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

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВґЯ УКРАЇНИ**

**НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ**

**ОСВІТИ імені П.Л. ШУПИКА**

**ДАЩЕНКО ЮРІЙ ОЛЕГОВИЧ**

УДК:616.12 – 008.331.1:616.36 – 004:616.211

**ЕФЕКТИВНІСТЬ РІЗНИХ ВАРІАНТІВ ПЕРИОПЕРАЦІЙНОЇ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ ГОСТРОЇ ПЕЧІНКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ**

**З ОБТУРАЦІЙНОЮ ЖОВТЯНИЦЕЮ**

14.01.30 – анестезіологія та інтенсивна терапія

**Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня**

**кандидата медичних наук**

**Київ - 2008**

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Івано-Франківському державному медичному університеті МОЗ України

**Науковий керівник**

доктор медичних наук, професор

**Тітов Іван Іванович**,

Івано-Франківський державний медичний університет МОЗ України,

завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор

**Зубков Віктор Іванович**,

Українська військово-медична академія МО України,

професор кафедри анестезіології і реаніматології

доктор медичних наук,

**Шейман Борис Семенович**,

Українська дитяча спеціалізована лікарня “ОХМАТДИТ” МОЗ України,

завідувач відділу токсикології та екстракорпоральної детоксикації

Захист відбудеться “\_\_\_\_” \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_2008 р. о \_\_\_\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.02 при Національній медичній академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України (за адресою 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, 1-й поверх, аудиторія № 3)

З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9)

Автореферат розісланий “\_\_\_\_” \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2008 р.

Учений секретар

спеціалізованої вченої ради

доктор медичних наук, професор Т.Г. Романенко

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Підписано до друку 14.02.2008 р. Формат 60Ч90/16.

Ум. друк. арк. 0,9. Обл.-вид. арк. 0,9.

Тираж 100. Зам. 35

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

«Видавництво “Науковий світ”»®

Свідоцтво ДК № 249 від 16.11.2000 р.

м. Київ, вул. Боженка, 17, оф. 504.

200-87-13, 200-87-15, 8-050-525-88-77

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Гостра печінкова дисфункція і недостатність відносяться до найбільш тяжких ускладнень ряду хірургічних, терапевтичних, інфекційних захворювань та гострих отруєнь, відзначаються поліорганністю ураження організму та високою летальністю (Тріщинський А.І., Тітов І.І., 1999).

Одним з вагомих етіологічних чинників, які провокують чи обумовлюють гостру печінкову недостатність у хірургічних хворих є захворювання гепато-біліарної системи з позапечінковим холестазом, які за даними різних авторів складають до 40*%* усіх захворювань органів травлення і мають тенденцію до зростання (Ашфаров А.А., Рафиев С.Ф., 1998; White T., Benhamon J., 1997). Найбільш поширеними причинами часткової чи повної непрохідності жовчних шляхів є холедохолітіаз (Dessanti A., Ohi R., Hanamatsu M. et al., 1985; Bernuau J., Benhamou J.P., 1993) та стеноз дуоденального сосочка (Кутяков М.Г., Баскаков В.А. и соавт., 1984). Порушення вільного жовчевідтоку при обтураційній жовтяниці з наростанням біліарної гіпертензії, накопиченням жовчних кислот, викликає зміни гепатоцитів, порушення їх функцій аж до розвитку гострої печінкової дисфункції чи недостатності (Астапенко В.Г., Мачулин Е.Г. и соавт, 1985; Шалимов А.А., Шалимов С.А. и соавт 1993). В ряді випадків, ліквідація перешкоди жовчевідтоку хірургічним шляхом, не призводить до очікуваного поліпшення стану хворих та відновлення порушених функцій гепатобіліарної системи (Ольшанецький О.О., Кіріченко Б.Б. та співав., 1994). Навпаки, загальний стан хворих та їх лабораторний статус в динаміці погіршуються, посилюються ознаки гострої печінкової дисфункції, аж до розвитку її недостатності (Losser M.-R., Payen D., 1996). Оперативні втручання у даної категорії пацієнтів являють собою втручання підвищеного анестезіолого-операційного ризику через депресію основних функцій печінки, прояви геморагічного синдрому, наявність ендогенної інтоксикації та нерідке приєднання інфекції (Шевчук А.Г., Василюк М.Д. та співав., 2000). Тому летальність після операцій на висоті механічної жовтяниці залишається високою, складаючи за даними різних авторів від 9,2 до 25*%* (White T., Benhamon J., 1997; Kuroki S., Tanaka M., 2002; Czajkowski K., Wojcicka-Jagodzinska J. at all, 2001).

Не зважаючи на успіхи сучасної хірургії та новітні можливості інтенсивної терапії, проблема ефективної і результативної периопераційної інтенсивної терапії у хворих з обтураційними жовтяницями остаточно не вирішена (Земсков В.С., Шор-Чудновский М.Е. и соавт., 1987; Кочнев О.С., Коробков В.Н. и соавт, 1995; Зайцев В.Т., Криворучко И.А. и соавт. 1999). З огляду на це, пошук ефективних методів профілактики можливих ускладнень, розробка нових способів периопераційної інтенсивної терапії при хірургічному лікуванні обтураційного холестазу, зниження ризику хірургічного втручання та поліпшення його наслідків є надзвичайно актуальним і необхідним.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є частиною науково-комплексної роботи кафедри госпітальної хірургії
ім. С.А.Верхратського Івано-Франківського державного медичного університету „Клініко-функціональна характеристика стану печінки після хірургічної корекції закупорок жовчних проток та при гострому панкреатиті” (№ держреєстрації 10104008341) в реалізації якої автор є відповідальним співвиконавцем.

**Мета і завдання дослідження.** Розробити ефективну методику периопераційної інтенсивної терапії при печінковій недостатності у пацієнтів з механічною жовтяницею для покращення результатів лікування, зменшення кількості ускладнень та зниження летальності хворих.

Відповідно до поставленої мети сформульовані наступні **задачі:**

1. Вивчити вплив базового комплексу післяопераційної ІТ на біохімічні та гемостазіологічні показники, вираженість ендотоксикозу, вміст прозапальних цитокінів та периопераційну динаміку інтрагастрального рН у хворих із ГПН на тлі обтураційної жовтяниці.

2. Вивчити вплив ентеросорбції та базового комплексу післяопераційної ІТ на біохімічні показники та динаміку ендотоксикозу у хворих із ГПН на тлі обтураційної жовтяниці.

3. Вивчити вплив інтрапортальних інфузій перфторану та базового комплексу ІТ на біохімічні та гемостазіологічні показники, вираженість ендотоксикозу та вміст прозапальних цитокінів у хворих із ГПН на тлі обтураційної жовтяниці.

4. Вивчити вплив поєднання ентеросорбції, інтрапортальних інфузій та базового комплексу післяопераційної ІТ на біохімічні показники та динаміку ендотоксикозу у хворих із ГПН на тлі обтураційної жовтяниці.

*Об’єкт дослідження:*хворі з гострою печінковою недостатністю на тлі обтураційної жовтяниці.

*Предмет дослідження:* периопераційна інтенсивна терапія при гострій печінковій недостатності.

*Методи дослідження*: клінічні, лабораторні, інструментальні та статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** У результаті проведених досліджень набула подальшого розвитку сучасна наукова концепція ураження різних органів та систем організму у хворих із гострою печінковою недостатністю на тлі ОЖ. Встановлено, що всі хворі з синдромом ОЖ мають гостру печінкову дисфункцію, яка може трансформуватися в ГПН при неадекватній ІТ та запізнілому хірургічному лікуванні. Традиційний комплекс периопераційної ІТ суттєво не впливає на біохімічні показники крові у хворих з ГПН впродовж перших 3 діб. Поєднання традиційного комплексу ІТ з ентеросорбцією стабілізує процеси цитолізу в межах 1 післяопераційної доби, зменшує вираженість ендотоксикозу. Комбінація ТЛ з ентеросорбцією та інтрапортальними інфузіями перфторану усуває мікроциркуляторно-мітохондріальну дисфункцію та тромбоцитопатію, зменшує ендотоксикоз, блокує розвиток синдрому СЗВ. Інтрапортальні інфузії оксигенованого перфторану можуть розглядатися як основа нового напрямку в лікуванні ГПН – гепатоцитопротекторна терапія.

Автором вперше:

**отримано** даніта проаналізовано динаміку біохімічних, гемостазіологічних, токсикологічних показників, маркерів синдрому запальної відповіді при інтрапортальному введенні оксигенованого перфторану та при його поєднанні
з ентеросорбцією при ГПН у хворих із синдромом ОЖ;

**встановлено** наявність тромбоцитопатії на тлі помірної тромбоцитопенії у хворих з ГПН, яка посилюється внаслідок оперативного втручання та усувається на тлі інфузій перфторану;

**визначено та проаналізовано** динаміку інтрагастрального рН у хворих
з ГПН під час хірургічного втручання та вплив антисекреторного середника – омепразолу на стан ацидності в шлунку та частоту розвитку кровотеч;

**удосконалено** методику і тактику використання ентеросорбції у хворих
з ГПН на тлі синдрому ОЖ.

**Практичне значення одержаних результатів.** На основі проведення досліджень впроваджено в клінічну практику методику периопераційної ентеросорбції у хворих з гострою печінковою дисфункцією на грунті ОЖ, який забезпечує зменшення токсичного впливу на печінку після відновлення вільного пасажу жовчі в кишківник. Запроваджено новітню технологію інтенсивної терапії ГПН яка базується на інтрапортальній інфузії попередньо оксигенованого перфторану для усунення явищ тканинної гіпоксії, відновлення функцій печінки, нормалізації органної гемодинаміки. Вперше розроблено методику безперервного добового моніторування інтрагастрального рН до-, під час оперативного втручання та в післяопераційному періоді. Вдосконалено схему анестезіологічного забезпечення оперативних втручань у хворих з ГПН на тлі ОЖ, яка передбачає довенне застосування інгібітора протонної помпи – омепразолу на етапі індукції анестезії з метою підтримання безпечних значень інтрагастрального рН для профілактики стресових ушкоджень шлунку та кровотеч.

Матеріали дисертаційної роботи включені в практичну діяльність клінік анестезіології та ІТ, факультетської та госпітальної хірургії Івано-Франківського державного медичного університету, використовуються в педагогічному процесі при роботі із студентами та в системі післядипломної освіти.

**Особистий внесок здобувача.** Всі наведені у роботі результати досліджень були отримані особисто здобувачем. Автором самостійно визначені задачі дослідження, методичні підходи до проведення клінічних спостережень, особисто відібрані хворі для дослідження, власноруч створено автоматизовану базу даних пацієнтів, розподілено їх на групи. Автор брав безпосередню участь в обстеженні, підготовці до оперативного втручання та проведенні периопераційної інтенсивної терапії усім хворих і власноруч проводив загальне знеболювання. Автор самостійно проводив відбір біологічного матеріалу для дослідження та здійснював моніторинг інтрагастрального рН, сформував електронну базу даних отриманих результатів досліджень, здійснив їх статистичну обробку, провів узагальнення, аналіз та оприлюднення отриманих даних, самостійно оформив роботу.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації і результати досліджень викладені на 4-му Національному конгресі анестезіологів України у м. Донецьку (2004 р.), на Ювілейному з’їзді Всеукраїнського лікарського товариства (м. Івано-Франківськ, 21-22 квітня 2005 р.), на Регіональній науково-практичній конференції «Сучасні погляди на діагностику та лікування захворювань гепатопанкреатодуоденальної зони» (м. Івано-Франківськ, 24 листопада 2005 р.), на науково–практичній конференції з міжнародною участю: «Досягнення сучасної анестезіології та інтенсивної терапії» присвяченої 30-річчю курсу анестезіології ВНМУ, Україна, Вінниця (25-26 травня 2006 р.), науково-практичній конференції за підсумками закінчених у 2006 році науково-дослідних робіт (ІФДМУ, 28 грудня 2006 р.), засіданнях Асоціації анестезіологів Прикарпаття (2006-2007 рр.).

**Публікації.** Результати дисертаційного дослідження опубліковані в
5 друкованих працях у часописах, затверджених ВАК України, отримано
1 Деклараційний патент України.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертація складається із вступу, 7 розділів, висновків та практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел. Роботу викладено на 135 сторінках машинописного тексту, ілюстровано 15 таблицями і 29 рисунками. Бібліографічний покажчик містить 182 джерела. Перелік використаних джерел включає 132 вітчизняних та російськомовних, а також
50 зарубіжних джерел.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ**

**Матеріали та методи дослідження.** Піддано комплексному клінічному, інструментальному і лабораторному обстеженню 128 хворих з гострою печінковою недостатністю на тлі обтураційної жовтяниці, із них 80 хворих відібрано для подальшого дослідження та формування дослідних груп.

Критеріями відбору хворих для включення в дослідження були:

* діагностований, на підставі загальноклінічних, лабораторних та функціональних методів дослідження (УЗД, ФЕГДС, комп’ютерна томографія тощо), синдром ОЖ непухлинного походження;
* наявність жовтяниці тривалістю не менше 7 днів;
* загальний білірубін сироватки крові 100 мкмоль/л і вище;
* наявність клінічних проявів та психометричних ознак печінкової енцефалопатії;
* заплановане оперативне втручання та наявність інформованої згоди хворого;

Серед обстежених було 51 (63,75*%*) жінок і 29 (36,25*%*) чоловіків. Вік хворих становив 62,9±5,44 роки.

У 59 хворих (73,75 *%*) причиною обтураційної жовтяниці, що спричинив гостру печінкову недостатність був холедохолітіаз на грунті хронічного калькульозного холециститу, у 7 (8,75 *%*) – обтураційну жовтяницю спричинили рубцеві стриктури жовчних шляхів. У 6 (7,5*%*) та 8 (10*%*) хворих гостра печінкова недостатність розвинулась на грунті хронічного панкреатиту та кист підшлункової залози відповідно.

В залежності від основного патологічного процесу хворим було
виконано наступні оперативні втручання: холецистектомії із зовнішнім дренуванням загальної жовчевої протоки – 63 (78,75*%*); холецистектомії
з холедоходуоденоанастомоз­ами – 9 (11,25*%*), холєдохоєюноанастомози – 8 (10*%*).

Всі хворі були випадковим чином розподілені на групи в залежності від застосованого методу периопераційної інтенсивної терапії. Утворені групи спостереження були співставимі між

собою за основною патологією, тяжкістю вихідного стану хворих, статтю, віком, об’ємом запланованого оперативного втручання тощо.

Хворим І групи (n=45) проводили базову післяопераційну інтенсивну терапію (Гепацеф 1г 2 рази на добу, довенно, омнопон 2*%* 1 мл при болях, дом’язнево, інфузійна корегуюча та детоксикаційна терапія в дозі 30 мл/кг МТ (ГіК розчин, Реосорбілакт, Реамберин, розчин Рінгера, Рефортан), глутаргін 40*%* 10 мл довенно краплинно на 200 мл 5*%* глюкози 2 рази на добу, церукал 2 мл
3 рази на добу, довенно, інгаляція муколітиків, дихальна гімнастика, ЛФК, ситуаційна медикація за спеціальними показами (інсулін, серцеві глікозиди, гіпотензивні тощо). Отримані дані лабораторних та спеціальних досліджень,
у хворих даної групи, використали в якості контрольних, з якими порівнювали показники інших (дослідних) груп.

Хворі, які сформували ІІ групу (n=15) на тлі базового комплексу ІТ отримували за 1 добу до оперативного втручання ентеросорбент „Белосорб-П” (або його аналог „Карболайн”, Україна) в режимі 6 болюсів 4 рази на добу, що відповідає 12 г/добу.

Хворим ІІІ групи (n=10) на тлі базового комплексу ІТ здійснювали інтрапортальні інфузії попередньо оксигенованого плазмозамінника з функцією газотранспорту – перфторану в 1 та 3 добу після оперативного втручання.

Хворим IV групи (n=10) здійснювали доопераційне введення ентеросорбенту „Белосорб-П” в дозі 12 г/добу для створення в кишківнику сорбційного депо, інтрапортальні інфузії оксигенованого перфторану в 1 і 3 доби післяопераційного періоду на тлі базового комплексу ІТ.

З метою підвищення ефективності інтрапортальних інфузій, здійснювали попередню оксигенацію перфторану шляхом барботажу за методикою запропонованою Л.В. Усенко, О.М. Клігуненко та О.М. Заєць (1996) в нашій модифікації.

Усім хворим проводили загально-клінічне та лабораторне обстеження згідно існуючих стандартів лікування. При цьому перелік обстежень включав: загальний аналіз крові та сечі, визначення групи та резус-фактору, глюкози крові, загального білірубіну та його фракцій, дослідження білкового спектру крові, сечовини та креатиніну в сироватці крові, активність АЛаТ та АСаТ, стандартних показників коагулограми. В доповнення до названого комплексу лабораторного моніторингу здійснювали спеціальні біохімічні, імуноферментні та коагулологічні дослідження: визначення активності ГДГ, СМОП та адсорбційної здатності мембран еритроцитів, рівня основних прозапальних цитокінів, кількості та агрегаційної здатності тромбоцитів. З метою визначення детоксикаційної функції печінки використали принципово нову методику, особливо для умов інтенсивної терапії – 13С-метацетиновий дихальний тест, чутливість та специфічність якого сягає 90*%* (Передерій В.Г. та співавт., 2000).

Окрім того у хворих контрольної групи проведено моніторування інтрагастрального рН для визначення ступеня ацидності в шлунку до оперативного втручання, інтраопераційно та на 1, 2 і 3 доби раннього післяопераційного періоду під впливом традиційного комплексу ІТ та при доопераційному застосуванні інгібітора протонної помпи – омепразолу („Лосек®”, AstraZeneca) в дозі 40 мг довенно болюсно. Даний метод функціонального дослідження був включений в роботу з огляду на те, що в спеціальній літературі відсутні дані про рівень та динамічні зміни інтрагастрального рН у хворих з гострою печінковою недостатністю на грунті обтураційної жовтяниці, у яких нерідко фіксуються прояви шлунково-кишкових кровотеч в післяопераційному періоді. Найчастішими причинами кровотеч є стресові ерозії та виразки проксимальних відділів шлунково-кишкового тракту на тлі зниженого коагуляційного потенціалу крові.
З цією метою нами вперше для умов периопераційної діагностики використано комп’ютерну систему діагностики внутрішньопорожнинного інтрагастрального рН згідно методики В.Н. Чернобрового та співр. (1999) в нашій модифікації, адаптованій до умов роботи в анестезіології та інтенсивній терапії.

Для одержання значень норми лабораторних показників додатково обстежено кров 15 донорів та здорових добровольців. Статистична обробка результатів обстежень хворих контрольної та дослідних груп, здійснювалась за допомогою пакету прикладних програм Microsoft Excel XP та статистичного аналізу STATISTICA v 5.5а.

**Результати роботи**

Нами проведено наукове дослідження, яке передбачало порівняльну оцінку ефективності різних комплексів інтенсивної терапії ГПН у хворих з ОЖ. Ми поставили собі за мету встановити клінічну ефективність різних методик лікування, а саме: базового комплексу ІТ, периопераційної ентеросорбції + базовий комплекс ІТ, інтрапортальних інфузій оксигенованого перфторану + базовий комплекс ІТ та поєднання периопераційної ентеросорбції з інтрапортальними інфузіями перфторану та базовим комплексом ІТ.

Аналізуючи доопераційні значення найбільш інформативних біохімічних показників крові у хворих з ГПН на ґрунті ОЖ слід зазначити, що всі вони були патологічно змінені і свідчили про наявність у хворих печінкової дисфункції чи недостатності. Разом з цим необхідно підкреслити, що різні лікувальні схеми інтенсивної терапії з різним ступенем ефективності впливали на результати лікування взагалі і на окремі лабораторні показники зокрема.

При динамічному дослідженні загального білірубіну нами встановлено, що вихідний до операційний рівень останнього був більш як у 39 разів статистично вірогідно (р<0,001) підвищеним, порівняно з показниками у обстежених донорів, що свідчило за тяжкість і задавненість основного патологічного процесу. Через одну добу після проведення оперативного втручання контрольований показник статистично вірогідно не змінився. Через 3 доби з моменту проведення операції рівень загального білірубіну досяг межі 218,43±15,38 ммоль/л, а наприкінці 5 доби спостереження контрольований показник більш як у 5 разів перевищував верхню межу норми і становив 117,92±10,89 ммоль/л. Подібна динаміка була притаманна і вмісту ЛФ, доопераційний рівень якої перевищував (p<0,05) донорський рівень у 1,57 рази. Через добу після завершення оперативного втручання статистично вірогідних змін контрольованого показника не відмічено, проте наприкінці 3 доби вміст ЛФ зменшився (p<0,01) на 12,3*%*, а наприкінці 5 доби на 20,9*%* (р<0,001) порівняно з доопераційним рівнем. Вміст сироваткового альбуміну, який віддзеркалює, насамперед, білково-синтетичну функцію печінки у донорів складав 42,90±1,41 г/л, натомість у хворих з обтураційною жовтяницею на до операційному етапі обстеження виявився статистично вірогідно зменшеним (р<0,001) на 38,6*%*. Через 5 діб традиційної інтенсивної терапії контрольований показник статистично вірогідно не змінився. Контролюючи вміст АЛаТ і АСаТ у хворих з обтураційною жовтяницею на доопераційному етапі спостереження нами відзначено шестикратне їх зростання (р<0,001), порівняно з показниками групи донорів. Через 1 добу після завершення оперативного втручання нами відзначено статистично вірогідне зростання (p<0,05) вмісту АЛаТ і АСаТ відповідно на 15,1*%* і 19,6*%* порівняно з доопераційним рівнем, що може опосередковано свідчити за прогресування цитолітичного синдрому зокрема і печінкової дисфункції загалом. При цьому саме оперативне втручання здатне потенціювати або і інтенсифікувати їх перебіг. На кінець 3 доби післяопераційного періоду контрольовані нами показники статистично вірогідно не відрізнялися від доопераційного рівня. Натомість на кінець 5 доби спостереження відзначено статистично достовірне зниження (р<0,001) вмісту обох цитолітичних ферментів відповідно на 23,3*%* та 24,2*%*, проте контрольовані показники все ж залишалися більш як у 4 рази підвищеними порівняно з показниками групи донорів. За прогресування цитолітичного синдрому на етапах спостереження свідчили, також, результати дослідження вмісту ГДГ. Так доопераційний рівень ГДГ у 3,2 рази перевищував (p<0,05) донорські значення і становив 0,237±0,014 мккат/л, проте на наступних етапах спостереження (1, 3 і 5 доби післяопераційного періоду) статистично вірогідних змін контрольованого показника не встановлено. Для більш цілісного уявлення про стан білково-синтезуючої функції печінки та для оцінки коагуляційного потенціалу крові здійснено динамічний контроль за ключовими гемостазіологічними тестами. Зокрема встановлено, що у хворих мала місце вихідна тромбоцитопенія, оскільки в цей період загальна кількість тромбоцитів була на 34,8*%* меншою (р<0,001) порівняно з групою донорів. На кінець 3 доби лікування загальна кількість тромбоцитів ще більше, на 13,1*%* зменшилася (р<0,01) відносно доопераційного рівня, а наприкінці 5 доби післяопераційного періоду статистично вірогідно не відрізнялася від доопераційного рівня. Поряд з тромбоцитопенією у хворих даної групи виявлено ознаки тромбоцитопатії, про що переконливо свідчили результати адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів. Так доопераційний рівень агрегації тромбоцитів складав 23,05±1,28*%*, що було на 45,3*%* менше (р<0,001) середніх значень групи донорів. На завершення 1 доби післяопераційної базової інтенсивної терапії ступінь агрегації тромбоцитів знизився (р<0,05) ще на 16,8*%* порівняно з доопераційним рівнем, натомість на 3 і 5 доби після операції контрольований показник вже перевищував доопераційні значення відповідно на 12,7*%* (р<0,01) та 22,9*%* (р<0,001), при цьому все ж залишаючись на 32,8*%* меншим донорського рівня. Доопераційний рівень ПІ у хворих з обтураційною жовтяницею виявився статистично вірогідно зниженим (р<0,001) на 39,1*%*, порівняно з групою донорів. Натомість на наступних етапах спостереження відмічено поступове, проте неухильне і статистично достовірне зростання ПІ. При дослідженні інтрагастрального рН до операції, інтраопераційно та на 1, 2 і 3 доби раннього післяопераційного періоду без застосування гастропротекторів та на тлі гіпоацидного середника – омепразолу встановлено, що вихідний рівень інтрагастрального рН у хворих з печінковою недостатністю коливався в межах 4,07±0,17. Впродовж проведення оперативного втручання у хворих, які не отримували гастропротективної терапії зареєстровано статистично вірогідне (р<0,001) зниження рівня рН до межі 2,25±0,16, що на 44,7*%* менше доопераційного рівня. Проте нами неодноразово задокументовані випадки більш значного зниження рівня інтрагастрального рН до межі 1,32±0,44. Отримані дані свідчать про посилення негативного стресового впливу оперативного втручання і більшу імовірність розвитку стресових уражень слизової оболонки шлунку в умовах тривалого кислого інтрагастрального рН. У цих же хворих, наприкінці
1 доби післяопераційного періоду відмічено статистично вірогідне зростання (р<0,001) інтрагастрального рН у 2,2 рази до межі 5,02±0,15, що було обумовлено, найбільш імовірно, рефлюксом жовчі із кишківника в шлунок. На кінець
2 післяопераційної доби інтрагастральний рН у них перевищував інтраопераційний рівень лише у 1,9 рази (р<0,001), а на 3 добу у 1,7 рази порівняно із інтраопераційним рівнем. Натомість у хворих, яким індукцію в анестезію розпочинали із довенного болюсного введення 40 мг омепразолу, під час проведення оперативного втручання інтрагастральний рівень рН коливався в діапазоні 5,36±0,31 і був статистично вірогідно (р<0,01) вищим за доопераційний рівень. Порівнюючи між собою показники двох підгруп хворих даної базової (контрольної) групи, які не отримували жодної гастропротективної терапії та показники хворих, які отримали на початку анестезії довенно омепразол, слід зазначити, що останні виявилися більш захищеними в плані розвитку у них ускладнень (стресові ерозії, виразки, кровотечі) на території проксимальних відділів шлунково-кишкового тракту, особливо у найбільш агресивний момент периопераційного періоду – проведення оперативного втручання. Так із 18 хворих, які не отримували гіпоацидну гастропротекцію у 3 (16,6*%*) виявилися стресові ураження шлунку наприкінці 1-ї на початку 2-ї доби після оперативного втручання з ознаками кровотечі, а з 12 хворих, яким використали довенно 40 мг омепразолу, жодний не мав подібних ускладнень. Завершальним, в комплексному обстеженні хворих з обтураційною жовтяницею і печінковою недостатністю, було проведення 13СО2-МДТ з визначенням показників сумарної дози. Встановлено, що контрольований показник у групі здорових добровольців складав 28,61±1,09*%*. Натомість у хворих до операції показник сумарної дози 13СО2-МДТ був значно меншим (р<0,001) і дорівнював лише 9,54±0,53*%*. Отримані дані свідчать за значну депресію функції гепатоцитів і різко обмежені їх резерви. Під впливом призначеного базового комплексу інтенсивної терапії, через 5 днів з моменту проведення оперативного втручання відзначено статистично вірогідне зростання (р<0,001) сумарної дози 13СО2-МДТ на 37,4*%*, порівняно з доопераційним рівнем. Проте, даний показник все ж залишався більш як у 2 рази меншим, порівняно із групою здорових добровольців. Таким чином, отримані результати свідчать, що наявна печінкова недостатність недостатньо ефективно корегується традиційними заходами периопераційної інтенсивної терапії, оскільки у хворих впродовж всього періоду спостереження зберігається значна гіпербілірубінемія, гіперферментенемія, депресія білково-синтетичної функції печінки, виражений ендотоксикоз, тромбоцитопенія з тромбоцитопатією.

У пацієнтів, які за добу до оперативного втручання розпочали прийом ентеросорбенту „Белосорб-П” в режимі 6 болюсів 4 рази на добу, що відповідає
12 г/добу відзначено більш динамічне зниження пігментного навантаження, зокрема загального білірубіну, порівняно із попередньою групою хворих. Так, якщо доопераційний рівень вказаного показника складав 375,32±24,76 ммоль/л то вже через 1 добу від моменту операції статистично вірогідно знизився (p<0,05)
на 20,1*%*, чого не спостерігалося в попередній групі. В подальшому, на кінець 3 і
5 діб спостереження рівень загального білірубіну продовжував неухильно і статистично вірогідно знижуватися (р<0,001), відповідно на 46,2*%* та 70,8*%*, порівняно з доопераційним рівнем. Оцінюючи динаміку концентрації цитолітичних ферментів в сироватці крові хворих, яким в передопераційному періоді було створено в кишківнику депо ентеросорбенту, слід зазначити, що не зважаючи на підвищений вміст АЛаТ і АСаТ до оперативного втручання, коливання їх сироваткової концентрації впродовж 1-3 діб, до кінця 5 доби спостереження статистично вірогідних змін концентрації згаданих ферментів не відбувалося. Наприкінці 5 доби рівень АЛаТ був на 26, 6*%*, а рівень АСаТ на 28,2*%* нижчим (р<0,001) за доопераційний рівень, при цьому вміст обох цитолітичних ферментів суттєво, більш як у 4 рази перевищував аналогічні показники групи донорів. Більш глибоке дослідження синдрому цитолізу у хворих даної групи проведено шляхом визначення ГДГ в сироватці крові дозволило беззаперечно підтвердити його наявність, оскільки вміст ГДГ статистично вірогідно зріс (р<0,01) на 21,9*%* порівняно з доопераційним рівнем, що є свідченням справжнього цитолізу, оскільки локалізуючись у глибинних структурах клітин – мітохондріях, ГДГ вивільняється лише при повній їх загибелі. Тенденція до зменшення вмісту ГДГ у хворих даної групи встановилася лише після 3 доби післяопераційного періоду, а наприкінці 5 доби її рівень вже на 23,6*%* був меншим (р<0,01) доопераційної відмітки, та все ж у 2,4 рази перевищував аналогічне значення групи донорів.

У хворих ІІІ групи, яким базову схему післяопераційної ІТ доповнили інтрапортальними інфузіями попередньо оксигенованого перфторану, вихідні показники загального білірубіну, як і пацієнтів попередніх двох груп спостереження, були патологічно підвищеними майже у 40 разів. Після проведення оперативного втручання і відновлення вільного жовчевідтоку, наприкінці 1 доби спостереження рівень загального білірубіну статистично вірогідно (р<0,01) знизився на 23,8*%*, порівняно з доопераційним рівнем. Подібна тенденція утримувалася і впродовж наступних 5 днів спостереження. Так, на кінець 3 доби рівень загального білірубіну вже на 48,7*%* був нижчим (р<0,001) доопераційного рівня, а через 5 днів від дня оперативного втручання на 71,3*%* (р<0,001).

Схожа тенденція була притаманної і для вмісту лужної фосфатази. На кінець 1 післяопераційної доби вміст ЛФ статистично вірогідно (р<0,01) зменшився на 14*%* відносно доопераційного рівня. На 3 і 5 день післяопераційного періоду спостерігалося подальше зниження (р<0,001) ЛФ відповідно на 22,05*%* та 27,1*%* відносно вихідних значень. При дослідженні вмісту альбуміну в сироватці крові, встановлено, що на етапі доопераційного обстеження хворих мала місце гіпоальбумінемія, рівень якої становив 26,35±0,69 г/л. Після 5 денного курсу базової ІТ, який доповнили інтрапортальними інфузіями оксигенованого перфторану, рівень сироваткового альбуміну статистично вірогідно (р<0,001) зріс на 31*%* відносно доопераційного рівня. При порівнянні отриманих даних з аналогічним показником та в аналогічні строки з даними контрольної групи, встановлено, що доповнення базового комплексу інтенсивної терапії інфузіями перфторану сприяє відновленню білково-синтезуючої функції печінки. Це підтверджується зростанням рівня альбуміну в сироватці крові на 31*%*, чого не виявлено у хворих контрольної групи та статистично вірогідною (р<0,01) різницею у 22,5*%* між значеннями сироваткового альбуміну у двох групах спостереження. При дослідженні вмісту амінотрансфераз виявлено їх синхронне поступове зниження. Так через 1 добу від моменту закінчення оперативного втручання рівень АЛаТ статистично вірогідно не змінився, а АСаТ зменшився (р<0,05) на 10*%* відносно доопераційного рівня. Наприкінці 3 доби післяопераційного періоду концентрації АЛаТ і АСаТ були статистично достовірно нижчими (р<0,05), відповідно на 12,8*%* і 12,5*%*, порівняно з доопераційним рівнем, а на завершення
5 доби інтенсивної терапії вже на 37,1*%* та 39,5*%* відповідно. При цьому слід зауважити, що вже з 1 післяопераційної доби значення обох амінотрансфераз виявилися статистично вірогідно (р<0,001) меншими, порівняно із аналогічними значеннями у групах хворих, які отримували лише базовий комплекс післяопераційної ІТ, що свідчить про здатність перфторану стабілізувати клітинні мембрани, гальмувати цитолітичні процеси і таким чином блокувати подальше прогресування ГПН. Додатковим вагомим свідченням здатності перфторану припиняти цитолітичні процеси в клітинах і стабілізувати клітинні мембрани в тому числі і гепатоцитів є отримані дані стосовно вмісту ГДГ, який вже через
1 добу інтенсивної терапії статистично вірогідно (р<0,001) зменшився на 28,7*%* відносно доопераційного рівня, а на кінець 3 і 5 доби післяопераційної ІТ контрольований показник вже на 48*%* і 53,2*%* відповідно, був меншим за доопераційну межу. При цьому концентрація ГДГ у хворих, яким базову схему післяопераційної ІТ доповнили інтрапортальними інфузіями оксигенованого перфторану, була статистично вірогідно (р<0,001) нижчою, порівняно з групою хворих, які отримували лише базовий комплекс післяопераційної ІТ. У хворих даної групи мала місце вихідна доопераційна тромбоцитопенія, оскільки кількість тромбоцитів становила 174,36±5,04Ч109/л. За першу добу післяопераційної ІТ статистично вірогідних змін кількості тромбоцитів не відбулося. Натомість наприкінці 3 доби зафіксовано суттєве, зростання (р<0,001) тромбоцитів на 25,3*%* відносно доопераційного рівня. На завершення 5 доби спостереження контрольований показник вже на 26,9*%* перевищував доопераційні значення, проте порівнюючи між собою 3 і 5 доби спостереження, видно, що статистично вірогідних змін саме в цей проміжок не було. Таким чином, приріст числа тромбоцитів у хворих співпадав із строками здійснення інтрапортальних інфузій перфторану. Досліджуючи функціональну повноцінність тромбоцитів, а зокрема їх адреналін-індуковану агрегаційну здатність, виявлено динамічне покращення даного показника під впливом інтрапортальних інфузій перфторану на тлі базового комплексу післяопераційної інтенсивної терапії. Так, через 1 добу після завершення оперативного втручання і одного введення емульсії перфторану ступінь індукованої агрегації тромбоцитів зріс (р<0,05) на 21,2*%* порівняно з доопераційними значеннями. Наприкінці 3 доби лікування, вже після 2-х інтрапортальних інфузій перфторану ступінь агрегації тромбоцитів зріс (р<0,001) на 47,6*%* відносно доопераційного рівня, а на завершення 5 доби – на 59,1*%* (р<0,001). Для оцінки стану коагуляційної ланки гемостазу, досліджували АЧТЧ зсідання крові, при цьому встановлено відсутність статистично вірогідних змін даного показника в першу добу післяопераційної інтенсивної терапії коли було здійснено перше інтрапортальне введення перфторану. Натомість після 2-х введень перфторану, наприкінці 3 доби спостереження зафіксовано вкорочення (р<0,001) АЧТЧ на 18,76*%*, а на завершення 5 доби лікування – на 30,4*%* (р<0,001) відносно доопераційного рівня. Показовими були зміни зміни цитокінового спектру крові. Так через одну добу післяопераційної ІТ вміст ТНФ-1б зменшився (р<0,001) на 20,4*%* відносно доопераційного рівня, а на кінець 5 доби післяопераційного періоду на 51,3*%* виявився меншим (р<0,001) вихідного рівня. Разом з цим слід зазначити, що не дивлячись на явно позитивну нормалізаційну динаміку, вміст ТНФ-1б, на кінець 5 доби лікування все ж залишався суттєво підвищеним (р<0,001), більш як у 8 разів, порівняно з групою донорів. При аналізі змін ТНФ-1б між групами спостереження та по строках лікування встановлено, що в групі хворих яким проводили інтрапортальну інфузію перфторану нормалізація концентрації даного цитокіну випереджала аналогічні значення у хворих контрольної групи на 22,4*%* в першу добу (р<0,01) і на 27,7*%* наприкінці 5 доби лікування (р<0,001). Під впливом ІТ вміст ІЛ-6 також зменшувався, що свідчило про сприятливий перебіг захворювання, зменшення проявів ГПН та поступове усунення загрози синдрому системної запальної відповіді. Зокрема, за 1 добу інтенсивної терапії рівень ІЛ-6 зменшився від доопераційної відмітки 114,135±4,245 пг/мл на 18,1*%* (р<0,001), а наприкінці 5 післяопераційної доби вже на 37,7*%* був меншим доопераційного рівня. Не дивлячись на це, кінцева концентрація ІЛ-6 в сироватці крові хворих даної групи в 16,6 рази перевищувала (р<0,001) аналогічний показник у групі донорів. Для інтегральної оцінки функціонування печінки та впливу на неї інтрапортальних інфузій оксигенованого перфторану в поєднанні з базовим комплексом ІТ у хворих даної групи до операції та на 5 добу після неї проведено 13СО2- МДТ з визначенням показників сумарної дози. У хворих до оперативного втручання показник сумарної дози 13СО2-МДТ був значно, майже в 3 рази меншим (р<0,001), порівняно з аналогічним показником групи здорових добровольців. Отримані дані віддзеркалюють низьку функціональну здатність гепатоцитів. На тлі інтрапортальних інфузій оксигенованого перфторану, через 5 днів з моменту проведення оперативного втручання відзначено значне
і статистично вірогідне зростання (р<0,001) сумарної дози 13СО2-МДТ на 117,1*%* (в 2,2 рази), порівняно з доопераційним рівнем. Отже наприкінці 5 доби післяопераційної ІТ інтегральний показник функціонального стану печінки – 13СО2-МДТ був максимально наближеним до нормальних значень, у хворих яким додатково застосували інтрапортальні інфузії перфторану, оскільки лише на 27,6*%* був меншим за аналогічний показник групи практично здорових добровольців. Натомість показник сумарної дози 13СО2-МДТ, у хворих які отримували лише стандартну (базову) післяопераційну інтенсивну терапію, залишався значно, на 54,2*%* нижчим (р<0,001) порівняно із групою здорових добровольців. Таким чином, різниця показників сумарної дози 13СО2-МДТ між групами хворих склала 26,6*%*, що є не лише високо достовірним (р<0,001) свідченням ефективності інтрапортальних інфузій оксигенованого перфторану, а і надійним обґрунтуванням доцільності та необхідності їх застосування у хворих з ГПН на тлі ОЖ

При вивченні динаміки змін загального білірубіну у хворих, які отримували поєднану терапію у складі ентеросорбції, інтрапортальних інфузій перфторану та базового комплексу ІТ встановлено, що через одну добу лікування контрольований показник статистично вірогідно (p<0,01) зменшувався на 27,1*%*, відносно доопераційного рівня. При порівнянні між собою динаміки змін загального білірубіну в 1 добу у хворих усіх груп спостереження виявлено, що лише поєднання ентеросорбції з інтрапортальними інфузіями на тлі базового комплексу післяопераційної ІТ призводить до статистично вірогідного (p<0,05) зниження рівня загального білірубіну на 14,4*%*, порівнюючи з аналогічним показником групи контролю. На завершення 3 і 5 доби післяопераційного періоду, рівень загального білірубіну неухильно знижувався (p<0,001), зокрема на 49,7*%* та 72,4*%* відповідно, порівняно з доопераційним рівнем. Подібні зміни стосувалися і вмісту ЛФ на етапах спостереження. Зокрема, через 1 добу від дня оперативного втручання зареєстровано зниження (p<0,01) названого показника на 13,3*%* від доопераційних значень. На 3 і 5 добу післяопераційного періоду простежувалася подальша нормалізація рівня ЛФ, оскільки її рівень знизився (p<0,001), відповідно, на 20,9*%* та 26,2*%* порівняно з доопераційним рівнем. Оцінюючи стан білково-синтезуючої функції печінки встановлено, що через добу після проведення оперативного втручання, під впливом поєднання ентеросорбції, інтрапортальних інфузій перфторану та базового комплексу ІТ рівень ПІ зріс (p<0,001) на 13,2*%* відносно доопераційного рівня. На кінець 3 доби ПІ вже на 19,9*%* перевищував (p<0,001) доопераційну межу, а наприкінці 5 доби спостереження був на 33,3*%* вищим (p<0,001) відносно вихідної відмітки. До цього ж, порівнюючи значення ПІ у ці ж терміни (1,3 і 5 доба лікування) між усіма групами спостереження, нами встановлено статистично вірогідну відмінність. Так, на 1 і 3 доби спостереження така відмінність становила 7,2*%* (p<0,05) і 7,1*%* (p<0,01) відповідно, а наприкінці
5 доби зросла (p<0,001) до 13,2*%*. Все це вказує на здатність даного комплексу периопераційної інтенсивної терапії, на відміну від базової методики, як блокувати прогресування так і зменшувати цитолітичні процеси гепатоцитів, в тому числі і під впливом одномоментного розблокування жовчевідтоку.

Отримані результати та проведений порівняльний аналіз вказують на те, що поєднання двох незалежних методів лікування – ентеросорбції та інтрапортальних інфузій перфторану на тлі базового комплексу ІТ, діють синергічно та ефективно в плані зниження ендотоксикозу у хворих з ГПН на тлі ОЖ, а пік ефективності даного комплексу лікування припадає на 3 добу післяопераційного періоду.

Таким чином, поєднання ентеросорбції, інтрапортальних інфузій попередньо оксигенованого перфторану на тлі базового комплексу інтенсивної післяопераційної терапії дозволяє отримати кращі результати лікування хворих, порівняно як з базовим комплексом терапії так і з різними варіантами його доповнення, оскільки більш ефективно і динамічно призводить до зменшення пігментного навантаження, нормалізує білково-синтезуючу функцію печінки, профілактує вторинний токсичний післядекомпресійний „удар” по гепатоцитах, сприяє зменшенню інтоксикаційного синдрому.

**ВИСНОВКИ**

Дисертаційна робота містить новий підхід до вирішення важливої наукової задачі, який дозволяє суттєво поліпшити результати оперативного лікування хворих із гострою печінковою недостатністю на тлі ОЖ. Вивчено вихідний клініко-лабораторний статус хірургічних хворих з ГПН на тлі ОЖ. На підставі аналізу результатів різних варіантів периопераційної ІТ отримані нові дані про вплив різних методів ІТ на біохімічні, коагулологічні, токсикологічні та функціональні показники, маркери синдрому системної запальної відповіді та функціональний стан проксимальних відділів шлунково-кишкового тракту. На основі аналізу ефективності вивчених методів лікування, розроблена відповідна анестезіологічна та периопераційна тактика ІТ.

1. Всі хворі із ОЖ мають прояви гострої печінкової дисфункції чи недостатності. Наявна гостра печінкова недостатність малоефективно корегується базовими (традиційними) заходами периопераційної ІТ, оскільки у хворих впродовж всього періоду спостереження утримується значна гіпербілірубінемія, гіперферментенемія, депресія білково-синтетичної функції печінки, виражений ендотоксикоз, тромбоцитопенія з тромбоцитопатією. Вказані зміни потенційно можуть бути обтяжені ще більш грізними проявами синдрому системної запальної відповіді, за що свідчить підвищення ТНФ-1б в 16,3 рази (p<0,001) та інтерлейкіну-6 в 26,3 рази (p<0,001) та появою стресових уражень і кровотеч на території проксимальних відділів шлунково-кишкового тракту через збільшення (p<0,001) інтрагастральної ацидності на 44,7*%*.

2. Застосування ентеросорбції зменшує вираженість ендотоксикозу та мінімізує прояви синдрому біліарної декомпресії вже в першу післяопераційну добу, що підтверджується як зниженням (p<0,01) на 17,1*%* рівня СМОП так і відсутністю статистично вірогідного зростання вмісту амінотрансфераз в першу післяопераційну добу.

3. Інтрапортальні інфузії перфторану на тлі базового комплексу післяопераційної ІТ позитивно впливають на загальний стан хворих, створюють підгрунтя для ефективної та динамічної нормалізації первинно патологічно змінених показників: зменшують вміст ГДГ на 28,7*%* (p<0,001), підвищують рівень альбуміну на 31*%*, ПІ на 10,04*%*, а адреналін-індуковану агрегацію тромбоцитів на 21,2*%* (p<0,05) при незмінних значеннях АЧТЧ, що підтверджує безпечність застосування перфторану у даної категорії хворих, на тлі остаточно не ліквідованих гемокоагуляційних розладів в 1 добу післяопераційного періоду.

4. Поєднання двох незалежних методів лікування ГПН у хворих прооперованих з приводу ОЖ – ентеросорбції та інтрапортальних інфузій перфторану на тлі базового комплексу ІТ, дозволяє отримати кращі клініко-лабораторні результати лікування хворих, порівняно як з базовим комплексом терапії так і з різними варіантами його доповнення, оскільки найбільш ефективно і динамічно призводить до зменшення гіпербілірубінемії на 27,1*%* (p<0,001), гіперферментенемії і, передусім, ГДГ на 35,4*%* (p<0,001) вже в 1 добу лікування, нормалізує білково-синтезуючу функцію печінки, профілактує вторинний токсичний післядекомпресійний „удар” по гепатоцитах, зменшує інтоксикаційний синдром, а пік ефективності даного комплексу ІТ припадає на 3 добу післяопераційного періоду.

5. Провідними лікувальними ефектами, які вдалося виокремити при проведенні порівняльного аналізу між дослідними групами спостереження і кожним з контрольованих клініко-лабораторних та функціональних показників,
є, по-перше: ефективне блокування і статистично вірогідне зменшення цитолітичних процесів в гепатоцитах, які особливо активізуються у хворих у
1-у післяопераційну добу після хірургічного розблокування шляхів жовчевідтоку, що обтяжує як перебіг гострої печінкової недостатності так і загальний стан хворих. По-друге, ефективне зменшення ендотоксикозу, під впливом виконаного оперативного втручання, активізації детоксикаційної функції печінки та власне сорбційних властивостей перфторану. По-третє, схеми ІТ на основі перфторану, блокують подальший розвиток синдрому СЗВ та інгібують гепатотоксичні ефекти основних прозапальних цитокінів – ТНФ-1б та інтерлейкіну-6. По-четверте, застосування перфторану у хворих з ГПН на тлі ОЖ усуває наявні гемокоагуляційні розлади через відновлення синтезу факторів згортання крові печінкою та зменшення тромбоцитопатії.

# Практичні рекомендації

1. Для профілактики гострих стресових уражень (ерозії, виразки, кровотечі) проксимальних відділів шлунково-кишкового тракту у хворих з ГПН на тлі ОЖ в периопераційний період, доцільно індукцію в загальну анестезію розпочати із довенного введення 40 мг інгібітора протонної помпи – омепразолу.

2. Для створення сорбційного депо в кишківнику, необхідно за 12-24 години до оперативного втручання призначити перорально 12 г волокнистого ентеросорбенту „Белосорб-П” (аналог – „Карболайн”, Україна). Для підтримання процесу ентеросорбції довше 3-х діб необхідне повторне введення зазначеної дози препарату.

3. Інтрапортальне введення перфторану необхідно здійснювати на тлі безперервної оксигенотерапії, щонайменше, в 1 і 3 доби післяопераційного періоду після його оксигенації методом барботування впродовж 10 хв, в разовій дозі
1,5 мл/кг маси тіла зі швидкістю 20 крапель за хвилину, дотримуючись усіх існуючих правил здійснення довенної інфузії та застосування препарату.

# СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Дащенко Ю.О., Тітов І.І. Застосування інтрапортальної інфузії попередньо-оксигенованого перфторану у хворих з гострою печінковою недостатністю // Біль, знеболювання та інтенсивна терапія. – 2004. – № 2. – С. 2-3. *(Здобувачем особисто проведено пошук, підбір та аналіз наукової літератури, проведено анестезіологічне забезпечення оперативних втручань та післяопераційна інтенсивна терапія, зареєстровано і статистично опрацьовано контрольовані показники, оформлено статтю).*

2. Дащенко Ю.О.,Тітов І.І. Вплив інтрапортальних інфузій перфторану на перебіг печінкової недостатності у хворих з синдромом жовтяниці // Біль, знеболювання та інтенсивна терапія. – 2006. – № 1. – С. 228-230. *(Здобувачем проведено відбір хворих, підготовку їх до оперативного втручання та наркоз, відібрано кров на лабораторні дослідження, проведена післяопераційна інтенсивна терапія, статистично опрацьовано отримані результати та написано основні розділи статті).*

3. Дащенко Ю.О., Тітов І.І., Василюк М.Д., Ткачук О.В., Волошинський О.В. Вплив ентеросорбції, інтрапортальних інфузій перфторану та базового комплексу післяопераційної інтенсивної терапії на перебіг гострої печінкової недостатності у хворих з обтураційними жовтяницями //Архів клінічної медицини. – 2007. – № 2. – С. 29-32. *(Здобувачем особисто контролювався процес прийому ентеросорбенту хворими, проведено загальне знеболення хворим та власноручне введення перфторану інтрапортально, відібрано зразки крові на лабораторні дослідження, статистично опрацьовано отримані результати лабораторного дослідження та написано фрагмент статті).*

4. Дащенко Ю.О., Тітов І.І., Волошинський О.В., Нестор І.І., Кострко Р.Б. Вплив ентеросорбції, інтрапортальних інфузій перфторану та базового комплексу післяопераційної інтенсивної терапії на динаміку ендотоксикозу при гострій печінковій недостатності // Біль, знеболювання та інтенсивна терапія. – 2007. – № 3. – С. 46-47. *(Здобувачем проведено наркоз хворим, власноруч відібрано зразки крові на лабораторні дослідження, проведена інтенсивна терапія хворим в післяопераційному періоді, статистично опрацьовано отримані результати).*

5. Дащенко Ю.О., Тітов І.І., Волошинський О.В., Ткачук О.В., Василюк М.Д. Оцінка клінічної ефективності поєднання ентеросорбції, інтрапортальних інфузій перфторану та базового комплексу післяопераційної інтенсивної терапії при гострій печінковій недостатності у хворих з механічними жовтяницями // Біль, знеболювання та інтенсивна терапія. – 2007. – № 3. – С. 47-49. *(Здобувачем проведено наркоз хворим, відібрано зразки крові на лабораторні дослідження, проведена інтенсивна терапія хворим в післяопераційному періоді, статистично опрацьовано отримані результати та написано основні розділи статті).*

6. Деклараційний патент України на винахід, Дащенко Ю.О., Тітов І.І., Волошинський О.В. за № 7 А61Р1/16 від 17.11.2003 року „Спосіб лікування гострої печінкової недостатності”. *(Здобувачу належить ідея катетеризації портальної вени після закінчення основного етапу операції для наступного інтрапортального введення оксигенованого перфторану хворим з ГПН; здобувачем оформлено усі матеріали для отримання патенту).*

**АНОТАЦІЯ**

**Дащенко Ю.О. Ефективність різних варіантів периопераційної інтенсивної терапії гострої печінкової недостатності у хворих з обтураційною жовтяницею.** – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.30 – анестезіологія та інтенсивна терапія. – Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика МОЗ України, Київ, 2008.

Дисертація присвячена оптимізації периопераційної інтенсивної терапії гострої печінкової недостатності у хворих з обтураційною жовтяницею доброякісного генезу. Проведено комплексне клінічне, лабораторне, інструментальне обстеження та інтенсивне лікування 128 хворих з гострою печінковою недостатністю різного ступеню важкості на тлі обтураційної жовтяниці. Встановлено, що всі хворі з синдромом обтураційної жовтяниці мають гостру печінкову дисфункцію, яка може трансформуватися в ГПН при неадекватній інтенсивній терапії та запізнілому хірургічному лікуванні. При хірургічному відновленні вільного жовчевідтоку у хворих прогресують явища синдрому біліарної декомпресії з посиленням процесів цитолізу. Традиційний комплекс периопераційної інтенсивної терапії суттєво не впливає на біохімічні показники крові у хворих з ГПН впродовж перших 3 діб. Поєднання традиційного комплексу інтенсивної терапії з ентеросорбцією стабілізує процеси цитолізу в межах 1 післяопераційної доби, зменшує вираженість ендотоксикозу. Комбінація традиційного лікування з ентеросорбцією та інтрапортальними інфузіями перфторану усуває мікроциркуляторно-мітохондріальну дисфункцію та тромбоцитопатію, зменшує ендотоксикоз, блокує розвиток синдрому системної запальної відповіді. Інтрапортальні інфузії оксигенованого перфторану можуть розглядатися як основа нового напрямку в лікуванні ГПН – гепатоцитопротекторна терапія.

**Ключові слова:** гостра печінкова недостатність, обтураційна жовтяниця, перфторан, ентеросорбція.

**АННОТАЦИЯ**

**Дащенко Ю.О. Эффективность разных вариантов периоперационной интенсивной терапии острой печеночной недостаточности у больных
с обтурационной желтухой.** – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.30 – анестезиология и интенсивная терапия. – Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л.Шупика МЗ Украины, Киев, 2008.

Диссертация посвящена оптимизации периоперационной интенсивной терапии острой печеночной недостаточности у больных с обтурационной желтухой доброкачественного генеза. Проведено комплексное клиническое, лабораторное, инструментальное обследование и лечение 128 больных с острой печеночной недостаточностью разной степени тяжести на фоне обтурационной желтухи. Установлено, что все больные с синдромом обтурационной желтухи имеют острую печеночную дисфункцию, которая может трансформироваться в ОПН и инициировать синдром системного воспалительного ответа при неадекватной интенсивной терапии и запоздалом хирургическом лечении. При хирургическом восстановлении свободного желчеоттока, у больных прогрессируют явления синдрома билиарной декомпрессии с усилением процессов цитолиза. При этом наиболее показательным свидетельством цитолитических происходящих процессов на территории печени есть глутаматдегидрогеназа.

Больные, оперированные по поводу обтурациоонной желтухи с явлениями ОПН, интраоперациоонно имели крайне низкие показатели интрагастрального рН, что угрожало развитием „стрессовых” эрозий и язв в желудке на фоне имеющейся умеренной тромбоцитопении и тромбоцитопатии. Использование омепразола в дозе 40 мг внутривенно на этапе индукции анестезии устраняет угрожающую желудочную гиперацидность и профилактирует осложнения в раннем послеоперационном периоде.

Традиционный комплекс периоперационной интенсивной терапии существенно не влияет на биохимические показатели крови у больных с острой печеночной недостаточностью в течении первых 3 суток. Сочетание традиционного комплекса интенсивной терапии с энтеросорбцией препаратом „Белосорб-П” в суточной дозе 12 г, стабилизирует процессы цитолиза в пределах 1-х послеоперационных суток, уменьшает выраженность эндотоксикоза, что подтверждается снижением (p<0,01) уровня СМОП на 17,1*%*. Терапевтическое действие созданного сорбционного депо в кишечнике ограничено сроками восстановления перистальтики (до 3-х суток) после проведенного оперативного вмешательства. Комбинация традиционного лечения с энтеросорбцией и интрапортальными инфузиями перфторана устраняет микроциркуляторно-митохондриальную дисфункцию и тромбоцитопатию, уменьшает цитолиз и эндотоксикоз, блокирует развитие синдрома системного воспалительного ответа. Так, под влиянием интрапортальных инфузий перфторана уменьшается (p<0,001) уровень общего билирубина на 27,1*%*, а ГДГ на 35,4*%*, повышается содержание альбумина на 31*%*, а ПИ на 10,04*%* (p<0,05). Интрапортальные инфузии оксигенированного перфторана могут рассматриваться как основа нового направления в лечении острой печеночной недостаточности – гепатоцитопротекторная терапия.

**Ключевые слова:** острая печеночная недостаточность, обтурационная желтуха, перфторан, энтеросорбция.

**SUMMARY**

**Dashchenko Yu.O. Efficiency of different variants of preoperative intensive care of acute hepatic insufficiency in patients with an obturative jaundice.** – Manuscript.

The thesis is for degree of candidate of medical sciences in speciality 14.01.30 – anesthesiology and intensive therapy. – National Medical Academy of Post-Graduate Education named after P.L. Shupic of Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2008.

Dissertation is dedicated to optimization of preoperative intensive care of acute hepatic insufficiency in patients with the obturative jaundice of belignant genesis. The complex clinical, laboratory, instrumental investigation and intensive medical treatment is conducted in 128 patients with acute hepatic insufficiencyof the different degree of stage on a background of obturative jaundice were made. We have concluded, that all patients with the syndrome of obturative jaundice have acute hepatic dysfunction which can be transformed into acute hepatic insufficiencyat inadequate intensive care and delaying surgical treatment. At surgical restoration of free bilification in patients the phenomena of a syndrome biliary decompression with strengthening of processes of cytolysis syndrome make to progress. Thus glutamatdehydrogenase is the most significant marker of cytolysis syndrome processes. The traditional complex of preoperative intensive care substantially does not affect the biochemical indexes of blood in patients with acute hepatic insufficiency during the first 3 days. Combination of traditional complex of the intensive care with enterosorbtion stabilization the processes of cytolysis within the limits of 1 postoperative day, decrease of endotoxicosis. Combination of traditional medical treatment with enterosorbtion and intraportal infusion of perftoran removes microcirculation and mitohondrial dysfunction and trombocytopathy, decreases of endotoxicosis, blocks development of syndrome of system inflammatory answer. Intraportal infusion of preoxygen perftoran can be examined as a basis of a new direction in medical treatment of acute hepatic insufficiency – hepatocytes protective therapy.

**Key words**: acute hepatic insufficiency, obturative jaundice, perftoran, enterosorbtion.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| АЧТЧ | – | активований частковий тромбопластиновий час |
| АЛаТ | – | аланінамінотрансфераза |
| АСаТ | – | аспартатамінотрансфераза |
| ГДГ | – | глутаматдегідрогеназа |
| ГПН | – | гостра печінкова недостатність |
| ІТ | – | інтенсивна терапія |
| IЛ-6 | – | інтерлейкін – 6 |
| ЛФ | – | лужна фосфатаза |
| ОЖ | – | обтураційна жовтяниця |
| СМОП | – | середньомолекулярні олігопептиди, „середні” молекули |
| ПІ | – | протромбіновий індекс |
| ТНФ-1б | – | тумор-некротичний фактор – 1б |
| 13С-МДТ | – | 13С-метацитиновитй дихальний тест |

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