

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

БРОДОВСЬКИЙ СЕРГІЙ ПЕТРОВИЧ

УДК 616.381-002:616.36+616.61]-089

**ХІРУРГІЧНІ АСПЕКТИ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ПОРУШЕНЬ
ФУНКЦІЙ ПЕЧІНКИ ТА НИРОК ПРИ ПЕРИТОНІТІ**

14.01.03 – хірургія

**Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук**

Вінниця – 2007

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у Буковинському державному медичному університеті
МОЗ України

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор **Полянський Ігор Юлійович**, завідувач кафедри хірургії та очних хвороб Буковинського державного медичного університету МОЗ України

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України **Годлевський Аркадій Іванович**, завідувач кафедри факультетської хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України;

доктор медичних наук, професор **Шідловський Віктор Олександрович**, завідувач кафедри загальної та оперативної хірургії з топографічною анатомією, травматологією і ортопедією Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України

Провідна установа: Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького МОЗ України, кафедра факультетської хірургії.

Захист відбудеться " ____ " _____ 2007 року о _____ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 05.600.01 у Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова МОЗ України за адресою: 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

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

Автореферат розісланий " ____ " _____ 2007 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 05.600.01,
доктор медичних наук, професор

С.Д. Хіміч

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Гострий перитоніт, незважаючи на суттєві досягнення в його діагностиці та лікуванні, залишається одним із найтяжчих ускладнень гострих хірургічних захворювань органів черевної порожнини (О.О. Шалімов, 2002; В.Ф. Саєнко, 2005; Б.О. Мільков, 2005; A.L. Adkins, 2004). Зумовлено це значною частотою його виникнення, низькою ефективністю існуючих методів лікування, високою летальністю, яка коливається від 18,8 % до 92 % і не має відчутної тенденції до зниження (В.А. Ашрафов, 2002; А.І. Годлевський, 2005; В.В. Бенедикт, 2005; В.О. Шідловський, 2006; J. Cohen, 2004).

Прогресування запального процесу в очеревинній порожнині супроводжується утворенням і розповсюдженням токсинів та мікроорганізмів, які призводять до функціонально - метаболічних порушень різних органів і систем, у першу чергу, печінки та нирок, розвитку поліорганної недостатності, що є безпосередньою причиною смерті таких хворих (М.Д. Желіба, 2003; С.В. Ярошак, 2005; N. Erb, 2002; S. Goode, 2005). Однак пускові механізми цих функціональних порушень досліджені недостатньо різнобічно, критерії ранньої їх діагностики до цього часу майже не розроблені (Г.К. Палій, 2002; В.О. Шапринський, 2004; В.О. Шідловський, 2004; С.В. Кемеров, 2005).

Комплексне лікування хворих на розповсюджені форми перитоніту включає адекватне оперативне втручання, направлене на ліквідацію причини перитоніту, ефективну санацію очеревинної порожнини, цілеспрямований вплив на провідні ланки патогенезу запального процесу, корекцію метаболічних порушень, відновлення порушених функцій різних органів і систем (М.П. Павловський, 2002; М.Д. Василюк, 2004; А.А. Глухов и др., 2005; R.Foster, 2005).

В останній час досить широко використовують запрограмовану лапароскопію – повторні розкриття та санації очеревинної порожнини (Б.О. Мільков, 2002; Ф.Г. Кулачек, 2004; І.Я. Дзюбановський, 2005; В.В. Жебровский, 2005), однак різнобічна оцінка її впливу на нормалізацію функціональних порушень печінки та нирок майже не проведена.

Все це зумовлює актуальність досліджень, направлених на поглиблене цілеспрямоване вивчення тригерних механізмів розвитку печінково-ниркової недостатності при розповсюджених формах гострого перитоніту, що створило б підґрунтя для розробки інформативних методів ранньої діагностики, патогенетично обґрунтованої ефективної лікувальної тактики, дало б змогу покращити результати лікування таких хворих.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана на кафедрі хірургії та очних хвороб Буковинського державного медичного університету і є фрагментом комплексної наукової роботи “Особливості діагностики і лікування деяких гострих хірургічних захворювань та їх ускладнень на фоні цукрового діабету” (державна реєстрація № 01.01.U.0052.43). У виконанні цієї роботи автором особисто досліджено в експерименті динаміку процесів пероксидного окиснення та антиоксидантного захисту, активності системного фібринолізу, протеолізу; проведено клінічне обстеження хворих на розповсюджені форми перитоніту; обґрунтовано застосування ліпіну та ербісолу в комплексному лікуванні і

профілактиці порушень функції печінки та нирок при перитоніті із дотриманням біоетичних вимог дисертаційних досліджень. Тема дисертації затверджена проблемною комісією МОЗ України та АМН України за фахом „Хірургія” 5 березня 2003 року, протокол № 5.

Мета дослідження. Покращити результати лікування хворих на розповсюджені форми перитоніту шляхом дослідження деяких аспектів розвитку функціональних порушень печінки та нирок і розробки на цій основі інформативних методів їх ранньої діагностики, профілактики та комплексного лікування.

Завдання дослідження:

1. В експерименті дослідити деякі механізми розвитку і прогресування печінкової та ниркової недостатності при гострому перитоніті.

2. Провести порівняльний аналіз діагностичної цінності окремих лабораторних показників та розробити алгоритми ранньої діагностики функціональних порушень печінки та нирок при розповсюдженому перитоніті.

3. Вивчити клінічну ефективність використання запрограмованих повторних санацій очеревинної порожнини в комплексному лікуванні хворих на розповсюджені форми перитоніту.

4. Розробити методи профілактики розвитку печінкової та ниркової недостатності при перитоніті шляхом обґрунтованого використання комплексу гепатопротекторних та антиоксидантних препаратів, провести експериментальну та клінічну оцінку їх ефективності.

Об'єкт дослідження: хворі на розповсюджені форми перитоніту, статевозрілі нелінійні самці білих щурів.

Предмет дослідження: механізми розвитку функціональної недостатності печінки та нирок при перитоніті; процеси ферментативного, неферментативного плазмового та тканинного фібринолізу; протеолітична активність плазми, тканин; ендотоксикоз; процеси пероксидного окиснення та антиоксидантного захисту.

Методи дослідження: клінічні (анамнез, фізикальне обстеження); лабораторні (аналіз крові, сечі, біохімічне дослідження крові, коагулограма); інструментальні, гістологічні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. У дослідженні вперше:

- розкрито нові механізми розвитку печінкової та ниркової недостатності при розповсюджених формах перитоніту, доведена роль процесів пероксидного окиснення та активності ферментів антиоксидантного захисту, системного фібринолізу, протеолізу в порушенні функції печінки та нирок при перитоніті;
- розроблено критерії ранньої діагностики порушень функції печінки та нирок при гострому перитоніті;
- показано ефективність застосування запрограмованих повторних лапароскопічних та санацій кишечника в лікуванні печінково-ниркової недостатності при розповсюджених формах перитоніту;
- доведено ефективність комбінованого використання ліпіну та ербісолу для корекції та профілактики функціональних порушень печінки і нирок у комплексному лікуванні розповсюджених форм перитоніту.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблений алгоритм комплексного лікування хворих на розповсюджений перитоніт, використання якого да-

ло можливість знизити летальність з 18 % до 10 %, скоротити термін стаціонарного лікування хворих з $38,05 \pm 3,12$ до $27,24 \pm 2,65$ ліжко-днів.

Відпрацьовано і впроваджено в клінічну практику спосіб профілактики печінкової недостатності при перитоніті, який попереджує всмоктування токсичного кишкового вмісту шляхом екстериторизації останнього з послідовним уведенням засобів для нормалізації автохтонної кишкової мікрофлори та препаратів для раннього ентерального харчування (деклараційний патент на винахід № 67143 А від 15.06.2004).

Розроблені інформативні критерії ранньої діагностики порушень функції нирок та печінки при розповсюджених формах перитоніту.

Результати роботи впроваджено в практику хірургічних відділень Чернівецької обласної клінічної лікарні; Хотинської, Вижницької, Заставнівської, Кіцманської, Путильської центральних районних лікарень Чернівецької області, Заліщицької центральної районної лікарні Тернопільської області, Ковельського територіального медичного об'єднання, Камінь-Каширської центральної районної лікарні Волинської області. Матеріали дослідження впроваджені в навчальний процес кафедр Буковинського державного медичного університету: хірургії та очних хвороб; хірургії, травматології, ортопедії та нейрохірургії; загальної та оперативної хірургії з топографічною анатомією; анестезіології, реаніматології та урології.

Особистий внесок здобувача. Автор сумісно з науковим керівником визначив мету і завдання дослідження, розробив і реалізував план клінічних, біохімічних та фізіологічних досліджень, самостійно провів експериментальні дослідження, набір і обробку клінічного матеріалу, особисто брав участь у обстеженні хворих на розповсюджені форми перитоніту, брав участь у більшості оперативних втручань у хворих, проводив післяопераційне їх лікування.

Автор особисто провів аналіз літератури, здійснив розробку основних теоретичних положень роботи, написав усі розділи дисертації та наукові статті, сформулював сумісно з науковим керівником основні наукові положення, висновки і практичні рекомендації.

Сумісно з науковим керівником автором розроблено та запатентовано новий спосіб профілактики печінкової недостатності у хворих на розповсюджений перитоніт.

Апробація результатів дисертації. Основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації дисертації доповідались та обговорювались на: 5-му міжнародному медичному конгресі студентів (Катовіце, Польща, 2000); науковій конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю (Київ, 2000); 6-му з'їзді Федерації Українських лікарських товариств (Чернівці, 2001); Всеукраїнській науковій конференції "Актуальні питання хірургії" (Ужгород, 2001); Всеукраїнській науковій конференції "Перитоніт як ускладнення гострих хірургічних захворювань" (Чернівці, 2002); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю "Гнійно-септичні ускладнення в хірургії. Нові технології в хірургії XXI століття" (Івано-Франківськ, 2002); XX з'їзді хірургів України (Тернопіль, 2002); I установчому з'їзді колопроктологів України з міжнародною участю (Київ, 2003); IX конгресі асоціації хірургів та I конгресі ендоскопістів Республіки Молдова (Кишинів, Молдова, 2003); XXI з'їзді хірургів України (Запоріжжя, 2005); науково-

практичній конференції «Актуальні проблеми невідкладної хірургії» (Харків, 2006); II з'їзді колопроктологів України з міжнародною участю (Львів, 2006); підсумкових науково-практичних конференціях співробітників Буковинського державного медичного університету (Чернівці, 2003-2006).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 18 робіт, з них 8 статей у фахових виданнях, з яких - 3 самостійно, 1 деклараційний патент України на винахід.

Структура і об'єм дисертації. Матеріали дисертації викладено на 265 сторінках машинописного тексту. Дисертація складається з вступу, п'яти розділів, узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Робота ілюстрована 154 таблицями, 2 рисунками. Список використаних літературних джерел включає 308 бібліографічних описів, серед них – 166 вітчизняних авторів та країн СНД, 142 зарубіжний автор. Обсяг ілюстрацій, таблиць, бібліографічного опису літературних джерел становить 132 сторінки.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Об'єкт та методи дослідження. Робота має експериментально-клінічний характер.

Об'єктом експериментальних досліджень стали 214 статевозрілих нелінійних самців білих щурів масою 0,12-0,16 кг. Комітетом із біоетики Буковинського державного медичного університету (протокол № 11 від 25.09.06) встановлено, що проведене дослідження не суперечить загальноприйнятим біоетичним нормам із дотриманням відповідних міжнародних положень стосовно проведення експериментальних досліджень.

Перитоніт моделювали внутрішньоочеревинним введенням 10 %-ї автокалової суміші з розрахунку 1 мл на 0,1 кг ваги тіла.

Водне навантаження проводили відстояною, підігрітою до 37° С водогінною водою, яку вводили внутрішньошлунково за допомогою металевого зонду. Об'єм рідини становив 5 % відсотків від маси тіла.

Клінічний матеріал склали 31 хворий на розповсюджені форми перитоніту III-A, III-B та IV ступенів тяжкості перебігу за класифікацією Б.О. Мількова та співавт. (2002). Хворих розподілили на дві групи. В контрольній групі (11 хворих) проводилось загальноприйняте комплексне лікування перитоніту. В дослідну групу (20 хворих) включали хворих, до яких на фоні комплексного лікування застосовували розроблені методи.

Вік хворих коливався від 18 до 76 років. Середній вік пацієнтів контрольної групи складав $38,30 \pm 5,28$ років, дослідної - $40,33 \pm 4,79$ років. Серед обстежених було 18 (58,1 %) чоловіків та 13 жінок (41,9 %).

Для оцінки ступеня тяжкості стану хворих на розповсюджені форми перитоніту використовували шкалу SAPS і Мангеймський перитонеальний індекс.

Загальний аналіз крові досліджували на гематологічному аналізаторі "Celtrac - 11" фірми "Ваег" (Австрія). Біохімічні дослідження крові проводились на аналізаторі "Ultra" фірми "Коне" (Фінляндія) за допомогою стандартних реактивів.

Електролітний склад крові досліджували на аналізаторі “System E2 A” фірми “Becton” (США).

Лейкоцитарний індекс інтоксикації обчислювали за формулою Я.Я. Кальф-Каліфа (1941);

Для оцінки ендогенної інтоксикації визначали: рівень молекул середніх мас (МСМ) за скринінг-методикою (Н.И. Габриэлян и соавт., 1985); величину питомої електропровідності сироватки венозної крові (ПЕСК) (Б.О. Мильков и соавт., 1987).

Оцінку процесів пероксидного окиснення проводили шляхом визначення рівня дієнових кон'югатів (ДК) за методом В.Б. Гаврилова, М.И. Мишкорудной (1983), малонового альдегіду (МА) визначали за методом И.Д. Стальной, Т.Г. Гаришвили (1977), активність супероксиддисмутази (СОД) досліджували за методом С.И. Чевари и соавт. (1985), каталази (КТ) - за методом М.А. Королук и соавт. (1988), активність глутатіонпероксидази (ГПО) - за методикою І.Ф. Мещишина (1999).

Фібринолітичну (ФА) та протеолітичну активність (ПА) плазми та тканин визначали стандартними наборами реактивів фірми “Simko Ltd” (Львів) за методиками О.Л. Кухарчука (1996), Б.М. Боднара та співавт. (2000).

Показники діяльності нирок розраховували за формулами С.И. Рябова, Ю.В. Наточина (1997).

Концентрацію креатиніну в сечі визначали за методикою Фоліна (Е.Б. Берхин, Ю.И. Иванов, 1972), у плазмі крові - за Поппером у модифікації А.К. Мерзона (1970); вміст білка в сечі – за кількісним сульфосаліциловим методом (А.И. Михеева, И.А. Богодарова, 1969); концентрацію натрію і калію в плазмі крові - за методом фотометрії полум'я на "ФПЛ-І".

Заміри рН сечі проводили на мікробіоаналізаторі “Redelkys” (Угорщина), вміст кислот та аміаку в сечі визначали титрометрично (С.И. Рябов и соавт., 1997).

Отриманий цифровий матеріал обробляли методом варіаційної статистики. Достовірність відмінностей визначали з використанням t-критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення.

При дослідженні стану про- та антиоксидантної системи при експериментальному перитоніті встановлено, що рівень ДК збільшується в міру прогресування запального процесу в очеревинній порожнині з $0,440 \pm 0,004$ у контролі до $0,980 \pm 0,013$ нмоль/мг/білка, через 72 год ($p < 0,001$), а МА - з $0,529 \pm 0,004$ до $1,706 \pm 0,015$ нмоль/мг/білка ($p < 0,001$) відповідно.

Разом з тим, очікуваного зростання активності ферментів антиоксидантного захисту не виявлено. Так, активність СОД та КТ вірогідно зростає тільки в перші 24 год із часу моделювання перитоніту (з $0,145 \pm 0,006$ у контролі до $0,410 \pm 0,012$ од /мг білка/хв; $p < 0,001$ та з $9,10 \pm 0,10$ у контролі до $13,10 \pm 0,21$ ммоль H_2O_2 /мг білка/хв; $p < 0,001$ відповідно), а потім прогресивно знижується. Активність ГПО має стійку тенденцію до зменшення в міру прогресування запального процесу в очеревинній порожнині (з $0,395 \pm 0,020$ у контролі до $0,175 \pm 0,019$ нмоль GSH/мг білка/хв через 72 год, $p < 0,001$).

ПА плазми крові різко збільшувалась в перші 6 год з часу моделювання перитоніту: за азоальбуміном - з $2,32 \pm 0,14$ до $6,63 \pm 0,16$ Е₄₄₀/мл/год ($p < 0,001$), за азоказеїном - з $2,14 \pm 0,15$ до $6,99 \pm 0,28$ Е₄₄₀/мл/год ($p < 0,001$) та за азоколом - з $0,21 \pm 0,01$ до

$0,80 \pm 0,05 E_{440}/\text{мл/год}$ ($p < 0,001$) і сягала максимальних параметрів через 72 год з часу його моделювання ($7,13 \pm 0,44 E_{440}/\text{мл/год}$, $p < 0,01$; $8,76 \pm 0,12 E_{440}/\text{мл/год}$, $p < 0,001$; $1,87 \pm 0,10 E_{440}/\text{мл/год}$, $p < 0,001$ відповідно).

При дослідженні ФА плазми крові встановлено, що СФА через 6 год знижувалася (з $0,85 \pm 0,05$ у контролі до $0,54 \pm 0,02 E_{440}/\text{мл/год}$; $p < 0,001$), що має певну біологічну доцільність для попередження прогресування та розповсюдження запального процесу. Через 18 год СФА різко зростала ($1,44 \pm 0,12 E_{440}/\text{мл/год}$; $p < 0,001$) і в подальшому прогресивно знижувалася, причому переважно за рахунок ФФА.

Рівень МСМ зростав із прогресуванням перитоніту: з $0,246 \pm 0,008$ у контролі до $0,749 \pm 0,007 E_{254}/\text{мл}$, через 72 год, ($p < 0,001$), а величина ПЕСК, як інтегруючий показник їх біофізичних властивостей, прогресивно знижувалася: з $1,434 \pm 0,007$ до $1,011 \pm 0,006 \text{ Ом}^{-1}/\text{см}^{-1}$ ($p < 0,001$) відповідно. Все це свідчить про зростання ендотоксикозу, який, на нашу думку, є провідним механізмом та діагностичним критерієм порушення функцій органів детоксикації.

При дослідженні екскреторної функції нирок встановлено, що величина діурезу вже через 6 год з часу моделювання перитоніту високовірогідно знижувалась (з $4,22 \pm 0,19$ у контролі до $0,83 \pm 0,05 \text{ мл/2 год}$; $p < 0,001$), зростала до 24 год ($3,14 \pm 0,05 \text{ мл/2 год}$; $p < 0,001$) і прогресивно знижувалась через 72 год ($0,72 \pm 0,05 \text{ мл/2 год}$; $p < 0,001$).

Про порушення екскреторної функції нирок свідчить динаміка концентрації креатиніну в плазмі крові. Відмічена чітка тенденція до зростання впродовж 24 год (з $55,33 \pm 1,66$ у контролі до $83,00 \pm 1,83 \text{ мкмоль/л}$; $p < 0,001$) і виражене, майже в 3 рази, підвищення параметрів цього показника після 24 год ($447,00 \pm 3,83 \text{ мкмоль/л}$; $p < 0,001$).

Така ж закономірність характерна для концентрації креатиніну в сечі, яка збільшувалася з $0,77 \pm 0,03$ у контролі до $2,76 \pm 0,01 \text{ ммоль/л}$ ($p < 0,001$) через 72 год.

Характерно, що по мірі розвитку перитоніту параметри екскреції білка зростають, причому особливо виражено - через 24 год з часу моделювання перитоніту (з $0,146 \pm 0,003$ до $0,661 \pm 0,009 \text{ мг/100 мкл клубочкового фільтрату}$; $p < 0,001$). В цей же період спостерігалось високовірогідне зростання екскреції та виведення іонів калію з сечею (з $14,30 \pm 1,55$ до $309,08 \pm 26,04 \text{ мкмоль/2 год}$; $p < 0,001$).

При дослідженні іонорегулювальної функції нирок встановлено, що фільтраційна фракція іонів натрію вже через 6 год з часу моделювання перитоніту зменшувалась у 5 разів у порівнянні із контролем (з $68,66 \pm 3,22$ до $9,65 \pm 0,80 \text{ мкмоль/хв}$; $p < 0,001$). В подальшому спостерігалась тенденція до зростання параметрів цього показника, однак через 48 год останній знову прогресивно знижувався (до $16,47 \pm 4,59 \text{ мкмоль/хв}$; $p < 0,001$). Кліренс іонів натрію при цьому прогресивно зростає, перевищуючи вихідний рівень у 4 рази (з $0,96 \pm 0,05$ до $7,20 \pm 0,50 \text{ мкл/2 год}$; $p < 0,001$, через 72 год).

Характерно, що через 48 год виявлено високовірогідне зростання екскреції іонів натрію (з $1,35 \pm 0,06$ у контролі до $6,35 \pm 0,26 \text{ мкмоль/2 год}$; $p < 0,001$) параметри якої через 72 год в 6 разів перевищували контрольні показники ($8,83 \pm 0,62 \text{ мкмоль/2 год}$; $p < 0,001$).

При дослідженні кислотовидільної функції нирок встановлено, що параметри рН сечі прогресивно знижувались до 24 год з часу моделювання перитоніту (з $6,60 \pm 0,02$ у контролі до $6,06 \pm 0,01$ од; $p < 0,001$), а з 48 год вірогідно зростали ($6,99 \pm 0,02$ од; $p < 0,001$). Екскреція кислот, що титруються, вірогідно знижувалася - з $30,26 \pm 1,13$ у контролі до $7,44 \pm 0,50$ мкмоль/2 год через 72 год; $p < 0,001$, як і екскреція аміаку (з $105,73 \pm 4,51$ у контролі до $14,59 \pm 0,88$ мкмоль/2 год через 72 год; $p < 0,001$). Натомість екскреція іонів водню прогресивно зростала (з $0,71 \pm 0,02$ у контролі до $1,70 \pm 0,01$ нмоль/100 мкл клубочкового фільтрату через 72 год; $p < 0,001$).

Все це свідчить, що вже з початкових етапів розвитку перитоніту має місце суттєве порушення екскреторної, іонорегулювальної, кислотовидільної функцій нирок, які прогресують у міру розповсюдження запального процесу в очеревинній порожнині. Для дослідження можливих механізмів їх виникнення нами вивчена динаміка параметрів пероксидного окиснення у кірковій речовині нирок. Уже через 6 год із часу моделювання перитоніту спостерігалось вірогідне зростання рівня ДК та МА (з $0,224 \pm 0,009$ у контролі до $0,258 \pm 0,007$ нмоль/мг/білка; $p < 0,05$ та з $0,253 \pm 0,007$ до $0,279 \pm 0,007$ нмоль/мг/білка; $p < 0,05$ відповідно), параметри яких прогресивно збільшувались із розвитком перитоніту. Характерно, що при цьому активність КТ не змінювалася, ГПО - мала вірогідну тенденцію до зниження (з $0,279 \pm 0,014$ у контролі до $0,211 \pm 0,009$ нмоль GSH/мг білка/хв; $p < 0,01$), а СОД - підвищувалась у перші 24 год із часу моделювання перитоніту (з $0,72 \pm 0,01$ у контролі до $1,65 \pm 0,04$ од/мг білка/хв; $p < 0,001$), однак згодом прогресивно знижувалася ($0,34 \pm 0,01$ од/мг білка/хв через 72 год; $p < 0,001$). Все це є доказом дисбалансу про- та антиоксидантних систем у кірковій речовині нирок, який посилюється в міру розвитку перитоніту.

При дослідженні параметрів ПА у кірковій речовині нирок виявлено прогресуюче зростання протеолізу за азоальбуміном - з $12,06 \pm 0,93$ у контролі до $72,23 \pm 1,83$ Е₄₄₀/мл/год через 72 год ($p < 0,001$), за азоказеїном - з $6,56 \pm 1,03$ до $51,43 \pm 1,30$ Е₄₄₀/мл/год ($p < 0,001$) та за азоколом - з $2,36 \pm 0,43$ до $16,46 \pm 1,37$ Е₄₄₀/мл/год ($p < 0,001$).

СФА кіркової речовини нирок через 6 год із часу моделювання перитоніту зростала в 2 рази (з $16,60 \pm 2,86$ у контролі до $35,56 \pm 1,51$ Е₄₄₀/г/год; $p < 0,001$), причому майже однаково за рахунок як ФФА, так і НФА. В подальшому спостерігалась чітка тенденція до зниження СФА кіркової речовини нирок, однак через 72 год мало місце значне (в 2,6 рази) зростання ферментативного фібринолізу ($50,06 \pm 2,86$ Е₄₄₀/г/год; $p < 0,001$).

Таким чином, проведені дослідження свідчать, що у виникненні та прогресуванні функціональних порушень нирок при перитоніті важливу роль відіграє надмірна активація процесів пероксидного окиснення, протеолізу та фібринолізу.

При дослідженні функції печінки при експериментальному перитоніті виявлено, що по мірі прогресування запального процесу в очеревинній порожнині концентрація білка в сироватці крові прогресивно знижувалася (з $54,60 \pm 2,76$ у контролі до $24,71 \pm 2,22$ г/л через 72 год; $p < 0,001$). По мірі розвитку перитоніту зростала активність аспартатамінотрансферази (АсАТ) - з $25,50 \pm 1,81$ у контролі до $68,05 \pm 5,55$ Од/л через 72 год ($p < 0,001$), аланінамінотрансферази (АлАТ) - з $22,44 \pm 1,12$ до $49,30 \pm 2,98$ Од/л ($p < 0,001$), лактатдегідрогенази (ЛДГ) - з $495,93 \pm 9,29$

до $720,68 \pm 49,03$ Од/л ($p < 0,01$), лужної фосфатази (ЛФ) - з $65,80 \pm 6,61$ до $320,02 \pm 30,29$ Од/л ($p < 0,001$) і гамаглутамілтранспептидази (ГГТП) - з $4,51 \pm 0,29$ до $10,25 \pm 0,73$ Од/л ($p < 0,001$), що є доказом не тільки функціональних порушень печінки, а й ознакою гепатоцитолізу.

Одним із механізмів таких порушень є, з нашого погляду, дисбаланс про- та антиоксидантних систем у паренхімі печінки. Так, виявлено, що в тканині печінки концентрація ДК та МА вірогідно зростала (з $0,303 \pm 0,008$ у контролі до $0,850 \pm 0,025$ нмоль/мг/білка через 72 год; $p < 0,001$ та з $0,340 \pm 0,008$ до $0,939 \pm 0,026$ нмоль/мг/білка; $p < 0,001$ відповідно), а активність СОД збільшувалась тільки впродовж перших 24 год (з $0,79 \pm 0,01$ у контролі до $1,87 \pm 0,08$ од/мг білка/хв; $p < 0,001$), а потім стрімко падала ($0,66 \pm 0,01$ од/мг білка/хв через 72 год; $p < 0,001$), як і активність КТ. Активність ГПО дещо зростала на ранніх етапах розвитку перитоніту (з $0,397 \pm 0,010$ у контролі до $0,482 \pm 0,026$ нмоль GSH/мг білка/хв через 6 год; $p < 0,05$) і в подальшому прогресивно знижувалася (до $0,128 \pm 0,009$ нмоль GSH/мг білка/хв через 72 год; $p < 0,001$).

При дослідженні ПА тканини печінки виявлено прогресуюче й вірогідне зростання параметрів протеолізу за азоальбуміном (з $42,53 \pm 1,33$ у контролі до $61,12 \pm 1,31$ E_{440} /г/год через 72 год; $p < 0,001$), за азоказеїном (з $31,80 \pm 0,46$ у контролі до $56,48 \pm 1,09$ E_{440} /г/год через 72 год; $p < 0,001$), і, особливо, за азоколом (з $10,10 \pm 0,56$ у контролі до $31,24 \pm 0,87$ E_{440} /г/год через 72 год; $p < 0,001$).

СФА тканини печінки також зростала впродовж 24 год розвитку перитоніту (з $20,03 \pm 1,96$ у контролі до $62,90 \pm 6,12$ E_{440} /г/год; $p < 0,001$), в основному за рахунок ферментативного фібринолізу.

Проведені дослідження свідчать, що вже на ранніх етапах розвитку експериментального перитоніту виникають суттєві порушення функції печінки, які згодом переходять у морфологічні зміни. Гістологічними методами виявлено, що в печінці через 12 год з часу моделювання перитоніту спостерігались явища вогнищового некрозу, а через 72 год ділянки некрозів охоплюють більшу частку печінкової частки.

Провідними механізмами їх виникнення є активація процесів пероксидного окиснення, виснаження ферментів антиоксидантного захисту, надмірна активація ПА, особливо до низько- та середньомолекулярних пептидів та дисбаланс компонентів фібринолітичної системи.

Таким чином, розвиток перитоніту супроводжується суттєвими функціональними та морфологічними змінами в печінці та нирках, які зростають у міру прогресування перитоніту. У зв'язку із цим стає очевидною необхідність корекції цих порушень шляхом цілеспрямованого медикаментозного впливу на означені процеси.

Як засоби корекції нами вибрані такі препарати: ліпін - вітчизняний метаболіт, що володіє детоксикаційними, нефропротекторними, антиоксидантними, мембраностабілізуючими властивостями (Б.І. Дмитрієв та співавт., 1994; В.Н. Черный и соавт., 2002; О.Ф. Возіанов та співавт., 2003), та ербісол, якому властиві гепатопротекторний, імуномодулюючий ефекти (Г.М. Драннік та співавт., 2003; О.В. Ковешніков, 2003; Т.О. Безрук та спіавт., 2004; К.А. Шаповалов, 2005).

Нами досліджено ізольований вплив ліпіну, ербісолу та комбінації цих засобів на процеси, що вивчалися. Препарати вводили внутрішньоочеревинно через 12 год

із часу моделювання перитоніту і досліджували динаміку показників в різні строки його розвитку.

Встановлено, що введення ліпіну вже через 24 год призводить до зниження в крові вмісту ДК (з $0,740 \pm 0,013$ до $0,649 \pm 0,010$ нмоль/мг/білка; $p < 0,001$), МА (з $1,004 \pm 0,016$ до $0,918 \pm 0,024$ нмоль/мг/білка; $p < 0,05$), зростання активності СОД ($0,410 \pm 0,012$ до $0,508 \pm 0,021$ од/мг/білка; $p < 0,01$), ГПО (з $0,299 \pm 0,021$ до $0,391 \pm 0,018$ нмоль GSH/мг/білка; $p < 0,01$) та КТ. Таку ж дію, однак менш виражену, проявляє і ербісол. Через 24 год після його введення спостерігали зниження рівня ДК (з $0,740 \pm 0,013$ до $0,719 \pm 0,011$ нмоль/мг/білка; $p < 0,001$), МА (з $1,004 \pm 0,016$ до $0,954 \pm 0,018$ нмоль/мг/білка; $p < 0,001$), зростання активності ГПО (з $0,299 \pm 0,021$ до $0,341 \pm 0,015$ нмоль GSH/мг/білка; $p < 0,01$), СОД та КТ.

При комбінації цих препаратів спостерігали більш виражений ефект. Так, рівень ДК через 24 год із часу моделювання знижувався з $0,744 \pm 0,013$ до $0,576 \pm 0,031$ нмоль/мг/білка ($p < 0,001$), МА - з $1,004 \pm 0,016$ до $0,741 \pm 0,018$ нмоль/мг/білка ($p < 0,001$). Активність ферментів антиоксидантного захисту зростала більш виражено: СОД - з $0,410 \pm 0,012$ до $0,514 \pm 0,025$ од/мг білка/хв ($p < 0,01$), що майже в 3,54 разу перевищувало контрольні показники; ГПО - з $0,299 \pm 0,021$ до $0,417 \pm 0,020$ нмоль GSH/мг білка/хв ($p < 0,01$), що на 5,56 % вище, ніж у контролі, а активність КТ була на 56,15 % вищою, ніж у контролі. Така ж закономірність спостерігалась через 48 год і 72 год із часу моделювання перитоніту.

При дослідженні впливу ліпіну та ербісолу на функції нирок виявлено, що вже через 24 год сумарний ефект на стимуляцію діурезу при комбінації цих препаратів суттєво вищий, ніж кожного з них окремо взятого. Величина діурезу зростала з $3,14 \pm 0,05$ до $4,18 \pm 0,04$ мл/2 год ($p < 0,001$), високовірогідно збільшувалась швидкість клубочкової фільтрації – з $257,52 \pm 6,88$ до $447,90 \pm 7,16$ мкл/хв ($p < 0,001$). Це проявлялося зменшенням концентрації креатиніну в плазмі (з $135,00 \pm 1,50$ до $77,83 \pm 1,91$ мкмоль/л; $p < 0,001$) та сечі (з $1,32 \pm 0,01$ до $0,99 \pm 0,01$ ммоль/л; $p < 0,001$), зниженням екскреції білка (з $0,375 \pm 0,011$ до $0,268 \pm 0,009$ мг/2 год; $p < 0,001$) та іонів калію із сечею.

Про покращання іонорегулювальної функції нирок при використанні комбінації ліпіну і ербісолу свідчить збільшення через 24 год фільтраційної фракції (з $33,92 \pm 1,01$ до $62,28 \pm 0,93$ мкмоль/хв; $p < 0,001$) та зменшення кліренсу іонів натрію (з $0,0248 \pm 0,0006$ до $0,0165 \pm 0,0009$ мл/2 год; $p < 0,001$). При цьому зростав проксимальний їх транспорт (з $3,65 \pm 0,11$ до $6,89 \pm 0,10$ ммоль/2 год; $p < 0,001$), сягаючи 90,18 % від контролю, зменшувалася екскреція іонів натрію - з $3,26 \pm 0,12$ до $2,30 \pm 0,14$ мкмоль/2 год ($p < 0,001$).

Зміни рН сечі тісно корелювали з параметрами екскреції аміаку та кислот, що титруються. Характерно, що при цьому суттєво і вірогідно знижувалася екскреція з сечею іонів водню ($0,95 \pm 0,01$ до $0,75 \pm 0,01$ нмоль/100 мкл клубочкового фільтрату; $p < 0,001$).

Встановлено, що комбінація ліпіну та ербісолу вже через 24 год приводить до суттєвого зменшення в кірковій речовині нирок вираженості процесів пероксидного окиснення ліпідів, про що свідчить зменшення концентрації ДК (з $0,266 \pm 0,002$ до $0,207 \pm 0,016$ нмоль/мг/білка; $p < 0,01$), МА (з $0,318 \pm 0,003$ до $0,243 \pm 0,005$ нмоль/мг/білка; $p < 0,001$), а також зростання активності ферментів анти-

оксидантного захисту: СОД - з $1,65 \pm 0,04$ до $2,59 \pm 0,07$ од/мг/білка ($p < 0,001$), КТ - з $8,36 \pm 0,14$ до $9,77 \pm 0,12$ ммоль H_2O_2 /мг білка/хв ($p < 0,001$), ГПО - з $0,317 \pm 0,013$ до $0,395 \pm 0,013$ нмоль GSH/мг/білка ($p < 0,01$).

При дослідженні комбінованого впливу цих препаратів на ПА кіркової речовини нирок виявлено вірогідне зниження ПА за азоальбуміном - з $54,76 \pm 1,24$ до $35,96 \pm 1,76$ E_{440} /мл/год ($p < 0,001$), за азоказеїном - з $36,06 \pm 0,86$ до $17,03 \pm 1,30$ E_{440} /мл/год ($p < 0,001$) та за азоколом - з $13,40 \pm 0,86$ до $7,20 \pm 0,86$ E_{440} /мл/год ($p < 0,001$).

ФА в кірковій речовині нирок під впливом ліпіну та ербісолу знижувалася з $25,93 \pm 1,53$ до $15,33 \pm 0,93$ E_{440} /г/год ($p < 0,001$).

При дослідженні впливу препаратів на функціональний стан печінки встановлено, що комбіноване їх введення вже через 24 год сприяє зростанню в плазмі крові концентрації білка з $33,69 \pm 3,84$ до $48,33 \pm 3,66$ г/л ($p < 0,05$), більш вираженому зниженню активності АсАТ (з $53,02 \pm 4,32$ до $34,83 \pm 6,16$ Од/л; $p < 0,05$) та АлАТ (з $37,18 \pm 3,22$ до $26,83 \pm 2,50$ Од/л; $p < 0,05$), ЛДГ (з $636,36 \pm 20,33$ до $512,33 \pm 20,44$ Од/л; $p < 0,01$), ЛФ (з $235,37 \pm 15,08$ до $114,50 \pm 8,16$ Од/л; ($p < 0,001$) та ГГТП (з $8,33 \pm 0,96$ до $5,83 \pm 0,50$ Од/л; $p < 0,05$).

Одним із факторів, що сприяли поліпшенню функції печінки, з нашого погляду, є зниження процесів пероксидного окиснення ліпідів. Про це свідчить зменшення в паренхімі печінки через 24 год після комбінованого введення ліпіну та ербісолу концентрації ДК (з $0,689 \pm 0,023$ до $0,403 \pm 0,006$ нмоль/мг/білка; $p < 0,001$), МА (з $0,760 \pm 0,026$ до $0,433 \pm 0,009$ нмоль/мг/білка; $p < 0,001$) та зростання активності ферментів антиоксидантного захисту: СОД - з $1,87 \pm 0,08$ до $2,88 \pm 0,08$ од/мг білка/хв ($p < 0,001$), КТ - з $15,94 \pm 0,10$ до $17,98 \pm 0,23$ ммоль H_2O_2 /мг білка/хв ($p < 0,001$), ГПО - з $0,266 \pm 0,008$ до $0,416 \pm 0,014$ нмоль GSH/мг білка/хв ($p < 0,001$).

У цей період знижувалася також ПА тканини печінки, особливо за азоальбуміном - з $53,30 \pm 1,07$ до $36,15 \pm 1,24$ E_{440} /мл/год ($p < 0,001$), а зменшення ФА в паренхімі печінки під впливом цих препаратів відбувалося за рахунок зниження ферментативної ФА - з $48,72 \pm 7,09$ до $30,60 \pm 1,59$ E_{440} /мл/год ($p < 0,05$).

Таким чином, проведені дослідження свідчать про ефективність використання комбінації ліпіну та ербісолу при експериментальному перитоніті, які шляхом зниження активності пероксидного окиснення ліпідів, стимуляції систем антиоксидантного захисту, зниження протеолізу та корекції ФА сприяють поліпшенню функції печінки та нирок.

Це дало нам підставу використати ці препарати в комплексному лікуванні хворих на розповсюджені форми перитоніту. Разом з тим, експериментальні дослідження свідчать, що навіть комбінацією цих препаратів досягнути повної корекції порушень функції печінки та нирок не видається можливим.

Прогресуюче утворення токсичних продуктів при перитоніті, їх всмоктування призводить до лавиноподібного прогресування ендотоксикозу, який зумовлює морфофункціональні пошкодження в органах і системах детоксикації. В зв'язку із цим стає очевидною необхідність попередження всмоктування та розповсюдження токсичних продуктів із місця їх утворення.

У хворих на розповсюджені форми перитоніту нами запропоновано лікувальний комплекс, який включає оперативне втручання із використанням запрограмова-

ної лапароперції, перитонеосорбції та тотальної інтубації кишечника з ентеросорбцією (Деклараційний патент на винахід 67143 UA, МКИ А61В17/00).

Запрограмована лапароперція – повторні розкриття очеревинної порожнини – дає змогу проводити її ефективну санацію. Перитонеосорбція полягає у розміщенні в очеревинній порожнині сорбентів із наведеними антибактеріальними властивостями, які адсорбують токсичний ексудат, попереджують його всмоктування і розповсюдження. Сорбенти замінюються при виконанні чергової лапароперції.

Тотальна інтубація кишечника дозволяє проводити не тільки його декомпресію, а й шляхом уведення в просвіт сорбентів попередити всмоктування та розповсюдження токсичного вмісту кишечника.

Нами досліджена ефективність цього способу для покращання функції печінки та нирок.

Встановлено, що використання запропонованого комплексу заходів приводило до зменшення вираженості запального процесу в очеревинній порожнині. При цьому спостерігали поліпшення функції печінки: рівень загального білірубіну знижувався з $27,25 \pm 1,85$ до $20,80 \pm 1,45$ мкмоль/л ($p < 0,05$), концентрація сечовини в периферійній крові зменшувалася з $14,57 \pm 1,55$ до $8,72 \pm 0,97$ ммоль/л ($p < 0,01$), а креатиніну - з $150,50 \pm 2,25$ до $102,50 \pm 3,87$ ммоль/л ($p < 0,001$). Знижувалася також активність ферментів: АсАТ - з $65,87 \pm 1,87$ до $46,25 \pm 2,06$ Од/л ($p < 0,001$), АлАТ - з $53,50 \pm 3,75$ до $36,62 \pm 2,53$ Од/л ($p < 0,01$), ЛДГ - з $661,62 \pm 34,21$ до $501,75 \pm 18,68$ Од/л ($p < 0,001$), ЛФ - з $366,12 \pm 13,62$ до $257,87 \pm 8,59$ Од/л ($p < 0,001$), ГГТП - з $69,12 \pm 3,62$ до $58,87 \pm 2,37$ Од/л ($p < 0,05$).

Зменшення вираженості ендотоксикозу у таких хворих підтверджувалося зростанням ПЕСК (з $1,09 \pm 0,02$ до $1,56 \pm 0,04$ $\text{ом}^{-1}/\text{см}^{-1}$; $p < 0,001$) та зниженням концентрації МСМ у крові (з $0,708 \pm 0,091$ до $0,351 \pm 0,123$ $\text{Е}_{254\text{мл/л}}$; $p < 0,05$) та в сечі (з $0,834 \pm 0,112$ до $0,452 \pm 0,046$ $\text{Е}_{254\text{мл/л}}$; $p < 0,001$).

Однак слід зауважити, що навіть запрограмована лапароперція, перитонеосорбція та тотальна інтубація кишечника з ентеросорбцією не дозволяють у стислі строки провести ефективну корекцію порушень функції печінки і нирок.

У зв'язку із цим, нами запропоновано в комплексне медикаментозне лікування таких хворих включити ліпін та ербісол.

Оцінка ефективності їх застосування проведена на 20 хворих на розповсюджені форми перитоніту. Контролем послужили 11 пацієнтів, яким ці препарати не вводились.

Встановлено, що у хворих дослідної групи (рис. 1) мало місце вірогідне зростання величини діурезу (з $5,35 \pm 0,12$ до $9,51 \pm 0,48$ мл/12 год/кг; $p < 0,001$), зумовлене збільшенням швидкості клубочкової фільтрації (з $67,83 \pm 3,66$ до $135,07 \pm 14,25$ мл/хв ($p < 0,001$); зниження концентрації креатиніну в крові (з $155,62 \pm 2,56$ до $93,37 \pm 2,43$ мкмоль/л; $p < 0,001$) та в сечі (з $120,75 \pm 7,43$ до $94,06 \pm 3,93$ ммоль/л; $p < 0,01$).

Про покращання іонорегулювальної функції нирок у таких пацієнтів свідчить більш виражене зростання фільтраційної фракції (з $9,18 \pm 0,42$ до $18,85 \pm 1,81$ мкмоль/хв; $p < 0,001$), абсолютної (з $8,20 \pm 0,43$ до $17,90 \pm 1,76$ мкмоль/хв; $p < 0,001$) та відносної реабсорбції іонів натрію (з $89,05 \pm 0,82$ до $94,90 \pm 0,30$ %; $p < 0,001$). Параметри рН сечі зменшувалися за рахунок зниження екскреції аміаку (з

0,60±0,02 до 0,40±0,03 мкмоль/12 год; $p<0,001$) та кислот, що титруються (з 0,44±0,02 до 0,35±0,03 мкмоль/12 год; $p<0,05$). Екскреція іонів водню при цьому зростала (з 4,20±0,10 до 7,36±0,36 нмоль/12 год; $p<0,001$).

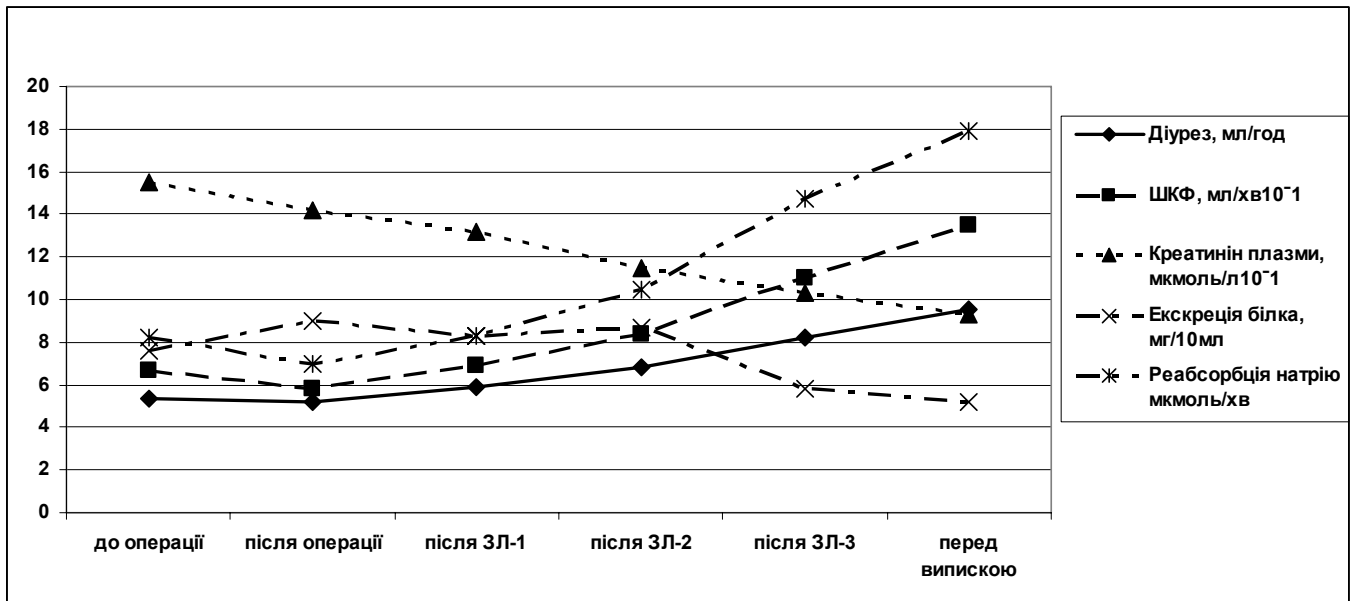


Рис. 1. Динаміка показників функціонального стану нирок у хворих на розповсюджений перитоніт при використанні розробленого лікувального комплексу

Про покращання функції печінки у хворих дослідної групи свідчить (рис. 2) виражене зростання в крові концентрації білка, нормалізація рівня білірубіну, сечовини та креатиніну, зниження активності ферментів: АсАТ - з 66,50±2,12 до 33,57±3,25 Од/л ($p<0,001$), АлАТ - з 54,37±3,12 до 30,12±2,37 Од/л ($p<0,001$), ЛДГ - з 653,50±35,25 до 443,62±15,78 Од/л ($p<0,001$), ЛФ - з 371,37±12,28 до 227,87±12,15 Од/л ($p<0,001$), ГГТП - з 68,25±2,93 до 50,62±2,78 Од/л ($p<0,001$).

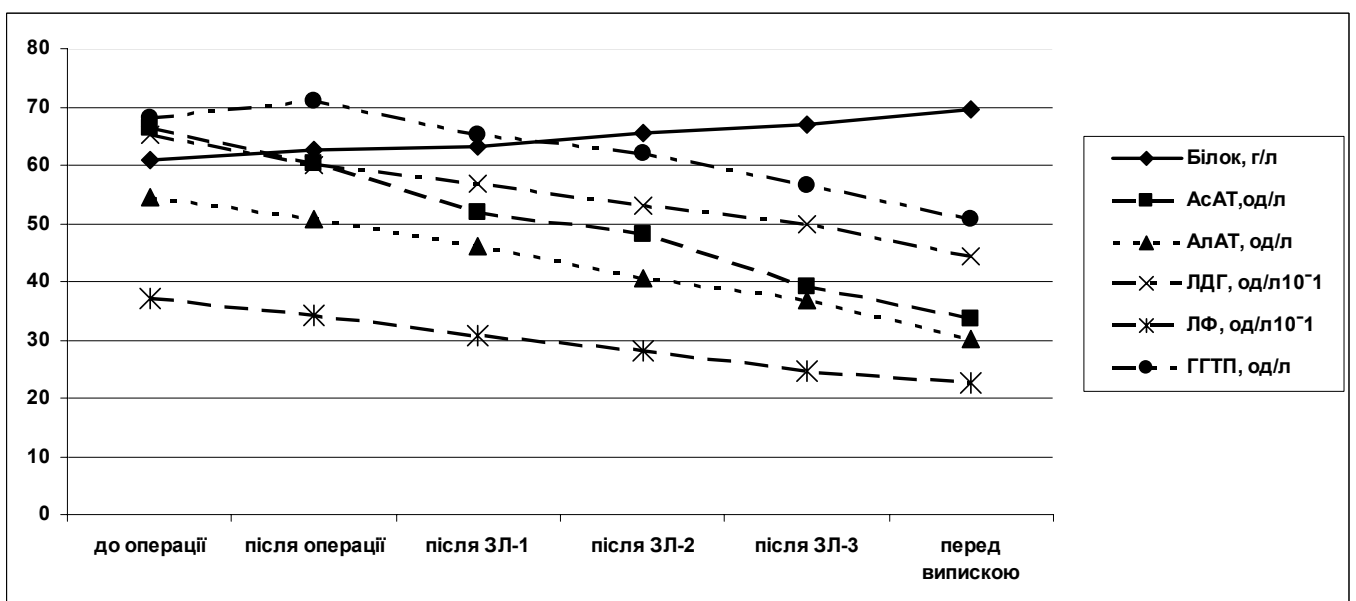


Рис. 2. Динаміка показників функціонального стану печінки у хворих на розповсюджений перитоніт при використанні розробленого лікувального комплексу

Все це є доказом ефективності розробленого комплексного лікування, яке дає змогу зменшити вираженість запального процесу в очеревинній порожнині, проводити адекватну корекцію функції печінки та нирок, зменшити прояви ендотоксикозу, покращати результати лікування хворих на розповсюджені форми перитоніту.

Летальність у контрольній групі становила 19,59 %, у дослідній - 12,35 %. Строки лікування хворих зменшились з $38,05 \pm 3,12$ у контрольній групі до $27,24 \pm 2,65$ ($p < 0,05$) ліжко-днів у дослідній.

ВИСНОВКИ

У роботі наведено наукове обґрунтування й нове вирішення актуальної задачі – покращання результатів комплексного лікування хворих на розповсюджений перитоніт шляхом дослідження нових механізмів розвитку порушень функцій нирок та печінки і впровадження розроблених методів їх профілактики та корекції.

1. При експериментальному перитоніті порушення функціонального стану нирок розвивається на ранніх етапах і вже через 6 год супроводжується пригніченням параметрів діурезу (в 5,08 разу), клубочкової фільтрації (в 6,35 разу), реабсорбції іонів натрію (в 7,11 разу), зростанням концентрації креатиніну в плазмі (в 1,50 разу) та в сечі (в 1,18 разу), збільшенням екскреції білка (в 2,36 разу) й іонів натрію (в 2,78 разу) з сечею.

2. У патогенезі печінкової недостатності при експериментальному перитоніті провідними механізмами є активація в паренхімі печінки процесів пероксидного окиснення ліпідів, зниження активності ферментів антиоксидатного захисту, активація фібринолітичної та протеолітичної систем, що призводить до уражень гепатоцитів.

3. Найбільш інформативними критеріями діагностики порушення іонорегулювальної функції нирок при розповсюджених формах перитоніту є параметри проксимального та дистального транспорту іонів натрію, а для кислотовидільної функції нирок – стандартизовані показники екскреції аміаку, іонів водню та кислот, що титруються.

4. Комбіноване використання ліпіну та ербісолу при експериментальному перитоніті дозволяє суттєво покращати екскреторну, іонорегулювальну та кислотовидільну функції нирок, що проявляється збільшенням параметрів діурезу (в 3,97 разу), швидкості клубочкової фільтрації (в 4,06 разу), реабсорбції іонів натрію (в 4,46 разу), зниженням концентрації креатиніну в плазмі (в 2,22 разу) та в сечі (в 2,15 разу), зменшенням екскреції білка (в 1,62 разу) й іонів натрію (в 3,09 разу) з сечею.

5. Комбіноване використання ліпіну та ербісолу при експериментальному перитоніті дозволяє істотно поліпшити білковосинтезуючу та детоксикаційну функції печінки, що проявляється зростанням в крові концентрації білка (в 1,31 разу), знизити активність ферментів: аспартатамінотрансферази (в 1,25 разу), аланінамінотрансферази (в 1,28 разу), лактатдегідрогенази (в 1,17 разу), лужної фосфатази (в 1,52 разу) і гамаглутамілтранспептидази (в 1,30 разу).

6. Використання запрограмованої лапароскопії, перитонеосорбції, тотальної інтубації кишечника з ентеросорбцією у хворих на розповсюджені форми перитоніту

попереджує всмоктування та розповсюдження токсинів і мікроорганізмів, знижує прояви ендотоксикозу, що підтверджується зниженням рівня молекул середньої маси в 2,01 разу та зростанням величини питомої електропровідності сироватки крові в 1,43 разу.

7. Включення в комплексне лікування хворих на розповсюджені форми перитоніту ліпіну та ербісолу сприяє покращанню екскреторної, іонорегулювальної та кислотовидільної функцій нирок; приводить до більш швидкого відновлення білково-синтезуючої та детоксикаційної функцій печінки.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для попередження всмоктування токсинів та мікроорганізмів з очеревинної порожнини, їх генералізації та профілактики порушень функціонального стану печінки та нирок у хворих на розповсюджені форми перитоніту доцільно використовувати запрограмовані лапарперції, строки виконання яких не повинні перевищувати 48 год.

2. Для зменшення проявів ендотоксикозу та покращання функції кишечника у хворих на розповсюджені форми перитоніту доцільне використання перитонеосорбції та тотальної інтубації кишечника з ентеросанацією.

3. Для покращання результатів лікування та профілактики порушень функцій нирок у хворих на розповсюджені форми перитоніту в комплексному лікуванні доцільно використовувати ліпін у дозі 50 мг на кг ваги та розчин ербісолу по 2 мл внутрішньом'язово двічі на добу.

4. Для ранньої діагностики порушень функції нирок у хворих на розповсюджені форми перитоніту слід застосовувати параметри діурезу, клубочкової фільтрації, реабсорбції іонів натрію, креатиніну в плазмі та в сечі, екскреції білка й іонів натрію.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Полянський І.Ю., Гринчук Ф.В., Андрієць В.В., Максим'юк В.В., Бродовський С.П., Сахацький П.В. Профілактика та лікування ендотоксикозу при розповсюдженому перитоніті // Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». -2001.- Вип.14. - С. 190-192. (Дисертант С.П. Бродовський провів клінічне обстеження хворих на розповсюджені форми перитоніту, визначив активність процесів пероксидного окиснення та антиоксидантного захисту, величину питомої електропровідності крові у таких хворих, оформив статтю).

2. Пішак В.П., Бойчук Т.М., Бродовський С.П. Хроноритмологічні аспекти порушення функцій нирок при експериментальному перитоніті // Буковинський медичний вісник.-2002.-Т.6, №1-2.- С. 12-16. (Дисертант С.П. Бродовський дослідив екскреторну, іонорегулювальну та кислотовидільну функції нирок при експериментальному перитоніті, провів аналіз та статистичну обробку отриманих результатів, оформив статтю).

3. Бродовський С.П. Гостра ниркова недостатність при експериментальному перитоніті // Буковинський медичний вісник.-2002.-Т.6, №1-2.- С. 51-53.
4. Бродовський С.П. Рання діагностика порушень функції нирок за умов гострого перитоніту // Галицький медичний вісник, 2002.- Т9, №3.-С. 35-36.
5. Полянський І.Ю., Гринчук Ф.В., Андрієць В.В., Максим'юк В.В., Бродовський С.П. Принципи антибактеріальної та детоксикаційної терапії при запально – деструктивних процесах в очеревинній порожнині // Галицький медичний вісник, 2002.- Т9, №3.-С. 226-228. (Дисертант С.П. Бродовський провів клінічне обстеження хворих, аналіз отриманих результатів, статистичну обробку, оформив статтю).
6. Бродовський С.П., Бойчук Т.М., Полянський І.Ю. Вплив перебігу гострого перитоніту на функціональний стан нирок // Клінічна та експериментальна патологія, 2002.- Т.1.-№1.-С.16-18. (Дисертант С.П. Бродовський дослідив екскреторну, іонорегулювальну та кислотовидільну функції нирок при експериментальному перитоніті, оформив статтю).
7. Полянський І.Ю., Гринчук Ф.В., Андрієць В.В., Снігуряк М.Т., Бродовський С.П., Снігуряк М.М., Андронатій І.В. Шляхи підвищення надійності шва товстої кишки // Клінічна хірургія. – 2003.- №11.- С. 164-166. (Дисертант С.П. Бродовський провів збір клінічного матеріалу, статистичну обробку отриманих результатів лікування хворих із використанням розроблених методів, оформив статтю).
8. Бродовський С.П. Показники пероксидного окиснення ліпідів та активність ферментів антиоксидантного захисту у печінці щурів за експериментального перитоніту // Буковинський медичний вісник.-2007.-Т.11, №1.- С. 100-101.
9. Деклараційний патент на винахід 67143 UA, МКИ А61В17/00. Спосіб профілактики печінкової недостатності при перитоніті / Полянський І.Ю., Бродовський С.П. - Заявка 2003077124. Заявл. 29.07.2003. Опубл. 15.06.2004. Бюл. № 6. (Дисертант С.П. Бродовський провів збір фактичного матеріалу, аналіз отриманих результатів, патентно-інформаційний пошук, оформив патент).
10. Полянський І.Ю., Шамрей Г.П., Гринчук Ф.В., Андрієць В.В., Максим'юк В.В., Бродовський С.П., Дейбук Г.Д., Сахацький П.В.// Шляхи підвищення ефективності лікування поширених форм гострого перитоніту / Українські медичні вісті. - 2001,Т.4, Ч.1(62).-С. 82. (Дисертант С.П. Бродовський провів клінічне обстеження хворих на розповсюджені форми перитоніту, статистичний аналіз отриманих результатів, оформив статтю).
11. Полянський І.Ю., Гринчук Ф.В., Андрієць В.В., Максим'юк В.В., Бродовський С.П. Нові принципи антибактеріальної терапії при запально-деструктивних процесах в очеревинній порожнині // Матеріали XX з'їзду хірургів України. – Тернопіль, 2002.- Том I.- С. 401-403. (Дисертант С.П. Бродовський провів клінічне обстеження хворих на розповсюджені форми перитоніту, статистичну обробку отриманих результатів, підготував статтю до друку).
12. Полянський І.Ю., Гринчук Ф.В., Мильков Б.О., Андрієць В.В., Шамрей Г.П., Максим'юк В.В., Бродовський С.П., Давидюк І.П., Войтив Я.Ю. Современные аспекты лечения распространенных форм острого перитонита // Матеріали ІХ конгресса асоциация хирургов и І конгресса ендоскопистов Республики Молдова. - г.Кишинев, 2003. – С.69-70. (Дисертант С.П. Бродовський провів клінічне обстеження хворих на розповсюджені форми перитоніту, оформив статтю).

13. Полянський І.Ю., Мільков Б.О., Гринчук Ф.В., Андрієць В.В., Максим'юк В.В., Бродовський С.П., Гирла Я.В., Войтів Я.Ю., Харабара О.Г. Нові технології у лікуванні гострого перитоніту // Матеріали XXI з'їзду хірургів України. –Запоріжжя, 2005.- Том II.- С. 512-514. (Дисертант С.П. Бродовський провів клінічне обстеження хворих на розповсюджені форми перитоніту, статистичну обробку отриманих результатів із використанням розроблених методів, оформив статтю).

14. Бродовський С.П. Функціональний стан нирок при перитоніті // Матеріали XXI з'їзду хірургів України. –Запоріжжя, 2005.- Том II.- С. 443-444.

15. Полянський І.Ю., Гринчук Ф.В., Андрієць В.В., Бродовський С.П., Гирла Я.В., Війтів Я.Ю. Патогенетичне обґрунтування формування кишкових стом і накладання анастомозів при гострій кишковій непрохідності кишечника // Мат. наук.-практ. конф. «Актуальні проблеми невідкладної хірургії».- Харків, 2006.- №1. – С.69-71. (Дисертант С.П. Бродовський виконав експериментальні дослідження, провів клінічне обстеження хворих на розповсюджені форми перитоніту та аналіз отриманих результатів, оформив статтю).

16. Полянський І.Ю., Бродовський С.П., Гирла Я.В., Войтів Я.Ю., Бродовська Я.В., Снігуряк М.М., Андронатій І.В., Капленко В.М. Обґрунтування хірургічної тактики при гострій товстокишковій непрохідності // Матеріали II з'їзду колопроктологів України. –Львів, 2006 - С. 491-494. (Дисертант С.П. Бродовський провів клінічне обстеження хворих на розповсюджені форми перитоніту, оформив статтю).

17. Boychuk T.M., Brodovsky S.P. Chronorhythms of kidney function as estimation criteria of plumbum chloride small doses toxicological operating // 5th International Medical Students, Congress. - Katowice, Poland, 2000. - P. 38. (Дисертант С.П. Бродовський провів інформаційний пошук, збір фактичного матеріалу, аналіз отриманих результатів, підготував до друку).

18. Sydoruk R.I., Brodovsky S.P. Bacterial translocation and host resistance in acute suppurative peritonitis // Тези наукової конференції студентів та молодих вчених Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця з міжнародною участю. - Київ, 2000. - С. 78-79. (Дисертантом С.П. Бродовським проведено збір фактичного матеріалу, аналіз отриманих результатів із використанням розроблених методів профілактики ускладнень при перитоніті, статистична обробка).

АНОТАЦІЯ

Бродовський С.П. Хірургічні аспекти профілактики та лікування порушень функцій печінки та нирок при перитоніті. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – хірургія. – Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2007.

У дисертації приведено наукове обґрунтування й нове вирішення актуальної задачі – підвищення ефективності лікування хворих на розповсюджені форми перитоніту шляхом дослідження механізмів розвитку порушень функції печінки та нирок і розробки на цій основі методів їх ранньої діагностики, профілактики та комплексного лікування.

Встановлено, що вже через 6 год із часу моделювання перитоніту спостерігались порушення екскреторної, іонорегулювальної, кислотовидільної функцій нирок і білковосинтезуючої та детоксикаційної функцій печінки.

У 31 хворого обґрунтовано доцільність і доведено ефективність розробленого комплексного лікування, яке включало використання запрограмованої лапароскопії, перитонеосорбції, тотальної інтубації кишечника з ентеросорбцією, застосування ліпіну та ербісолу, що дозволило знизити летальність з 18 % до 10 %, скоротити термін стаціонарного лікування.

Ключові слова: перитоніт, печінкова та ниркова недостатність, ліпін, ербісол.

АННОТАЦІЯ

Бродовский С.П. Хирургические аспекты профилактики и лечения нарушений функций печени и почек при перитоните. – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.03 – хирургия. – Винницкий национальный медицинский университет им. М.И. Пирогова МОЗ Украины, Винница, 2007.

Диссертация посвящена улучшению результатов лечения больных с распространенными формами перитонита путем исследования некоторых механизмов развития функциональных нарушений печени и почек и разработке на этой почве методов их ранней диагностики, профилактики и комплексного лечения.

Объектом экспериментальных исследований стали 214 половозрелых нелинейных самцов белых крыс массой 0,12-0,16 кг.

Клинический материал составили 31 больной с распространенными формами перитонита. В контрольной группе (11 больных) проводилось общепринятое комплексное лечение перитонита. В исследовательскую группу (20 больных) включали больных, к которым на фоне комплексного лечения применяли разработанные методы.

Установлено, что при экспериментальном перитоните уже через 6 часов со времени его моделирования возникали нарушения функционального состояния почек, которые сопровождались угнетением параметров диуреза, клубочковой фильтрации, реабсорбции ионов натрия, повышением концентрации креатинина в плазме и моче, увеличением экскреции белка, ионов натрия и калия с мочой.

Ведущим механизмом патогенеза почечной недостаточности при распространенных формах перитонита является активация в паренхиме печени процессов пероксидного окисления липидов, снижение активности ферментов антиоксидантной защиты, активация фибринолитической и протеолитической систем, что приводит к поражению гепатоцитов и проявляется нарушением белковосинтезирующей и детоксикационной функций печени.

Доказано, что информативными критериями ранней диагностики нарушения ионорегулирующей функции почек при распространенных формах перитонита есть параметры проксимального и дистального транспорта ионов натрия, а для кислотовыделительной функции почек – стандартизированные показатели экскреции аммиака, ионов водорода и титрующихся кислот.

Показана эффективность комбинированного применения липина и ербисола, которое дает возможность улучшить экскреторную, ионорегулирующую, кислото-выделительную функции почек и дезинтоксикационную печени.

У 31 больного использован комплекс врачебных мероприятий, включающий программированную лапароперцию, перитонеосорбцию, тотальную интубацию кишечника с энтеросорбцией, использование липина и ербисола, что дало возможность улучшить результаты лечения таких больных, снизить летальность с 18 % до 10 %, сократить сроки лечения стационарных больных.

Ключевые слова: перитонит, печеночная и почечная недостаточность, липин, ербисол.

SUMMARY

Brodovsky S.P. Surgical aspects of prophylactics and treatment liver and kidney dysfunction in patients with peritonitis. – Manuscript.

Post-graduate paper as claim to getting the scientific degree for master of Science who specializes from 14.01.03 in surgery, who graduated from M.I.Pirogov's Vinnitsky State Medical University, Ukraine - Vinnitsa, 2007.

Post-graduate paper is dedicated to learning for better results of treatment patients with general form of peritonitis due to investigation mechanism of development functional injury of liver and kidney and development on this base method of earlier diagnostic, prophylactic and treatment.

In this scientific paper one can find that after 6 hours from modeling peritonitis can see kidney injury with decrease of diuresis, kidney filtration, reabsorbing of Na^+ , increase of concentration creatinins in blood plasma and urine, increase excretion of protein, Na^+ with urine and breach of protein synthetic and detoxication function of liver.

This combined treatment is use in 31 patients, which include operative treatment, laparopertion, lipin and erbisol. This methods is help to decrease of mortality from 18 % to 10 %, decrease terms of treatment.

Key words: peritonitis, liver and kidney injury, lipin, erbisol.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АсАТ	-	аспартатамінотрансфераза
АлАТ	-	аланінамінотрансфераза
ГГТП	-	гамаглутамілтранспептидаза
ГПО	-	глутатіонпероксидаза
ДК	-	дієнові кон'югати
ЗЛ	-	запрограмована лапароскопія
КТ	-	каталаза
ЛДГ	-	лактатдегідрогеназа
ЛФ	-	лужна фосфатаза
МА	-	малоновий альдегід
МСМ	-	молекули середніх мас
НФА	-	неферментативна фібринолітична активність
ПА	-	протеолітична активність
ПЕСК	-	питома електропровідність сироватки крові
СОД	-	супероксиддисмутаза
СФА	-	сумарна фібринолітична активність
ФА	-	фібринолітична активність
ФФА	-	ферментативна фібринолітична активність
ШКФ	-	швидкість клубочкової фільтрації