



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **78026** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
A61B 17/00
G01N 33/68 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2012 08515	(72) Винахідник(и): Клімова Олена Михайлівна (UA), Сушков Сергій Валентинович (UA), Гаджиєв Новруз Джаббар огли (UA), Дроздова Лариса Анатоліївна (UA), Лавінська Олена Володимирівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 10.07.2012	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 11.03.2013	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 11.03.2013, Бюл.№ 5	(73) Власник(и): ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ЗАГАЛЬНОЇ ТА НЕВІДКЛАДНОЇ ХІРУРГІЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ", в'їзд Балакірева, 1, м. Харків-103, 61103 (UA)

(54) СПОСІБ ВИБОРУ ТАКТИКИ ЛІКУВАННЯ РОЗПОВСЮДЖЕНОГО ПЕРИТОНІТУ

(57) Реферат:

Спосіб вибору тактики лікування розповсюдженого перитоніту, який включає оцінку типу імунореактивності для обґрунтування індивідуальної імункорекції, підбір індивідуальної дози озону для санації черевної порожнини і внутрішньовенного введення, причому попередньо проводять оцінку гуморальної і клітинної ланок імунітету (визначення концентрації імунoglobulinів, циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), пептидів середньої молекулярної маси (ПСММ), лімфоцитотоксичності, кластерів диференціювання CD3, CD4, CD8, CD19, CD25, CD11a), інтерлейкінового статусу (визначення ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10) і визначають тип імунологічних порушень. Якщо у хворих виявляють сенсibilізацію в гуморальній ланці імунітету та активацію цитокінової ланки, констатують синдром системної запальної реакції і призначають озонотерапію в індивідуальній дозі, яку визначають за тестом лімфоцитотоксичності in vitro, причому використовують концентрацію озону 2,5-5 мг/л; якщо у хворих виявляють виражений імунodefіцит (імунну дисфункцію), то за допомогою біосенсорної тест-системи *Dunaliella viridis* визначають сукупність цитотоксичних факторів сироватки крові і призначають проведення імунотропної терапії спленопідом. Якщо у хворих розповсюдженим перитонітом на фоні гуморальної сенсibilізації спостерігається імунodefіцит в клітинній ланці імунітету, то після проведення озонотерапії призначають спленопід.

UA 78026 U

Корисна модель належить до медицини, а саме хірургії, імунології, лабораторної діагностики і може бути використана для зниження частоти летальних виходів у хворих з розповсюдженим перитонітом.

Відомо, що характерним для патогенезу гострого перитоніту є три синдроми: синдром ендогенної інтоксикації, вторинного імунодефіциту і поліорганної недостатності. Крім випадків, коли вже на ранній стадії його перебігу існує прихований імунодефіцит (цукровий діабет, злоякісні утворення), останні два синдроми проявляються при вираженій клінічній картині, а синдром ендогенної інтоксикації виникає на початкових етапах розвитку гострого гнійного перитоніту, ініціює розвиток двох інших і може бути причиною летального виходу. Актуальною проблемою на даний час є рання діагностика ступеня тяжкості метаболічних розладів при розповсюдженному перитоніті, його перебігу і розробка спрямованої імуотропної терапії. Існуючі критерії оцінки тяжкості (лейкоцитарна формула, ШЗЕ) можуть бути недостатніми для прогнозу можливих ускладнень. Використання індексу лейкоцитарної інтоксикації, який запропонував Я.Я. Кальф-Каліф в 1941р., є недостатнім для оцінки тяжкості інтоксикації. Бактеріальні дослідження крові специфічні, але недостатньо чутливі. У зв'язку з цим дослідження спрямовані на пошук специфічних, чутливих і доступних маркерів, які дозволяють оцінити тяжкість стану. Такими маркерами є показники неспецифічної і специфічної резистентності організму, показники цитокінового профілю.

Провідне значення в розвитку системного запалення, будь-якої етіології мають інтерлейкіни - індуктори і регулятори імунної відповіді. Посилений синтез цитокінів в організмі починається у відповідь на мікробну інвазію або ушкодження тканин.

Іншим привабливим маркером є цитотоксичні фактори сироватки крові, можлива їх біоіндикація.

Відомі методи імунокорекції в комплексі інтенсивної терапії у хворих з розповсюдженим перитонітом. Вони включають використання біогенних тимоміметиків: імунокорегуючих пептидних препаратів Т-активіну, тималіну, мієлопиду [Лиханов І.Д., Цепелев С.П., Цепелев В.Л... Результаты применения иммуномодуляторов нового поколения в лечении больных с перитонитом. Дальневосточный медицинский журнал, 2007. - № 3 - С. 71-73], імуномодуляторів нового покоління [Болотников А.И. Иммунологические механизмы развития и прогрессирования перитонита у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой живота и их коррекция. Дисс. на соиск. уч. ст. д.м.н., М.: - 2008.-269 с], біолейкіну [Бойко, В.В. Иванова Ю.В... Влияние цитокинотерапии на частоту развития гнойно-септических осложнений и выживаемость больных с послеоперационным перитонитом. Хирургия Украины. 2001. - № 2 - С. 54-59], синтетичного імуномодулятора імунофану [Лиханов І.Д., Цепелев С.П., Цепелев В.Л. Результаты применения иммуномодуляторов нового поколения в лечении больных с перитонитом. Дальневосточный медицинский журнал, 2007. - № 3 - С. 71-73].

Недоліками цих способів є невиражений або запізнитий імуномодельючий ефект при монотерапії, а також неможливість стандартизації тимоміметиків, що різко обмежує їх застосування. Для деяких категорій хворих недоцільним є використання тих або інших методів корекції без попередньої оцінки порушення певних ланок імунітету. Наприклад, у випадках підвищеної експресії кластерів диференціювання субпопуляцій Т-лімфоцитів, додаткова надлишкова стимуляція Т-лімфоцитів може призводити до розвитку або вираженої цитотоксичної реакції, або до формування імунної анергії. У хворих з розповсюдженим перитонітом часто суттєво змінюється синтез прозапальних цитокінів. Інколи діапазон цих змін дуже великий: наприклад, у деяких хворих ІЛ-2 не підвищується, а у інших його концентрація може досягати 800 пг/мл. Для тих пацієнтів, у яких виявлене значне підвищення ІЛ-2 використання імунокорегуючої терапії з ронколейкіном може визвати ряд необоротних реакцій і навіть летальний вихід.

Відомий спосіб підвищення нейроендокриноімунного захисту організму у хворих з хірургічним сепсисом (див. пат. № 2400247, RU, опубл. 27.09.2010, Спосіб підвищення нейроендокриноімунної захисти организма у больных с хирургическим сепсисом).

Недоліком цього способу є запізниті відновлення балансу в імунному статусі і обов'язкове проведення гіпербаричної оксигенації, для якого потрібна відповідна апаратура, що є не у всіх лікувальних закладах.

Відомий спосіб визначення потенціальних цитотоксичних сироваткових факторів, що описаний в роботі О.М. Клімової, А.І.Божкова, В.В. Бойко [див. пат. № 19128 U, UA, A61B10/00, G 01N 33/49, Процес діагностики і прогнозу клінічного перебігу патологічного процесу шляхом визначення цитотоксичних сироваткових факторів, пр. 24.02.2006, опубл. 15.12.2006, №12]. Він включає внесення до зависі синхронізованої культури *Dunaliella viridis* фіксованого об'єму

сироватки крові хворого, оцінку зміни форми клітин, наявності глікопротеїнової оболонки, що утворена у агрегатів.

5 Описаний спосіб дозволяє проводити вибіркове якісне і кількісне визначення цитотоксичних факторів сироватки крові за типами відповіді клітинної тест-системи при високій вірогідності оцінки перебігу і прогнозу захворювання. Але спосіб дозволяє лише якісно оцінити наявність потенціальних цитотоксичних метаболітів, оскільки інтегральний коефіцієнт цитотоксичності математично не розраховується.

10 Відомий спосіб оцінки ступеня тяжкості гострого перитоніту [див. № 50174, UA, Клімова О.М. та співатори, пр. 14.12.2009, опубл. 25.05.2010, Експрес-діагностика стану компенсаторно-захисних сил організму на ендотоксикоз при перитоніті]. Він включає використання біосенсорної системи *Dunaliella viridis* для експрес-діагностики стану компенсаторно-захисних сил організму при перитоніті шляхом визначення рівня ендотоксикозу та співставлення отриманих показників з лейкограмою.

15 Недоліком цього способу є відсутність урахування впливу отриманого лікування при розповсюдженому перитоніті різного ступеня тяжкості.

20 Найбільш близьким до корисної моделі за суттю і результатом, що досягається, є спосіб вибору тактики лікування для хворих з різною імунореактивністю [пат. № 58724 U, UA, ДУ "ІЗНХ АМНУ", пр. 14.09.2010, опубл. 26.04.2011, №8, Спосіб підбору індивідуальної лікувальної дози газоподібних біологічно активних речовин]. Він включає опосередковану оцінку ступеня ушкодження нативності мембран лімфоцитів, підбор індивідуальної лікувальної дози озону для санації черевної порожнини і внутрішньовенного введення з метою інгібування реакції системної запальної реакції.

25 Описаний метод дозволяє вибирати тактику лікування перитоніту, але його ефективність недостатня, оскільки первинно не виявляються незворотні імунodefіцитні стани, при яких озонотерапія може бути не ефективною.

В основу способу поставлено задачу розробки удосконаленого процесу, який дозволяє шляхом системного і локального відновлення порушень первинного і вторинного імунітету та цитокинового балансу відновити імунний статус хворого при розповсюдженому перитоніті.

30 Поставлена задача вирішується тим, що в способі вибору тактики лікування розповсюдженого перитоніту, який включає оцінку типу імунореактивності для обґрунтування індивідуальної імунотропної терапії, підбір індивідуальної дози озону для санації черевної порожнини і внутрішньовенного введення, згідно з корисною моделлю, попередньо проводять оцінку гуморальної і клітинної ланок імунітету (визначення концентрації імунoglobulinів, циркулюючих імунних комплексів ЦІК, пептидів середньої молекулярної маси ПСММ, лімфоцитотоксичності, кластерів диференціювання CD3, CD4, CD8, CD19, CD25, CD11a), інтерлейкінового статусу (визначення ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10) і визначають тип імунологічних порушень. Якщо у хворих виявляють сенсibiлізацію в гуморальній ланці імунітету та активацію цитокинової ланки, констатують синдром системної запальної реакції і призначають озонотерапію в індивідуальній дозі, яку визначають за тестом лімфоцитотоксичності *in vitro*, причому використовують концентрацію озону 2,5-5 мг/л. Якщо у хворих виявляють виражену імунну дисфункцію в Т-клітинній ланці імунітету, то за допомогою біосенсорної тест-системи *Dunaliella viridis* визначають сукупність цитотоксичних факторів сироватки крові і призначають проведення імунотропної терапії спленопідом. Якщо у хворих розповсюдженим перитонітом на фоні гуморальної сенсibiлізації спостерігається імунodefіцит в клітинній ланці імунітету, цим пацієнтам після проведення озонотерапії призначається спленопід.

45 Використання озонованого фізіологічного розчину (ОФР) з індивідуально підбраною дозою озону дозволяє покращити мікроциркуляцію та реологічні властивості крові, здійснює антиоксидантний, антимікробний та протизапальний вплив, приводить до метаболічної адаптації організму в цілому, а також відновлює імунний гомеостаз шляхом стимуляції вироблення ендогенних цитокінів, дезінтоксикацію за допомогою окислення токсичних субстанцій, які знаходяться у судинному руслі.

50 Спосіб ґрунтується на механізмі взаємного синергічного системного і локального впливу препарату спленопід і медичного озону. Сплєнопід - пептидна фракція, яка виділена із тканин селезінки свиней або крупного рогатого скота, належить до групи імуномодуляторів, активує клітинний і гуморальний імунітет, забезпечуючи підвищення специфічної і неспецифічної резистентності організму (номер реєстраційного свідоцтва -001938/01-2002). Індукція первинних факторів захисту може бути отримана за допомогою імуномодуляторів, які активують утворення плазматичних В-лімфоцитів в селезінці із Во-клітин. Цитокіни, які знаходяться в препараті спленопід, як медіатори міжклітинних взаємодій впливають на клітинному і тканинному рівні, запускаять каскадні реакції клітинної взаємодії і, тим самим, сприяють градієнтному зростанню

адаптаційних можливостей організму, нормалізують функції його органів і систем, що приводить у підсумку до детоксикації організму і імунomodуляції. Завдяки відновленню мережі міжклітинних інформаційних зв'язків організм стає більш сприйнятливим до дії інших фармацевтичних препаратів.

Введення ОФР з індивідуально підбраною дозою стимулює синтез цитокінів, але для цього потрібен деякий час. А до складу спленопіду входять вже готові нативні цитокіни і ростові фактори - інтерлейкіни 1, 2, 3, 4, 6, 8, фактор некрозу пухлин альфа, інтерферон-гамма, гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор. Завдяки цим цитокінам і ростовим факторам спленопід чинить сильний імунomodулюючий ефект і прискорює загоєння ран.

Таким чином, імунomodулюючий ефект спленопіду в подальшому посилюється за рахунок стимуляції синтезу цитокінів в результаті використання озону.

В результаті вищевказаної взаємної синергічної дії формується ефект паралельного послідовного, а також поєднаного системного (внутрішньовенно-порожнинного, внутрішньочеревного) і ентерального застосування спленопіду і ОФР.

Спосіб здійснюється наступним чином. Кожному хворому розповсюдженим перитонітом проводять оцінку гуморальної і клітинної ланок імунітету (визначення концентрації імунoglobulinів, циркулюючих імунних комплексів ЦІК, пептидів середньої молекулярної маси ПСММ, лімфоцитотоксичності, кластерів диференціювання CD3, CD4, CD8, CD19, CD25, CD11a), інтерлейкінового статусу (визначення ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10) і визначають тип імунологічних порушень. У кожного хворого проводять оцінку цитотоксичності сироватки крові з використанням клітинної тест-системи. Використовуючи отримані дані пацієнта відносять до певної групи, в залежності від ступеня тяжкості розповсюдженого перитоніту і призначають проведення імунокорегуючої терапії з використанням озону і препарату спленопід.

Якщо у хворих виявляють сенсibiliзацію в гуморальній ланці імунітету та активацію цитокінової ланки, констатують синдром системної запальної реакції і призначають озонотерапію в індивідуальній дозі, яку визначають за тестом лімфоцитотоксичності *in vitro*. Для цього в 4 пробірки відбирають по 1 мл сироватки крові і в 1 пробірку гепаринізовану кров пацієнта. З флакони по 50 мл фізіологічного розчину обробляють протягом 10 хв. при швидкості подачі озono-кисневої суміші 0,5 л/хв. Для барботажу використовується концентрація озону 2,5-5 мг/л. Сироватку крові пацієнтів обробляють озонованим фізіологічним розчином. Для цього в пробірки з сироваткою крові №1, №2 та №3 вносять по 50 мкл озонованого фізіологічного розчину з різними дозами. Гепаринізовану кров розводять 1:1 забуференим фізіологічним розчином (ЗФР). Нашаровують отриманий біоматеріал на 2 мл розчину фікол-верографін ($p=1,077$) в центрифужній пробірці. Центрифугують пробірки 25 хв в режимі 1500 об/хв. Зливають надосадну рідину (НОР). Відбирають "лімфоцитарне кільце", що утворилося на верхній межі градієнту густини, пастерівською піпеткою і переносять в чисту центрифужну пробірку. До виділеної суспензії лімфоцитів добавляють 6-7 мл ЗФР, ретельно перемішують. Центрифугують пробірки 10 хв в режимі 1000-1500 об/хв. Зливають НОР. Добавляють до осаду 6-7 мл ЗФР. Центрифугують пробірки 5 хв в режимі 1000-1500 об/хв. Із отриманого матеріалу для виготовлення препарату використовують завісь лімфоцитів, яка містить $2 \cdot 10^6$ клітин в 1 мл (підрахунок проводиться в камері Горяєва). Проводять пробу на життєздатність лімфоцитів. Число живих клітин повинно складати не менше 95-98 %. Для отримання препарату для мікроскопії в центрифугальні пробірки вносять 0,1 мл звисі, добавляють по 0,1 мл сироватки і інкубують в термостаті протягом 30 хв при $t=37^\circ\text{C}$. У всі пробірки вносять по каплі розчину комплементу і інкубують пробірки протягом 1,5-2 годин в термостаті при $t=37^\circ\text{C}$. Потім в кожен пробірку вносять по 1 краплі еозину і інкубують 10 хв. У всі пробірки вносять по 2 краплі метиленової синьки і інкубують 1 годину. Результати враховують шляхом підрахунку ушкоджених (профарбованих) та неушкоджених (непрофарбованих) клітин за допомогою світлового мікроскопа. Процентне співвідношення профарбованих лімфоцитів до загальної кількості лімфоцитів характеризує рівень лімфоцитотоксичності. Якщо рівень лімфоцитотоксичності в препаратах, оброблених озonom, вище контрольної лімфоцитотоксичності, то дана доза озону є токсичною для пацієнта. А якщо вона модифікує компоненти сироватки і тим самим знижує її цитотоксичність, то для клінічного застосування пацієнту показана саме ця доза озону, або та, що не підвищує спонтанний рівень цитотоксичності.

Якщо у хворих виявляють виражену імунну дисфункцію в Т-клітинній ланці імунітету, то за допомогою біосенсорної тест-системи D. viridis визначають сукупність цитотоксичних факторів сироватки крові для проведення імунотропної терапії спленопідом. Спосіб включає проведення біоіндикації сироватки крові хворих з розповсюдженим перитонітом за допомогою біосенсорної

тест-системи *D. viridis* для експрес-оцінки ступеня тяжкості перебігу захворювання по патернах частоти зустрічності індивідуальних значень інтегральної цитотоксичності для використання імунотропної терапії зі спленопідом. У хворих з виявленою імунною дисфункцією *in vitro* в сироватці крові виявляють зміни цитотоксичності в присутності терапевтичної дози спленопіду і такого ж об'єму фізіологічного розчину. Як біоіндикатор використовують клітинну тест-систему мікроводорості *D. viridis*. В лунки імунологічного планшету до певного об'єму клітинної суспензії (50 мкл - який містить 15 млн. клітин) додають такий самий об'єм фізіологічного розчину. До наступної лунки клітинної зависі додають контрольну інактивовану сироватку і спленопід в питомій терапевтичній дозі по 50 мкл. До третьої лунки клітинної зависі додають сироватку хворого і спленопід в питомій терапевтичній дозі по 50 мкл. Для прогнозування перебігу захворювання з урахуванням інтегральних резервів організму оцінюють специфічні зміни біоіндикаційної тест-системи *D. viridis* під впливом факторів інтоксикації, які утворюються при патологічному процесі різного ступеня тяжкості. Інтегральний показник співвідношення морфологічних (змінення форми клітин) і функціональних змін (втрата рухомості, утворення агрегатів, виділення екзометаболіту клітинами) дозволяє здійснювати індивідуальний підбір спрямованої імунотерапії.

Якщо у хворих розповсюдженим перитонітом на фоні гуморальної сенсibilізації спостерігається імунодефіцит в клітинній ланці імунітету, то цим пацієнтам після проведення озонотерапії призначається спленопід.

Кожному хворому з РП починаючи з доопераційного періоду внутрішньовенно вводиться 400 мл ОФР с концентрацією озону 2,5-5 мг/л щоденно протягом 5-7 днів, з наступним внутрішньовенним введенням спленопіду в дозі 230 мг 2 рази на добу протягом 5-7 днів. Аналогічно вказані препарати вводять протягом перших 5-7 днів післяопераційного періоду.

Під час операції після усунення джерела перитоніту, черевна порожнина промивається розчинами антисептиків і 3-5 л ОФР з концентрацією озону 4-5 мг/л. В післяопераційному періоді з метою перитонеальної санації крізь дренажні трубки вводили 400 мл ОФР з концентрацією озону 4 мг/л протягом 5-7 днів. З метою локального впливу на патологічний осередок запалення, для сбалансування концентрації цитокінів на місцевому рівні і регулювання пріоритетної спрямованості імунного реагування в черевній порожнині, крізь дренажні трубки також 2 рази на добу вводили 230 мг спленопіду в 50 мл розчину 0,5 % новокаїну. А у хворих з назоінтестинальною інтубацією з метою корекції синдрому кишкової недостатності, ентеральної деконтамінації і детоксикації 3 рази на добу кожні 8 годин в дробовій дозі крізь зонд внутрішньокішково вводили всього 800-1500 мл ОФР с концентрацією озону 3-4 мг/л і один раз на добу спленопід в дозі 230 мг в середньому 3-5 діб. оцінюють специфічні зміни біоіндикаційної тест-системи *D. viridis* під впливом факторів інтоксикації, які утворюються при патологічному процесі різного ступеня тяжкості. Інтегральний показник співвідношення морфологічних (змінення форми клітин) і функціональних змін (втрата рухомості, утворення агрегатів, виділення екзометаболіту клітинами) дозволяє здійснювати індивідуальний підбір спрямованої імунотерапії.

Якщо у хворих розповсюдженим перитонітом на фоні гуморальної сенсibilізації спостерігається імунодефіцит в клітинній ланці імунітету, то цим пацієнтам після проведення озонотерапії призначається спленопід.

Кожному хворому з РП починаючи з доопераційного періоду внутрішньовенно вводиться 400 мл ОФР с концентрацією озону 2,5-5 мг/л щоденно протягом 5-7 днів, з наступним внутрішньовенним введенням спленопіду в дозі 230 мг 2 рази на добу протягом 5-7 днів. Аналогічно вказані препарати вводять протягом перших 5-7 днів післяопераційного періоду.

Під час операції після усунення джерела перитоніту, черевна порожнина промивається розчинами антисептиків і 3-5 л ОФР з концентрацією озону 4-5 мг/л. В післяопераційному періоді з метою перитонеальної санації крізь дренажні трубки вводили 400 мл ОФР з концентрацією озону 4 мг/л протягом 5-7 днів. З метою локального впливу на патологічний осередок запалення, для сбалансування концентрації цитокінів на місцевому рівні і регулювання пріоритетної спрямованості імунного реагування в черевній порожнині, крізь дренажні трубки також 2 рази на добу вводили 230 мг спленопіду в 50 мл розчину 0,5 % новокаїну. А у хворих з назоінтестинальною інтубацією з метою корекції синдрому кишкової недостатності, ентеральної деконтамінації і детоксикації 3 рази на добу кожні 8 годин в дробовій дозі крізь зонд внутрішньокішково вводили всього 800-1500 мл ОФР с концентрацією озону 3-4 мг/л і один раз на добу спленопід в дозі 230 мг в середньому 3-5 діб.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- Спосіб вибору тактики лікування розповсюдженого перитоніту, який включає оцінку типу імунореактивності для обґрунтування індивідуальної імунокорекції, підбір індивідуальної дози озону для санації черевної порожнини і внутрішньовенного введення, який **відрізняється** тим, що попередньо проводять оцінку гуморальної і клітинної ланок імунітету (визначення концентрації імуноглобулінів, циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), пептидів середньої молекулярної маси (ПСММ), лімфоцитотоксичності, кластерів диференціювання CD3, CD4, CD8, CD19, CD25, CD11a), інтерлейкінового статусу (визначення ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10) і визначають тип імунологічних порушень, при цьому, якщо у хворих виявляють сенсibilізацію в гуморальній ланці імунітету та активацію цитокінової ланки, констатують синдром системної запальної реакції і призначають озонотерапію в індивідуальній дозі, яку визначають за тестом лімфоцитотоксичності *in vitro*, причому використовують концентрацію озону 2,5-5 мг/л; якщо у хворих виявляють виражений імунодефіцит (іmunну дисфункцію), то за допомогою біосенсорної тест-системи *Dunaliella viridis* визначають сукупність цитотоксичних факторів сироватки крові і призначають проведення імунотропної терапії спленопідом; якщо у хворих розповсюдженим перитонітом на фоні гуморальної сенсibilізації спостерігається імунодефіцит в клітинній ланці імунітету, то після проведення озонотерапії призначають спленопід.

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601