Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

**ДОНЕЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ**

**УНІВЕРСИТЕТ ім. М.ГОРЬКОГО**

На правах рукопису

**КУТАЄВ ОЛЕГ ВАЛЕРІЙОВИЧ**

 УДК 616.36-008.64-036.11-08-039.35

**ОПТИМІЗАЦІЯ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ ФУЛЬМІНАНТНОЇ ПЕЧІНКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ**

14.01.30 - анестезіологія та інтенсивна терапія

Дисертація

на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Науковий керівник:

член-кореспондент АМН України,

доктор медичних наук, професор

ЧЕРНІЙ Володимир Ілліч

Донецьк - 2009 р.**ЗМІСТ**

|  |  |
| --- | --- |
| Перелік умовних скорочень ………………………………………………….. | 2 |
| Вступ …………………………………………………...................................... | 3 |
| Розділ 1. Сучасні уявлення про фульмінантну печінкову недостатність, гостре отруєння грибами як одну з причин формування ФПН. Прогнозування результату ФПН (огляд літератури) ………………………. | 9 |
| 1.1. Патогенез і класифікація ФПН …………………………………………. | 9 |
| 1.2. Отруєння грибами як надгостра печінкова недостатність …………….. | 17 |
| 1.3. Принципи й методи лікування ФПН ……………………………………. | 25 |
| Розділ 2. Матеріал і методи дослідження …………………………………… | 36 |
| 2.1. Характеристика обстежених хворих ……………………………………. | 36 |
| 2.2. Клініко-біохімічні методи обстеження ………………………………… | 38 |
| Розділ 3. Виділення провідних патологічних синдромів у хворих, що померли внаслідок ФПН, обумовленої| отруєнням| грибами гепатотоксичної| дії …………………………………………………………… | 45 |
| Розділ 4. Зміни функціонального стану органів, що формують ПОН в динаміці лікування ……………………………………………………………. | 53 |
| 4.1. Зміни функціонального стану печінки ………………………………….. | 53 |
| 4.2. Зміни функціонального стану головного мозку ……………………….. | 58 |
| 4.3. Зміни азотовидільної функції нирок …………………………………… | 60 |
| Розділ 5. Лікування й прогнозування результату ФПН, обумовленої| отруєнням| грибами з гепатотоксичної| дії ………………………………….. | 71 |
| 5.1. Розробка оптимального комплексу інтенсивної терапії ФПН, обумовленої| отруєнням| грибами гепатотоксичної дії ……………………… | 71 |
| 5.2. Розробка моделі прогнозування результату ФПН, обумовленої| отруєнням| грибами гепатотоксичної| дії …………………………………….. | 77 |
| Розділ 6. Висновки …………………………………………………................ | 85 |
| Список літератури ……………………………………………………………. | 88 |
| Додатки ……………………………………………………………………… | 100 |

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АЛТ – аланінамінотрансфераза

АСТ – аспартатамінотрансфераза

ГЕБ

ГД - гемодіаліз

ІТ - інтенсивна терапія

КЛС – кислотно-лужний стан

ВІТ – відділення інтенсивної терапії

ЗПСО – загальний периферичний судинний опір

ПІ – протромбіновий індекс

ПОЛ - перекисне окислення ліпідів

ПФ - плазмаферез

СІ – серцевий індекс

УІ - ударний індекс

УФО автокрові – ультрафіолетове опромінення автокрові

ФПН – фульмінантна печінкова недостатність

ЦГ - центральна гемодинаміка

ЧСС – частота серцевих скорочень

Me – медіана

Pr – індекс прогнозування

**ВСТУП**

**Актуальність теми*.*** В більшості країн світу, включаючи й Україну, відбувається формування так званої «токсичної ситуації», викликаної зростанням кількості гострих екзогенних отруєнь [61,96,112,121] .

В структурі отруєнь харчовими токсикантами| немікробної природи одне з перших місць займають|позичають| пацієнти з|із| отруєннями грибами [122,123,124]. В Україні існує близько 80 видів потенційно небезпечних для здоров'я грибів, з|із| яких 10-15 становлять|уявляють| реальну загрозу|погрозу| для життя. Багатим рослинним джерелом гепатотоксичних| речовин є гриби, що належать до роду Amanita| (A.verna), мухомор смердючий (A.virosa). З|із| трьох видів отруйних грибів роду Amanita| 94-98% отруєнь припадає на бліду поганку [9]. Летальність при отруєнні блідою поганкою складає за різними джерелами, від 50% [36] до 90% [35]|. Особливо тяжким|тяжким| варіантом| у клінічній практиці отруєння грибами|із| гепатотоксичної дії є розвиток гострої печінкової недостатності| з|із| фульмінантним| перебігом (ФПН). Прогноз при ФПН набагато гірший, ніж при хронічній печінковій недостатності, проте|та| ураження печінки подеколи носить зворотній характер і хворі, які вижили, можуть одужати [3,15,19]. Відповідно до розроблених критеріїв, діагноз ФПН встановлюється при гострому ураженні печінки, яке протікає з|із| явищами прогресуючої| енцефалопатії, обумовленої масивним некрозом печінки, розвиток якого укладається в межах 8 тижнів після|потім| появи жовтяниці|жовтухи| у хворих з|із| раніше інтактною печінкою [1].

Лікування ФПН є|уявляє| традиційно складною клінічною проблемою. Так, за даними зарубіжних авторів [1], на частку хворих з|із| ФПН припадає 0,1% загальної|загальній| смертності і 6% летальних результатів, пов'язаних з патологією печінки.

Передбачення загрози|погрози| фульмінантного| перебігу печінкової недостатності при отруєннях грибами |ігепатотоксичної| дії є досить проблемним. Незважаючи на розвиток розгорнутої картини гепатоцеребральної| недостатності і біохімічного підтвердження масивного некрозу печінки, клінічний перебіг ФПН в токсикогенну фазу отруєння ідентичний такому при отруєннях грибами |ізгастроентеротропної| дії. В той же час|разом з тим|, немає реальної можливості|спроможність| ідентифікувати грибний токсин [39]. Таким чином, тільки|тільки| раннє прогнозування блискавичного перебігу печінкової недостатності дає |чинможливість своєчасно розпочати превентивну інтенсивну терапію та еферентні методи, і вони стають більш перспективними. Оскільки жодна з клінічних або біохімічних ознак перебігу захворювання в токсикогенну фазу отруєння грибами |із| гепатотоксичної| дії не вирішує задачу прогнозування, актуальним є створення|створіння| математичної моделі прогнозування фульмінантного| перебігу печінкової недостатності| та її наслідків на основі встановлення зв'язку між клінічним станом|станом| хворого та біохімічними характеристиками функцій печінки.

Основними методами лікування хворих з|із| ФПН є консервативні у поєднанні з еферентними [9,112], а також трансплантація печінки [3]. Відсутність об'єктивних критеріїв, що дозволяють прогнозувати результат перебігу ФПН, високий відсоток|процент| летальності даної категорії хворих при консервативній терапії, обмежені можливості|спроможності| трансплантації печінки вказують на необхідність|чинить| оптимізації інтенсивної терапії ФПН і є актуальною клінічною проблемою.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**Дисертація є складовою науково-дослідницької теми кафедри анестезіології, інтенсивної терапії, медицини невідкладних станів, лабораторної діагностики і клінічної фізіології ФІПО Донецького національного медичного університету ім. М.Горького МОЗ України «Принципи стрес-лімітуючої анестезії та інтенсивної терапії у дітей і дорослих з поліетіологічним ураженням центральної нервової системи» (№ державної реєстрації: 0105U4008732 (2006 – 2009)). Автор брав безпосередню участь в обстеженні і лікуванні хворих із ФПН, обумовленої отруєнням грибами гепатотропної дії.

**Мета дослідження|: з**низити летальність при лікуванні| хворих| з ФПН, обумовленої | отруєнням| грибами гепатотоксичної| дії|, шляхом| оптимізації| комплексу| інтенсивної терапії та оцінки найбільш ефективного варіанта програми гепатотропної еферентної детоксикаційної терапії на підставі зіставлення динаміки клініко-функціональних порушеннь та морфологічних ушкоджень печінки|.

**З|авдання**, які необхідно було вирішити для реалізації поставленої мети|:

1. Встановити провідні патологічні синдроми у хворих з|із| ФПН, обумовленої| отруєнням| грибами гепатотоксичної| дії, на підставі зіставлення клінічних даних і результатів морфологічного дослідження померлих.

2. Дослідити динаміку розвитку функціонального стану|стану| органів і систем, що забезпечують гомеостаз (функції печінки, нирок, головного мозку) при ФПН, обумовленої| отруєнням| грибами з гепатотоксичною| дією.

3. Визначити сукупність прогностично значущих|значущих| клінічних і лабораторних критеріїв перебігу і наслідків захворювання у хворих з ФПН, обумовленої| отруєнням| грибами гепатотоксичної| дії.

4. Побудовати|шикування| математичну модель прогнозування результату лікування хворих з|із| ФПН, яка обумовлена| отруєнням| грибами гепатотоксичної| дії.

5. Удосконалити інтенсивну терапію хворих з|із| ФПН, обумовленої| отруєнням| грибами гепатотоксичної| дії, шляхом оптимального поєднання еферентних методів детоксикації і консервативної терапії з|із| подальшою|наступною| оцінкою ефективності лікування.

***Об'єкт дослідження.*** ФПН, обумовленої отруєнням грибами гепатотоксичної дії.

***Предмет дослідження.*** Ефективність інтенсивної терапії у хворих з ФПН, яка обумовлена отруєнням грибами гепатотоксичної дії.

***Методи дослідження.*** Біохімічні (|збілірубін, АЛТ, коагулограма, сечовина, креатинін, осмолярність|, КЛС, гематокрит, електроліти); клінічні (оцінка ступеня| енцефалопатії); інструментальні (загальна|загальна| реографія тіла); статистичні методи (Статистичний аналіз результатів проводився в пакеті «MedStat» (Лях Ю.Є., Гур'янов В.Г., 2004), математичні моделі створювалися й аналізувалися в пакеті нейромережового моделювання Statistica Neural Networks 4.0 (StatSoft Inc., 1998-1999)).

**Наукова новизна отриманих результатів**. Вперше у хворих з ФПН, обумовленої| отруєнням| грибами гепатотоксичної| дії, на підставі зіставлення клініко-функціональних порушень та результатів морфологічного дослідження померлих визначено провідний патологічний синдром. Встановлено прогностично значущу сукупність клінічних (печінкова енцефалопатія|), функціональних (ПІ, АЛТ) і лікувальних (гепатопротектори, УФО аутокрові |) факторних ознак, що впливають на результат лікування хворих внаслідок|із| отруєнням грибами гепатотоксичної| дії. Розроблено комплекс інтенсивної терапії, що включає комбінацію гепатопротекторів| спрямованої|спрямованої| дії (глутаргін з|із| амоніакознижувальним| ефектом, | гептрал, який поновлює детоксикацій|ний потенціал гепатоцитів||, препарати ліпоєвої кислоти з антиоксидантним| ефектом, еферентні методи лікування – УФО автокрові) і доведена ефективність їх застосування. Вперше|уперше| розроблено математичну модель прогнозування перебігу захворювання та результатів лікування ФПН, обумовленої отруйними грибами гепатотоксичної дії. Модель визначає місце кожного з компонентів, що впливають на результат лікування.

**Практичне значення отриманих роботи. результатів.** На підставі проведених досліджень встановлено динамікузмін функцій печінки у хворих з|із| ФПН, обумовленої отруйними грибами гепатотоксичної дії. Доведено, що найбільш інформативними є|з'являються| показники ПІ, білірубіну та АЛТ. Розроблено і впроваджено в клінічну практику спосіб лікування фульмінантної печінкової недостатності (деклараційний патент на корисну модель № 18324 від 15.11.2006 р.), спосіб лікування енцефалопатії при ФПН (деклараційний патент на корисну модель № 18325 від 15.11.2006 року). Розроблено і впроваджено в клінічну практику математичну модель прогнозування наслідків захворювання при ФПН, обумовленої отруєнням грибами гепатотоксичної дії.

Використання розробленого варіанта інтенсивної терапії хворих з|із| ФПН, обумовленої отруєнням грибами гепатотоксичної дії, дозволило знизити|знизити| летальність на 24,7%.

Запропоновану методику лікування хворих з|із| ФПН впроваджено в клінічну практику і використовується в ДОКТМО (акт впровадження від 06.04.2009 р.), МКЛ №1 м. Донецьк (акт впровадження від 07.04.2009 р.), МКЛ №2 м. Харків (акт впровадження від 13.04.2009 р.), МЛШМД м. Маріуполь (акт провадження від 06.04.2009 р.), МЛ №5 м. Маріуполь (акт впровадження від 08.04.2009 р.).

Основні теоретичні положення, отримані в результаті проведеного дослідження, покладено в основу лекцій і практичних занять з інтенсивної терапії ФПН, обумовленої отруєнням грибами гепатотоксичної дієї, підготовки лікарів-інтернів та лікарів-курсантів на кафедрі анестезіології, інтенсивної терапії, медицини невідкладних станів, лабораторної діагностики та клінічної фізіології ФІПО ДонНМУ, також на кафедрі анестезіології і інтенсивної терапії ХМАПО.

**Особистий внесок| здобувача|.** Визначення напрямку та методології наукової роботи, інтерпретація отриманих даних здійснені спільно з науковим керівником член-кор|. АМН України, д.мед.н., професором| Чернієм В.І.Автором самостійно| |проведено патентно-інформаційний пошук за темою, виконано низку клінічних, лабораторних та реографічних досліджень, проведено статистичну обробку даних, аналіз та узагальнення отриманих результатів, сформульовано загальні положення та висновки, написано всі розділи дисертації|. Здобувач є співавтором двох деклараційних патентів України: «Спосіб лікування фульмінантної печінкової недостатності» (деклараційний патент України на корисну модель №18324) та «Спосіб лікування енцефалопатії при фульмінантній печінковій недостатності» (деклараційний патент України на корисну модель №18324).

**Апробація результатів| дисертації|.** Матеріали дисертаційної роботи було оприлюднено й обговорено на науково-практичному засіданні «Сучасні напрямки|направлення| в лікуванні печінкової недостатності», м. Донецьк , 18 червня 2003 р|., науково-|практичній конференції «Досягнення та перспективи| використання| вітчизняного| препарату Глутаргін в клініці| внутрішніх| хвороб» (Харків, 17–18 березня| 2005 р.), науково-|практичній конференції «Принципи захисту хворого від ендогенної агресії в анестезіології і інтенсивній терапії» (м. Донецьк, 22-23 травня, 2008 р).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 10 друкованих робіт, із них 6 - в наукових фахових спеціалізованих виданнях, рекомендованих ВАК України (у тому числі 1- моноавторська), 3 - у журналах, матеріалах і тезах конференцій, 2 деклараційних патента на винахід та методичні рекомендації з грифом МОЗ України .

**ВИСНОВКИ**

Дисертаційна робота присвячена розробці моделі прогнозування наслідків ФПН, яка обумовлена отруєнням грибами гепатотоксичної дії та покращенню результатів лікування| хворих| з цією патологією|.

1. За результатами|за наслідками| аналізу морфологічних змін в органах померлих пацієнтів з|із| ФПН, що обумовлена отруєнням грибами гепатотоксичної дії,| основним є токсичний патологічний синдром. Морфологічним субстратом функціональної неспроможності печінки є некробіотичні і, в меншій мірі, дистрофічні зміни гепатоцитів|.
2. Основними органами-мішенями, які вимагають спрямованої|спрямованою| органопротекції, є печінка, нирки і головний мозок:
* відсутність специфічних морфологічних змін у головному мозку при ФПН свідчила про метаболічний характер енцефалопатії;
* гістологічні зміни в нирках мали місце у|біля| 60% померлих і характеризувалися дистрофічними і некротичними процесами в епітелії звитих канальців. Збережена водовидільна|секреторній| функція нирок, відсутність ретенції азотистих шлаків та гіперпродукційна азотемія підтверджували наявність катаболічного процесу.
* домінуючим типом кровообігу був нормодинамічний| з|із| високим ЗПСО та низьким УІ.
1. Прогностично значущими|значущими| клінічними і лабораторними критеріями розвитку печінкової недостатності при ФПН, яка обумовлена отруєнням грибами гепатотоксічної дії, значилися: порушення синтетичної функції печінки, ступінь активності цитолітичних процесів, наявність енцефалопатії.
2. Визначено 7 факторних ознак, які були підставою для побудови|шикування| математичної моделі прогнозування результату лікування хворих з ФПН і дозволили визначити вплив кожного з компонентів моделі на формування результату лікування.
3. Порівняння результатів лікування дозволило рекомендувати оптимальну комбінацію стандартної схеми лікування з|із| гепатопротекторами| різного домінуючого механізму дії (гептрал|, глутаргін|) і ультрафіолетовим опроміненням|опромінюванням| крові.
4. Запропонований лікувально-діагностичний комплекс для проведення інтенсивної терапії при ФПН забеспечує поліпшення результатів лікування в порівнянні зі стандартним протоколом (зниження летальності на 24,7 %).

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. У хворих з|із| ФПН, яка обумовлена отруєнням грибами|внаслідок| гепатотоксичної| дії, найбільш інформативними | показниками, які характеризують парциальні функції печінки й активності цитолітичних процесів, є ПІ і АЛТ.

2. У хворих з|із| ФПН, яка обумовлена отруєнням грибами|внаслідок| гепатотоксичної| дії, прогнозування наслідку захворювання можна розрахувати за допомогою рівняння:

**Pr=–0,014×X1+0,012×X2+0,079×X3+0,13×X4+0,067×X5-**

**-0,076×X6+0,039×X7+0,151** (1)

де Х1 - рівень АЛТ, Х2 – ПІ, X3| - використання в схемі лікування глутаргіну|, X4| –гептралу|, X5| – ентеросорбентів|, Х6 - наявність енцефалопатії, X7| - УФО автокрові.

При значеннях Pr<0,592| прогнозується летальний результат, при значеннях Pr|>0,592 – одужання|видужання|.

3. У лікуванні хворих з|із| ФПН, яка обумовлена отруєнням грибами|внаслідок| гепатотоксичної| дії, найбільш ефективним є застосовування комплексного лікування, що включає: комбіноване використання гепатопротекторів| з|із| амоніакознижуючим| ефектом (глутаргін-7| мг/кг/добу), антиоксидантною| дією (ліпоєва кислота - 20 мг/кг/ добу), детоксикаційним| ефектом (гептрал| -6 мг/кг/ добу), УФО автокрові, яке слід починати в максимально ранній термін отруєння.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Trаy C. The management of fulminant hepatic failure / C. Trаy, L. S. Davidson // Progress in liver diseases / H. Popper, F. Schaffner (ed.). – NY: Grune and Stratton, 1970. – P. 282–298.
2. Надинская М. Ю. Печеночная энцефалопатия / М. Ю. Надинская // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1998. – № 2. – С. 25-32.
3. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей / Ш. Шерлок, Дж. Дули. – М. : ГЭОТАР Медицина, 1999. – 864 с.
4. Подымова С. Д. Болезни печени / С. Д. Подымова. – М. : Медицина, 1998. – 703 с.
5. Мiжнародна статистична класифiкацiя хвороб та спорiднених проблем охорони здоров'я. Т.1(частина 1): Десятий перегляд/ ВОЗ.-Женева: ВООЗ,1998.-685 с
6. Гальперин Э. И. Недостаточность печени / Э. И. Гальперин, М. И. Семендяева, Е. А. Неклюдова. – М. : Медицина, 1978. – 328 с.
7. Хазанов А.И. Функциональная диагностика болезней печени / А. И. Хазанов. – М. : Медицина, 1988. – 304 с.
8. Лужников Е. А. Детоксикационная терапия : рук. для врачей / Е. А. Лужников, Ю. С. Гольдфарб, С. Г. Мусселиус. – СПб. : Лань, 2000. – 192 с.
9. Мусселиус С. Г. Отравление грибами / С. Г. Мусселиус, А. А. Рык. – М., 2002. – 311 с. : ил.
10. Диагностика и лечение диффузных заболеваний печени : метод. рек. / А. О. Буеверов, С. В. Готье, А. К. Ерамишанцев [и др.]. – М., 2003. – с 48.
11. Соринсон С. Н. Вирусные гепатиты в клинической практике / С. Н. Соринсон. – СПб. : ТЕЗА, 1996. – 304 с.
12. The changing epidemiological pattern of hepatitis A in an urban population of India: emergence of a trend similar to the European countries / К. Das, A. Jain, S. Gupta [et al.] // Eur. J. Epidemiol. – 2000. – Vol. 16, № 6. – P. 507-510.
13. Климова Е. А. Фульминантные гепатиты с летальным исходом: этиология и особенности их течения / Е. А. Климова // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1998. – Т. 8, № 5. – С. 40-44.
14. Актуальные вопросы безопасности ненаркотических анальгетиков В. Т. Ивашкин, В. П. Фисенко, А. А. Шептулин, М. Л.Макарьянц // Клинич. фармакология и терапия. – 1999. – Т. 8, № 5. – С. 51-54.
15. Мамаев С. Н. Фульминантная печеночная недостаточность: критерии диагноза и лечение / С. Н. Мамаев // Клинич. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2002. – № 1. – С. 2-3.
16. Аруин Л. И. Апоптоз и патология печени / Л. И. Аруин // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1998. – № 2. – С. 6-10.
17. Нарушение иммунитета при хронических вирусных гепатитах у детей в ремиссии онкогематологических заболеваний / Л. А. Грачева, А. В. Байдун, Н. Г. Голдырева [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 1999. – Т. 44, № 6. – С. 6.
18. Костерина Е. О. Сравнительный анализ иммунофенотипа клеток воспалительного инфильтрата и регенерации гепатоцитов при хронических гепатитах В и С: Биопсийное исследование : автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук : спец. 14.00.15 «Патологическая анатомия» / Е. О. Костерина. – Челябинск, 2002. – 22 с.
19. Исследование показателей Fas-зависимого апоптоза в сыворотке крови больных острыми вирусными гепатитами А и В / А. Ц. Митрюкова, Е. А. Климова, Н. Д. Ющук [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2003. – № 2. – С. 59-63.
20. Activation-induced death by apoptosis in CD4+Т cell from human immunodeficiency virus-infected asymptomatic individuals / H. Groux, G. Torpier, D. Monté [et al.] // J. Exp. Med. – 1992. – Vol. 175, № 2. – P. 331-340.
21. Human hepatocytes produce an isoform of FAS that inhibits apoptosis / S. M. Krams, C. K. Fox, P. R. Beatty [et al.] // Transplantation. – 1998. – Vol. 65, № 5. – P. 713-721.
22. Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C: effects of dose and duration / T. Poynard, V. Leroy, M. Cohard [et al.] // Hepatology. – 1996. – Vol. 24, № 4. – P. 778-789.
23. Kerr J. F. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics / J. F. Kerr, A. H. Wyllie, A. R. Currie // Br. J. Cancer. – 1972. – Vol. 26, № 4. – P. 239-257.
24. Барабой В. А. Окислительно-востановительный гомеостаз в норме и в патологии / В. А. Барабой, Д. А. Сутковой ; под. общ. ред. Ю. А. Зозули. – К. : Наук. думка, 1997. – 420 с.
25. Шанин Ю. Н. Антиоксидантная терапия в клинической практике (теоретическое обоснование и стратегия проведения) / Ю. Н. Шанин, В. Ю. Шанин, Зиновьев Е. В. – СПб. : ЭЛБИ, 2003. – 128 с.
26. Мак-Мюррей У. Обмен веществ у человека / У. Мак-Мюррей. – М. : Мир, 1980. – 368 с.
27. Губергриц Н. Б. Хронические гепатиты и циррозы печени. Современная классификация, диагностика и лечение / Н. Б. Губергриц. – Донецк : ООО «Лебедь», 2002. – 164 с.
28. Ивашкин В. Т. Печеночная энцефалопатия и методы ее метаболической коррекции / В. Т. Ивашкин, М. Ю. Надинская, А. О. Буеверов // Рос. мед. журн. – 2001. – Т. 3. – № 1. – С. 22-32.
29. Лужников Е. А. Острые отравления : рук. для врачей / Е. А. Лужников, Л. Г. Костомарова. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : Медицина, 2000. – 434 с.
30. Azema R. C. Les chempignons toxiques / R. C. Azema, L. Giacomoni // Mycotoxicologie. J. Europeennes du Cortinaire. – 1992. – Vol. 1 – Р. 35.
31. Парк Д. В. Биохимия чужеродных соединений / Д. В. Парк ; пер. с англ. – М. : Медицина, 1973. – 287 с.
32. Plaa G. L. Mechanism of potentiation of CCl4-induced hepatotoxicity Pharmacology and the future of man / G. L. Plaa, G. J. Traiger // Proceedings of the 5th International Congress of Pharmacology, (San Francisco, 1972). – Basel : Karger, 1973. – Vol. 2. – P. 100-113.
33. Малыгина С. И. Некоторые вопросы патогенеза жировой дистрофии печени в эксперименте при действии ССL4 : автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук : спец. 14.00.15 «Патологическая анатомия» / С. И. Малыгина. – М., 1965. – 22 с.
34. Бондарь З. А. Клиническая гепатология / З. А. Бондарь. – М. : Медицина, 1970 . – 407 с.
35. Köppel C. Clinical symptomatology and management of mushroom poisoning / C. Köppel // Toxicon. – 1993. – Vol. 31, № 12. – P. 1513–1540.
36. Hanrahan J. P. Mushroom poisoning. Case reports and a review of therapy / J. P. Hanrahan, M. A. Gordon // JAMA. – 1984. – Vol. 251, № 8. – P. 1057–1061.
37. Velvaert J. Vorgemen bei Vergiftungen mit Amanita phalloides / J. Velvaert, I. Schatter-Lanz // Schweiz. Arzte. Ztg. – 1982. –Bd.5, №12 S.148
38. Faulstich H. Structure of poisonous components of Amanita phalloides / H. Faulstich // Curr. Probl. Clin. Biochem. – 1977. – Vol. 7, № 1. – P. 1–10.
39. Секреты токсикологии / Линг Луис Дж., Кларк Ричард Ф., Эриксон Тимоти Б., Трестрейл III Джон Х. ; пер. с англ. – М.–СПб. : БИНОМ–Диалект, 2006. – 376 с. : ил.
40. Отравление грибами: Современное состояние проблемы / С. А. Хотимченко, Е. М. Маляева, А. И. Петухов, В. А. Тутельян // Материалы 1-го съезда токсикологов России. – М., 1998. – С. 224.
41. Herink J. Prehled soucasnych poznatku o patogenezi a patofyziologii otravy muchomurkou zelenou (amanita phalloides) / J. Herink // Casopis Lek. Cesk. – 1993. – Vol. 132, № 15. – Р. 452-455.
42. Inhibition of RNA synthesis by alpha-amanitin in vivo / J. Niessing, B. Schnieders, W. Kunz [et al.] // Z. Naturforsch. B. – 1970. – Vol. 25, № 10. – Р. 1119-1125.
43. Faulstich H. Toxicokinetics of labeled amatoxins in the dog / H. Faulstich, A. Talas, H. H. Wellhöner // Arch. Toxicol. – 1985. – Vol. 56 № 3. – Р. 190–194.
44. Identity of hepatic membrane transport systems for bile salts, phalloidin, and antamanide by photoaffinity labeling / T. Wieland, M. Nassal, W. Kramer [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. – 1984. – Vol. 81, № 16. – Р. 5232-5236.
45. Schneider S. M. Cimetidine protection against alpha-amanitin hepatotoxicity in mice: a potential model for the treatment of Amanita phalloides poisoning / S. M. Schneider, D. Borochovitz, E. P. Krenzelok // Ann. Emerg. Med. – 1987. – Vol. 16, № 10. – Р. 1136-1140.
46. Satre M. La phallolysine, une toxine de l`amanite phalloїde / M. Satre // Bull. de la fédération mycol.du Dauphine – Savoi. –1986. – 100 p.
47. Andres R. Y. [125I]amatoxin and anti-amatoxin for radioimmunoassay prepared by a novel approach: chemical and structural considerations / R. Y. Andres, W. I. Frei // Toxicon. – 1987. – Vol. 25, № 9. – Р. 915-922.
48. Васильков Б. П. Съедобные и ядовитые грибы европейской части России / Б. П. Васильков. – СПб. : Наука, 1995. – 163 c.
49. Gerault A., Girre L. Identification des espéces ayant provoqué une intoxication. Aspect médico-legal. – Réunion commune du groupement fransais des centres anti-poisons (XVIIc journees) et de la société francaise de toxicologie, Pont – á – Mousson. – 1977. – 53 p.
50. Загрядская А. П. К диагностике отравления бледной поганкой / А. П. Загрядская, А. Л. Федоровцев // Нижегор. мед. журн. – 1991. – № 3. – С. 85-87.
51. Faulstich H. A rapid radioimmunoassay, using a nylon support, for amatoxins from Amanita mushrooms / H. Faulstich, S. Zobeley, H. Trischmann // Toxicon. – 1982. – Vol. 20, № 5. – Р. 913-924.
52. Kinetics of amatoxins in human poisoning: therapeutic implications / A. Jaeger, F. Jehl, F. Flesch [et al.] // Clin. Toxicol. – 1993. – Vol. 31, № 1. – P. 63-80.
53. Therapy of cytotoxic mushroom intoxication / S. Vesconi, M. Langer, G. Iapichino [et al.] // Crit. Care Med. – 1985. – Vol. 13, № 5. – P. 402-406.
54. Détermination des amanitines dans le sérum de patients intoxiqués par l’amanite phalloïde / C. Busi, L. Fiume, D. Constantino [et al.] // Nouv. Presse. Med. – 1977. – Vol. 6, № 32. – P. 2855-2857.
55. Use of acetylcysteine as the life-saving antidote in Amanita phalloides (death cap) poisoning. Case report on 11 patients / S. Montanini, D. Sinardi, C. Praticò [et al.] // Arzneimittelforschung. – 1999. Vol. 49, № 12. – P. 1044-1047.
56. Riordan S. M. Cause and prognosis in acute liver failure / S. M. Riordan, R. Williams // Liver Transpl. Surg. – 1999. – Vol. 5, № 1. – Р. 86-89.
57. Байчук Б. Р. Диагностика отравлений ядовитыми грибами: Обзор литературы / Б. Р. Байчук // Лаборатор. дело. – 1991. – № 7. – С. 4-6.
58. Коповой Н. С. Массовое отравление грибами / Н. С. Коповой // Воен.-мед. журн. – 1992. – Т. , № 4. – С. 42-43.
59. Лытко С. Б. К вопросу о классификации пищевых отравлений макро- и микромицетами / С. Б. Лытко // Вестн. гигиены и эпидемиологии. – Т. 3, № 1. – 1999. – С. 72-76.
60. Маркова С. О. Отравление грибами. Профилактика. Лечение. Прогноз / С. О. Маркова, В. М. Енин, В. В. Головатенко // 8 з’їзд анестезіологом України (24-27 вересня 1996 м. Харків). – К. : Вищ. шк., 1996. – С. 227-228.
61. Шлапак И. П., Худошин В. К., Курашов О. В. и др. Клініко-діагностичні аспекти та принципи інтенсивної терпії при отруєнні блідою поганкою // Матеріали 2 національного конгресу анестезіологів України. – Київ: Вища школа, 1996. – С. 241.
62. Hanrahan J. F. Mushroom poisoning. Case reports and a review of therapy / J. F. Hanrahan, M. A. Gordon // JAMA. – 1984. – Vol. 251, № 8. – P. 1057–1062.
63. Алексеев В. Г. Отравления различными видами грибов / В. Г. Алексеев // Клинич. медицина. – 1993. – № 5. – С. 63-65.
64. Лужников Е. А. Современные Принципы детоксикационной терапии острых отравлений / Е. А. Лужников // Анестезиология и реаниматология. – 1998. – № 6. – С. 4-6.
65. Amanita toxins in gastroduodenal fluid of patients poisoned by the mushroom, Amanita phalloides / C. Busi, L. Fiume, D. Constantino [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1979. – Vol. 300, № 14. – P. 800.
66. The role of N-acetylcysteine and forsed diuresis in the treatment of Phalloidea poisoning: clinical cases / C. Locatelli, A. Travaglia, G. Sala [et al.] // Minerva Anestesiol. – 1990. – V.56. – ISS 10. – P.1361-1363.
67. Mushroom poisoning: therapeutic apheresis or forced diuresis / J. Piqueras, J. R. Duran-Suarez, L. Massuet, J. M. Hernandez-Sanchez // Transfusion. – 1987. – 1987. – Vol. 27, № 1. – P. 116-117.
68. Остапенко Ю. Н. Специфическая фармакотерапия острых отравлений / Ю. Н. Остапенко // Анестезиология и реаниматология. – 1998. – № 6. – С. 68-71.
69. Штайнигер У. Неотложные состояния у детей / У. Штайнигер, К. Э. Мюлендаль ; пер. с нем. – Минск : Медтраст, 1996. – 512 с. : ил.
70. Локай Борис Анатолійович.Ефективність пеніциліну в комплексній терапії отруєнь блідою поганкою: Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.03.06 / АМН України; Інститут фармакології та токсикології {Київ}. — Х., 2003. — 20с.
71. Оковитый Ю. Н. Клиническая фармакология гепатопротекторов / Ю. Н. Оковитый // ПРАКТИК. – СПб. : ООО «ФАРМинтекс», 2002. – Вып. 3. – С. 33–58.
72. Черний В.И., Тюменцева С.Г., Кузнецова И.В., Кутаев О.В. Использование гепатопротекторов в лечении фульминантной печеночной недостаточности: Методические рекомендации. – Киев, 2005. -28 с.
73. К вопросу о токсичности грибов вида свинушка тонкая и толстая / С. Г. Мусселиус, А. А. Рык, А. Г. Лебедев [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2002. – № 2. – С. 30-35.
74. Шоріков Євген Іванович. Вільнорадикальне окиснення, стан захисних протирадикальних систем, мікроциркуляції при токсичних ураженнях печінки: Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.02 / Івано-Франківська держ. медична академія. — Івано-Франківськ, 2000. — 20с.
75. Схема лікування хворих з отруєнням аманітальними грибами : інформ. лист про нововведення в системі охорони здоров’я №68-2000 / МОЗ України. – К., 2000. – 4 с.
76. Каменецкая Т. И. биохимические изменения у больных, возникающие при отравлении бледной поганкой / Т. И. Каменецкая // Врачеб. дело. – 1976. – № 4. – С. 121-123.
77. Thioctic acid treatment of acute mushroom poisoning / A. J. Finestone, R. Berman, B. Widmer [et al.] // Pa Med. – 1972. – Vol. 75, № 7. – P. 49-51.
78. L’attuale terapie dell1Avvelenamento da Amanita falloïde / Zannini L., Carbone G., Stelutti A. [et al.] // Clin. Ter. – 1971. –Vol. 56. – P. 177-180.
79. Piering W. F. Role of the clinical laboratory in guiding treatment of Amanita virosa mushroom poisoning: report of two cases / W. F. Piering, N. Bratanow // Clin. Chem. – 1990. – Vol. 36, № 3. – P. 571-574.
80. Глутаргін – нові принципи фармакотерапії захворювань печінки / Ю. В. Меркулова, Л. А. Чайка, О. Н. Гомон [и др.] // Зб. робіт наук.– практ. Конференції «Глутаргін – нові приципи фармакотерапії захворюваннь печінки». – Харків, 2003. – С. 7–10.
81. Милютина Н. П. Антирадикальный и антиоксидантный эффект аргинина и его влияние на активность перекисного окисления липидов при гипоксии / Н. П. Милютина, А. А. Ананян, В. С. Шугалей // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1990. – Т. 60, № 3. – С. 263-265.
82. Вплив L-аргініну на ультрастуктуру кардіоміоцитов передсердь за умов експериментальної гіперхолестеринемії / Л. О. Стеченко, В. Ф. Сагач, М. М. Ткаченко [та ін.] // Фізіол. журн. – 1999. – Т. 45, № 1-2. – С. 72-79.
83. Вороніна Алла Костянтинівна. Експериментальне обгрунтування зниження токсичності парацетамолу шляхом модуляції його метаболізму в печінці: Автореф. дис... канд. біол. наук: 14.03.06 / АМН України; Інститут фармакології та токсикології. — К., 2001. — 20с.
84. Бондаренко Л. Б. Некоторые биохимические и цитологические показатели при токсическом гепатите / Л. Б. Бондаренко, Т. Ф. Бышовец, Г. А. Сайфетдинова // Биополимеры и клетка. – 1999. – 15, № 1. – С. 12-17.
85. Gimson A. E. S. **Fulminant and late onset hepatic failure** / A. E. S Gimson // Br. J. anaesth. – 1996. – Vol. 7, № 1. – P. 90-98.
86. Шувалова Е. П. Печеночная недостаточность при вирусном гепатите / е. п. шувалова, а. г. рахманова. – 2-е изд. – Л. : Медицина, 1986. – 198 с.
87. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита / К.-П. Майер ; пер. с нем. – М. : ГЭОТАР Медицина, 1999. – 423 с.
88. Haemoperfusion in Amanita phalloides poisoning / D. Y. Aji, S. Calişkan, A. Nayir [et al.] // J. Trop. Pediatr. – 1995. – Vol. 41, № 6. – P. 371-374.
89. Mikos B. Gyilkosgaloca mergezesek gyermek intenziv osztalyunk 15 eves beteganyagaban / B. Mikos, E. Biro // Orvosi hetilap. – 1993. – V. 134, № 17. – P. 907-910.
90. Hemoperfusion with alpha-amanitin: an in vitro study / M. Mydlik, K. Derzsiová, J. Klán, T. Zima // Int. J. Artif. Organs. – 1997. – Vol. 20, № 2. – P. 105-107.
91. Sabeel A. I. Intensive hemodialysis and hemoperfusion treatment of Amanita mushroom poisoning / A. I. Sabeel, J. Kurkus, T. Lindholm // Mycopathologia. – 1995. – Vol. 131, № 2. – P. 107-114.
92. Клиническое применение плазмафереза / под ред. Д. Неонова, В. Нефедова. – Новосибирск : Наука, Сибирское отд-ние, 1991. – 110 с.
93. Фульминантная недостаточность печени как прявление отравления гепатотоксичными грибами (обзор литературы и собственные данные) / В. И Черний., И. В. Кузнецова, С. Г. Тюменцева [и др.] // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. — 2003. — № 3. — С. 61–69.
94. Фульминантная недостаточность печени как прявление отравления гепатотоксичными грибами (обзор литературы и собственные данные) / В. И. Черний, И. В. Кузнецова, С. Г. Тюменцева [и др.] // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. — 2003. — № 4. — С. 69–80.
95. Рябинин В. Е. Использование методов клеточной и эфферентной терапии при лечении печеночной недостаточности / В. Е. Рябинин. // Вестн. трансплантологии и искусств. Органов. – 2002. – № 1. – С. 42-49.
96. Детоксикационные эффекты физико-химической гемотерапии при острых экзогенных отравлениях / Ю. С. Гольдфарб, Е. А. Лужников, Е. В. Ястребова [и др.] //Анестезиология и реаниматология. – 1998. – № 6. – С. 7-11.
97. Карандашов В. И. Ультрафиолетовое облучение крови. / В. И. Карандашов, Е. Б. Петухов. – М. : Медицина, 1997. — 224 с.
98. Конн Г. О. Синдромы печеночной комы и лактулоза / Г. О. Конн, М. М. Либертал. – М. : Медицина, 1983. – 516 с.
99. Bendsten F. Increased circulation calcitotin gene-related peptide (CGRP) in cirrhosis / F. Bendsten, S. Schifter, J. H. Henriksen // J. Hepatol. – 1991. – Vol. 12, № 1. – P. 118-123.
100. Goyal R. K. The enteric nervous system / R. K. Goyal, I. Hirano // N. Engl. J. Med. – 1996. – Vol. 334, № 3. – P. 1106-1115.
101. Gupta S. Calcitotin gene-related peptide in hepatorenal syndrome. A possible mediator of peripheral vasodilatation? / S. Gupta, T. R. Morgan, G. S. Gordan // J. Clin. Gastroenterol. – 1992. – Vol. 14, № 2. – P. 122-126.
102. Martin P. Y. Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis / P. Y. Martin, P. Ginès, R. W. Schrier // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 339, № 8. – P. 533-541.
103. Benoit J. N. Splanchnic hemodynamics in chronic portal hypertension / J. N. Benoit, D. N. Granger // Semin. Liver Dis. – 1986. – Vol. 6, № 4. – P. 287-298.
104. Vorobioff J. Hyperdynamic circulation in portal-hypertensive rat model: a primary factor for maintenance of chronic portal hypertension / J. Vorobioff, J. E. Bredfeldt, R. J. Groszmann // Am. J. Physiol. – 1983. – Vol. 244, № 1. – G. 52-57.
105. Vorobioff J. Increased blood flow through the portal system in cirrhotic rats / J. Vorobioff, J. E. Bredfeldt, R. J. Groszmann // Gastroenterology. – 1984. – Vol. 87, № 5. – P. 1120-1126.
106. Systemic and regional hemodynamics in patients with liver cirrhosis and ascites with and without functional renal failure / J. Fernandez-Seara, J. Prieto, J. Quiroga [et al.] // Gastroenterology. – 1989. – Vol. 97, № 5. – P. 1304-1312.
107. Increased cerebrovascular resistance in cirrhotic patients with ascites / M. Guevara, C. Bru, P. Ginès [et al.] // Hepatology. – 1998. – Vol. 28, № 1. – P. 39-44.
108. Brachial and femoral artery blood flow in cirrhosis: relationship to kidney dysfunction / A. Maroto, P. Ginès, V. Arroyo [et al.] // Hepatology. – 1993. – Vol. 17, № 5. – P. 788-793.
109. Diagnosis of functional kidney failure of cirrhosis with Doppler sonography: prognostic value of resistive index / A. Maroto, A. Ginès, J. Saló [et al.] // Hepatology. – 1994. – Vol. 20, № 4 (Pt. 1). – P. 839-844.
110. Epstein M. Renal prostaglandins and of renal dysfunction in liver disease / M. Epstein // Am. J. Med. – 1986. – Vol. 80, № 3 . – P. 46-61.
111. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis and septic shock: Effect of treatment with hydrocortisone on survival / J. Fernández, A. Escorsell, M. Zabalza [et al.] // Hepatology. – 2006. – Vol. 44, № 5. – P. 1288-1295.
112. Лужников Е. А. Неотложные состояния при острых отравлениях / Е. А. Лужников, Ю. Н. Остапенко, Г. Н. Суходолова. – М. : МЕДПРАКТИКА-М, 2001. – 220 с.
113. Тищенко М. И. Измерение ударного объема сердца по интегральной реограмме тела / М. И. Тищенко // Физиол. журн. СССР. – 1973. – № 59 (8). – С. 1224–1261.
114. Загрядский Б. И. Физическая нагрузка современного человека / Б. И. Загрядский, З. К. Сулимо-Самуйло. – Л. : Наука, 1982. – 96 с.
115. Основы компьютерной биостатистики. Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat / Ю. Е. Лях, В. Г. Гурьянов, В. Н. Хоменко, О. А. Панченко. – Д. : 2006. – 214 с.
116. Гланц Стентон. Медико-биологическая статистика / Гланц Стентон ; пер. с англ. – М. : Практика, 1999. – 460 с.
117. Теоретические и практические аспекты автоматизированной информационной системы "Депрессии" / В. Н. Казаков, Ю. Е. Лях, И. И. Кутько [и др.]. –– Донецк : изд-во ДонГМУ, 2001. – 160 с. –(Очерки биологической и медицинской информатики).
118. Юнкеров В. И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В. И. Юнкеров, С. Г. Григорьев. – СПб. : ВмедА, 2002. – 266 с.
119. Славин М. Б. Методы системного анализа в медицинских исследованиях / М. Б. Славин. – М. : Медицина, 1989. – 304 с.
120. Metz C. E. Statistical significance tests for binormal ROC curves / C. E. Metz, H. B. Kronman. – J. Math. Psychol. – 1980. – Vol. 22, № 3. – P. 218-243.
121. Лисенко Віктор Йосипович. Особливості патогенезу та інтенсивної терапії токсикогіпоксичних і метаболічних порушень в критичних станах при отруєннях нейротропними речовинами: Автореф. дис... доктора мед. наук: 14.01.30 / МОЗ України; Дніпропетровська державна медична академія. — Дніпропетровськ, 2006. — 40с.
122. Бойчук Б.Р. Диагностика отравлений ядовитыми грибами // Лаб.дело, 1991. – №7. – С.4-6.
123. Алексеев В.К. Отравления различными видами грибов // Клин.мед., 1993. – №5. – С.63-65.
124. Бабенко О.В., Авхименко М.М., Агапов В.И. Отравления грибами: вопросы диагностики и лечения // Медицинская помощь, 2002. – №4. – С.25-27.

 Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>