, ФДЕ і вмісту ЦІК в 20-39 річних жінок, які відновлювались до рівня контролю. На 7-10 день після холецистектомії з приводу гострого катарального холециститу спостерігалось нормалізація вмісту ДК, МДА, білкових SH- SS-груп в жінок 20-39 і 40-49 річного віку. На цей час відбувалась нормалізація активності СОД, каталази, вмісту цАМФ і цГМФ (95,6% і 98,6%), СМ 254 і 280 нм (103,8 і 99,4%), ЦІК (98,3%) у 20-39 річних жінок та вмісту білкових SH- і SS-груп (91,2 і 88,3%), цАМФ і цГМФ (89,3% і 109,5%), АЦ і ФДЕ (93,6% і 106,5%) і ЦІК (105,8%) в 20-39 річних чоловіків. В усіх інших вікових групах пацієнтів після операції з приводу гострого катарального холециститу незважаючи на позитивні зміни досліджених процесів їх нормалізації не відбувалось.

Після оперативного втручання з приводу гострого флегмонозного холециститу на всіх етапах спостерігались деякі позитивні зміни досліджених процесів, але їх показники були далекі до нормалізації, особливо це стосується осіб похилого і старечого віку та чоловіків. Виключення складають тільки прооперовані жінки віком 20-39 років у яких на 7-10 день спостерігалась нормалізація МДА (109,3%), білкових SH- і SS-груп (110,5 і 97,8%), активності АЦ і ФДЕ (93,6 і 106,7%) і ЦІК (106,8%). Крім цього в сироватці крові 40-49 річних прооперованих жінок нормалізувався вміст білкових SH- і SS-груп (102,2 і 95,6%).

Після операції з приводу гострого гангренозного холециститу також спостерігалась незначна тенденція до нормалізації досліджених процесів і особливо відчутна вона була на 7-10 день в жінок 20-39 і 40-49 років, тоді як в чоловіків і осіб похилого і старечого віку вона була незначною і мало чим відрізнялась від показників перед операцією.

Враховуючи низьку ефективність базової загальноновизнаної терапії в післяопераційному періоді, нами запропоновано на протязі 5 днів додаткове введення тіотриозоліну, токоферолу ацетату, ліпоєвої кислоти і аскорбінової кислоти згідно розробленої схеми.

В результаті проведених досліджень встановлено, що використання запропонованих препаратів після операції з приводу гострого катарального холециститу сприяло нормалізації на 3-5 день вмісту продуктів ПОЛ, активності антиоксидантних ферментів, тіолдисульфідного обміну, вмісту СМ 254 і 280 нм і ЦІК у жінок 20-39 і 40-49 років. На 7-10 день після операції і комплексного лікування відбувалась нормалізація всіх показників у жінок віком від 20 до 59 років. В усіх інших вікових групах спостерігались позитивні зміни всіх показників, які достовірно відрізнялись від аналогічних у передопераційному періоді.

На 3-5 день введення запропонованого комплексу препаратів після операції з приводу гострого флегмонозного холециститу в 20-39 річних пацієнтів спостерігались позитивні зміни більшості досліджених процесів, порівняно з передопераційним періодом ( $p < 0,05$ ). Відновлювались на цей час до рівня контролю вміст SH- і SS-груп і СМ та ЦІК у жінок. В усіх інших вікових групах спостерігались позитивні зміни досліджених процесів, порівняно з їх показниками в передопераційному періоді ( $p < 0,05$ ). На 7-10 день після операції спостерігалась нормалізація вмісту ДК – 93,4%, МДА – 105,6% і активності СОД – 98,6%, каталази – 101,3%, SH- і SS-груп (106,7 і 103,4%), СМ 254 і 280 нм (105,6 і 101,7%) і ЦІК (101,2%), вмісту цАМФ і цГМФ (92,8 і 95,6%) і активності АЦ (96,6%) в 20-39 річних жінок. Нормалізація вмісту ДК – 90,4%, МДА – 103,3%, активності СОД – 90,5%, каталази – 91,3%, вмісту білкових SS-груп (100,3%), вмісту циклічних нуклеотидів (цАМФ – 91,6%, цГМФ – 103,4%), АЦ і ФДЕ (95,3 і 106,6%) та СМ 254 і 280 нм (106,7 і 107,2%) спостерігалась на 7-10 день і в 40-49 річних жінок. Всі інші показники відрізнялись ( $p < 0,05$ ) від їх значень у передопераційному періоді, але рівня контролю не досягали. Про позитивний вплив проведеного лікування свідчили і показники вмісту СМ, які на 7-10 день були в межах норми в усіх вікових групах хворих від 20 до 59 років.

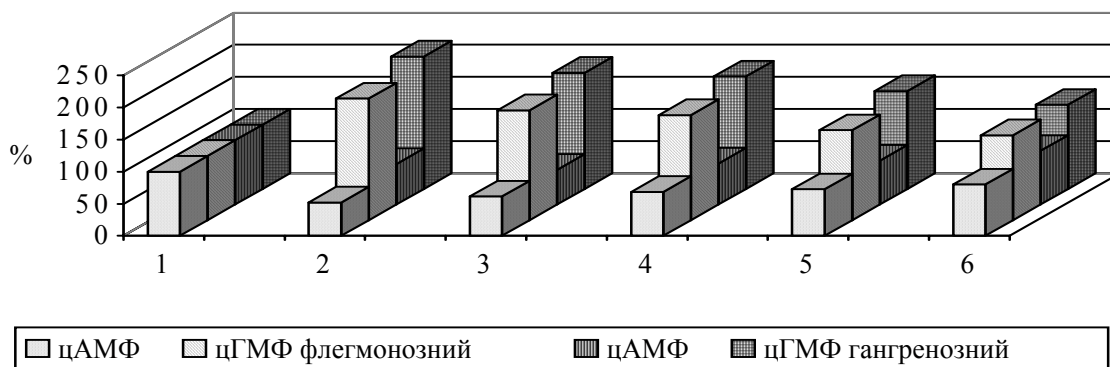


Рис. 2. Вміст цАМФ і цГМФ крові хворих жінок 60 років і старіших з різними формами гострого холециститу на етапах його лікування:

1- контроль; 2- до операції; 3- 3-5 день після операції з загальноприйнятою терапією; 4- 7-10 день після операції з загальноприйнятою терапією; 5- 3-5 день після операції з комплексною терапією; 6- 7-10 день після операції з комплексною терапією.

В прооперованих з приводу гострого гангренозного холециститу на 3-5 день після операції та введення комплексу препаратів спостерігались позитивні зміни всіх досліджених процесів незалежно від віку та статі хворих і при цьому вони були ( $p < 0,05$ ) порівняно з їх показниками перед операцією. На 7-10 день після операції спостерігалась нормалізація вмісту білкових SH- і SS-груп (90,5 і 97,7%) і СМ 254 і 280 нм (108,9 і 109,4%) в жінок 50-59 років.

Таким чином, використання запропонованих препаратів в післяопераційному періоді позитивно впливало на процеси ПОЛ, активність антиоксидантних ферментів, функціональний стан тіолдисульфідних процесів, системи циклічних нуклеотидів і в значній мірі сприяло відновленню функції печінки. На цій підставі ми рекомендуємо використання комплексу препаратів для післяопераційної профілактики можливості виникнення ускладнень.

Застосування запропонованого комплексу досліджень дозволяє об'єктивно оцінити стан печінки на різних етапах лікування хворих на гострий холецистит, а доповнення загальноприйнятої терапії комплексом препаратів, запобігти розвитку ускладнень та поліпшити результати лікування.

## ВИСНОВКИ

У дисертації вперше вирішено актуальну задачу сучасної хірургії - вдосконалення методів ранньої діагностики можливості виникнення ускладнень при гострому холециститі та розробці питань їх попередження в післяопераційному періоді. На підставі проведених досліджень запропоновано комплекс препаратів та схему їх введення для попередження розвитку ускладнень після операції з приводу гострого холециститу.

1. Клініко-лабораторні дослідження гострого холециститу показують, що вони не є достатніми для оцінки перебігу гострого холециститу в післяопераційному періоді, що підтверджує потребу пошуку нових діагностичних методів дослідження. Частіше усього гострий холецистит спостерігається у жінок 68,8%, а також у осіб похилого та старечого віку (жінки 66,7%, чоловіки 33,3%). Ведучими клінічними симптомами залишаються напруга м'язів (77,0%) та біль у правому підребер'ї (68,8%), блювота (42,9%). Рівень лейкоцитів складав (від 8,54 до  $10,14 \cdot 10^6$  г/л), і далеко не завжди узгоджувався з клінічними проявами та ступенем деструктивних змін в жовчному міхурі. Біохімічні дослідження функціонального стану печінки також дуже різноманітні.

2. До операції в крові у хворих з гострим холециститом має місце посилення інтенсивності ПОЛ за рахунок збільшення МДА (до 197,2%), зниження активності СОД (до 27,6%) і каталази (до 22,3%), зменшення кількості білкових SH-груп (до 30,1%) і ріст небілкових SH-груп, зниження величини редокс-потенціалу, зниження кількості цАМФ (до 27,3%), та збільшення вмісту цГМФ (до 230,4%), як прояв посилення катоболічних процесів та розвитку ендотоксикозу. Подібні порушення найбільш виразні при деструктивних формах гострого холецистититу.

3. Гострий холецистит перебігає на фоні грубих зрушень структури печінки. Мають місце інфільтративно-запальні процеси стромальних елементів, жирова дистрофія гепатоцитів, явища їх некрозу, розростання фіброзних тканин, розповсюдженість яких залежала від форми гострого холецистититу, віку та статі хворих. Особливо виразні зміни спостерігались у осіб старечого віку та при деструктивних формах.

4. В паренхімі печінки відзначався підвищений вміст ДК і МДА, кількість яких зростала з віком хворих і була вища у чоловіків. Інтенсивність цього процесу зростала в залежності від ступеню деструкції жовчного міхура. Активність СОД і каталази була на низькому рівні і зміни їх показників в залежності від віку, статі і форми холецистититу носили зворотній характер.

5. Ліквідація патологічного осередку (холецистектомія), приводить до поступової нормалізації функції печінки тільки при катаральному холециститі вже з 3-5 дня. Значно пізніше настають позитивні зрушення у хворих при деструктивних формах гострого холецистититу, але і до 10 дня вони не приходять до норми. Зміни в системі циклічних нуклеотидів та тіолдисульфідній системі свідчать про затримку репаративних процесів в печінці.

6. Включення до загальноприйнятої схеми терапії в післяопераційному періоді ряду препаратів, котрі мають гепатопротекторну та антиоксидантну дію (тіотриозоліну 100 мг, токоферолу ацетату 300 мг, ліпоєвої кислоти 20 мг, аскорбінової кислоти 100 мг) щоденно, на протязі 5 діб сприяє більш швидкої нормалізації функції печінки, і є профілактичною мірою розвитку печінкової недостатності.

7. Комплексна оцінка функції печінки та стану її паренхіми з урахуванням доповнення загальноприйнятої післяопераційної терапії є суттєвим для прогнозу та профілактики ускладнень гострого холецистититу на етапах його лікування.

## **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Комплексну оцінку метаболічних процесів, включаючих до себе вивчення стану ПОЛ, АОС, тіолдисульфідного обміну та системи циклічних нуклеотидів, доцільно



використовувати для підвищення ефективності та надійності діагностики деструктивних процесів в печінці при гострому холециститі і контролю ефективності лікувальних дій.

2. З метою експрес-діагностики ступеню деструктивних змін в печінці при гострому холециститі доцільно використовувати показники тіолдисульфідного обміну.

3. Післяопераційна терапія у хворих з гострим холециститом повинна доповнюватися введенням комплексу препаратів, володіючих гепатопротекторною, антиоксидантною дією, – тіотриозолін 100 мг, токоферола ацетат 300 мг, ліпоєва кислота 20 мг, аскорбінова кислота 100 мг, щоденно на протязі 5 діб.

### **СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Некоторые аспекты клиники и хирургической тактики при остром холецистите / Б.И. Дмитриев, А.М. Торбинский, В.М. Демидов, А.И. Журавок, Р.В. Салютин, Д.М. Давыдов // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика. – 2000. – Вип. 9, кн. 4. – С. 325-329. (Зібрано матеріал, що стосується морфологічних змін, проведена обробка отриманих результатів досліджень, зроблені узагальнення та висновки).

2. Давыдов Д.М., Напханюк В.К., Дмитриев Б.И. Особенности структурных изменений в печени при остром холецистите // Вісн. пробл. біол. і медицини. – 2001. – Вип. 5. – С. 41 – 44. (Проведені дослідження, аналіз їх результатів, зроблені висновки, підготовка статті до друку).

3. Давыдов Д.М. Особенности перебігу процесів ПОЛ за умов гострого холециститу // Вісн. морськ. медицини. – 2002. - № 1 (17). – С. 17-21.

4. Давыдов Д.М. Возрастные особенности интенсивности перекисного окисления липидов при остром холецистите // Вестн. неотл. и восстан. медицины. – 2002. – Т. 3, № 3 (приложение). – С. 30-32.

5. Напханюк В.К., Давыдов Д.М., Дмитриев Б.И. Стан тіол-дисульфідної системи хворих на гострий холецистит // Одес. мед. журнал. – 2003. - № 5. – С. 61-63. (Проведені дослідження, аналіз їх результатів, зроблені висновки, підготовка статті до друку).

6. Дмитриев Б.И., Давыдов Д.М., Напханюк В.К. Профилактика печеночной недостаточности при остром холецистите // Вісн. морськ. медицини. – 2003. - № 2 (21). – С. 145-149. (Проведені дослідження, аналіз їх результатів, зроблені висновки, підготовка статті до друку).

7. Дек. пат. 61856А Україна, МПК, 7 А61В5/00, А61В5/02. Спосіб діагностики функціонального стану печінки у хворих на гострий холецистит: Дек. пат. 61856А Україна, МПК, 7 А61В5/00, А61В5/02. Давидов Д.М., Напханюк В.К., Дмитрієв Б.І.; Реєстраційний номер заявки 2003098241; Заявлено 04.09.2003; Опубл. 17.11.2003. – 3 с. (Проведені дослідження, аналіз отриманих результатів, підготовка документів для отримання патенту).
8. Давыдов Д.М., Напханюк В.К., Дмитриев Б.И. Структурно - метаболические изменения печени у больных острым холециститом // Матер. ІХ Всеукр. наук.-метод. конф. “Актуальні питання викладання та сучасні проблеми хірургії” // Акт. питан. фарм. та мед. наук. та практики. Вип. ІХ: Запоріжжя: ЗДМУ, 2003. – С. 233-238. (Проведені дослідження, аналіз їх результатів, зроблені висновки, підготовка статті до друку).
9. Давыдов Д.М. Функциональное состояние печени при остром холецистите // Юбилейный сборник трудов, посвященный 100-летию ГKB № 11. – Одесса, 2002. – С. 68-69.
10. Давидов Д.М. Ураження печінки при гострому холециститі // Тез. доп. Ювілейної підсумкової наукової конференції студентів і молодих вчених, присв. 100-річчю ОДМУ. – Одеса, 2000. – С. 153.
11. Давидов Д.М. Порівняльна оцінка стану ПОЛ при різних формах холециститу // Тез. доп. Ювілейної наукової конференції студентів і молодих вчених, присв. 10-річчю незалежності України. – Одеса, 2001. – С. 116.

#### **Анотація**

Давидов Д.М. “Профілактика ускладнень гострого холециститу на етапах його лікування з урахуванням морфофункціонального стану печінки”. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.03. – хірургія. – Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова. – Вінниця, 2004.

Дисертаційна робота присвячена питанням профілактики ускладнень у хворих на гострий холецистит на підставі оцінки морфофункціонального стану печінки, та розробки засобів коригуючої терапії. Проведені дослідження у 170 хворих на гострий холецистит, які розподілені в залежності від використаної в післяопераційному періоді терапії, а також від форми холециститу, віку та статі хворих. З ціллю адекватного прогнозування перебігу захворювання були проведені дослідження стану прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу в крові та печінки, стану системи циклічних нуклеотидів, тіолдисульфідного обміну в крові, а також морфологічні дослідження тканин печінки. Встановлено, що гострий холецистит супроводжується глибокими змінами досліджуємих процесів, виразність яких залежить від ступеню деструкції жовчного міхура, віку та

статі хворих, що може привести до розвитку печінкової недостатності в післяопераційному періоді. Відновлення функції печінки в післяопераційному періоді відбувається вкрай повільно, що і обумовило доповнення загальноприйнятої терапії комплексом препаратів спрямованих на профілактику ускладнень гострого холециститу. Доведено ефективність використання показників тиолдисульфідного обміну в якості експрес-методу діагностики ступеню деструктивних змін в паренхімі печінки. Встановлено високу ефективність запропонованого комплексу препаратів, на відновлення функції печінки в післяопераційному періоді.

**Ключові слова:** гострий холецистит, печінка, структурно-метаболічні порушення, профілактика ускладнень.

### Аннотация

Давыдов Д.М. “Профилактика осложнений острого холецистита на этапах его лечения с учетом морфофункционального состояния печени”. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.03. – хирургия. – Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова. – Винница, 2004.

Диссертационная работа посвящена вопросам профилактики осложнений у больных острым холециститом на основании оценки морфофункционального состояния печени и разработки способов корригирующей терапии. Проведены исследования 170 больных с острым холециститом, находившихся на лечении в хирургических отделениях кафедры общей хирургии Одесского государственного медицинского университета. Больные были разделены на две группы в зависимости от использованной в послеоперационном периоде терапии: 1 группа – больные, которые получали общепринятую терапию; 2 группа – больные, дополнительно получавшие на протяжении 5 дней комплекс препаратов, обладающих гепатопротекторным, антиоксидантным действием. Кроме того, больные были разделены в зависимости от формы острого холецистита, возраста и пола.

С целью адекватного прогнозирования течения заболевания проведены исследования интенсивности ПОЛ и активности ключевых ферментов АОС в крови и тканях печени, состояния системы циклических нуклеотидов, тиолдисульфидного обмена в крови, а также морфологические исследования тканей печени. Установлено, что острый холецистит сопровождается активацией процессов ПОЛ, что приводит к снижению активности антиоксидантных ферментов. Параллельно с этим наблюдаются нарушения в тиолдисульфидном обмене и системе циклических нуклеотидов, что свидетельствует о нарушении белоксинтезирующей, детоксикационной функции печени и рост катаболизма. Такие изменения сопровождались нарушением структуры печени, появлением обширных зон гепатоцитов в состоянии некроза и цитолиза. Выявленные изменения зависели от

формы острого холецистита, возраста и пола больных, и наиболее выраженными были при деструктивных формах, у лиц пожилого и старческого возраста и особенно у мужчин. Восстановление функции печени в послеоперационном периоде происходит крайне медленно. Позитивные изменения к 3-5 дню после операции наблюдаются лишь при катаральном холецистите у больных до 50 лет. К 7-10 дню отмечается тенденция к нормализации у больных с деструктивными формами, однако восстановления функции печени не происходит, что обусловило необходимость дополнения общепринятой терапии комплексом препаратов. Доказана эффективность использования показателей тиолдисульфидного обмена в качестве экспресс-метода диагностики степени деструктивных изменений в паренхиме печени.

Использование у больных острым холециститом в послеоперационном периоде в течении 5 суток тиотриозолина 100 мг, токоферола ацетата 300 мг, липоевой кислоты 20 мг, аскорбиновой кислоты 100 мг ежедневно, как дополнения к общепринятой терапии способствовало более быстрой нормализации показателей прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза, тиолдисульфидного обмена, системы циклических нуклеотидов, что свидетельствовало об усилении репаративных процессов в печени. Таким образом, больным с острым холециститом целесообразно применение в послеоперационном периоде предложенного комплекса препаратов.

**Ключевые слова:** острый холецистит, печень, структурно - метаболические нарушения, профилактика осложнений.

### Summary

Davidov D.M. "Prophylaxis of the acute cholecystitis complications during its treatment based of the hepatic morphological and functional state". - Manuscript.

The thesis for the competition of a scientific degree of the candidate of medical sciences on speciality 14.01.03. - surgery. - Vinnitsa N.I. Pirogov National medical university. - Vinnitsa, 2004.

The thesis is dedicated to the problems of prophylaxis of the acute cholecystitis complications for the patients on the example of the hepatic morphological and functional state estimation and the development of the corrective therapy ways. The researches by the 170 patients with acute cholecystitis, distributed depending on therapy, applied in the postoperative period, and also from the form of the cholecystitis, age and sex were conducted. With the purpose of adequate prediction of the disease current the researches of the prooxydant-antioxydant state of the homeostasis in the blood and liver, system condition of cyclical nucleotides, thioldisulphide exchanges in a blood, and also morphological researches of the hepatic tissues were conducted. Was established, that the acute cholecystitis is tracked by radical changes investigated processes, the expressiveness which one depends on the degree of the gallbladder destruction, age and sex of the patients, that can reduce in development of liver insufficiency in the postoperative period. The restoring of the liver function in the postoperative period happens extremely

slowly, as has stipulated supplement of conventional therapy by the drugs complex, directional on preventive measures of the acute cholecystitis complications. The effectiveness of the thioldisulphide exchange indexes usage was demonstrated as an express-method of the diagnostic of the hepatic parenchyma destructive modifications degree. The high performance of an offered drugs complex in the liver function restoring in the postoperative period was established.

**Keywords:** acute cholecystitis, liver, structural - metabolic disorders, prophylaxis of the complications.

### ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АОС – антиоксидантна система
- АЛТ – аланінамінотрансфераза
- АСТ – аспартатамінотрансфераза
- АЦ – аденілатциклаза
- ГХ – гострий холецистит
- ДК – дієнові кон'югати
- ЖКХ – жовчнокам'яна хвороба
- ЛФ – лужна фосфатаза
- МДА – малоновий диальдегід
- ПОЛ – перекисне окислення ліпідів
- СОД – супероксиддисмутаза
- СМ – середні молекули
- ФДЕ – цАМФ-залежна фосфодіестераза
- цАМФ – циклічний аденозинмонофосфат
- цГМФ – циклічний гуанозинмонофосфат
- ЦІК – циркулюючі імунні комплекси