

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МОРДОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н. П. ОГАРЕВА»
МИНИСТЕРСТВА НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ВАСИЛЬЕВ

Владимир Владимирович

**КОНЦЕПТУАЛЬНЫЕ ОСНОВЫ И НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ
ОБОСНОВАНИЕ НОВОГО ПОДХОДА К ПРОФИЛАКТИКЕ
ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ЭНДОТОКСИКОЗА В УРГЕНТНОЙ
ХИРУРГИИ ЖИВОТА**

14.03.03 – патологическая физиология

Диссертация на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор,

член-корреспондент РАН **Порядин Геннадий Васильевич**;

доктор медицинских наук, профессор **Власов Алексей Петрович**

Москва, Саранск, 2020

СОДЕРЖАНИЕ

	Стр.
В В Е Д Е Н И Е.....	6
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	17
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	60
Глава 3. СИНДРОМ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ УР- ГЕНТНЫХ БОЛЕЗНЯХ ЖИВОТА.....	76
3.1. Синдром эндогенной интоксикации при острых заболеваниях живота, сопровождающихся преимущественно асептическим воспа- лительным процессом	76
3.1.1. Выраженность эндогенной интоксикации при остром тяжелом панкреатите.....	76
3.1.2. Выраженность эндогенной интоксикации при остром ката- ральном холецистите.....	80
3.1.3. Выраженность эндогенной интоксикации при острой спаечной кишечной непроходимости.....	85
3.2. Синдром эндогенной интоксикации при острых заболеваниях живота, сопровождающихся гнойным воспалительным процессом ..	89
3.2.1. Выраженность эндогенной интоксикации при остром деструк- тивном холецистите.....	89
3.2.2. Выраженность эндогенной интоксикации при остром перито- ните	93
Глава 4. ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ СТАТУС ОРГАНОВ ДЕТОКСИ- КАЦИОННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ОСТРЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖИ- ВОТА.....	99
4.1. Функциональный статус органов детоксикационной системы при острых заболеваниях живота, сопровождающихся преимуще- ственно асептическим воспалительным процессом	99

4.1.1. Функциональный статус органов детоксикационной системы при остром панкреатите.....	99
4.1.2. Функциональный статус органов детоксикационной системы при остром катаральном холецистите	102
4.1.3. Функциональный статус органов детоксикационной системы при острой спаечной кишечной непроходимости.....	105
4.2. Функциональный статус органов детоксикационной системы при острых заболеваниях живота, сопровождающихся гнойным воспалительным процессом	108
4.2.1. Функциональный статус органов детоксикационной системы при остром деструктивном холецистите.....	108
4.2.2. Функциональный статус органов детоксикационной системы при остром перитоните.....	111
Глава 5. ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И АКТИВНОСТЬ ФОСФОЛИПАЗ ПРИ ОСТРЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖИВОТА.....	116
5.1. Активность окислительного стресса и фосфолипаз при острых заболеваниях живота, сопровождающихся преимущественно асептическим воспалительным процессом.....	116
5.1.1. Активность окислительного стресса и фосфолипаз при остром тяжелом панкреатите.....	116
5.1.2. Активность окислительного стресса и фосфолипаз при остром катаральном холецистите.....	118
5.1.3. Активность окислительного стресса и фосфолипаз при острой спаечной кишечной непроходимости.....	121
5.2. Активность окислительного стресса и фосфолипаз при острых заболеваниях живота, сопровождающихся гнойным воспалительным процессом	124
5.2.1. Активность окислительного стресса и фосфолипаз при остром деструктивном холецистите.....	124

5.2.2. Активность окислительного стресса и фосфолипаз при остром перитоните.....	127
Глава 6. ФУНКЦИОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СТАТУС ОРГАНОВ ДЕТОКСИКАЦИОННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ОСТРЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖИВОТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ.....	131
6.1. Функционально-метаболический статус органов детоксикационной системы при остром панкреатите.....	131
6.2. Функционально-метаболический статус органов детоксикационной системы при остром перитоните	150
6.3. Функциональный потенциал органов детоксикационной системы (на примере почек) при острых заболеваниях живота	167
Глава 7. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ УРГЕНТНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ОСНОВЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ.....	173
7.1. Способ оценки течения раннего послеоперационного периода у больных ургентными болезнями живота.....	173
7.2. Способ прогнозирования интенсивности системной воспалительной реакции при ургентных болезнях живота.....	178
Глава 8. ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ С РЕМАКСОЛОМ ПРИ ОСТРЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖИВОТА.....	182
8.1. Эффективность комплексной терапии с ремаксолом при острых заболеваниях живота, сопровождающихся преимущественно асептическим воспалительным процессом (на примере острого панкреатита).....	183
8.1.1. Выраженность синдрома эндогенной интоксикации при остром панкреатите.....	183
8.1.2. Функциональный статус органов детоксикационной системы при остром панкреатите.....	190
8.1.3. Активность окислительного стресса и фосфолипаз при остром	

панкреатите.....	194
8.2. Эффективность комплексной терапии с ремаксолом при острых заболеваниях живота, сопровождающихся гнойным воспалитель- ным процессом (на примере острого перитонита)	198
8.2.1. Выраженность синдрома эндогенной интоксикации.....	198
8.2.2. Функциональный статус органов детоксикационной системы при остром перитоните.....	205
8.2.3. Активность окислительного стресса и фосфолипаз при остром перитоните.....	210
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	215
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	230
ВЫВОДЫ.....	231
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	234
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	235

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. В современной хирургии одной из наиболее часто обсуждаемых остается проблема эндогенной интоксикации. Особое внимание к ней на протяжении последних десятилетий имеет веские основания. Хирурги, используя современные оперативные технологии и новейшие способы консервативной терапии, порой оказываются беспомощными перед фатальными проявлениями синдрома эндогенной интоксикации (Маскин С.С. и др., 2013). Его прогрессирование чревато развитием полиорганной недостаточности и, как следствие, высокой вероятности смерти больного. Поэтому одной из основных задач хирургии является предупреждение прогрессирования этого синдрома, так как предотвращение его развития невозможно (Сажин В.П. и др., 2017).

В ургентной абдоминальной хирургии эта проблема отличается особой остротой. Это обусловлено не только тем, что большинство острых заболеваний брюшной полости сопровождаются выраженным гнойно-некротическим процессом, но и особенностью брюшной полости, в частности ее органа – брюшины, которая обладает способностью к быстрому и объемному всасыванию токсических веществ. Безусловно важнейшее значение в поступлении токсинов имеет и энтеральный дистресс-синдром, который возникает на самых ранних стадиях ургентной патологии, в том числе и не гнойно-воспалительного характера (Федосеев А.В. и др., 2016; Шибитов В.А., 2018). Эти триггерные процессы лежат в основе быстрого наводнения организма токсическими субстанциями. Такого рода состояние чревато повреждением и органов детоксикационной системы (Власова Т.И., 2015). Само угнетение функционального состояния органов естественной детоксикации приводит к прогрессированию синдрома эндогенной интоксикации, замыкая порочный круг (Горский В.А. и др., 2014).

Сложнейшей задачей современной хирургии является разработка таких способов терапии, которые бы на инициальных этапах ургентной патологии

живота позволяли бы ограничить прогрессирование эндогенной интоксикации не только за счет влияния на орган поражения, но и на состояние органов детоксикационной системы, повышая их функциональный потенциал (Власов А.П. и др., 2018). В этой связи одними из объектов для пристального внимания следует выделить агенты, приводящие к угнетению функций клеток органов естественной детоксикации (Мелешкин А.В., 2018).

Степень разработанности темы исследования

К настоящему времени в решении купирования и/или предупреждения прогрессирования синдрома эндогенной интоксикации в хирургии имеются несколько направлений.

Безусловно, важнейшим (основным) направлением предотвращения прогрессирования эндогенной интоксикации организма является борьба с гнойно-некротическим процессом – основного источника токсических субстанций различного характера. На протяжении уже фактически полутора веков учеными-хирургами показана целесообразность как можно скорейшего устранения источника инфекции. Получены убедительные данные о эффективности такого рода операций при их своевременном проведении. Разработан целый арсенал новейших хирургических вмешательств, позволяющих полноценно проводить санационные мероприятия при остром животе. Однако хирурги не в состоянии проследить процесс своевременной маршрутизации больных с гнойно-некротическими процессами брюшной полости. Зачастую больные по каким-то причинам затягивают время обращения за медицинской помощью, и хирургам приходится с ними сталкиваться только на уровне приемного отделения (Черданцев Д.В. и др., 2013).

Другим разделом, которое активно развивается в последние десятилетия, является разработка новых способов детоксикационной терапии. Причем разработка данного подхода происходит в нескольких направлениях. Одним из них является разработка и обоснование различных методов искусственной физико-химической детоксикации, применение которых позволило существенно улучшить результаты лечения (Стяжкина С.Н. и др., 2016).

Важным направлением этого раздела является стимуляция естественных процессов очищения организма. Оно включает ряд способов, в частности очищение желудочно-кишечного тракта, форсированный диурез, лечебную гипервентиляцию легких, регуляцию ферментативной функции гепатоцитов и др. (Логинова О.В., 2011; Кочеткова Т.А., 2019).

Казалось бы, что проблема детоксикационной терапии близка к разрешению. Однако результаты лечения тяжелых больных острой хирургической патологией брюшной полости не подтверждают это. Еще нередки случаи прогрессирования синдрома эндогенной интоксикации и на фоне применения современных схем терапии.

Анализ литературы показывает, что одним из нерешенных направлений указанной проблемы является отсутствие знаний по установлению ассоциаций между катаболическими процессами и состоянием органов детоксикационной системы с агентами, которые обладают способностью угнетать функциональную активность органов детоксикации. Их множество. Но одними из основных, безусловно, являются те, которые в первую очередь влияют на структурно-функциональное состояние биомембраны. Известно, что в их ряду наиболее значимыми являются перекисное окисление мембранных липидов и активизация фосфолипаз (Винник Ю.С. и др., 2010).

Такого рода ассоциативные сведения позволяют в целом аргументировано установить значимость этих механизмов не только в пато- и танатогенезе ургентной патологии живота, но и разработать наиболее оптимальные схемы их своевременной коррекции.

Цель работы: при различной ургентной патологии живота (острый перитонит, острый тяжелый панкреатит, острая кишечная непроходимость, острый холецистит) изучить особенности развития эндогенной интоксикации в ассоциации с поражением органов детоксикационной системы, выраженностью катаболических процессов, ассоциированных с активностью перекис-

ного окисления мембранных липидов и фосфолипаз, на основе чего разработать новый (патогенетически обоснованный) подход к профилактике прогрессирования хирургического эндотоксикоза.

Основные задачи. 1. У больных острой ургентной патологией органов брюшной полости с преимущественным асептическим воспалением (острый тяжелый панкреатит, острая кишечная непроходимость, острый катаральный холецистит) изучить в динамике уровень токсических продуктов гидрофильной и гидрофобной природы.

2. Аналогичный комплекс исследований синдрома эндогенной интоксикации провести у больных с выраженными гнойно-некротическими явлениями со стороны живота (острый перитонит, острый деструктивный холецистит).

3. При указанных заболеваниях в клинике исследовать функциональное состояние органов детоксикационной системы (печени, почек и кишечника).

4. В эксперименте на модели острого панкреатита и острого перитонита определить выраженность мембранодестабилизирующих процессов в органах детоксикационной системы в ассоциации с триггерными факторами (оксидативным стрессом и фосфолипазной активностью) и установить их взаимосвязь с их функциональным статусом.

5. В клинике и эксперименте при исследованных патологиях живота установить сопряженность синдрома эндогенной интоксикации с катаболическими процессами, обусловленными активацией фосфолипаз и липопероксидацией, а также детоксикационной способностью организма.

6. При исследованных заболеваниях определить сопряженность темпа развития синдрома эндогенной интоксикации с активностью триггерных агентов катаболических процессов и депрессией детоксикационной системы организма.

7. На основе полученных клинико-лабораторных и экспериментальных данных подвести основу для концептуального обоснования патогенеза развития синдрома эндогенной интоксикации в ранние сроки ургентных заболеваний живота.

8. Разработать новые способы прогнозирования течения острых заболеваний живота и интенсивности системной воспалительной реакции при них с использованием показателей эндотоксикоза и активности процессов, участвующих в нем.

9. На базе установленных сведений по особенностям патогенеза развития эндогенной интоксикации в ассоциации с поражением органов детоксикационной системы, активностью перекисного окисления мембранных липидов и фосфолипаз разработать новый подход к профилактике прогрессирования хирургического эндотоксикоза и установить эффективность схем терапии, разработанных на основе этого подхода.

Научная новизна. Установлено, что развитие синдрома эндогенной интоксикации при ургентной патологии связано не только и не столько с инфекцией, сколько с выраженностью процесса перекисного окисления липидов и фосфолипаз. Особенно высока значимость этих процессов в начальные сроки заболевания.

Показано, что в начальные сроки болезни выраженность эндогенной интоксикации обусловлена в большей степени катаболическими процессами, позднее – снижением детоксикационной способности организма на фоне стабилизации или даже снижения катаболических явлений.

Доказано, что увеличение уровня токсических продуктов в крови (синдром эндогенной интоксикации) сопряжен не только с поражением печени и почек, но и кишечника с развитием энтерального дистресс-синдрома, возникновение которого происходит при всех исследованных патологиях в самые ранние сроки.

Выявлены уровни интенсивности ПОЛ и активности фосфолипаз, при которых отмечается существенные проявления интоксикационного синдрома с поражением органов детоксикационной системы.

Показано, что темп развития синдрома интоксикации определен характером патологии. При остром тяжелом панкреатите или остром распространенном гнойном перитоните возникают резкие скачки ПОЛ и фосфолипаз.

Установлено, что в развитии функциональной депрессии органов детоксикационной системы большее значение имеет активизация фосфолипаз.

Разработаны и запатентованы способ прогнозирования интенсивности системной воспалительной реакции при urgentных болезнях живота, способ оценки течения раннего послеоперационного периода у больных urgentными болезнями живота, способ прогнозирования течения механической желтухи неопухолевого генеза, на основе использования показателей эндотоксикоза и активности процессов, участвующих в нем (патенты на изобретение № 2723736, 2729730, 2703289).

Подведена концептуальная основа для нового подхода к профилактике прогрессирующего хирургического эндотоксикоза, основанной на своевременном применении препаратов, обладающих способностью корригировать избыточную активность оксидативного стресса и фосфолипаз – основы катаболических процессов и угнетения функционального статуса органов детоксикационной системы.

Практическая ценность работы. Показано, что в развитии синдрома эндогенной интоксикации при urgentной патологии живота связано не только и не столько с инфекцией, сколько с выраженностью процесса перекисного окисления липидов и фосфолипаз. Особенно высока значимость этих процессов в начальные сроки заболевания.

Для практической хирургии имеют важное прикладное значения полученные сведения, что в начальные сроки болезни выраженность эндогенной интоксикации в большей степени определена катаболическими процессами,

позднее – снижением детоксикационной способности организма на фоне стабилизации или даже снижения катаболических явлений.

Разработаны и запатентованы: способ прогнозирования интенсивности системной воспалительной реакции при ургентных болезнях живота (патент на изобретение № 2723736); способ оценки течения раннего послеоперационного периода у больных ургентными болезнями живота (патент на изобретение № 2729730); способ прогнозирования течения механической желтухи неопухолевого генеза (патент на изобретение № 2703289). По каждому способу установлены оценочные шкалы, что в каждом конкретном случае своевременно дает основание для корректировки лечебных схем патогенетической терапии. Чувствительность первого способа равна 81,2, а специфичность – 92,3 %, второго – 79,7 и 94,2 %, третьего – 78,3 90,8 % соответственно.

Показана эффективность предупреждения прогрессирования синдрома эндогенной интоксикации при применении препаратов, обладающих способностью корректировать избыточную активность оксидативного стресса и фосфолипаз (на примере ремаксола), что позволяет уменьшить катаболические явления и повысить толерантность функционального состояния органов естественной детоксикации.

Методология и методы исследования

При выполнении диссертационной работы использованы клинические, экспериментальные, лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования. Объект исследования – больные острым перитонитом, острым тяжелым панкреатитом, острой кишечной непроходимостью, острым холециститом, экспериментальные животные, которым моделировалась острый перитонит и острый панкреатит. Предмет исследования – изучение функционального состояния различных органов естественной детоксикации (печени, почек, кишечника), метаболических процессов в их тканевых структурах, разработка диагностических и прогностических критериев острого перитонита и острого панкреатита, обоснование новых схем коррекции синдрома эндогенной интоксикации.

Положения, выносимые на защиту.

1. Синдром эндогенной интоксикации при острых болезнях брюшной полости в начальные сроки связан не только и не столько с инфекцией, а в большей степени определен выраженностью катаболических процессов, позднее – снижением и детоксикационной способности организма.

2. Развитие синдрома эндогенная интоксикация и темп его прогрессирования при ургентной патологии живота вне зависимости от характера воспалительного процесса связаны с активностью фосфолипаз и перекисным окислением мембранных липидов. Наиболее патогенетически значимы указанные процессы в начальные сроки заболеваний.

3. В развитии эндотоксикоза важное значение имеет энтеральный дистресс-синдром, которой возникает при всех исследованных патологиях в самые ранние этапы вне зависимости от характера воспалительного процесса брюшной полости.

4. Нарушение функционального статуса органов детоксикационной системы сопряжено с увеличением в плазме крови и тканевых структурах активности фосфолипаз и интенсивности липопероксидации, что обуславливает развитие мембранодестабилизирующих явлений в клетках.

5. Разработанные способ прогнозирования интенсивности системной воспалительной реакции при ургентных болезнях живота, способ оценки течения раннего послеоперационного периода у больных ургентными болезнями живота, способ прогнозирования течения механической желтухи неопухолевого генеза на основе использования показателей эндотоксикоза и активности процессов, участвующих в нем, позволяют с высокой степенью достоверности прогнозировать течение заболеваний (чувствительность способов больше 78,3 %, а специфичность – больше 94,2 %).

6. Схема терапии с ремаксолом, основанная на разработанном подходе к профилактике прогрессирования эндотоксикоза у больных острой хирургической патологией органов брюшной полости, позволяет уменьшить явления эн-

догенной интоксикации за счет предотвращения избыточной активности фосфолипаз и перекисного окисления мембранных липидов, а также стабилизации функционального состояния органов детоксикационной системы.

Внедрение в практику. Материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедре патологической физиологии и клинической патофизиологии лечебного факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедрах патологической физиологии и факультетской хирургии Медицинского института федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Специальность, которой соответствует диссертация

Областью исследования представленной научной работы являются: изучение этиологии, патогенетических и саногенетических механизмов при заболеваниях конкретных органов и систем, а также патогенетических основ их клинической симптоматики; разработка новых схем патогенетической терапии с учетом взаимодействия терапевтических факторов с защитно-приспособительными механизмами организма. Указанное соответствует специальности 14.03.03– патологическая физиология.

Степень достоверности и апробации результатов

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета статистических программ BioStat 2009 AnalystSoft Inc 5.8.3.0 (Россия) с расчетом критерия Стьюдента (t) и χ^2 , средней арифметической выборочной совокупности (M), ошибки средней арифметической (m). Корреляционную зависимость устанавливали с использованием критерия r . Статистические гипотезы считались подтвержденными при уровне значимости $p < 0,05$.

Для проверки выборок на нормальность распределения использовали критерий Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Вычисления и построение диаграмм, отражающих результаты изученных показателей, производили с поддержкой программы Microsoft Excel XP. Применён текстовый процессор Microsoft Word XP.

Апробация работы. Основные результаты работы доложены и обсуждены на XVII научной конференции молодых ученых «Актуальные проблемы патофизиологии» (Санкт-Петербург, 2011), XVIII конференции молодых ученых «Актуальные проблемы патофизиологии» (Санкт-Петербург, 2012), 87-й Всероссийской конференции студентов и молодых ученых (Казань, 2013), Всероссийской конференции студентов и молодых ученых с международным участием» (Оренбург, 2015), IV Межрегиональной научной конференции «Актуальные проблемы медицинской науки и образования» (Пенза, 2015), на I и II съездах хирургов Приволжского федерального округа (с международным участием) (Нижний Новгород, 2016, 2018); I Съезде хирургов Центрального федерального округа РФ (Рязань, 2017); XX Давиденковских чтениях: юбилейном конгрессе с международным участием (Санкт-Петербург, 2018), Международной научно-практической конференции «Наука сегодня: теоретические и практические аспекты» (Вологда, 2018); Межрегиональная научно-практическая конференция «Современные лечебно-диагностические технологии в хирургии и интенсивной терапии» (Саранск, 2019); научных конференциях молодых ученых (Саранск, 2012–2019).

Личный вклад автора в исследование

Автор принимал участие на всех этапах исследования: от разработки концепции научного труда, его клинико-экспериментального проведения до теоретических обобщений и выводов. Личный вклад автора заключается в наборе клинического и экспериментального материала, непосредственном участии в экспериментальных исследованиях, наблюдения и обследования животных в послеоперационном периоде, лечебной работе, курации больных, консультации больных в раннем послеоперационном периоде, сборе данных

лабораторных и инструментальных методов исследования. Автором выполнена статистическая обработка результатов, подготовлены публикации и апробация материалов по теме диссертации.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 24 научные работы, из них 17 в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации материалов диссертационных работ, в том числе 6 – в журналах, индексируемых в международных реферативных базах данных Scopus и Web of Scienc, 3 патента на изобретение.

Диссертация выполнена в соответствии с планом научных исследований по тематике Мордовского государственного университета имени Н. П. Огарева «Новые методы интенсивной терапии и реанимации в хирургии и эксперименте» (номер госрегистрации 019900117470) и .

Глава 1.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

К одному из наиболее распространенных в практике клинициста синдромов все чаще в последнее время относят синдром эндогенной интоксикации (ЭИ), так как любые патологические состояния, сопровождающиеся затруднением биологических систем детоксикации и возрастанием процессов катаболизма, приводят к его развитию и прогрессированию (Хибиров Т.Ш., 2012; Cordeiro R.M., 2014; Gebicki J. M., 2016).

Эндотоксикоз – это этапный генерализованный многофазный процесс, который обусловлен аккумуляцией токсинов в системе крови, в превышающих компенсаторные возможности естественных систем обезвреживания концентрациях, способный к прогрессированию с поражением других органов и систем (Чайковская И.В., Яворская Л.В., 2012; Mason R.P., 2016), что, в последствии, приводит к значительным перестройкам структуры клеточных и субклеточных мембран и изменению их функций, приводящим к усугублению эндотоксемии, завершая этим патологический круг (Дубовая А.В., 2011). Именно поэтому к одним из косвенных критериев степени тяжести общего состояния пациентов с различной патологией относят определение тяжести эндогенной интоксикации (Дубовая А.В., 2014; Paradies G., 2014; Pouvreau S., 2014).

Впервые синдром ЭИ был описан при ургентных состояниях (септический и иные шоки, тяжелый острый панкреатит, уремия, ожоговая болезнь и т.д.), сопровождающихся жизнеугрожающими состояниями (желудочно-кишечное кровотечение, синдром Уотерхауса-Фридриксена, полиорганная недостаточность и т.д.), обусловленными метаболическим дисбалансом, являвшихся причиной смерти (Хибиров Т.Ш., 2012; Tatsumi K., 2011).

В последние годы имеется тенденция к универсализации синдрома ЭИ (Дубовая А.В. 2011; Balk R.A., 2014). Углубленное изучение клинико-лабораторных сдвигов способствовало определению эндотоксемии и при менее

опасных и нежизнеугрожающих состояниях. В частности наличие синдрома эндотоксикации было выявлено и при инфекционных заболеваниях, вызываемых совершенно разными возбудителями (Волосовец А.П. и соавт., 2009). П.Л. Кузнецов и В.М. Борзунов (2015) в своем исследовании показали роль печени в детоксикации организма в сочетании с пагубной ролью пораженных эндотоксическими субстанциями структур печени в развитии и прогрессировании вирусного гепатита. А. В. Борисенко и Н. И. Григом (2010), И.А. Горбачевой и соавт. (2010) установлено, что хронические воспалительные заболевания пародонта сопровождаются развитием эндотоксемии на уровне целого организма.

Д.А. Костина и соавт. (2015), установили роль метаболического эндотоксикоза в развитии заболеваний сердца и сосудов; а А.П. Власов, Н.Ю. Лещанкина и соавт. (2012), установили подверженность миокарда отрицательным эффектам мембранных дестабилизаций клеток печени при эндотоксемии. Л. П. Парменова (2015), Э. А. Юрьева и соавт. (2013) отмечают выраженность синдрома эндогенной интоксикации фактором, определяющим тяжесть течения заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

По данным И.Л. Ивановой и соавт. (2012), эндогенная интоксикация, обусловленная действием бактериальных экзо- и эндотоксинов, продуктов разрушения тканей дыхательной системы усугубляется снижением детоксицирующей функции легочной ткани, о чем свидетельствует прогрессирование клинической картины инфекционно-воспалительных заболеваний бронхолегочной системы.

С.А. Комарова и соавт., исследуя процессы свободно-радикального окисления липидов, установили диагностическое значение эндогенной интоксикации у больных с первичным остеоартрозом (2009). Исследователи О.И. Гармаш и соавт. (2013), при изучении индекса протеолитической деструкции определили, что степень активности ювенильного артрита прямо пропорциональна выраженности процессов синдрома эндотоксемии, а А.В. Ямышева (2009) считает метаболические нарушения, сопровождающие

синдром эндогенной интоксикации, неотъемлемой частью клинической картины псориатического артрита.

А.П. Власов с соавт. (2016, 2018, 2019), в ряде экспериментальных и клинических исследований получил веские основания для определения комплекса некоторых показателей эндогенной интоксикации при острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости как энтеральный дистресс-синдром, а также определил взаимосвязь тяжести перитонита и панкреатита с микроциркуляторными дестабилизациями при хирургическом эндотоксикозе.

Эндогенную интоксикацию вызывают эндогенные токсины — метаболитически обоснованные и патологические продукты обмена (Милентьева И.С., 2015; Fujimoto К., 2011). Множество физиологических для организма метаболитов и продуктов их распада в ограниченных концентрациях позволяют поддерживать гомеостаз, но при изменении их соотношения способны вызывать деструкцию различных органных и тканевых структур (Зербино Д.Д., 2009). Наиболее показательными примерами таких веществ являются токсическое действие глюкозы при гипергликемических состояниях, продуктов азотистого обмена при уремии, продуктов липопероксидации (Трегубова Н.В., 2013; Koh Y.Y., 2012).

Проявления эндогенной интоксикации, как типичного патологического процесса определяются выраженностью органных и системных реакций организма больного (Нагорная Н.В. и соавт., 2009). Органные реакции проявляются снижением компенсаторных возможностей и функциональными дестабилизациями жизненноважных органов, а также органов системы детоксикации (сердца, головного мозга, легких, кишечника, печени и почек). Проявление системных реакций зависит от степени нарушений реологических свойств крови, выраженности и избыточности иммунного ответа (продукты цитолиза, гидролиза гликопротеидов и фосфолипидов соединительной ткани, неорганического протеолиза плазменных белков) (Дубовая А.В., 2011; Lopez Martin A., 2011).

Интоксикацию, как правило, разделяют на неспецифическую, которая обусловлена веществами, образующимся в тканевых структурах без зависимости от этиологии, и специфическую, характеристика и патогенез которой прямо зависит от причин, в частности – возбудителя (Одинец Т.Н. и соавт., 2012).

На сегодняшний день, отечественные ученые продолжают проявлять интерес к представлению ЭИ, как к процессу, отражающему результат дефекта реологических, газообменных, иммунных и противоинфекционных процессов, дисфункции макро- и микроциркуляции, а также регулирующих механизмов (Півторак В.І. и соавт., 2010; Малахова М.Я., Петросян Л.Б., 2010; Петросян Л.Б. и соавт., 2018; Делиханова М.Н. и соавт., 2010; Павлова В.И. и соавт., 2011; Фомичев Е.В. и соавт., 2010; Жилиева Ю.А. и соавт., 2013; Фомичев Е.В., Кирпичников М.В., Подольский В.В., 2010). В среде зарубежных исследователей наиболее распространенной концепцией природы эндотоксикоза стал, так называемый, SIRS-синдром (systemic inflammatory response syndrome), или системного (генерализованного) воспалительного ответа (ССВО) (Конюченко Е.А. и соавт., 2012; Bone R.S. et. al., 2015).

В начале XX века Р. Боун предложил ввести в обиход термин “systemic inflammatory response syndrome” (SIRS), который описывал синдром системного воспалительного ответа (ССВО) на повреждения различной степени тяжести. Ранее считалось, что такая реакция организма встречается лишь при различных инфекциях или при развитии сепсиса. Однако на сегодняшний момент известно, что проявления ССВО могут встречаться и при множестве других условий: травмы, панкреатит, ожоги, кровопотеря, обширные хирургические вмешательства и др. (Родоман Г.В. и соавт., 2012; Анашкин С.Г. и соавт., 2013). Выделяют два основных критерия ССВО – системная дисфункция и расстройства микроциркуляции. Иначе говоря, ССВО характеризуют как неадекватную генерализованную воспалительную реакцию в органах, не относящихся к первичному воспалительному очагу, в котором неконтролируемое распространение в крови провоспалительных цитокинов является ведущим

механизмом возникновения данного синдрома (Парфенов И.П. и соавт., 2011; Zheng W. et. al., 2018). Причем, если первоначально цитокины поступают из первичного очага воспаления, то при развитии ССВО их выделяют макрофаги других органов и тканей и генерализованный воспалительный ответ может саморегулироваться даже в отсутствие первоначально запустивших его стимулов (Галкин А.А., Демидова В.С., 2015).

При острой хирургической патологии ССВО обусловлен, как минимум, двумя разными факторами, а именно не только системным действием медиаторов воспаления, но и выраженным оксидативным стрессом (Sharma D, et. al., 2017). Однако необходимо отметить, что теоретических данных о патогенетической связи между вышеприведенными процессами на сегодняшний момент недостаточно для полного понимания этого процесса. Таким образом, исследование принципов и механизмов развития ССВО при хирургической абдоминальной патологии, а, в частности, при панкреонекрозе, может иметь решающее значение для разработки патогенетически обоснованного лечения данной патологии (Власов А.П. и соавт., 2012; Тарасенко В.С. и соавт., 2012).

Обращая внимание на явления оксидативного стресса при острой абдоминальной патологии, нельзя не отметить, что активные формы кислорода являются самыми ранними медиаторами воспаления (Малкова О.Г. и соавт., 2011). Помимо деструктивного влияния на клетки органов-мишеней, активные формы кислорода могут оказывать свое патологическое влияние и на клетки в других органах и системах (Cordeiro R.M., 2014). В настоящее время доказано участие активных форм кислорода в развитии мембранодеструктивных процессов и органной дисфункции (Винник Ю.С., Дунаевская С.С., Портнягин Е.В., 2010). Активные формы кислорода имеют двойственный путь реализации своего патологического потенциала: как воспалительные медиаторы они способны регулировать межклеточные сигналы, а также они принимают прямое участие в мембранодеструкции, как цитотоксины (Барганджия А.Б., 2016; Balk R.A., 2014). Так с их помощью происходит продукция цитокинов, акти-

вация лейкоцитов, дисфункция микроциркуляторного и эндотелиального барьеров. В качестве источника активных форм кислорода при хирургических urgentных состояниях могут выступать различные системы, среди которых и воспаленная ткань органа, и инфильтрированные в паренхиму нейтрофилы, и циркулирующая ксантиноксидаза, которая выделяется в раннем периоде развития острой абдоминальной патологии (Kumar A., Chari S.T., Vege S.S., 2014). Кроме того, имеются данные, что высокие концентрации активных форм кислорода в пораженном органе могут приводить к активации лейкоцитов, циркулирующих через орган (Yang Z.W. et. al., 2016). Считается, что высокоактивированные лейкоциты, которые содержат много активных форм кислорода, мигрируют в легкие, где они сами способны генерировать активные формы кислорода (Llimona F. et. al., 2014).

Одну из основных ролей в патогенезе ССВО и развитии полиорганной недостаточности при urgentных состояниях играют лейкоциты (John B.J. et. al., 2017; Lipinski M., Rydzewska G., 2017). Так, уже через час после начала заболевания в пораженном органе значительно повышается количество лейкоцитов, а через 3 часа данный процесс уже наблюдается в легочной ткани (Grover A.S. et. al., 2017). Известно, что нейтрофилы, лимфоциты и моноциты отвечают за межорганные связи. Миграция лейкоцитов из сосудистого русла в ткани является ключевой характеристикой ССВО, при которой активированные лейкоциты синтезируют воспалительные медиаторы, в том числе интерлейкины, активные формы кислорода, энзимы, фактор активации тромбоцитов и адгезионные молекулы (Савченко А.А. и соавт., 2017). Важную роль в балансе между про- и противовоспалительными медиаторами играет антиген гистосовместимости лейкоцитов (HLA-DR): его экспрессия на циркулирующих моноцитах на начальных этапах острой патологии обратно пропорциональна выраженности воспаления, тяжести заболевания, полиорганной дисфункции, развитию сепсиса и исходу заболевания при данной патологии (LinZ.Q. et. al., 2013).

Среди медиаторов воспаления в качестве движущей силы начала ССВО и его распространения считают ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6, уровень которых значительно возрастает при острой абдоминальной патологии (Jain S. et. al., 2018). Известно, что в продукции данных медиаторов воспаления задействован фактор активации тромбоцитов (PAF), так как имеются данные, что введение антагониста данного фактора снижает продукцию цитокинов. Кроме того, ингибирующий фактор миграции макрофагов (MIF) (Горский В.А. и соавт., 2010, 2014; Ma R. et. al., 2018) также участвует в патогенезе ССВО при острых хирургических заболеваниях и в последующем развитии полиорганной недостаточности на фоне болезни (Агапов М.А., Хорева М.В., Горский В.А., 2011; Zhou Y., 2018).

Из других потенциальных факторов развития ССВО, к примеру, остром панкреатите выделяют панкреатические протеазы, в том числе трипсин, фосфолипазу А₂ и эластазу, которые принимают участие в развитии мембранодеструктивных процессов. (Zhang M.S. et. al., 2014; Garla Petal., 2017). Так, данные ферменты могут способствовать развитию дисфункции эндотелия, лейкоцитарной инфильтрации, активации системы комплемента и лейкоцитов, которые сами начинают выделять медиаторы воспаления, повреждая ткани, а также способствуют переходу неактивных протеаз в активированные формы, что приводит к значительному усилению патологической реакции (Кноор R.F. et. al., 2014, Ибраимов Д.С., 2017). Отдельная роль в ССВО отводится цитотоксическому действию асцитической жидкости, образующейся на фоне острого панкреатита, в которой, как правило, в большом количестве содержится целый спектр различных цитокинов и других медиаторов воспаления (Устьянцева И.М., Хохлова О.И., 2014; Reynolds C., Esrailian E., Hommes D., 2018).

Как уже указывалось ранее, одним из основополагающих компонентов в развитии ССВО при ургентной хирургической патологии является генерализованное расстройство микроциркуляции, приводящее к дисфункции не только пораженного органа, но и органов других систем. Примечательно, что

скорость развития полиорганной дисфункции и степень ее выраженности напрямую зависят от тяжести течения заболевания и совокупности компенсаторных сил организма (Кондратьева Е.В., 2016; Алексеев С.А. и соавт., 2017).

Отчетливо прослеживается влияние ассоциированного с острыми абдоминальными воспалительными заболеваниями ССВО на коагуляционно-литическую систему крови, основным удар в которой приходится на тромбоциты. По данным отечественных и зарубежных исследований, у пациентов с острой хирургической патологией наблюдаются выраженные изменения в активности тромбоцитарного звена гемостаза по типу стойкой, длительно сохраняющейся гиперкоагуляции (Ситдииков И.И., Аль-Кубайси Ш-А.С., Москалева А.В., 2018; Akbal E. et.al, 2013). Установлено, что подобные патологические явления возникают под действием активных форм кислорода, брадикинина, интерлейкинов, тромбоцитактивирующего фактора, а также при дисбалансе между оксидом азота и эндотелином, развитию которого способствует деструкция пораженного органа (Бромберг Б.Б. и соавт., 2011, 2013). Каскад гиперкоагуляторных реакций приводит к возникновению микротромбозов как в органе-мишени, увеличивая тем самым обширность некробиоза, так и в других органах и системах в целом (Масляков В.В., Киричук В.Ф., Бромберг Б.Б., 2012).

Без сомнения, дисбаланс путей адаптации, нарушение компенсаторных механизмов, смещение биомолекулярных взаимодействий приводят к пертурбации структурно-метаболических звеньев гомеостаза организма. И именно в этих условиях многие вещества приобретают черты эндотоксических субстанций, не являясь оными в состоянии физиологического равновесия (Конюченко Е.А. и соавт., 2012). Содержание данного представления считают действительным, так как на начальных ступенях своего развития клиника метаболических дестабилизаций не выявляется. Поэтому выяснение дисметаболических состояний на основании клинической картины, как правило, не эффективно, так как развитие интоксикационных синдромов опаздывает за патологическими процессами на клеточно-биохимическом уровне (Малеев В.В., 2014).

В среде отечественных исследователей принят термин – синдром ЭИ, подразумевающий, обусловленные аккумуляцией в тканях и органах эндотоксинов, проявления патологических состояний, которые могут иметь различную этиологию и степень клинических проявлений (Ветров В.В., Воинов В.А., Иванов Д.О., 2012). Одну из самых полных и удобных в практике классификаций компонентов эндотоксикоза привели В.В. Чаленко, Ф.Х. Кутушев (1990). В соответствии с этой классификацией, выделяют следующие компоненты ЭИ: 1) высокие концентрации продуктов физиологического метаболизма (креатинин, молочная кислота, пируват, мочевины, и др.); 2) продукты нарушенного обмена (спирты, альдегиды, кетоны, карбоновые кислоты, аммиак и др.); 3) продукты нарушения распределения и диссеминации органо- и цитолокализующих веществ (катионные белки, липазы, фенолы, лизосомальные ферменты, миоглобин и др.); 4) накопление в патологических концентрациях компонентов эффекторов регуляторных систем организма (ЦИК, медиаторы воспаления, биогенные амины продукты ПОЛ); 5) активированные ферменты (лизосомальные, протеолитические, ферменты свертывающей, фибринолитической и калликреин-кининовой систем); 6) медиаторы воспаления (острофазовые белки) и др. биологически активные вещества; 7) активные соединения, образующиеся при перекисном окислении липидов (молекулы низкой и средней массы); 8) микробные токсины (экзо- и эндотоксины); 9) иммунологически чужеродные продукты расщепления пластического материала (продукты неограниченного протеолиза глико- и липопротеидов, фосфолипидов).

Перечисленные вещества оказывают прямое, опосредованное и смешанное токсическое действие. К продуктам смешанного действия можно отнести группу среднемолекулярных веществ. Среднемолекулярный пул веществ принято разделять на вещества низкой и средней молекулярной массы (ВН и СММ), представляющие собой небелковые вещества различной природы – такие как мочевины, креатинин, мочевая кислота, аминокислоты, молочная и другие органические кислоты, аминокислоты, жирные кислоты, билирубин, холестерин, фосфолипиды, карбоновые кислоты и т.д. Также выделяется группа

олигопептидов — пептиды с молекулярной массой не более 10–15 кД. Олигопептидная составляющая среднемолекулярного пула веществ включает в себя регуляторные и нерегуляторные пептиды (Белова С.В., Карякина Е.В., 2010; Малахова М.Я., Петросян Л.Б., 2010). На основании теоретических и экспериментальных исследований (Бахолдина Е.И., Золотарева Т.А., Олешко А.Я., 2013; Громашевская Л.Л., 2009; Зубаткина О.В. и соавт., 2014; Одинец Т.Н. и соавт., 2012; Белова С.В., Карякина Е.В., 2010; Малахова М.Я., Петросян Л.Б., 2010; Петросян Л.Б. и соавт., 2018; Матвеев С.Б., Федорова Н.В., Годков М.А., 2009; Мороз В.В. и соавт., 2014; Павелкина В.Ф., 2010; Авдеева О.И. и соавт., 2018) стало общепризнанным, что отдельные компоненты среднемолекулярного пула веществ обладают: 1) нейротоксической активностью; 2) участвуют в развитии иммунодепрессии; 3) оказывают ингибирующее действие на эритропоэз, биосинтез белка, тканевое дыхание; 4) изменяют проницаемость мембран; 5) нарушают натрий-калиевый баланс, процессы транспорта аминокислот, выведения креатинина; 6) усиливают перекисное окисление липидов в тканях; 7) оказывают цитотоксическое действие; 8) вызывают нарушение микроциркуляции и лимфодинамики.

Структурологически можно выделить следующие основные механизмы развития ЭИ (Шмойлов Д.К. и соавт., 2011; Садовникова И.В., 2011): 1) продукционный, или обменный, обусловленный избыточной продукцией ЭТС (разлитой перитонит, острый панкреатит, острая пневмония); 2) резорбционный, развивающийся на фоне ограниченного очага инфекции, распадающихся тканей (кишечная непроходимость, флегмоны мягких тканей, абсцессы и т.д.); 3) реперфузионный, обусловленный поступлением в системный кровоток веществ, накопившихся в длительно ишемизированных тканях, а также активными формами кислорода и избытком свободных радикалов на фоне несостоятельности антиоксидантной защиты (шок, реперфузионный синдром, операции с применением аппарата искусственного кровообращения и т.д.); 4) ретенционный, при котором накопление ЭТС происходит в результате нарушения их выведения естественными органами детоксикации; 5) инфекционный – в

результате поступления микроорганизмов, продуктов их обмена и распада из очага инвазивной инфекции или путем бактериальной транслокации из ЖКТ.

Учитывая сложность и многоступенчатость этиопатогенеза указанных выше состояний, можно заключить, что формированию эндогенной интоксикации могут способствовать одновременно или постепенно различные механизмы образования и аккумуляции в тканях эндотоксических субстанций. Стоит заметить, что развитие эндотоксикоза также может быть связано с возникновением дестабилизаций в состоянии систем, осуществляющих выведение эндотоксинов, в том числе при повышении уровня микробной транслокации и повреждении противоэндотоксических иммунных структур (Непомнящих В.А. и соавт., 2010; Шмойлов Д.К. и соавт., 2011; Хохлова Н.И., Толоконская Н.П., Пупышев А.Б., 2011).

На основании имеющихся в доступной литературе клинико-лабораторных данных, можно заключить, что эндотоксикоз является поликомпонентным процессом, который включает: 1) причину или фактор развития эндотоксемии; 2) низкая способность барьерных структур к предупреждению распространения эндотоксинов из очага; 3) пути транспорта эндотоксинов к клеткам-мишеням, системам нейтрализации и/или выведения; 4) механизмы детоксикации; 5) эффекторные реакции на эндогенную интоксикацию в виде так называемой вторичной токсикоагрессии, в результате которой эндотоксемия в значительной мере теряет свою специфичность.

Упомянутые выше положения считаются наиважнейшими и определяющими в развитии эндогенной интоксикации, в понимании отличительных особенностей эндотоксикоза в зависимости от того или иного этиологического фактора заболевания, способов биотрансформации и элиминации эндотоксинов (Одинец Т.Н. и соавт., 2012).

Развитие эндотоксемии на фоне острого заболевания подчиняется принципу фазности. Последовательность фаз происхождения эндогенной интоксикации стало возможным благодаря великому множеству экспериментальных

и клинических исследований. Первая фаза — фаза компенсации эндотоксикоза; вторая — фаза аккумуляции токсических субстратов, или субкомпенсации; третья — фаза частичной декомпенсации детоксикационных органов и систем; четвертая — фаза мембранных дестабилизаций, декомпенсации и полиорганной недостаточности; пятая — терминальная фаза, или фаза полной дезинтеграции систем детоксикации и организма в целом (Одинец Т.Н. и соавт., 2012; Малахова М.Я., Петросян Л.Б., 2010; Петросян Л.Б. и соавт., 2018).

Патогенез ЭИ сложен и объединяет в себе множество компонентов и микропроцессов, происходящих на молекулярно–клеточном уровне. Инициальным моментом в системе ЭИ считается дестабилизация клеточных мембран и изменение их свойств, возникающие на фоне имеющейся патологии. Изменение полярности мембраны клетки, нарушение нормального функционирования ионных насосов и повышение проницаемости мембраны приводят к дезорганизации внутриклеточного матрикса, что сопровождается патологическим изменением метаболизма клетки, в условиях которого извращаются естественные механизмы обмена веществ. Результатом данного состояния является продукция патологически измененных белков, ферментов и других токсических метаболитов – первичных токсинов – и их интенсивное накопление в зоне патологического очага, что приводит к морфофункциональной дезорганизации интерстициального пространства с изменением его физико–химических свойств, нарушению процессов адсорбции и фильтрации, угнетению процессов клеточного дыхания, возникает гипоксическое голодание, нарушается нервно–гуморальная регуляция клеток. Все эти процессы приводят к утяжелению патологических расстройств внутриклеточного гомеостаза и неизбежно стимулируют образование огромного количества токсических метаболитов, что замыкает «порочный круг». Важно отметить, что именно нарушение адекватной регуляции приводит к дисбалансу между скоростью накопления токсически измененных продуктов обмена и скоростью их биотрансформации и элиминации. Это приводит к повышению концентрации пирогенов, продуктов

обмена, медиаторов воспаления, продуктов липопероксидации и других эндогенных токсинов в различных биологических средах и тканях. При прогрессировании патологического процесса в определенный момент очаг перестает быть локализованным и возникает лавинообразное поступление токсинов в системный кровоток. Развивается генерализованный воспалительный ответ, в ходе которого все органы и системы в той или иной степени подвергаются патологическому воздействию эндогенных токсинов. Дальнейшее прогрессирование синдрома ЭИ зависит от преморбидного состояния органов системы детоксикации – печень, почки, легкие, ЖКТ, кожа и иммунная система. Известно, что при тяжелых заболеваниях, в частности, при ургентной абдоминальной патологии, органы детоксикационной системы организма не только не способны выполнять свои естественные антитоксические функции, но и сами становятся продуцентами патологических метаболитов – вторичных токсинов, что свидетельствует о выраженной декомпенсации и развитию синдрома полиорганной недостаточности. Причем выделить конкретный токсический продукт не представляется возможным, так как существует целое множество веществ, образующихся в здоровом организме в естественных условиях, но способных приобретать свойства эндотоксинов в условиях дисрегуляции. Таким образом, ход развития синдрома ЭИ приобретает сложный и, вне зависимости от причины интоксикации, универсальный характер, развиваясь аутокаталитически и утрачивая связь с первоначальным пусковым механизмом (Ильченко Ф.Н., Сербул М.М., Гордиенко А.И., 2010; Непомнящих В.А., 2010; Кнюченко Е.А. и соавт., 2012; Осадчая О.И., Шматова Е.А., Боярская А.М., 2009; Баженов С.М. и соавт., 2013; Kraft F. et. al., 2015).

Для более полного понимания всех происходящих при развитии синдрома ЭИ процессов в качестве вспомогательного компонента может выступать оценка исходного состояния организма и патологических изменений обмена веществ в каждом конкретном случае. Как правило, интенсивность процессов катаболизма и анаболизма достоверно отражает патологические сдвиги обменных процессов и позволяет судить о компенсации или декомпенсации

состояния пациента. Причем изменение концентрации различных метаболитов может выступать в качестве маркеров ЭИ при различной патологии. Наиболее часто выделяют биохимические и иммунологические маркеры ЭИ, однако, на сегодняшний момент, наблюдается отчетливая тенденция к созданию интегральных индексов, более точно отражающих степень выраженности синдрома ЭИ.

По данным отечественных и зарубежных исследований, можно выделить ряд лабораторных критериев и индексов, которые используются в практике и считаются наиболее информативными (Андрейчин С.М., Голомша Т.О., 2012): определение среднемолекулярных пептидов, парамецийный тест, лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), сперматозоидный тест, лимфоцитарный индекс, индекс сегментарности нейтрофилов, лейкоцитоз в аутологичной плазме, определение уровня адсорбционной способности мембран эритроцитов, определение токсинмодулированного кислотного и гипоосмотического гемолиза, а также определение токсин-модулированной люминесценции лейкоцитов.

Однако, стоит отметить, что для большинства этих показателей требуется достаточно большое количество времени, а также специфический материал, что не всегда применимо в условиях конкретного лечебно – профилактического учреждения. Иначе говоря, большинство этих показателей, несмотря на качественную достоверность, являются неудобными и трудоемкими для расчета (Чаленко В.В., Кутушев Ф.Х., 1990). Поэтому на сегодняшний момент в качестве маркеров синдрома ЭИ наиболее часто используется определение уровня лейкоцитоза с подсчетом лейкоцитарного индекса интоксикации, определение протеинограммы, ферментов печеночно – клеточного цитолиза, а также мочевины и креатинина, молочной и пировиноградной кислот, белков острой фазы и подсчет молекул низкой и средней массы.

Примечательно, что определение уровня содержания молекул низкой и средней массы в сочетании с показателями, отражающими интенсивность про-

цессов липопероксидации, в частности, малоновым диальдегидом, и их соотношение являются перспективными в отношении определения прогноза тяжести синдрома ЭИ (Бахолдина Е.И., Золотарева Т.А., Олешко А.Я., 2013; Громашевская Л.Л., 2009). Доказано, что содержание молекул низкой и средней массы достоверно превышает допустимые значения во всех биологических средах при развитии эндотоксикоза (Баженов С.М. и соавт., 2013). Также доказано, что любая патология, которая сопровождается синдромом ЭИ, неизбежно протекает со смещением баланса в системе «окислительный стресс–антиоксидантная система» в сторону интенсификации процессов липопероксидации, что приводит к накоплению продуктов перекисного окисления липидов и токсических метаболитов в плазме крови и других биологических средах. Учитывая параллельность вышеприведенных процессов, целесообразным представляется изучение их зависимости друг от друга и от конкретной патологии с целью более полного понимания течения синдрома ЭИ и усовершенствования способов оценки патологически измененного метаболизма при различной патологии (Шмойлов Д.К., Каримов И.З., Одинец Т.Н., 2012).

Учитывая нарастание при эндотоксикозе дисметаболических процессов, наиболее важным в определении и установке степени тяжести и выраженности эндогенной интоксикации признают определение клинико-биохимических и гематологических показателей. В таком состоянии, как уже было сказано выше, в различных организменных структурах активно накапливаются промежуточные и конечные формы метаболитов извращенного обмена веществ, токсины, поступающие извне; при превышении допустимого порога концентрации, они способны вызывать нарушение функций и структур органов и систем (Хабиров Т.Ш., 2012). И именно оценка стадии нарушения физиологического обмена является основополагающей, в определении степени выраженности эндогенной интоксикации. К нынешнему моменту существует множество методик определения степени эндотоксикоза: гематологические, биохимиче-

ские, биологические, биофизические, микробиологические, иммунологические. Однако предпочтение отдают в основном гематологическим и биохимическим методам (Дубовая А.В., 2011; Борисенко А.В., Григ Н.И., 2010).

К гематологическим показателям эндогенной интоксикации относят (Аксенова В.М. и соавт., 2012):

- лейкоцитарный индекс интоксикации, представляющий количественное отношение клеток-маркеров воспаления и гноеобразования (нейтрофильный пул) к клеткам лимфо-, моноцитарного и эозинофильного ростков;
- индекс резистентности организма, рассчитывающийся как соотношение количества лейкоцитов к произведению лейкоцитарного индекса интоксикации и возраста пациента;
- реактивный ответ нейтрофилов, являющийся модификацией лейкоцитарного индекса интоксикации, рассчитывающийся по соотношению произведения суммы миелоцитов с юными нейтрофилами и суммы палочкоядерных с сегментоядерными нейтрофилами к произведению суммы количества лимфоцитов, моноцитов, базофилов на процент эозинофилов;
- лейкоцитарный индекс, отражает взаимоотношение гуморального и клеточного звена иммунитета, и рассчитывается по отношению количества лимфоцитов к нейтрофилам;
- гематологический индекс интоксикации также является модификацией лейкоцитарного, рассчитывается как произведение лейкоцитарного индекса интоксикации на произведение поправочных коэффициентов на лейкоцитоз и СОЭ;
- индекс соотношения нейтрофилов и лимфоцитов показывает взаимоотношение специфических и неспецифических механизмов защиты и равен отношению количества нейтрофилов к лимфоцитам;

- индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов показывает взаимоотношение микро-макрофагальной систем и равен отношению количества нейтрофилов к моноцитам;
- индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов показывает взаимоотношение аффлекторного и эффекторного звеньев иммунологического процесса и равен отношению количества нейтрофилов к лимфоцитам.

К биохимическим показателям эндотоксикоза относят (Микунис Р.И., Векслер М.И., 2010; Аксенова В.М. и соавт., 2012): компоненты и медиаторы воспаления; метаболиты, характеризующие виды обмена и функции жизненно важных органов; компоненты перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты; традиционные показатели эндогенной интоксикации – креатинин, мочевины, индикан, мочевая кислота; вещества низкой и средней молекулярной массы.

Одним из основополагающих механизмов развития полиорганной недостаточности при эндотоксикозе следует считать комбинированную гипоксию и ее последствия как отражение нарушения взаимосвязи важнейших систем гомеостаза: дыхательной, циркуляторной, метаболической (Иванова И.Л., Лучанинова В.Н., Гнеденкова Л.Г., 2012). Исходя из этого, парциальное давление кислорода стоит считать маркером эндогенной интоксикации, как критерий способности кровотока к обеспечению тканям кислорода в соответствии с их потребностью. Причем ацидотическое состояние умеренной степени активности проявляет протекторное действие, блокируя фосфолипазную активность, образование цАМФ, способствуя окислению сукцината в митохондриях мышц, печени, почек, мозга и др. В то время, как выраженный ацидоз приводит к торможению процессов клеточного метаболизма, прогрессированию дефицита энергии, активации липопероксидации, снижению активности катаболических и анаболических ферментов (Фомичев Е.В., Отровский О.В., Кирпичников М.В., 2010).

Одними из самых распространенных методов определения энергодефицита и кислородной недостаточности в клинической практике является определение лактата, а также пирувата и аденозинтрифосфата клеток. Повышение в динамике концентрации глюкозы, молочной и пировиноградной кислот входит в патологическую триаду, отражающую клеточную энергонедостаточность. Увеличение концентрации лактата без повышения пирувата указывают на повреждение ферментативных клеточных процессов (Безручко Н.В., 2009).

Исходом гипоксии становится каскад патологических звеньев, приводящих к нарушению белкового, углеводного и липидного обменов. При чем больше всего страдает именно белковый обмен, поэтому показатель концентрации альбумина плазмы и альбуминовой фракции можно считать показательным маркером эндотоксикоза, так как их снижение будет свидетельствовать о высокой их затрате, как факторов плазматической детоксикации, что в свою очередь отражает тяжесть эндогенной интоксикации (Шано В.П., Кучер Е.А., 2011).

Белки средней массы (от 500 до 5000 дальтон) также считают универсальными маркерами эндотоксемии. По своей природе их относят к белковым токсинам с высоким содержанием дикарбоновых и низким — ароматических кислот. Среди них выделяют, так называемые, «гепатоцеребральные», «уремические», «ишемические», «ожоговые». Они обладают прямым мембранотоксическим действием. Кроме самих белков, молекулами средней массы являются продукты извращенного обмена белков, в том числе продукты гидролиза фибриногена, глобулинов, катаболизма гликопротеидов, олигосахара, нуклеотиды, а также гормоны и их фрагменты (Kambhampati S., Park W., Nabtezion A., 2014). В разряд молекул средней массы включают целый ряд биологически активных веществ: паратгормон, нейротоксины X, ингибиторы фагоцитоза, гемопоэза, хрупкости мембран эритроцитов; утилизации глюкозы и транспорта аминокислот; факторы разобщения дыхания и фосфорилирования. Этим и определяется токсичность среднемолекулярных пептидов в результате

извращения эритропоэза, нарушения митохондриального дыхания; ингибирования синтеза ДНК в гепатоцитах и лимфоцитах; снижения глюконеогенеза и гликолиза, ферментативной активности, элиминации креатинина, образования ложных нейромедиаторов (Aggarwal A., Manrai M., Kochhar R., 2014).

Среди естественных продуктов белкового обмена, являющихся в высокой концентрации эндотоксинами и маркерами эндотоксемии, выделяют мочевину и креатинин. При увеличении содержания мочевины свыше 16 ммоль/л и креатинина свыше 0,2 мкмоль/л, можно говорить о дисфункции нейрогуморального контроля центральной нервной системы (Blachov N.Y., 2016).

Нарушением дезаминирования аминокислот, пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов приводит к повышению концентрации аммиака и продуктов обмена, оказывая главным образом церебротоксическое действие, усиливающееся в присутствии жирных кислот. Одним из механизмов токсического действия аммиака может быть конвергенция ионов аммония и калия внутри клеток с подавлением окисления, накоплением среднемолекулярных пептидов и снижением уровня аденозинтрифосфата и нуклеотидов (Chang Y.C., 2014).

Кроме пептидов, опасными для нервной системы и приводящими к развитию энцефалопатий и нарушений сознания вплоть до комы, являются и аминокислоты, в частности метионин и его дериваты, такие как метан, метилмеркаптан и диметилсульфид (de-Mardaria E., Garg P.K., 2014, 2015).

Ароматические аминокислоты, такие как фенилаланин и тирозин, также проявляют выраженное токсическое действие. Вследствие нарушения обмена фенилаланина образуется фенол, который вследствие нарушения процессов окисления, ингибирования ферментной активности, угнетения электрической активности нейроцитов является сильным церебротоксином (Kliuiko D.A., Korik V.E., Zhidkov S.A., 2011; Fedorkiv M.B., Hudz I.M., Shevchuk I.M., 2013).

Безусловно, одним из самых явных мембранотоксинов является билирубин и его производные. Свободно проникая через мембраны в клетку, он оказывает липодеструктивный эффект в митохондриях, вызывая набухание кле-

ток. Кроме того, он способен угнетать процессы свертывания крови, ингибирует утилизацию глюкозы, снижает клеточную проницаемость для ионов. Эти и многие другие его токсические эффекты позволяют считать билирубин маркером эндогенной интоксикации (Fujimoto K., 2011; Fong Z.V., Fagenholz P.J., 2016).

Некоторые вазоактивные вещества, в частности адреналин и серотонин, также можно считать маркерами эндотоксикоза, так как при высокой их концентрации развиваются тяжелые микроциркуляторные нарушения, приводящие к формированию нарушения мембранной проницаемости с формированием, так называемых, «шоковых органов»: токсический инфаркт миокарда, шоковое легкое (Jin Z., Wang Z., Wang J., 2018).

Ряд индикаторных ферментов, определение которых часто используется в клинической практике, такие как аланин- и аспартатаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа, отражающих процессы нарушенной мембранной проницаемости; а также некоторые лизосомальные ферменты, такие как Д-катепсин, кислотная фосфатаза, ДНКаза и РНКаза, отражающие активность клеточных дестабилизаций, входят в комплекс, называемой токсической энзимопатии (Forsmark C.E., Vege S.S., Wilcox C.M., 2016).

Одним из самых важных в определении маркеров липопероксидации является арахидоновая кислота, токсическое действие которой проявляется образованием предшественников простагландинов, ответственных за адгезивность и агрегацию тромбоцитов и лейкоцитов, нарушений соотношения простагландинов, лейкотриенов. Серьезным повреждающим действием и токсическим эффектом обладают продукты «окислительного стресса», маркерами которых являются диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид, перекисный гемолиз, гидроперекиси, эпоксиды (Johnstone C., 2018).

Как уже было сказано ранее, ЭИ, неизменно сопровождающая все заболевания, при которых происходит повышенное расщепление белковых структур, деструкция тканей и поражение детоксикационных и выделительных си-

стем организма, как правило, является этапом развития болезни, предшествующим инфекционно – токсическому (септическому) шоку. Во многом скорость и выраженность данных явлений зависит от степени декомпенсации детоксикационных систем организма, которая неизбежно наблюдается на фоне ЭИ (Емельянов С.И. и соавт., 2010).

Первым и, вероятно, наиболее подверженным неблагоприятным явлениям при развитии ЭИ, является печень. Как главный орган детоксикационной системы организма, печень принимает на себя «токсический удар» в виде различных метаболитов, эндотоксинов и других патологических веществ, образующихся в организме как в патологическом очаге, так и в ходе синдрома системного воспалительного ответа.

Повреждающее действие эндотоксинов чаще всего реализуется за счет прямого механизма – непосредственное повреждение гепатоцитов токсинами, активизация мембранной деструкции, нарушение процессов трансмембранного транспорта водорода и других ионов, что, в свою очередь, приводит к дискоординации обменных процессов и гибели клетки (Younan G. J. et. al., 2011; Yuzefovych L.V. et.al., 2013).

Однако возможно и опосредованное действие – как правило, за счет активации процессов перекисного окисления липидов. В данном случае, системная эндотоксемия приводит к расстройству микроциркуляции в различных органах и тканях, в том числе и в печени, что приводит к гипоксически – ишемическим явлениям в печеночной ткани, активации процессов липопероксидации и, как следствие, образованию патологических продуктов уже в самом органе – активных форм кислорода, которые способны угнетать естественные антиоксидантные системы организма (Соловьева А.Г. и соавт., 2016), измененных фосфолипидов и других метаболитов. Постепенно данный процесс приводит к морфофункциональной дестабилизации мембран гепатоцитов и их разрушению (Багмут И.Ю., 2015).

Важно отметить, что эндотоксины способствуют не только разрушению клеток печени, но и замедлению репаративно – регенераторных процессов печеночной паренхимы, что, в свою очередь, приводит к удлинению периода декомпенсации, увеличению времени пребывания больных в стационаре и замедлению периода общей реабилитации (Полякова Л.В., Калашникова С.А., 2012).

Учитывая то, что печень «сталкивается» с токсинами намного чаще других органов, не удивительно, что природой в ней заложены физиологические механизмы защиты гепатоцитов от токсических влияний. Огромную роль в данном процессе играют специализированные макрофаги печени – клетки Купфера («звездчатые» макрофаги), располагающиеся на внутренней поверхности синусоидов печени. Они принимают активное участие в фагоцитозе, защищая клетки печени не только от многих токсических влияний, но и от ряда других патологических факторов, в том числе иммунологических (Krzyszczuk P. et. al., 2018). Стоит отметить, что под действием эндотоксинов «звездчатые» макрофаги начинают выделять большое количество простагландинов, лизоцима, интерферонов, протеаз, прокоагулянтов, лейкотриенов, тромбоксана, коллагеназы и фибронектина – важнейшего регулятора процессов межклеточного взаимодействия (Paradies G. et. al., 2014). Однако при длительно существующей эндотоксемии компенсаторные возможности клеток Купфера истощаются, что может приводить к гипофибронектинемии, вследствие которой развивается недостаточность барьерной функции печени, происходит «прорыв» токсинов и патологических метаболитов в системный кровоток, что утяжеляет течение ЭИ и ускоряет развитие токсико – септического шока и синдрома полиорганной недостаточности (Милюков В.Е. и соавт., 2013).

Необходимо отметить, что острое печеночное повреждение наиболее часто наблюдается при так называемом хирургическом эндотоксикозе, то есть эндотоксемии, возникающей на фоне ургентной хирургической патологии – острый аппендицит, перитонит и др. (Wlodzimirow K.A., 2012). Так, в исследе-

довании З.М. Чанчиева (2015) показано, что при острых хирургических заболеваниях, осложнившихся перитонитом, декомпенсированная печеночная недостаточность выявляется в более чем в половине случаев (57,3%), а в остальных случаях имеются признаки субкомпенсированной печеночной недостаточности.

Таким образом, под влиянием ЭИ происходит угнетение всех функций печени, что приводит к нарастанию системной интоксикации, нарушению всех видов обмена, дискоординации репаративных и компенсаторных реакций (Holzerova E., Prokisch H., 2015; Chen Y. et. al., 2016). Развивается метаболический дистресс – синдром, проявляющийся нарушением метаболизма жиров и углеводов (Linton K.J., 2015), снижением синтеза белков, в том числе и структурных, развитием инсулинорезистентной гипергликемии, что в совокупности приводит к тяжелому белково – энергетическому дефициту, прогрессированию септических явлений и тяжелой системной декомпенсации с поражением всех органов и систем организма (Портнова М.М., 2015).

Кроме того, возникающая на фоне ЭИ печеночная недостаточность приводит к повышению билирубина, снижению в системном кровотоке уровня прокоагулянтов, нарушению функции тромбоцитов, деструкции и дефектам синтеза тромбopoэтина, что сопровождается развитием геморрагического синдрома и различных коагулопатий (Корес А.К., Luyendyk J.P., 2014), часто осложняющихся различными жизнеугрожающими кровотечениями, чаще всего в системе желудочно – кишечного тракта (Lisman T., Porte R.J., 2017).

В подавляющем большинстве случаев печеночная недостаточность протекает в совокупности с почечным повреждением и развитием гепаторенального синдрома (Забелин А.С., Милягин В.А., 2018). Неспособность печени нейтрализовать огромное количество токсических метаболитов ускоряет структурно – метаболические нарушения в почечной паренхиме и, тем самым, форсирует наступление почечной недостаточности (Streetz K.L. et.al., 2013).

Кроме того, почки, как компонент детоксикационно – выделительной системы организма, неизбежно сами являются органом – мишенью для различных экзо- и эндотоксинов (Юрьева Э.А. и соавт., 2015). В рамках ЭИ такими токсинами могут выступать как продукты нормального обмена веществ (креатинин, мочеви́на, билирубин, пируват, лактат), так и патологические метаболиты (аммиак, кетоны, различные ферменты, фенол, миоглобин, антигены и циркулирующие иммунные комплексы). Причем повреждение нефроцитов, как и при печеночном повреждении, возможно как благодаря прямому нефротоксическому влиянию различных метаболитов ЭИ на паренхиму почек, так и опосредованно за счет нарушения перфузии почечной ткани вследствие микроциркуляторных расстройств, что, к тому же, способствует замедлению регенеративных процессов.

Следует помнить, что при ЭИ наблюдается генерализованная сосудистая реакция в виде увеличения проницаемости сосудистой стенки, что приводит к стимуляции экссудативных процессов с возможным накоплением жидкости в брюшной полости и забрюшинном пространстве, что, в свою очередь, приводит к росту внутрибрюшного давления. Повышенное внутрибрюшное давление способствует снижению почечного кровотока за счет компрессии почечных сосудов и ренальной гипоперфузии, следствием которой является снижение скорости клубочковой фильтрации и ускорение наступления почечной недостаточности (Халидов О.Х., Гудков Д.А., Фомин В.С., 2018).

Независимо от пути повреждения, во всех случаях ЭИ наблюдается нарушение проницаемости эндотелия сосудов, в том числе и почечных, что приводит к развитию интерстициального отека, снижению почечного кровотока и клубочковой фильтрации. В последствии на фоне ЭИ происходит усугубление гипоксически – ишемических влияний на почечную ткань, активизируются процессы перекисного окисления липидов, возникает дестабилизация и последующая деструкция мембран нефроцитов, тубулярный некроз, развивается олиго- и анурия (Чанчиев З.М. и соавт., 2016).

Кроме того, эндотоксины повреждают белковые молекулы, вследствие чего они меняют свою конформацию, появляются новые дополнительные лиганды, способные связывать металлы и микроэлементы, что закрепляет патологическую белковую конформацию. Это приводит к образованию белков с аномальной структурой, что наделяет их антигенными свойствами и может индуцировать аутоагрессию в отношении почечной паренхимы (Парахонский А.П., 2015). Морфологически наиболее часто обнаруживаются изменения неспецифического характера, преимущественно обусловленные смешанной дистрофией, полнокровием паренхимы, инфильтрацией стромы и десквамацией почечного эпителия на фоне некротического нефроза почечных канальцев (Алексеев С.А. и соавт., 2017).

Итогом данных процессов является формирование острой почечной недостаточности (острого повреждения почек), что приводит к усугублению ЭИ, так как почки сами становятся источником эндогенных токсинов и патологических метаболитов (в первую очередь, мочевины и креатинина), которые, вследствие неспособности выведения из организма, в большом количестве накапливаются в системном кровотоке. Важно отметить, что острая почечная недостаточность довольно часто сопровождается urgentную хирургическую патологию и значительно ухудшает прогноз при данных заболеваниях: по данным различных исследований летальность при хирургическом эндотоксикозе, осложнившимся острым почечным повреждением, достигает 70 – 80% (Иванов Д.Д., 2012).

Немаловажным пунктом в развитии ЭИ является поражение кишечника. Под воздействием эндотоксинов в кишечнике по факту происходят те же патологические процессы, как и в вышеописанных органах: наблюдается дистрофия и некроз энтероцитов, вплоть до образования язвенных дефектов стенки кишки, дестабилизация клеточных мембран на фоне активной липопероксидации, что приводит к формированию энтеральной недостаточности, которая выражается в нарушении всех функций кишечника: секреторной, моторной,

всасывательной, и в том числе функции выведения токсических продуктов обмена и эндотоксинов (Власов П.А. и соавт., 2015).

Подобные нарушения приводят к тому, что кишечник становится органом, способствующим прогрессированию ЭИ (Левченко С.А., 2015). Так, на фоне ЭИ нарушается кишечный барьер, в результате чего происходит бактериальная транслокация из просвета кишечника в брюшную полость и в системный кровоток, что сопровождается увеличением тяжести ЭИ и развитием септических состояний (Азизов Б.Д. и соавт., 2013). Помимо этого, одним из факторов, играющих важную роль в развитии ЭИ, является массивный «выброс» липополисахаридов грамотрицательных бактерий, колонизирующих кишечник, в системный кровоток (Esposito S. et.al., 2018), в результате которого происходит повреждение различных паренхиматозных органов и ускорение развития полиорганной недостаточности (Кнышова Л.П., Яковлев А.Т., 2016).

Важно отметить, что ЭИ способствует нарушению микроциркуляции и трофики кишечной стенки, что приводит к ее воспалению, угнетению местного иммунитета и нарушению моторики с развитием пареза кишечника (Федосеев А.В. и соавт., 2012). Это приводит к повышению внутрикишечного давления, накоплению медиаторов воспаления и токсических продуктов обмена, которые, благодаря повышенной проницаемости кишечного барьера, в большом количестве попадают в системный кровоток, что также способствует прогрессированию эндотоксикоза, неизбежному утяжелению состояния больного и выраженному ухудшению прогноза за счет ускорения наступления полиорганной недостаточности (Власов А.П. и соавт., 2016).

Похожий механизм наблюдается при исследовании причин повреждения легких при ЭИ. Как правило, на фоне ЭИ в легких наблюдается полнокровие и отечность межальвеолярных перегородок, очаговые паренхиматозные кровоизлияния по типу геморрагического отека, диапедез эритроцитов, интерстициальная лейкоцитарная инфильтрация (Начкина Э.И., 2011).

Кроме того, в исследовании Т.И. Власовой и соавт. (2014) показано, что, так же, как и кишечник, при тяжелой ЭИ легкие не только перестают выполнять свою детоксикационную функцию, но и сами становятся непосредственным источником патологических продуктов обмена и различных эндотоксинов (в частности, лизофосфолипидов), что способствует дальнейшему прогрессированию синдрома ЭИ.

Стоит отметить, что наиболее выраженные нарушения детоксикационной функции легких наблюдаются при остром панкреатите. Так, в исследовании Морозова С.В. и соавт. (2015) установлено, что при остром панкреатите содержание в гомогенате легких малонового диальдегида достоверно превышает допустимые значения, что связано со значительным возрастанием токсинов в притекающей к легким крови и может быть обусловлено их паренхиматозным поражением, то есть легкие сами становятся источником эндогенных токсинов.

В условиях интенсификации процессов перекисного окисления липидов нарастает детоксицирующая и метаболическая нагрузка на легкие, что вызывает их дополнительное повреждение и усугубляет уже существующие проявления органной недостаточности. Это объясняется усиленной диффузией кислорода вследствие нарастания напряжения кислорода и уменьшения парциального давления углекислого газа в крови легочных капилляров в цитоплазму фагоцитирующих клеток, которые являются основными продуцентами активных форм кислорода, что, в конечном итоге, приводит к нарушению баланса в системе «окислительный стресс – антиоксидантная система организма», вызывает изменения метаболической активности легких, приводит к дезинтеграции клеточных мембран и срыву адаптационных механизмов.

Таким образом, необходимо помнить, что поражение органов детоксикационной системы организма на фоне ЭИ обусловлено как непосредственным воздействием токсинов на клеточные системы, так и неспецифическими процессами, обусловленными нарушением системной микроциркуляции, гипоксически – ишемическими явлениями, активизацией липопероксидации и

мембранодеструкцией (Theoharides T. C. et. al., 2012). Кроме того, ЭИ неизбежно приводит не только к угнетению антитоксической функции различных органов и систем, но и способствует прогрессированию синдрома ЭИ за счет изменения метаболизма органов детоксикационной системы в сторону патологического.

Одной из отличительных особенностей патогенеза ЭИ при гнойных процессах, которую стоит отметить, является наличие бактериального агента, априори являющегося продуцентом токсических субстанций и стимулятором прогрессирования синдрома ЭИ (Кириянов Н.А. и соавт., 2014).

В развитии ургентной абдоминальной хирургической патологии, такой как острый перитонит и острый деструктивный холецистит (Boesjes M., Brufau G., 2014), по мнению многих отечественных и зарубежных исследователей, большую роль играет бактериальная контаминация брюшной полости и сосудистого русла вследствие транслокации кишечной микрофлоры, в особенности грамтрицательной (Hawn M.T. et. al., 2011; Суковатых Б.С., Блинков Ю.Ю., Фролова О.Г., 2012; Аллниси А. и соавт., 2015).

Причем при перитоните наблюдается выраженное нарушение моторики кишечника и длительная его атония (Войтив Я.Ю., Улянивский В.С., Молокус И.В., 2015), что способствует транслокации микрофлоры из просвета кишечника через патологически измененный кишечный барьер, вследствие нарушения его кровоснабжения на уровне микроциркуляторного русла, а также возникновения внутрикишечной гипертензии (Шугаев А.И. и соавт., 2014; Чернядьев С.А., Булаева Э.И., Кубасов К.А., 2016).

При деструктивном холецистите транслокация кишечной микрофлоры происходит в портальное русло с последующим поступлением в системный кровоток, что приводит к развитию синдрома системного воспалительного ответа и индуцированию развития ЭИ. Кроме того, при деструктивном холецистите довольно рано развивается желчный перитонит, при котором развитие синдрома ЭИ ускоряется за счет интенсификации перекисного окисления липидов (Гаюров У.Х. и соавт., 2014; Муминов С., Курбонов К.М., 2015).

Одним из главных факторов, обуславливающих патогенез возникновения ЭИ при гнойных процессах, является липополисахарид, являющийся составной частью клеточных стенок бактерий, главным образом, грамотрицательных. Именно он выступает в роли основного эндотоксина, который способен, через каскад иммуновоспалительных реакций, главными участниками которого являются моноциты, макрофаги и нейтрофилы, значительно увеличивать секрецию провоспалительных цитокинов, эйкозаноидов, свободных радикалов, продуктов активации системы комплемента и биогенных аминов. Попадая в системный кровоток, данные вещества обуславливают проявление типичных признаков ЭИ: лихорадки, нарушения гемостаза и системной гемодинамики, что играет важную роль в развитии синдрома системного воспалительного ответа и приводит, в конечном счете, к развитию полиорганной недостаточности (Гаджиев Н. Дж., 2012).

Большая роль в развитии ЭИ при гнойной ургентной хирургической патологии отводится так называемым молекулам средней массы (молекулярная масса 500 – 5000 Д) (Матвеев С.Б. и соавт., 2013). Они способны ингибировать процессы биосинтеза белков, лейко- и эритропоэза, глюконеогенез, существенно нарушать процессы тканевого дыхания и энергообеспечения клеток, вызывать дезорганизацию клеточных мембран, угнетать процессы фагоцитоза и нарушать системную гемодинамику на микроциркуляторном уровне (Кулигин А.В. и соавт., 2012). Кроме того, молекулы средней массы являются индукторами механизмов аутодеструкции, что также усугубляет степени ЭИ (Терещенко О.А. и соавт., 2012).

Важно отметить, что при развитии перитонита на фоне различной кишечной патологии в патологический процесс вовлекается не только брюшина и кишечник, но и смежные органы и, в первую очередь, печень, что приводит к более быстрому прогрессированию ЭИ (Власов А.П. и соавт., 2014). Так, в исследовании А.П. Власова и соавт. (2013) установлено, что выраженность ЭИ сопряжена с выраженностью мембранодестабилизирующих явлений в ткани

кишечника и печени. Причем, наиболее высокие значения коэффициента корреляции были зафиксированы при анализе степени деструкции мембран энтероцитов и содержания маркеров ЭИ в лимфе, а также мембранодеструктивных явлений в печени и содержания маркеров ЭИ в плазме крови.

В отличие от гнойных процессов, при асептической патологии, такой как острый панкреатит, в его начальном периоде, или кишечная непроходимость, главными факторами, стимулирующими процесс ЭИ, являются собственные патологические продукты метаболизма клеток, находящихся в угнетенных заболеванием условиях. Так, при асептическом панкреатите наблюдается массивное поступление в системный кровоток активированных панкреатических ферментов, продуктов деструкции панкреатоцитов и других токсических метаболитов, что приводит к генерализованной реакции, в первую очередь, со стороны эндотелия сосудов, что индуцирует процессы расстройств микроциркуляции как в ткани поджелудочной железы, так и в других паренхиматозных органах (Федоркив М.Б., Яворский М.И., 2013).

Важная роль в данном процессе отводится активизации процессов перекисного окисления липидов под воздействием панкреатических эндотоксинов, что в свою очередь усугубляет процессы мембранодеструкции и утяжеляет степень ЭИ (Власов А.П. и соавт., 2017).

Исходом данных процессов является нарушение кислотно – щелочного равновесия и газового состава крови. Нарастает дефицит оснований, возрастает парциальное давление углекислого газа и снижается парциальное давление кислорода, как в артериальной, так и в венозной крови (Бунятян Н.Д. и соавт., 2011). Постепенно развивается ацидоз, имеющий смешанный (с метаболическим и дыхательным компонентом) генез. Кроме того, существенные изменения наблюдаются в тканях различных органов, в частности в легких, печени, сердца и кишечника с развитием интерстициального отека и интенсификацией процессов липопероксидации, вносящих непосредственный вклад в дисфункцию данных органов (Таха Х.Д. и соавт., 2016).

Острая кишечная непроходимость относится к одному из наиболее сложных разделов в неотложной хирургии и является весьма актуальной проблемой ургентной интраабдоминальной патологии (Мареев Д.В., 2011; Зурнаджьянц В.А., Жидовинов А.А., Пермяков П.Е., 2013). Известно, что при данном заболевании сохраняется стабильно высокая летальность, достигающая 22 – 25%, которая в большинстве случаев обусловлена развитием ЭИ при данной патологии, в основном за счет формирования энтеральной недостаточности (Ибодов Х. и соавт., 2015). Причем, по некоторым данным, летальность в ургентной хирургии в 90 – 95% случаев связана с развитием синдрома ЭИ (Матюхин В.В., 2013).

На фоне кишечной непроходимости происходит нарастание внутрикишечного давления, наблюдается отечность стенок кишечника и нарушается кровоснабжение тканей кишки, что определяет возникновение локальной гипоксии, активизацию процессов липопероксидации и индуцирует деструкцию и некроз энтероцитов (Медведева М.А., 2012; Волков Д.В. и соавт., 2013). Значительная роль в данном процессе отводится нарушению местного иммунитета и образованию большого количества провоспалительных медиаторов, в частности интерлейкинов – 2, 4, а также молекул средней массы (Пермяков П.А., Жидовинов А.А., 2016)

В результате происходит нарушение одной из основных функций - барьерной функции слизистой оболочки кишечника (Власов А.П. и соавт., 2016). В системный кровоток лавинообразно начинают поступать продукты разрушения мембран энтероцитов, патологические токсины кишечного химуса, ферменты и продукты жизнедеятельности кишечной микрофлоры (Гольбрайх В.А. и соавт., 2013). Это неизбежно приводит к формированию синдрома ЭИ и значительно ухудшает прогноз для данного больного – по данным различных исследований, синдром ЭИ при острой кишечной непроходимости становится причиной смерти пациентов в 42 – 58% случаев (Курилов В.П., 2011). Причем, необходимо отметить, что подобные изменения сохраняются и после устранения причины острой кишечной непроходимости.

Как уже было отмечено ранее, синдром ЭИ складывается из совокупности процессов измененного в патологическую сторону метаболизма тканей, при котором наблюдаются качественные и количественные изменения различных продуктов обмена, распределенных в биологических средах организма (Асатуров Б.И., 2011).

Эндотоксикоз неизбежно сопровождает целый ряд заболеваний, протекающих как с наличием инфекционного агента, таких как грипп и другие ОРВИ, пневмония (Цветикова Л.Н. и соавт., 2013; Шевченко С.С., Грекова А.И., 2015), рожа, вирусные гепатиты и другие инфекционные заболевания (Василец Н.М., 2011), так и заболевания, пусковым фактором которых являются патологические изменения, происходящие непосредственно в органе, таких как острый асептический панкреатит, острая кишечная непроходимость (Умеров Э.Э., 2013; Маржохова А.Р., 2015), различные обширные травмы и ожоги (Олейник В.В., 2011; Матвеев С.Б. и соавт., 2012, 2013; Клычникова Е.В. и соавт., 2015).

Причем стоит отметить, что чем тяжелее патология, в частности это относится к тяжелым urgentным хирургическим состояниям, тем быстрее развивается весь симптомокомплекс ЭИ и замыкается «порочный круг», что приводит к раннему наступлению полиорганной недостаточности и значительно увеличивает риск летальности пациента (Келина Н.Ю., Безручко Н.В., Рубцов Г.К., 2012).

Таким образом, поиск достоверных критериев, позволяющих судить о степени тяжести ЭИ в том или ином случае, а также определение способов своевременной и информативной клиничко–биохимической оценки проявлений ЭИ является одной из наиболее актуальных проблем медицины и, в частности, urgentной хирургии (Соколов А.А., Костюченко А.Л., Казаков С.П., 2017).

Наиболее изученным маркером ЭИ на сегодняшний момент являются вещества, или молекулы, средней массы – вещества, имеющие молекулярную

массу менее 10 кДа (как правило, 500 – 2000 дальтон). Они достоверно отражают имеющийся уровень катаболизма белков, который коррелирует с основными клиническими и прогностическими критериями патологии метаболизма при ЭИ (Туйчибоева М.Н., 2011). Как правило, для оценки степени выраженности синдрома ЭИ используют показатели низко- и среднемолекулярных белков и их непосредственной белковой составляющей – олигопептидов (Маржохова М.Ю., Башиева М.А., Желихажева Ж.М., 2011). Оценка их концентрации традиционно проводится в различных средах организма (плазма крови, моча, эритроциты) и измеряется с помощью спектрофотометра.

На сегодняшний момент известно, что развитие острого патологического процесса в рамках синдрома ЭИ происходит последовательно в 5 фаз. В первой – латентной или компенсаторной фазе – наблюдается увеличение молекул с низкой массой и средних молекул на эритроцитах. Во второй фазе – накопительной – происходит увеличение концентрации данных веществ непосредственно на эритроцитах а также наблюдается появление незначительного количества их в плазме крови. В фазе временной декомпенсации – третьей фазе – наблюдается значительный подъем концентрации молекул низкой и средней массы и олигопептидов в плазме крови, отмечается увеличение мочевины, креатинина, появляются признаки цитолитического синдрома (нарастает концентрация АЛТ, АСТ и других печеночных ферментов), что свидетельствует о формировании печеночно – почечной недостаточности в рамках развития полиорганной недостаточности. В четвертой фазе – фазе мембранной дезорганизации – концентрация молекул низкой и средней массы и олигопептидов в плазме крови увеличивается в 3 – 4 раза, а на эритроцитах значительно снижается, что объясняется дестабилизацией эритроцитарных мембран. Наконец, в пятой – терминальной – фазе отмечается снижение концентрации представленных веществ во всех биологических средах, что является результатом течения процессов катаболизма. Важно отметить, что скорость перехода одной фазы в другую зависит от первоначального статуса организма и исходного

состояния органов естественной дезинтоксикационной системы, а также от тяжести течения патологического процесса и скорости образования эндотоксинов (Белькова Т.Ю., 2012).

Так, при различных патологических состояниях, сопровождающихся явлениями эндотоксикоза, отмечается достоверное увеличение концентрации молекул средней массы и олигопептидов во всех биологических средах, а в условиях адекватной детоксикационной терапии наблюдается достоверное снижение данных показателей (Корытная А.Ю., 2013). Причем прогностически значимым является скорость нормализации концентрации молекул средней массы в плазме крови, эритроцитах и моче: выявляется прямопропорциональная зависимость между снижением концентрации данных веществ и нивелированием признаков синдрома ЭИ. В свою очередь, высокое содержание молекул средней массы и олигопептидов в моче свидетельствует о выраженном снижении детоксикационной функции почек (Винокуров М.М. и соавт., 2011).

Известно, что в развитии синдрома ЭИ большую роль играет именно повышение концентрации молекул средней массы выше определенного предельного уровня и нарушение распределения их между плазмой крови и форменными элементами, в частности, эритроцитами, а также нарушение их элиминации мочевыделительной системой (Билькевич Н.А., 2013). В ответ на накопление продуктов токсического метаболизма в организме происходит активация иммунологической системы: нейтрофилов, макрофагов и других клеток, которые начинают в большом количестве продуцировать активированные формы кислорода, что, в свою очередь, индуцирует запуск свободнорадикальных процессов и является выраженной предпосылкой для развития окислительного стресса (Попова О.В., Рыбакова А.И., 2016).

Несмотря на то, что активные формы кислорода являются естественными компонентами клеточного метаболизма, в нормальных условиях их агрессивная активность уравнивается антиоксидантной системой организма. Однако в условиях патологии баланс в системе «окислительный стресс

– антиоксидантная активность» смещается в сторону интенсификации процессов липопероксидации, что также вносит неотъемлемый вклад в развитие синдрома ЭИ и позволяет в комплексе биохимических проявлений выраженности ЭИ, наряду с оценкой уровня молекул средней массы, использовать показатели оксидантной и антиоксидантной систем.

В современном научном обществе ведутся работы по оптимизации оценки вышеприведенных показателей, направленные на создание различных совокупных показателей и точных формул, позволяющих с большей объективностью осуществлять оценку тяжести синдрома ЭИ в том или ином случае. Так, например, с целью более полной характеристики выраженности ЭИ был введен такой показатель, как интегральный индекс интоксикации, который представляет собой сумму произведения молекул низкой, среднемолекулярной массы и олигопептидов плазмы крови и произведения молекул низкой, среднемолекулярной массы и олигопептидов эритроцитов (Маржохова М.Ю. и соавт., 2016).

Причем, данный показатель может быть использован в качестве прогностического критерия ЭИ как при неинфекционных хирургических заболеваниях, так и при заболеваниях, в которых важная роль отводится бактериальному или вирусному агенту (Сергеева И.В. и соавт., 2015). Так, в исследовании М.Ю. Маржоховой и соавт. (2016) установлено, что повышение интегрального индекса интоксикации у больных рожей и герпетической инфекцией в периоде ранней реконвалесценции является фактором риска, то есть неблагоприятным прогностическим фактором, в отношении развития рецидивов данных заболеваний.

Комплексным прогностическим показателем при синдроме ЭИ является и такой показатель, как катаболический пул (КП) – величина катаболического пула плазмы крови, эритроцитов и мочи — сумма экстинций в интервале длин волн от 238 до 258 нм, умноженная на шаг длины волны 4 нм. Так, в исследовании М.М. Винокурова и соавт. (2012) установлено, что при синдроме ЭИ,

развившемся на фоне острого панкреатита, у большей части больных КП превышал нормальные значения более чем в 2 раза. При этом если КП плазмы крови оставался относительно стабильным в течение всего периода наблюдения, то КП эритроцитов имел более значительный диапазон отклонений в сторону повышения средних значений.

Кроме того, у некоторых больных увеличение КП в различных биологических средах сопровождалось нарастанием абсолютных значений молекул с низкой и средней массы и олигопептидов в данных средах. Вместе с тем, в ряде наблюдений значительное повышение КП (в 3 - 4 раза) не сопровождалось повышением значений молекул низкой и средней массы и олигопептидов и, даже наоборот, сопровождалось их снижением. Подобное соотношение изменений значений свидетельствовало о нарастании ЭИ и являлось ее ранним показателем. Отмечено также, что в последующие 3—5 суток происходило повышение значений молекул низкой и средней массы и олигопептидов в плазме и эритроцитах крови (Винокуов М.М. и соавт., 2012).

Активно изучается роль глутатиона в качестве прогностически значимого показателя ЭИ, особенно при неотложной хирургической патологии. Доказано, что дефицит восстановленного глутатиона значительно снижает устойчивость организма к кислородному голоданию, наблюдающемуся в условиях нарушения микроциркуляторных процессов, что неизбежно возникает при развитии ЭИ, и способствует изменению клеточного метаболизма в патологическую сторону. Также известно, что в условиях окислительного стресса происходит угнетение активности фермента глутатион – б – фосфатдегидрогеназы, принимающего непосредственное участие в биорегенерации восстановленного глутатиона. Таким образом, недостаток восстановленного глутатиона в крови и органах детоксикационной системы организма свидетельствует о прогрессировании синдрома ЭИ, что позволяет использовать его в качестве критерия тяжести и дальнейшего прогноза при острой хирургической патологии.

В ряде исследований отмечается значимость альбумина в оценке прогноза состояния при ЭИ, а именно определение его эффективной концентрации (ЭКА), отражающей реальную функциональную активность этого белка. Альбумин играет важную роль в поддержании гомеостаза, онкотического давления плазмы крови, принимает непосредственное участие в связывании молекул низкой и средней массы, окислительно – восстановительных процессах, а также оказывает влияние на целостность и проницаемость эндотелия сосудов.

На основании этих данных в исследовании С.Б. Матвеева и соавт. (2013) был предложен коэффициент эндогенной интоксикации (КЭИ), рассчитываемый по формуле $KЭИ_2 = (K_{ПОЛ/АОС}/ЭКА) \cdot 100$, который сравнивали с $KЭИ_1 = (СМП/ЭКА) \cdot 1000$, где СМП – среднемолекулярные пептиды, разработанным В.Б. Гавриловым, позволяющий с большей точностью определить тяжесть синдрома ЭИ и, как следствие, установить более определенный прогноз при той или иной патологии, в частности, при остром тяжелом панкреатите. Так, было установлено, что после оперативного вмешательства по поводу острого тяжелого панкреатита уже на 1 – е сутки $KЭИ_2$ был повышен в 1,8 раза ($p < 0,05$) по сравнению с $KЭИ_1$, что отражает его большую чувствительность. На 3-и сутки после операции $KЭИ_2$ в 8,4 раза ($p < 0,05$) превышает $KЭИ_1$, что является неблагоприятным прогностическим признаком.

Множество показателей ЭИ основано на интегральном определении молекул низкой и средней массы (СМП), олигопептидов, общей и эффективной концентрации альбумина (ОКА и ЭКА) и лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) (Островский В.К. и соавт., 2011), а также продуктов перекисного окисления липидов, в частности, малонового диальдегида (МДА) (Туйчибоева М.Н. и соавт., 2013). Так, в работе Матвеева С.Б. и соавт. (2012) предложено несколько формул для объединенного расчета коэффициента эндогенной интоксикации (КЭИ): $KЭИ = ОКА_Н/ОКА_П \times ЭКА_Н/ЭКА_П \times СМП_П/СМП_Н \times ЛИИ_П/ЛИИ_Н \times МДА_П/МДА_Н$. Кроме того, предлагается упрощенные формулы: $KЭИ = СМП_{254П}/СМП_{254Н} \times СМП_{280П}/СМП_{280Н} \times МДА_П/МДА_Н$ и $KЭИ =$

ОКАН/ОКАП x ЭКА_Н/ ЭКА_П x ЛИИ_П/ЛИИ_Н x СМП254_П/СМП254_Н. Во всех формулах КЭИ, индекс «п» соответствует исследуемому образцу (патология), а индекс «н» — среднему значению в норме. Преимущество данной работы в том, что выбор КЭИ в том или ином случае зависит от возможностей лечебно – профилактического учреждения и от вида курируемой патологии, что, несомненно, позволяет осуществлять персонифицированный подход в каждом конкретном случае.

Учитывая тот факт, что синдром ЭИ крайне часто сопровождается различными патологическими процессами и значительно ухудшает прогноз, приоритетным направлением медицины является поиск путей ранней коррекции данного состояния и оптимизации лечения urgentных состояний (Хорошилов С.Е., Никулин А.В., 2012).

Исходя из патогенеза синдрома ЭИ, логичным является многокомпонентный подход в терапии эндотоксикоза, включающий в себя как воздействие непосредственно на патологический очаг (Чермных С.В. и соавт., 2018), так и опосредованное системное протекторное воздействие на органы естественной детоксикационной системы (Смагин А.А. и соавт., 2012) с целью нормализации процессов биотрансформации и элиминации эндогенных токсинов (Салахов Э.К. и соавт., 2015).

Как уже было сказано ранее, основными факторами, индуцирующими и поддерживающими синдром ЭИ, являются активация перекисного окисления липидов и изменение метаболизма с накоплением молекул низкой и средней массы (Шаповалова И.А., 2011). Поэтому терапевтическая коррекция данных процессов является наиболее актуальной в ходе лечения синдрома ЭИ (Дибиров М.Д. и соавт., 2011).

На сегодняшний момент известно достаточно большое количество способов, позволяющих нивелировать чрезмерную интенсификацию процессов перекисного окисления липидов (Mora S.I. et. al., 2018). Как правило, наиболее перспективными считаются лекарственные препараты с антиоксидантным и антигипоксикантным эффектом (Шулаева Н.М. и соавт., 2010), которые можно

объединить в несколько групп: «ловушки» радикалов (нитроны), катализаторы (супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза), комплексообразователи (флаваноиды, этилендиаминтетрауксусная кислота и ее соли и др.), доноры протона (токоферол, флаваноиды, глутатион, цистеин и др.) и полиены (ликопин, ретинол и др.) (Luchini A. et. al., 2018).

Несмотря на различия в механизмах действия, все препараты с антиоксидантным эффектом так или иначе угнетают чрезмерное образование свободных радикалов, активных форм кислорода, нормализуют баланс в системе «антиоксидантная защита организма – перекисное окисление липидов», стабилизируют клеточные мембраны и уменьшают проявления вторичного перекисного повреждения тканей (Власов А.П. и соавт., 2018), что приводит к снижению концентрации токсических метаболитов во всех биологических средах (Курбонов К.М. и соавт., 2015), оказывают энтеропротекторный и гепатопротекторный эффекты (Власова Т.И. и соавт., 2014).

Среди антигипоксантов также выделяют пять основных групп препаратов: ингибиторы окисления жирных кислот (пергекселин, этомоксир, мельдоний, карнитин и др.), естественные компоненты дыхательной цепи (цитохром С, убихинон, идебенон), сукцинатсодержащие (препараты на основе янтарной кислоты – реамберин, цитофлавин, ремаксол, мексидол, этоксидол и др.) (Власов А.П. и соавт. 2011) и сукцинатобразующие средства (полиоксифумарин, конфумин) (Iakovlieva I.I., 2013), макроэргические соединения (неотон) и искусственные редокс – системы (гипоксен) (Rolfe H.M., 2014).

Все препараты с антигипоксантным эффектом оптимизируют и приводят в норму энергетический обмен клеток, ликвидируют энергодефицитное состояние, возникающее на фоне сниженной гемоциркуляции и ишемии, и предотвращают тем самым активацию анаэробного пути метаболизма клеток, что приводит к устранению интенсификации процессов перекисного окисления липидов и сохранению структурно – функционального состояния регенерирующих клеток (Власов А.П. и соавт., 2010). Кроме того, стабилизация энергетического обмена клеток приводит к нормализации обменных процессов в

клетке, что снижает интенсивность образования эндогенных токсинов и способствует купированию синдрома ЭИ.

Важным направлением в лечении синдрома ЭИ является применение экстракорпоральных методов детоксикации: гемосорбция, гемофильтрация, внутривенное лазерное облучение крови (Luo L. et. al., 2013; Мустафаев Р.Д., Тихов Г.В., 2016), магнитоинфракрасная лазерная терапия (Мамедов А.С., Мамедов М.М., 2011; Assis L. et. al., 2013), фототерапия (Park I.S. et. al., 2015), полигаммовое лазерное излучение (Ярема И.В., Сорокин Г.С., Ярема В.И., 2015), гемодиализ, перитонеальный диализ и др. Экстракорпоральные методы коррекции синдрома ЭИ позволяют проводить «заместительную» терапию пациентам в состоянии тяжелой декомпенсации, при которых собственная детоксикационная система не способна элиминировать эндогенные токсины из организма (Мусаев А.И., Ибрагимов Д.С., 2016).

Стоит отметить, что каждый из этих методов имеет свои «плюсы» и «минусы», а каждое лечебно – профилактическое учреждение обладает определенным аппаратным ресурсом, зачастую ограничивающим возможности проведения адекватной детоксикации. Кроме того, каждая конкретная патология требует персонифицированного подхода к выбору тактики экстренной комплексной детоксикации. Как правило, в ургентной хирургической практике наиболее распространены плазмаферез и гемофильтрация (Костюченко М.В., 2011).

При плазмаферезе происходит выведение плазмы крови с избытком токсических веществ и метаболитов. При этом обеспечивается удаление крупномолекулярных токсинов, а также токсинов, связанных с белками, С-реактивного белка, свободного миоглобина и гемоглобина, цитокинов и других медиаторов воспаления, активированных компонентов системы комплемента и свертывающей системы крови, ферментов (амилаза, протеаза и др.), разрушенных циркулирующих в крови клеток и обломков клеток (Давлатов С.С., 2013). Показано, что широкий выбор плазмозамещающих составов для плазмафереза

делает возможным адекватную коррекцию обширного спектра нарушений гемостаза при ургентной хирургической патологии, в том числе у уже прооперированных больных (Попов А.С. и соавт., 2017). Иными словами, плазмаферез возможно использовать при механической желтухе и холангите (гипербилирубинемии, холестазае), развитии острой печеночной недостаточности с выраженным синдромом цитолиза, иммунопатии, при нарушениях гемостаза. Плазмаферез активно используется при синдроме системного воспалительного ответа, для уменьшения выраженности процессов липопероксидации, восстановления аэробного типа метаболизма с уменьшением выраженности гипоксии тканей (Давлатов С.С., 2013).

Гемофильтрация – конвекционный метод детоксикации с использованием полупроницаемой мембраны с коэффициентом фильтрации до 90–140 мл/мин, позволяющий выводить широкий спектр водорастворимых токсических веществ низкой и средней молекулярной массы. Поэтому применять ее целесообразно при гиперазотемии, для элиминации провоспалительных цитокинов, продуктов рабдомиолиза, амилазы, креатинфосфокиназы, ферментов печеночно – клеточного цитолиза, щелочной фосфатазы, иммуноглобулинов, иммунных комплексов, аминокислот и др. (Карапыш Д.В., Федосеев А.В., Бронштейн П.Г., 2012). Основные показания к применению данного метода – органная дисфункция с развитием отеочного синдрома, сепсис, септический шок, острая почечная недостаточность и др.

Помимо приведенных методов довольно часто используются гемодиализ, альбуминовый диализ (MARS) и различные лимфатические методы, однако их применение более ограничено в связи с функциональными возможностями стационара (Демидов Д.А. и соавт., 2010). Так как важным звеном патогенеза синдрома ЭИ, в частности, при ургентной хирургической патологии, является синдром энтеральной недостаточности, его купирование также является приоритетным направлением в терапии эндотоксикоза (Дубякова Е.Ю., 2015). Кишечная цитопротекция включает большой спектр внутри-

просветных и клеточнотканевых механизмов, взаимодействие которых обеспечивает целостность слизистой оболочки кишечника и ее устойчивость к факторам агрессии. Протективные механизмы являются первичными, действуют постоянно и находятся в тесной взаимосвязи с нормальной микрофлорой кишечника.

В отечественной и зарубежной литературе неоднократно отмечается благоприятное воздействие энтеропротекции на течение эндотоксикоза (Демидова Т.И. и соавт., 2010). Так, в исследовании А.П. Власова и соавт. (2015) установлено, что коррекция энтеральной недостаточности с помощью применения ремаксолола приводит к раннему купированию эндотоксикоза и значительно улучшает прогноз для пациентов с острой хирургической патологией.

Немаловажное значение отводится и энтеросорбции (Юлиш Е.И., Кривущев Б.И., 2011). Помимо непосредственного адсорбирования на своей поверхности токсических веществ, содержащихся в желудочно – кишечном тракте, энтеросорбенты нормализуют иммунологическую реактивность (Сорока И.А., 2013), способствуют оптимизации состава микрофлоры кишечника, что приводит к уменьшению активности условно – патогенной микрофлоры и снижает интенсивность образования эндогенных токсинов (Дибиров М.Д. и соавт., 2012; Шугаев А.И. и соавт., 2013). Так, в исследовании Урсовой Н.И. (2012) установлено, что диосмектит – энтеросорбент природного происхождения – способствует восстановлению нормального микробиоценоза кишечника и способствует нормализации его барьерной функции, что приводит к замедлению развития синдрома ЭИ.

Таким образом, поиск оптимальных путей коррекции синдрома ЭИ является актуальной проблемой медицины и, в частности, неотложной хирургии. Выбор адекватного метода терапии в каждом конкретном случае, с учетом особенностей патогенеза, преморбидного состояния пациента, наличия показаний и противопоказаний, то есть персонафицированный подход в коррекции синдрома ЭИ, является перспективным направлением в современной медицинской практике. Тщательное углубленное изучение способов предотвращения

развития и купирования эндотоксикоза позволит в будущем значительно улучшить течение заболевания и прогноз при многих патологических состояниях, особенно в ургентной медицине, летальность при которых, на сегодняшний день, остается на высоком уровне, а также уменьшить число осложнений и сократить время пребывания больного в стационаре.

Безусловно, решение указанных вопросов невозможно без углубленного изучения процессов, приводящих к наводнению организма токсическими веществами. Такого рода знания позволят акцентировано вести поиск адекватных путей коррекции, а целесообразнее – профилактики прогрессирования эндогенной интоксикации, что имеет чрезвычайно важное значение для современной хирургии, которая достигла высочайших положительных результатов в плановой хирургии, тогда как в ургентной, в которой основной причиной смерти больных выступает эндогенная интоксикация, этот раздел остается весьма проблематичным.

Глава 2.

Материал и методы исследования

Согласно цели работы и поставленным основным задачам нами проведено клиничко-лабораторное и экспериментальное исследование в соответствующих лабораториях и клиниках ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева» и ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова».

Клиническая часть.

Первый раздел включал исследования по оценке в динамике выраженности эндогенной интоксикации, функционального состояния органов детоксикационной системы (печени, почек и кишечника), активности перекисного окисления мембранных липидов и фосфолипаз у больных острой ургентной патологией с преимущественным асептическим воспалением (острый тяжелый панкреатит, острая кишечная непроходимость, острый катаральный холецистит) и выраженными гнойно-некротическими явлениями (острый перитонит, острый деструктивный холецистит).

С этой целью выделены следующие группы больных.

Первые три группы составили пациенты, у которых острая ургентная патология не сопровождалась гнойными воспалительными явлениями в животе.

Первая группа, включала 22 больных острым тяжелым панкреатитом.

Оценка тяжести выполняли на основе бальной оценке по шкале APACHE II. Анализ признаков тяжести болезни, предусмотренные этой шкалой, показал, что сумма баллов оказалась $10,68 \pm 0,42$. Известно, что при сумме баллов выше 9, острый панкреатит – тяжелой формы. Возраст пациентов был $43,3 \pm 5,2$ лет, гендерный состав: мужчин – 14 (63,6 %), женщин – 8 (36,4 %). Причинами панкреатита явились: злоупотребление алкоголем у 12 (54,5 %) пациентов; желчнокаменная болезнь – у 6 (27,3 %); погрешность в диете – у 4 (18,2 %) больных (табл. 2.1, 2.2).

При поступлении больных в клинику выполняли стратификацию по тяжести течения острого панкреатита (указано выше), а затем – по наличию органной недостаточности и развитию осложнений на локальном или системном уровне.

Органную недостаточность оценивали по модифицированной шкале Маршалла: при установлении 2 или более баллов органную функцию относили к недостаточной (Banks P.A. et al., 2013).

Критериями включения в исследование явились:

- тяжелая степень острого панкреатита;
- давность болезни до 1 суток;
- возраст от 30 до 60 лет;
- отсутствие тяжелой общесоматической патологии.

Критерии исключения:

- тяжесть перитонита легкая или среднетяжелая;
- давность болезни более 1 суток;
- возраст до 29 и старше 60 лет;
- наличие тяжелой общесоматической патологии и деструктивных изменений в желчном пузыре в случаях наличия желчно-каменной болезни.

Отметим, что основным критерием включения больных в этой группе было отсутствие гнойных осложнений. В силу того, что динамическое исследование проводилось в течение 5 суток, то, по известным данным, воспалительный процесс в поджелудочной железе носило асептический характер. Поэтому важным было отсутствие деструктивных процессов в желчном пузыре при желчно-каменной болезни.

Пациенты этой группы не оперированы. Им проводилась стандартная терапия, которая включала следующее: гипотермия эпигастрия; постановка назогастрального зонда; внутривенные вливания растворов, содержащих кристаллоиды объемом до 2 литров с обязательным учетом массы тела и сопутствующей патологии; спазмолитические препараты, обезболивающие несте-

роидные противовоспалительные средства, синтетические аналоги соматостатина (октреотид 0,01% - 1,0) дозой 100 мкг 3 раза в сутки в течение 2-3-х дней. Для профилактики инфекции использовали комбинации цефалоспоринов 3 поколения с метронидазолом или левофлоксацина с метронидазолом. Нутриционную поддержку проводили путем применения парентерального и энтерального питания. При его выборе – полное парентеральное, частичное энтеральное или полное энтеральное – руководствовались тяжестью больного и выраженностью пареза кишечника. При восстановлении активности кишечника использовали энтеральный путь (в начале введение сбалансированных смесей вводили через назогастральный зонд, а затем проводилось пероральное питание).

Вторая группа состояли из 27 больных острым катаральным холециститом. Возраст пациентов был $46,8 \pm 4,7$ лет, гендерный состав: мужчин – 3 (11,1 %), женщин – 24 (88,9 %). Причиной острого холецистита в большинстве случаев явились желчно-каменная болезнь у 25 (95,6 %) пациентов.

Критериями включения в исследование явились:

-катаральная форма острого холецистита, установленная интраоперационно;

-продолжительность болезни до 1 суток;

-возраст от 25 до 60 лет;

-отсутствие тяжелой общесоматической патологии.

Критерии исключения:

-другие морфологические формы острого холецистита;

-давность болезни более 1 суток;

-возраст до 25 и старше 60 лет;

-наличие тяжелой общесоматической патологии.

Больным при поступлении в клинику после верификации болезни на основе клинических данных, а также сведений лабораторных и инструментальных (УЗИ-исследования, ФГДС) исследований, проводили предоперационную подготовку в течение 3-8 ч, которая включала: дезинтоксикационную терапию

(Sol. Glucosae 5 % + Insulini из расчета 1 ЕД на 4 г сухого вещества глюкозы, Sol. Natriichloride 0,89 %, Sol. Ringer-Locke и другие солевые растворы) объемом не менее 1000 мл; антибиотикопрофилактику (Cefazolin 2,0 г внутривенно на 200 мл Sol. Natriichloride 0,89 %); спазмолитики (Sol. Platyphyllini hydrotartratis 0,2 % внутривенно, Sol. Papaverini hydrochloridi 2 % – 2,0 мл внутривенно), обезболивающие ненаркотические средства (Sol. Analgini 50 % – 2 ml или, Sol. Ketoroli 3 % – 1,0 ml внутримышечно).

Больным выполнялась лапароскопическая антеградная холецистэктомия, дренирование подпеченочного пространства.

В послеоперационном периоде применяли следующую комплексную терапию: инфузионную: внутривенные капельные вливания объемом до 1000мл (Sol. Glucosae 5 % + Insulini из расчета 1 ЕД на 4 г сухого вещества глюкозы, Sol. Natriichloride 0,89 %, Sol. Ringer-Locke и другие солевые растворы); обезболивающую (Sol. Analgini 50 % – 2 ml, Sol. Ketoroli 3 % – 1,0 ml внутримышечно 2-3 раз в сутки); десенсибилизирующую (Sol. Dimedroli 1 % – 1 ml внутримышечно).

Третья группа включала 19 больных острой спаечной кишечной непроходимостью.

Возраст пациентов был 39,4±4,1 лет. Гендерный состав: мужчин – 13 (68,4 %), женщин – 6 (31,6 %). Причиной развития острой спаечной кишечной непроходимости были ранее перенесенные оперативные вмешательства, произведенные по поводу следующих заболеваний: острый деструктивный аппендицит у 12 (63,2 %) пациентов; прободная язва двенадцатиперстной кишки или желудка – у 5 (26,3 %); острый деструктивный холецистит – у 2 (10,5 %) больных.

Критериями включения в исследование явились:

-острая спаечная тонкокишечная непроходимость с сохранением жизне- способности кишечника и отсутствия острого перитонита, установленные интраоперационно;

-продолжительность болезни до 1 суток;

- возраст от 25 до 55 лет;
- отсутствие тяжелой общесоматической патологии.

Критерии исключения:

- острая спаечная тонкокишечная непроходимость с некрозом кишечника и/или наличия острого перитонита, установленные интраоперационно;
- давность болезни более 1 суток;
- возраст до 25 и старше 55 лет;
- наличие тяжелой общесоматической патологии.

Больным при поступлении в клинику после верификации болезни на основе клинических данных, а также сведений лабораторных и инструментальных (рентгенография, УЗИ-исследования, ФГДС) исследований, проводили консервативную терапию в течение 2-4 ч, которая включала: дезинтоксикационную терапию (Sol. Glucosae 5 % + Insulini из расчета 1 ЕД на 4 г сухого вещества глюкозы, Sol. Natriichloride 0,89 %, Sol. Ringer-Locke и другие солевые растворы) объемом не менее 1400 – 2000 мл; антибиотикопрофилактику (Cefazolini 2,0 г внутривенно на 200 мл Sol. Natrii chloride 0,89 %); спазмолитики (Sol. Platyphyllini hydrotartratis 0,2 % внутривенно, Sol. Papaverini hydrochloridi 2 % – 2,0 мл внутривенно), обезболивающие ненаркотические средства (Sol. Analgini 50 % – 2 ml или, Sol. Ketoroli 3 % – 1,0 ml внутримышечно).

После такого рода терапии выполняли сифонную клизму и наблюдали за больным в течение 3-8 ч. В случаях неэффективности консервативной терапии проводили оперативное вмешательство. Оперативный доступ – срединная лапаротомия, объем вмешательства – адгезиолизис, назоинтестинальная интубация у 12 (63,2 %) больных, дренирование брюшной полости.

В послеоперационном периоде применяли следующую комплексную терапию: инфузионную: внутривенные капельные вливания объемом до 2000мл (Sol. Glucosae 5 % + Insulini из расчета 1 ЕД на 4 г сухого вещества глюкозы, Sol. Natriichloride 0,89 %, Sol. Ringer-Locke и другие солевые растворы); обез-

боливающую (Sol. Analgini 50 % – 2 ml, Sol. Ketoroli 3 % – 1,0 ml внутримышечно 2-3 раз в сутки); десенсибилизирующую (Sol. Dimedroli 1 % – 1 ml внутримышечно).

Следующие две группы состояли из больных, у которых воспалительный процесс носил гнойный характер.

Четвертая группа включала 18 пациентов острым деструктивным холециститом, осложненным эмпиемой желчного пузыря.

Возраст пациентов был $42,1 \pm 5,3$ года. Гендерный состав: мужчин – 4 (68,4 %), женщин – 14 (31,6 %). Причиной острого холецистита в большинстве случаев явились желчнокаменная болезнь у 15 (95,6 %) пациентов.

Критериями включения в исследование явились:

-деструктивная (флегмонозный, гангренозный) форма острого холецистита, осложненная эмпиемой или местным гнойным перитонитом, установленная интраоперационно;

-возраст от 25 до 60 лет;

-отсутствие тяжелой общесоматической патологии.

Критерии исключения:

-катаральная форма острого холецистита;

-возраст до 25 и старше 60 лет;

-наличие тяжелой общесоматической патологии.

Больным при поступлении в клинику после верификации болезни на основе клинических данных, а также сведений лабораторных и инструментальных (УЗИ-исследования, ФГДС) исследований, проводили предоперационную подготовку в течение 2-5 ч, которая включала: дезинтоксикационную терапию (Sol. Glucosae 5 % + Insulini из расчета 1 ЕД на 4 г сухого вещества глюкозы, Sol. Natrii chloride 0,89 %, Sol. Ringer-Locke и другие солевые растворы) объемом не менее 1400 мл; антибиотикопрофилактику (Cefazolini 2,0 г внутривенно на 200 мл Sol. Natrii chloride 0,89 %); спазмолитики (Sol. Platyphyllini hydrotartratis 0,2 % внутривенно, Sol. Papaverini hydrochloridi

2 % – 2,0 мл внутривенно), обезболивающие ненаркотические средства (Sol. Analgini 50 % – 2 ml или, Sol. Ketoroli 3 % – 1,0 ml внутримышечно).

Больным, также как и во второй группе, выполнялась лапароскопическая антеградная холецистэктомия, дренирование подпеченочного пространства.

В послеоперационном периоде применяли следующую комплексную терапию: инфузионную: внутривенные капельные вливания объемом до 1000мл (Sol. Glucosae 5 % + Insulini из расчета 1 ЕД на 4 г сухого вещества глюкозы, Sol. Natrii chloride 0,89 %, Sol. Ringer-Locke и другие солевые растворы); антибиотикотерапию (Cefazolini 2,0 г внутривенно на 200 мл Sol. Natrii chloride 0,89 %); обезболивающую (Sol. Analgini 50 % – 2 ml, Sol. Ketoroli 3 % – 1,0 ml внутримышечно 2-3 раз в сутки); десенсибилизирующую (Sol. Dimedroli 1 % – 1 ml внутримышечно).

Пятая группа включала 26 больных острым распространенными перитонитом.

Возраст пациентов был $31.1 \pm 5,2$ лет. Гендерный состав: мужчин – 17 (68,4 %), женщин – 9 (31,6 %). Причиной развития острого перитонита были следующие заболевания: острый деструктивный аппендицит у 12 (63,2 %) пациентов; прободная язва двенадцатиперстной кишки или желудка – у 4 (26,3 %); острая кишечная непроходимость – у 7 (10,5 %), травмы живота - больных.

Критериями включения в исследование явились:

-острый диффузный или распространенный гнойный или гнойно-фибринозный перитонит, диагностированный интраоперационно;

-возраст от 20 до 55 лет;

-отсутствие тяжелой общесоматической патологии.

Критерии исключения:

-возраст до 20 и старше 55 лет;

-наличие тяжелой общесоматической патологии.

Больным при поступлении в клинику после верификации болезни на основе клинических данных, а также сведений лабораторных и инструментальных (рентгенография, УЗИ-исследования, ФГДС) исследований, проводили предоперационную подготовку в течение 2-4 ч, которая включала: дезинтоксикационную терапию (Sol. Glucosae 5 % + Insulini из расчета 1 ЕД на 4 г сухого вещества глюкозы, Sol. Natrii chloride 0,89 %, Sol. Ringer-Locke и другие солевые растворы) объемом не менее 1400 – 2000 мл; антибиотикопрофилактику (Cefazolin 2,0 г внутривенно на 200 мл Sol. Natrii chloride 0,89 %); спазмолитики (Sol. Platyphyllini hydrotartratis 0,2 % внутривенно, Sol. Papaverini hydrochloridi 2 % – 2,0 мл внутривенно), обезболивающие ненаркотические средства (Sol. Analgini 50 % – 2 ml или, Sol. Ketoroli 3 % – 1,0 ml внутримышечно).

После такого рода терапии производили оперативное вмешательство. В большинстве случаев (20) выполнялась срединная лапаротомия, реже (6) – оперативный доступ Волковича-Дьяконова. Объем оперативного вмешательства: устранение источника перитонита (аппендэктомия, ушивание прободной язвы, ушивание перфоративного отверстия или резекция тонкой кишки, адгезиолизис), санация и дренирование брюшной полости.

В послеоперационном периоде применяли следующую комплексную терапию: инфузионную: внутривенные капельные вливания объемом до 2400 мл (Sol. Glucosae 5 % + Insulini из расчета 1 ЕД на 4 г сухого вещества глюкозы, Sol. Natrii chloride 0,89 %, Sol. Ringer-Locke и другие солевые растворы); антибиотикотерапию (Cefazolini 2,0 г внутривенно на 200 мл Sol. Natrii chloride 0,89 %); обезболивающую (Sol. Analgini 50 % – 2 ml, Sol. Ketoroli 3 % – 1,0 ml внутримышечно 2-3 раз в сутки); десенсибилизирующую (Sol. Dimedroli 1 % – 1 ml внутримышечно).

Шестая группа включала 20 больных острым тяжелым панкреатитом.

Оценка тяжести выполняли на основе бальной оценке по шкале АРАСНЕ II. Анализ признаков тяжести болезни, предусмотренные этой шкалой, показал, что сумма баллов оказалась $9,83 \pm 0,5$, что соответствует тяжелой

форме. Возраст пациентов был $45,7 \pm 4,8$ лет, гендерный состав: мужчин – 12 (63,6 %), женщин – 8 (36,4 %). Причинами панкреатита явились: злоупотребление алкоголем у 11 (54,5 %) пациентов, – желчнокаменная болезнь – у 7 (27,3 %); погрешность в диете – у 2 (18,2 %) больных.

Объем исследований больных при поступлении в клинику соответствовал таковому первой группы. Критерии включения и исключения больных в исследование сохранялся прежним.

Пациентам этой группы также проводилась стандартная терапия, которая согласна поставленным задачам включала и ремаксол, В течение 5 суток больным выполняли внутривенные капельные вливания препарата в объеме 400,0 мл. При этом общий объем инфузий уменьшали на 400,0 мл.

Подчеркнем, что состав и состояние больных этой группы по основным признакам соответствовал первой группы, что позволяет произвести сравнение результатов (табл. 2.1).

Таблица 2.1. – Распределение пациентов острым тяжелым панкреатитом по возрасту, полу

Показатель	Первая группа (n=22)	Шестая группа (n=20)
<i>Возраст больных</i>		
30-39 лет	3 (13,6 %)	4 (20,0 %) По отношению данным I группы $\chi^2=0,218$, $p=0,641$
40-49 лет	12 (54,5 %)	10 (50,0 %) По отношению к данным I группы $\chi^2=0,027$, $p=0,87$
50-60 лет	7 (31,9 %)	6 (30,0 %) По отношению к данным I группы $\chi^2=0,009$, $p=0,927$
<i>Пол больных</i>		
Мужской	14 (63,6 %)	12 (60,0 %) По отношению к данным I группы $\chi^2=0,331$, $p=0,946$
Женский	8 (36,4 %)	8 (40,0 %) По отношению к данным I группы $\chi^2=0,026$, $p=0,872$

Таблица 2.2. – Данные ультразвукового исследования пациентов острым тяжелым панкреатитом при поступлении

Показатель	Первая группа (n=22)	Шестая группа (n=20)
<i>Состояние печени</i>		
Увеличение размеров органа	5 (22,7 %)	4 (20,0 %) По отношению к данным I группы $\chi^2=0,03$, $p=0,863$
Уплотнение и повышенная эхогенность паренхимы органа	9 (40,9 %)	9 (45,0 %) По отношению к данным I группы $\chi^2=0,029$, $p=0,866$
<i>Состояние поджелудочной железы</i>		
Увеличение размеров органа	22 (100,0 %)	20 (100,0 %) По отношению к данным I группы $\chi^2=0$, $p=1,0$
Нечеткость контуров органа	19 (86,4 %)	16 (80,0 %) По отношению к данным I группы $\chi^2=0,028$, $p=0,868$
Повышение эхогенности	22 (100,0 %)	20 (100 %) По отношению к данным I группы $\chi^2=0$, $p=1,0$
Затек по краю поджелудочной железы	7 (31,9 %)	7 (35,0 %) По отношению к данным I группы $\chi^2=0,024$, $p=0,878$
Расширение Вирсунгова протока	4 (18,2 %)	5 (25,0 %) По отношению к данным I группы $\chi^2=0,187$, $p=0,666$
<i>Наличие конкрементов в желчном пузыре</i>		
Признаки желчнокаменной болезни в стадии ремиссии	6 (27,3 %)	7 (35,0 %) По отношению к данным I группы $\chi^2=0,154$, $p=0,695$

Седьмая группа включала 20 больных острым распространенным перитонитом.

Возраст пациентов составил $32,3 \pm 4,7$ лет. Гендерный состав: мужчин – 14 (68,4 %), женщин – 6 (31,6 %). Причиной острого перитонита были следующие заболевания: острый деструктивный аппендицит у 11 (63,2 %) пациентов; прободная язва двенадцатиперстной кишки или желудка – у 5 (26,3 %); острая кишечная непроходимость – у 2 (10,5 %), травмы живота - больных.

Таблица 2.3. – Распределение пациентов острым перитонитом по возрасту и полу

	Пятая группа (n=26)	Седьмая группа (n=20)
Возраст		
20-29 лет	4 (15,4 %)	3 (15,0 %) По отношению к данным 5 группы $\chi^2=0,001$, $p=0,976$
30-39 лет	12 (46,2 %)	10 (50,0 %) По отношению к данным 5 группы $\chi^2=0,024$, $p=0,878$
40-49 лет	8 (30,8 %)	5 (25,0 %) По отношению к данным 5 группы $\chi^2=0,104$, $p=0,147$
50-55 лет	2 (7,7 %)	2 (10,0 %) По отношению к данным 5 группы $\chi^2=0,064$, $p=0,802$
Пол		
Мужской	17 (68,4 %)	14 (70,0 %) По отношению к данным 5 группы $\chi^2=0,021$, $p=0,885$
женский	9 (31,6 %)	6 (30,0 %) По отношению к данным 5 группы $\chi^2=0,056$, $p=0,814$

Объем исследований больных при поступлении в клинику соответствовал таковому первой группы. Критерии включения и исключения больных в исследование был аналогичным группы сравнения.

Таблица 2.4. – Распределение пациентов острым перитонитом по давности болезни и общему состоянию при поступлении

	Пятая группа (n=26)	Седьмая группа (n=20)
Давность заболевания		
До 24 ч	6 (23,1 %)	5 (25,0 %) По отношению к данным 5 группы $\chi^2=0,014$, $p=0,906$
До 48 ч	15 (57,7 %)	13 (75,0 %) По отношению к данным 5 группы $\chi^2=0,061$, $p=0,805$
Позже 48 ч	5 (19,2 %)	2 (10,0 %) По отношению к данным 5 группы $\chi^2=0,556$, $p=0,456$
Общее состояние		
Средней степени тяжести	8 (30,8 %)	5 (25,0 %) По отношению к данным 5 группы $\chi^2=0,104$, $p=0,747$
Тяжелое	16 (69,2 %)	15 (75,0 %) По отношению к данным 5 группы $\chi^2=0,18$, $p=0,672$

Больным также проводилась предоперационная подготовка, после которой выполнялось оперативное вмешательство. В большинстве случаев (20) выполнялась срединная лапаротомия, реже (6) – оперативный доступ Волковича-Дьяконова. Объем оперативного вмешательства соответствовал патологии: устранение источника перитонита (аппендэктомия, ушивание прободной язвы, ушивание перфоративного отверстия или резекция тонкой кишки, адгезиолизис), санация и дренирование брюшной полости.

В раннем послеоперационном периоде больным также проводилась послеоперационная терапия, которая включала и ремаксол: выполняли ежедневные внутривенные капельные вливания препарата в объеме 400,0 мл в течение 5 суток. При этом общий объем инфузий уменьшали на 400,0 мл.

В целом состав и состояние больных, характер патологий, объем оперативных вмешательств этой группы соответствовал пятой группе, что позволяет произвести сравнение результатов лечения.

Кроме выполнения рутинных методов исследования функционального состояния органов детоксикационной системы и расстройств гомеостаза (активность трансамина, уровень билирубина и его фракций, содержание мочевины и креатинина) выполняли специальные исследования.

Оценку функционального состояния кишечника – барьерную функцию – оценивали при помощи теста «лактолоза/маннитол» для (Generoso M., et al., 2003).

Активность окислительного стресса определяли по содержанию диеновых и триеновых конъюгатов спектрофотометрическим методом, малонового диальдегида – в реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой (Ганстон Ф.Д., 1986).

Определяли активность супероксиддисмутазы и фосфолипазы А₂ (Гуревич В.С. и др., 1990; Досон Р. и др., 1991; Трофимов В.А., 1999).

Эндогенную интоксикацию оценивали:

- на основе оценки в сыворотке крови общей и эффективной концентрации альбумина флуоресцентным методом (специализированный анализатор АКЛ-01 "Зонд"), затем определяли резерв связывания альбумина (РСА) (РСА=ЭКА/ОКА) и индекс токсичности плазмы по альбумину (ИТ=ОКА/ЭКА-1) (Грызунов Ю.А., Добрецов Г.Е., 1994);

- при установлении концентрации молекул средней массы спектрофотометрическим способом (Пикуза О.И., Шакирова Л.З., 1994).

Экспериментальная часть.

В работе нам предстояло исследовать ряд процессов со стороны органов детоксикационной системы на молекулярном уровне. Такого рода исследования сопряжены с биопсией тканей. Поэтому нами выполнены экспериментальные исследования на собаках.

Опыты поставлены на 30 беспородных собаках массой от 8,9 до 14,7 кг. Исследования поставлены в соответствии с этическими нормами и рекомендациями по работе с лабораторными животными, согласно “Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей” (Страсбург, 1985) и одобрены локальным этическим комитетом МГУ им. Н.П. Огарева. При манипуляциях, причиняющих боль, применялась тотальная анестезия путем внутривенного введения тиопентал-натрия из расчета 0,04 г/кг массы тела животного.

Выделены две группы исследований.

Первая группа (n=15) на модели острого перитонита в раннем послеоперационном периоде изучали явления эндогенной интоксикации, активность фосфолипаз, выраженность окислительного стресса, фосфолипидный состав тканей печени, почек и кишечника.

Вторая группа (n=15) такого рода исследования проводили на модели острого билиарного панкреатита.

Модель острого перитонита.

Животным под наркозом в брюшную полость вводили 20% каловую взвесь из расчета 0,8 г/кг. Через 24 ч проводили лапаротомию, санацию брюшной полости, шов лапаротомной раны (Власов А.П., 1991).

Модель острого панкреатита.

Собакам под наркозом выполняли лапаротомию, забор желчи из желчного пузыря с последующим ее введением в ткань поджелудочной железы в 12 точках по 0,4 мл (Буянов В.М. и др., 1989).

Контрольные этапы периода наблюдения – 1, 3, 5 сутки.

В контрольные этапы периода наблюдения животным выполняли релапаротомию, оценивали состояние живота, выполняли забор крови из бедренной артерии, почечной вен, биопсию печени, почек и кишечника (рис. 2.1). Каждому животному выполняли только одну релапаротомию.

В раннем послеоперационном периоде подопытным собакам проводили инфузионную (внутривенные инфузии 5% раствора глюкозы и 0,89% раствора

NaCl 50 мл/кг), а в первой группе – антибактериальную терапию (гентамицин 0,06 г на 1 кг массы тела, внутримышечно).

Для получения величин исследуемых показателей в норме, их определяли у 12 здоровых животных.

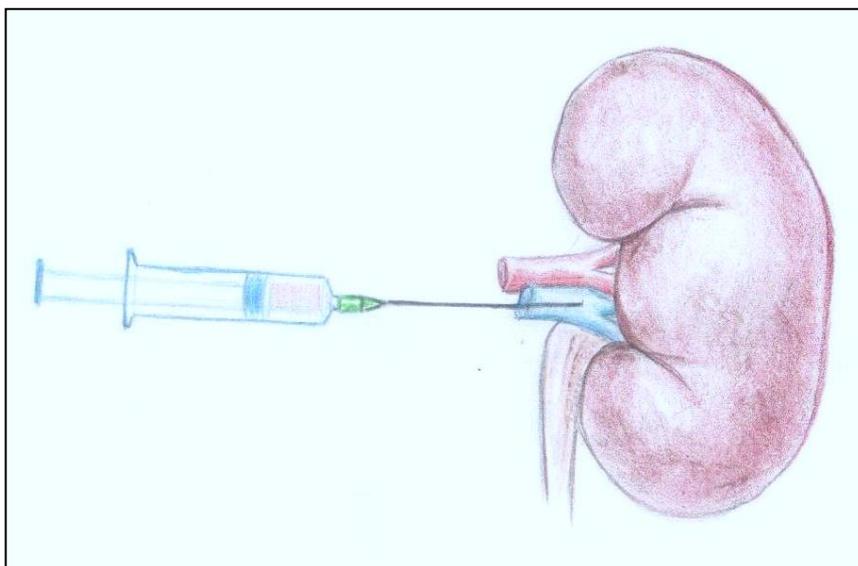


Рис. 2.1. Схематичное изображение забора крови из печеночной вены

Объем исследований соответствовал таковому в клиническом разделе работы. Однако в силу того, что основной задачей экспериментальной части стало изучение патофизиологических процессов в самих тканевых структурах органов детоксикационной системы, то ряд исследований нами проведен с использованием биопсийного материала. Кроме того, для оценки фосфолипидного состава клеток органов детоксикационной системы (печени, почек и кишечника) нами из их тканей экстрагированы липиды, которые фракционировали методом тонкослойной хроматографии с последующим молекулярным анализом на денситометре Model GS-670 (BIO-RAD, США) с соответствующим программным обеспечением (PhosphorAnalyst/PS Software) (Хиггинс Дж. А., 1990).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета статистических программ BioStat 2009 AnalystSoft Inc 5.8.3.0

(Россия) с расчетом критерия Стьюдента (t) и χ^2 , средней арифметической выборочной совокупности (M), ошибки средней арифметической (m). Корреляционную зависимость устанавливали с использованием критерия r . Для проверки выборок на нормальность распределения использовали критерий Лиллиефорса.

Глава 3.
СИНДРОМ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ
ПРИ УРГЕНТНЫХ БОЛЕЗНЯХ ЖИВОТА

3.1. Синдром эндогенной интоксикации при острых заболеваниях живота, сопровождающихся преимущественно асептическим воспалительным процессом

3.1.1. Выраженность эндогенной интоксикации при остром панкреатите

Одним из важнейших проявлений острого панкреатита явился синдром эндогенной интоксикации, который, как указано во второй главе, нами оценен по содержанию токсических продуктов гидрофильной и гидрофобной природы (табл. 3.1.).

Таблица 3.1. – Содержание продуктов эндотоксикоза гидрофильной природы при остром панкреатите

Показатель	Норма	Срок наблюдения (сутки)		
		1	3	5
СМОП ($\lambda=280$ нм) усл. ед. ($\times 10^{-3}$)	350,3 $\pm 16,0$	631,5 \pm 16,3 (+80,3%)	670,1 \pm 18,0 (+91,3%)	645,5 \pm 27,1 (+84,3%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05
СМОП ($\lambda=254$ нм) усл. ед. ($\times 10^{-3}$)	294,5 $\pm 15,7$	490,1 \pm 19,8 (66,4%)	491,5 \pm 18,4 (+66,9%)	480,2 \pm 17,3 (+63,1%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05

Примечание. Здесь и далее pH – достоверность по отношению к норме

Уровень СМОП при $\lambda=280$ нм, при остром панкреатите в первые сутки превысил норму на 80,3 % ($p<0,05$), на 3-и сутки – на 91,3 % ($p<0,05$). На 5-е сутки он был на 84,3% ($p<0,05$) выше нормы.

Уровень СМОП при $\lambda=254$ нм, при остром панкреатите, на всех сроках наблюдения так же был достоверно выше нормы. Так, в первые сутки показатель превысил норму на 66,4 % ($p<0,05$), на 3-и сутки – на 66,5 % ($p<0,05$) и на 5-е сутки – на 63,0 % ($p<0,05$) (рис. 3.1).

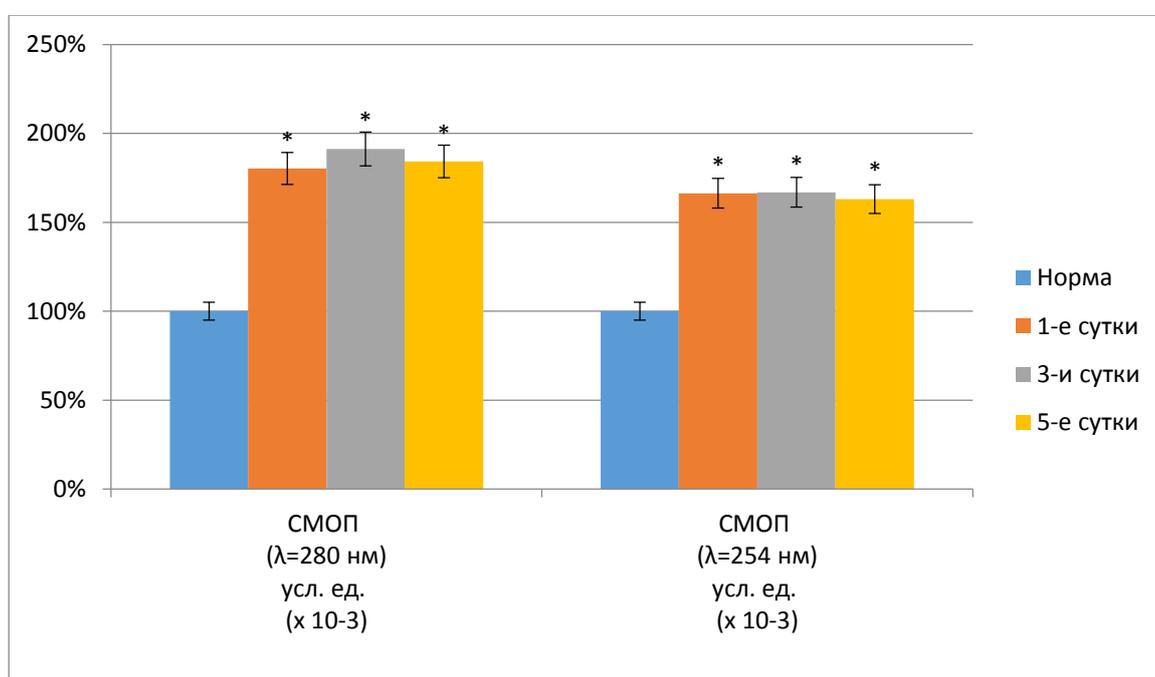


Рис. 3.1. Показатели продуктов эндотоксикоза гидрофильной природы (СМОП $\lambda=280$ нм и СМОП $\lambda=254$ нм) при остром панкреатите в динамике

Нами установлены существенные модификации уровня токсических продуктов и гидрофобной природы, которые нами оценены на основе определения в плазме крови уровня общей (ОКА) и эффективной концентрации альбумина (ЭКА) (табл. 3.2.).

Таблица 3.2. – Содержание продуктов эндотоксикоза гидрофобной природы при остром панкреатите

Показатель	Норма	Срок наблюдения (сутки)		
		1	3	5
ОКА, г/л	51,0± 1,37	47,9±1,18 (-6,1%)	44,7±1,55 (-12,4%)	39,9±1,51 (-21,8%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05
ЭКА, г/л	46,9± 1,74	36,1±1,33 (-23,0%)	31,44±1,49 (-33,0%)	27,2±1,54 (-42,0%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05
РСА, усл. ед. РСА= ЭКА/ОКА	0,92± 0,03	0,75±0,05 (-18,5%)	0,69±0,04 (-25,0%)	0,67±0,03 (-27,2%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05

Снижение ОКА в плазме крови относительно нормы зарегистрировано на всех сроках наблюдения. Так, в первый день он понизился относительно нормы на 6,1 % ($p<0,05$), на 3-й день – на 12,4% ($p<0,05$) и на 5-е сутки – на 21,8% ($p<0,05$).

Показатель эффективной концентрации альбуминов имел более выраженную динамику к снижению на протяжении всего срока наблюдения: в первые сутки снижение показателя составило 23,0% ($p<0,05$), на 3-и сутки показатель снизился на 33,0% ($p<0,05$), а на 5-е сутки – на 42,0% ($p<0,05$).

Учитывая вышеизложенные результаты исследования, следует отметить, что уровни ОКА и ЭКА снизились на всех сроках наблюдения, но наиболее существенное снижение показателей зарегистрировано в последний день наблюдения (5-е сутки).

Рассматривая показатель РСА, были получены следующие данные: в 1-е сутки показатель снизился относительно нормы на 18,5 % ($p<0,05$); на 3-и сутки – на 25,0 % ($p<0,05$); а на 5-е сутки – на 27,2 % ($p<0,05$) (рис 3.2).

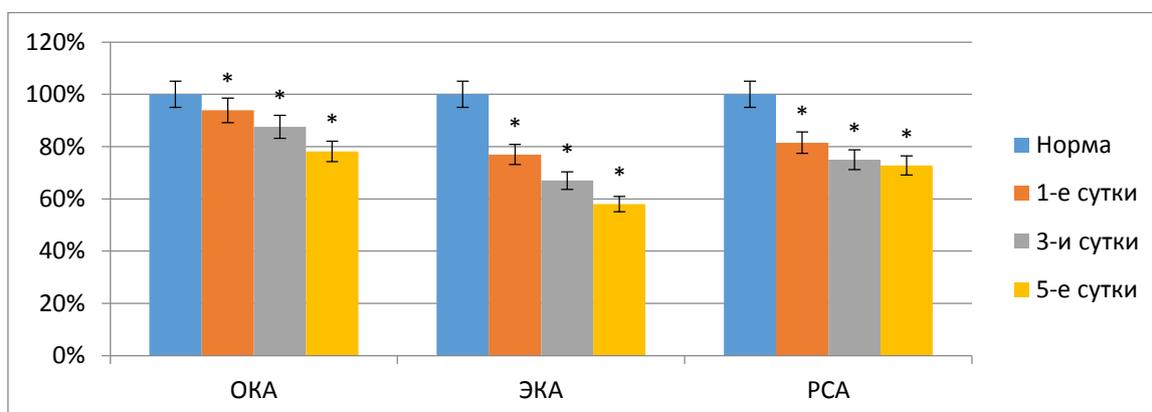


Рис. 3.2 . Показатели продуктов эндотоксикоза гидрофобной природы при остром панкреатите в динамике

Индекс токсичности (ИТ) при остром панкреатите в первые сутки превысил норму на 230,0 % ($p<0,05$) (табл. 3.3).

Таблица 3.3. – Индекс токсичности и коэффициент интоксикации при остром панкреатите

Показатель	Норма	Срок наблюдения (сутки)		
		1	3	5
ИТ, усл. ед. ИТ= ОКА/ЭК А-1;	0,10 ± 0,01	0,33±0,03 (+230,0%)	0,45±0,04 (+350,0%)	0,48±0,02 (+380,0%)
		$p<0,05$	$p<0,05$	$p<0,05$
КИ, усл. ед КИ= (СМОП ₂₈₀ / ЭКА)х· 1000	745,2 ± 31,9	1749,3± 28,4 (+134,7%)	1908,7± 34,4 (+156,1%)	1988,4± 39,2 (+166,8%)
		$p<0,05$	$p<0,05$	$p<0,05$

В следующий этап (на 3-и сутки) увеличивался, повысившись по сравнению с нормой на 350,0% ($p < 0,05$). На пятые сутки ИТ достигал максимума и разница с нормой составила 380,0 % ($p < 0,05$) (рис 3.3).

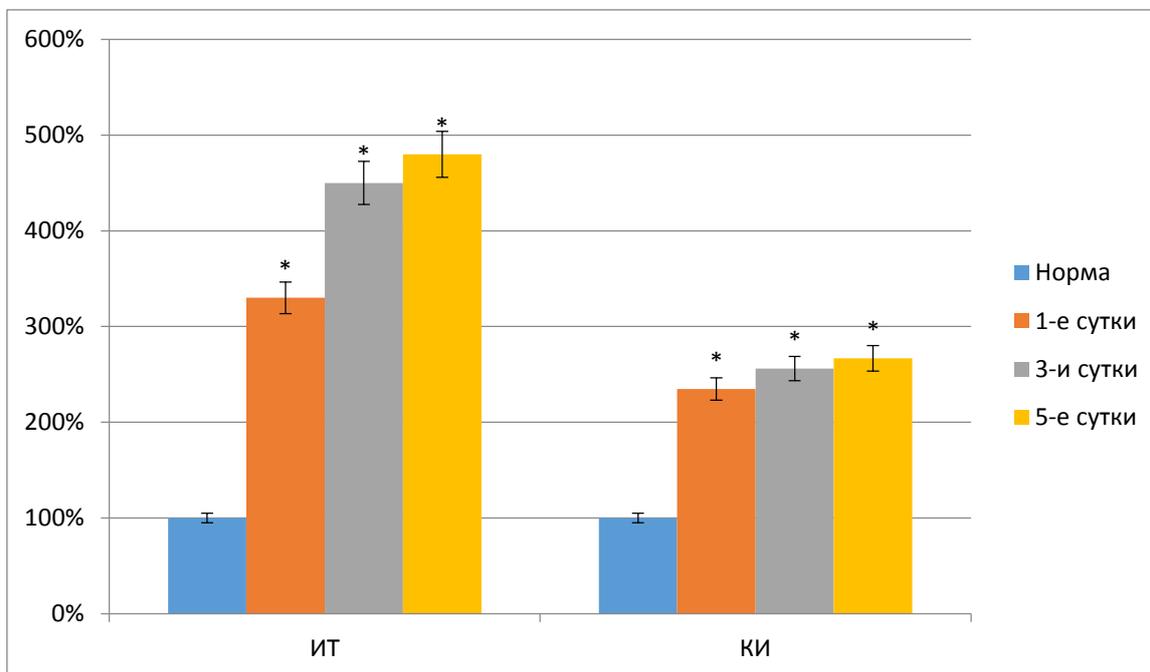


Рис 3.3. Показатели индекса токсичности (ИТ) и коэффициента интоксикации (КИ) при остром панкреатите в динамике.

При расчете показателя КИ было получено стойкое увеличение его значений (более чем в 2 раза) на всех сроках наблюдения. Так, в 1-е сутки КИ при остром панкреатите он превысил нормальные показатели на 134,7% ($p < 0,05$) выше нормы, на 3-и сутки – на 156,1% ($p < 0,05$), а на 5-е сутки – на 166,8 % ($p < 0,05$) (рис 3.3).

3.1.2. Выраженность эндогенной интоксикации при остром катаральном холецистите

Исследованиями установлено, что при остром катаральном холецистите также отмечается увеличение в плазме крови уровня токсических продуктов (табл. 3.4).

Таблица 3.4. – Содержание продуктов эндотоксикоза гидрофильной природы при остром катаральном холецистите

Показатель	Норма	Срок наблюдения (сутки)			
		До операции	1	3	5
СМОП ($\lambda=280$ нм) усл. ед. ($\times 10^{-3}$)	355,5 $\pm 12,0$	590,6 $\pm 22,4$ (+66,1%)	638,3 $\pm 16,0$ (+79,5%)	516,3 $\pm 14,8$ (+45,2%)	445,7 $\pm 12,4$ (+25,4%)
		p $<0,05$	p $<0,05$	p $<0,05$	p $<0,05$
СМОП ($\lambda=254$ нм) усл. ед. ($\times 10^{-3}$)	294,8 $\pm 15,4$	435,9 $\pm 18,6$ (+47,8%)	495,1 $\pm 14,9$ (+67,9%)	414,8 $\pm 15,5$ (+40,7%)	383,4 $\pm 16,1$ (+30,0%)
		p $<0,05$	p $<0,05$	p $<0,05$	p $<0,05$

Показатель СМОП при $\lambda=280$ нм при остром катаральном холецистите на всех сроках наблюдения существенно повышался: до операции он был выше нормы на 66,1% (p $<0,05$); в первые сутки он повышался еще больше – на 79,5 % (p $<0,05$); на третьи сутки – на 45,2 % (p $<0,05$); на пятые сутки – на 25,4 % (p $<0,05$).

Рассматривая уровень СМОП при $\lambda=254$ нм, так же было зарегистрировано достоверное превышение его значений на всех сроках наблюдения за пациентами. Так, до операции показатель повысился по сравнению с нормой на 47,8% (p $<0,05$); в первые сутки показатель превысил норму на 67,9% (p $<0,05$), на третьи сутки на 40,7 % (p $<0,05$) и на пятые сутки – на 30,0 % (p $<0,05$) (рис 3.4).

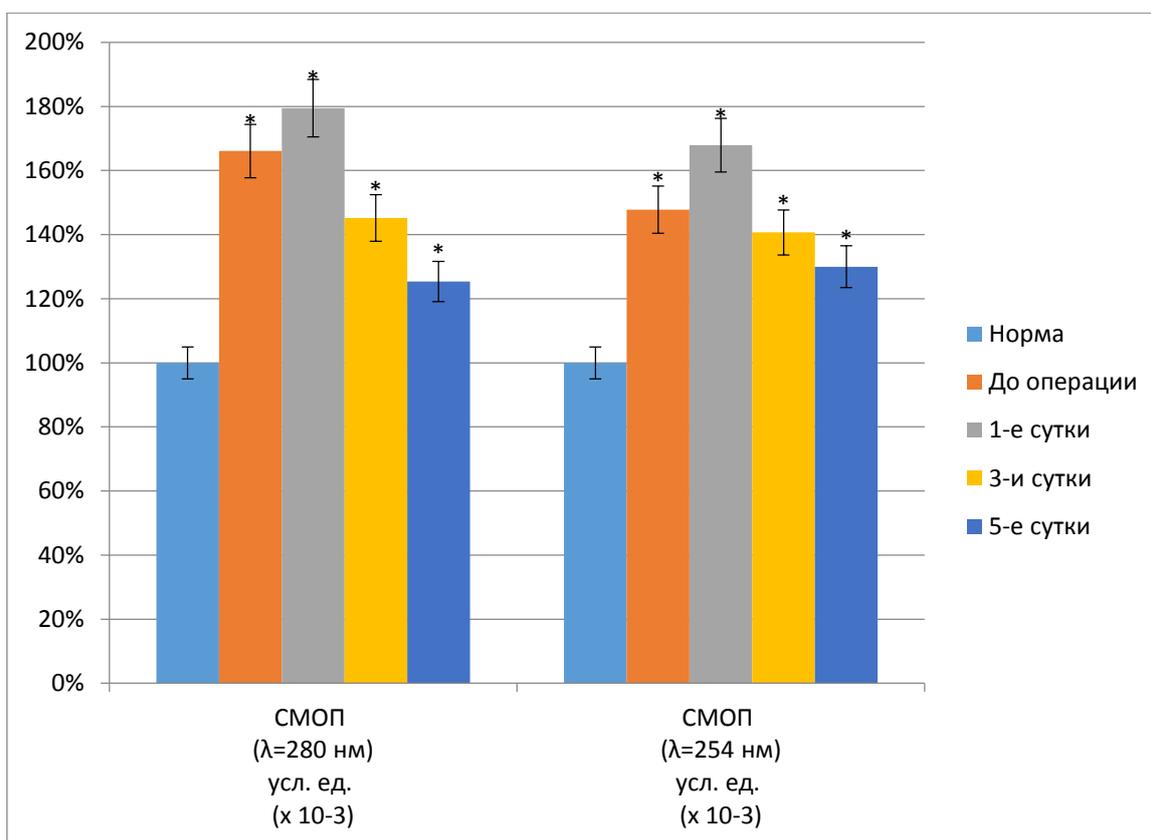


Рис 3.4. Показатели продуктов эндотоксикоза гидрофильной природы (СМОП $\lambda=280$ нм и СМОП $\lambda=254$ нм) при остром катаральном холецистите в динамике

При остром катаральном холецистите зарегистрировано постепенное снижение показателя общей концентрации альбуминов (ОКА) в плазме крови относительно нормы на всех сроках наблюдения. До операции показатель ОКА был на 16,7 % ($p < 0,05$) ниже нормы, затем в первые сутки он снизился на 17,5 % ($p < 0,05$); на третьи сутки – на 20,6 % ($p < 0,05$). На 5 сутки достоверных изменений не наблюдалось.

Так же отмечено снижение показателя ЭКА на протяжении всего срока наблюдения: до операции показатель был ниже нормы на 19,8 % ($p < 0,05$), в первые сутки показатель понизился относительно нормы на 23,9% ($p < 0,05$); на 3-и сутки показатель снизился на 27,0% ($p < 0,05$), а на 5-е сутки – на 21,2% ($p < 0,05$).

Таблица 3.5. – Содержание продуктов эндотоксикоза гидрофобной природы при остром катаральном холецистите

Показатель	Норма	Срок наблюдения (сутки)			
		До операции	1	3	5
ОКА, г/л	51,0±1,28	42,5±1,56 (-16,7%)	42,1±1,41 (-17,5%)	40,5±1,47 (-20,6%)	40,2±1,59 (-21,2%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05	pH>0,05
ЭКА, г/л	46,7±1,94	37,5±1,30 (-19,8%)	35,9±1,71 (-23,9%)	34,1±1,72 (-27,0%)	36,8±1,21 (-21,2%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05
РСА, усл. ед. РСА= ЭКА/ОКА	0,92±0,04	0,88±0,04 (-4,4%)	0,85±0,03 (-7,7%)	0,84±0,03 (-8,7%)	0,91±0,09 (-1,1%)
		pH>0,05	pH<0,05	pH>0,05	pH>0,05

Рассматривая показатель РСА, были получены следующие данные: до операции и на 5-е сутки достоверных изменений не выявлено; в 1-е сутки показатель снизился по отношению к норме на 7,7 % (p<0,05); на 3-и сутки – на 8,7 % (p<0,05) (рис 3.5).

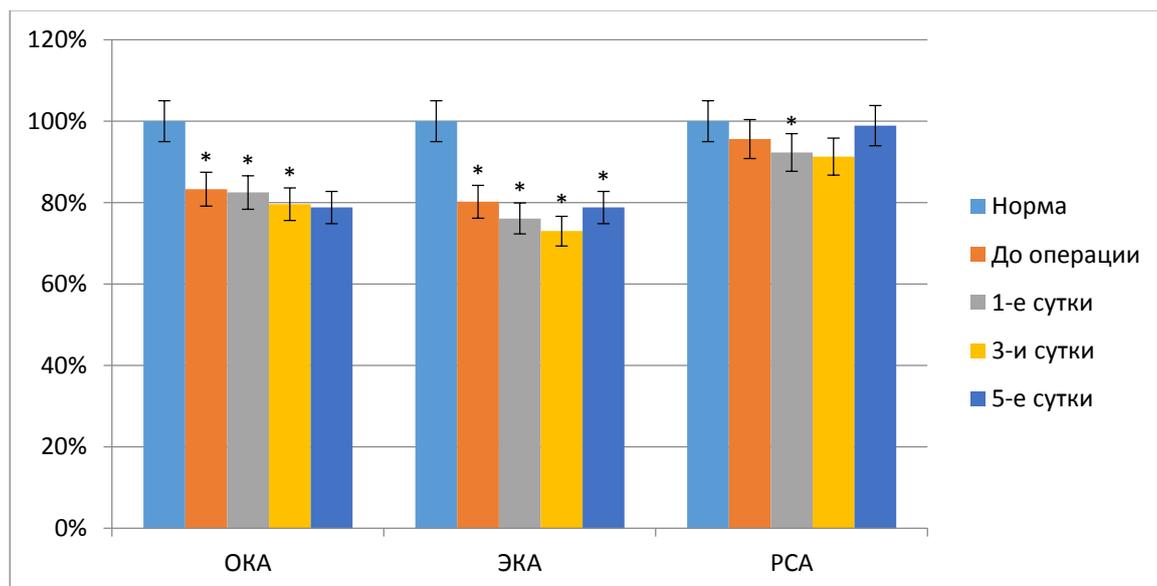


Рис. 3.5. Показатели продуктов эндотоксикоза гидрофобной природы (ОКА, ЭКА, РСА) при остром катаральном холецистите в динамике

Достоверных изменений индекса токсичности (ИТ) при остром катаральном холецистите до операции и на 5-е сутки выявлено не было. На 1-е и 3-и сутки он был на 70 и 80 % ($p < 0,05$) соответственно выше нормы.

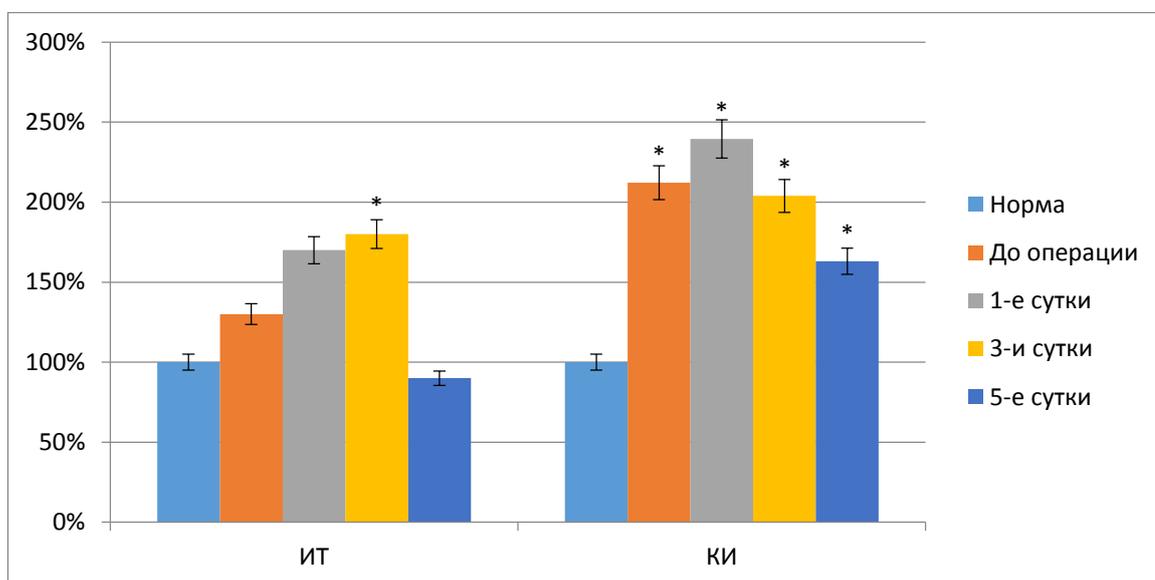


Рис 3.6. Показатели индекса токсичности (ИТ) и коэффициента интоксикации (КИ) при остром катаральном холецистите в динамике

Таблица 3.6. – Индекс токсичности и коэффициент интоксикации при остром катаральном холецистите

Показатель	Норма	Срок наблюдения (сутки)			
		До операции	1	3	5
ИТ, усл. ед. ИТ= ОКА/ЭК А-1;	0,10 ± 0,03	0,13±0,01 (+30,0%)	0,17±0,01 (+70,0%)	0,18±0,02 (+80,0%)	0,09±0,01 (-10,0%)
		$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$
КИ, усл. ед. КИ= (СМОП ₂₈₀ /ЭКА)х·1000	742,4 ± 33,7	1574,9±39,5 (+112,1%)	1778,0±50,6 (+139,5%)	1514,0±47,1 (+103,9%)	1211,1±34,3 (+63,1%)
		$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$

Уровень КИ до операции повысился по сравнению с нормой что на 112,1% ($p<0,05$); в первые сутки он достиг максимума, превысив показатель нормы на 139,5% ($p<0,05$), на третьи сутки был выше нормы на 103,9% ($p<0,05$), на пятые сутки – на 63,1% ($p<0,05$) (рис 3.6).

3.1.3. Выраженность эндогенной интоксикации при острой спаечной кишечной непроходимости

Увеличение значений показателя СМОП при $\lambda=280$ нм на всех сроках наблюдения зарегистрировано и при острой спаечной кишечной непроходимости. Так, до операции показатель был выше нормы на 38,0% ($p<0,05$); в первые сутки – на 51,4 % ($p<0,05$); на третьи сутки повышение составило 53,6 % ($p<0,05$); на пятые – 29,3 % ($p<0,05$) (табл. 3.7).

Таблица 3.7. – Содержание продуктов эндотоксикоза гидрофильной природы при острой спаечной кишечной непроходимости

Показатель	Норма	Срок наблюдения (сутки)			
		До операции	1	3	5
СМОП ($\lambda=280$ нм) усл. ед. ($\times 10^{-3}$)	355,5 $\pm 12,0$	490,6 \pm 22,4 (+38,0%)	538,3 \pm 16,0 (+51,4%)	546,3 \pm 14,8 (+53,6%)	459,7 \pm 12,4 (+29,3%)
		$p<0,05$	$p<0,05$	$p<0,05$	$p<0,05$
СМОП ($\lambda=254$ нм) усл. ед. ($\times 10^{-3}$)	294,8 $\pm 15,4$	467,9 \pm 18,6 (58,7%)	489,1 \pm 14,9 (+65,9%)	477,8 \pm 15,5 (+62,0%)	438,4 \pm 16,1 (+48,7%)
		$p<0,05$	$p<0,05$	$p<0,05$	$p<0,05$

Уровень СМОП при $\lambda=254$ нм до операции повысился по сравнению с нормой на 58,7% ($p<0,05$); в первые сутки зарегистрировано максимальное увеличение по отношению нормы на 65,9 % ($p<0,05$); на третьи сутки – на 62,0 % ($p<0,05$); на пятые сутки – на 48,7 % ($p<0,05$) (рис 3.7).

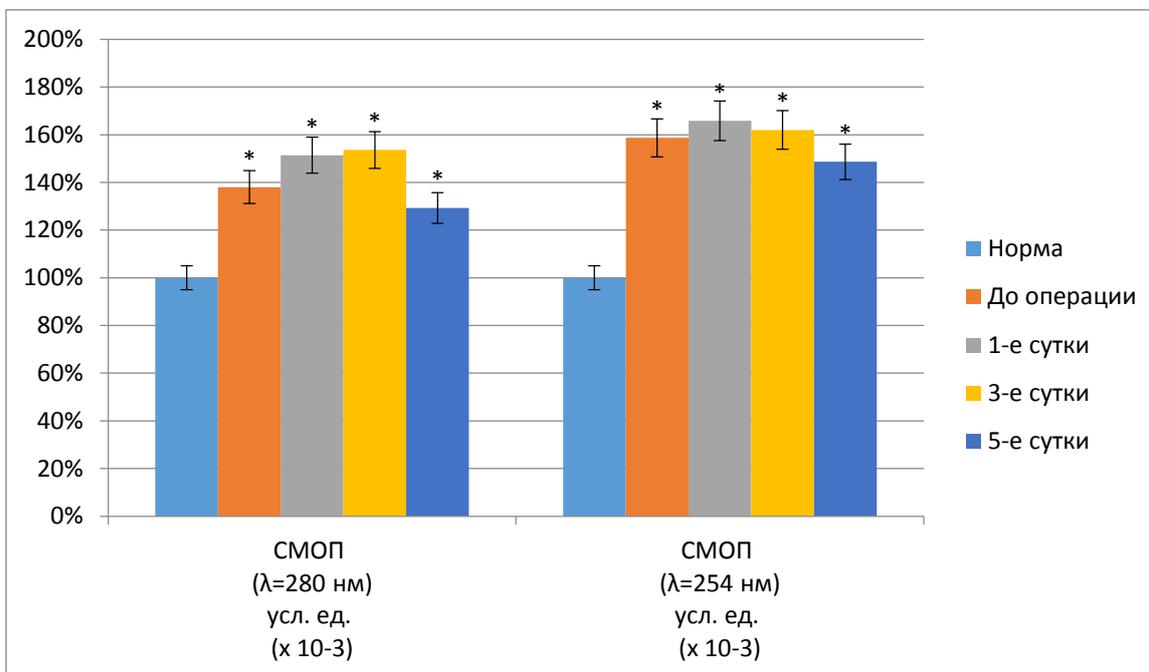


Рис 3.7. Показатели продуктов эндотоксикоза гидрофильной природы (СМОП $\lambda=280$ нм и СМОП $\lambda=254$ нм) при острой спаечной кишечной непроходимости в динамике

При исследованной ургентной болезни живота зарегистрировано повышение в крови и уровня токсических продуктов гидрофильной природы (табл. 3.8). Так, показатель ОКА при острой спаечной кишечной непроходимости за время наблюдения имел четкую тенденцию к снижению: до операции он был на 13,5 % ($p<0,05$) ниже нормы; затем в первые сутки снизился на 16,3 % ($p<0,05$) по сравнению с нормой; на третьи сутки – на 18,0 % ($p<0,05$). На пятые сутки достоверных изменений не наблюдалось.

Уровень ЭКА на протяжении всего срока наблюдения был значительно снижен: до операции он понизился относительно нормы на 21,9 % ($p<0,05$), в первые сутки он был ниже нормы на 27,4% ($p<0,05$); на третьи сутки показатель снизился на 31,3% ($p<0,05$), а на пятые сутки – на 14,8% ($p<0,05$).

Таблица 3.8. – Содержание продуктов эндотоксикоза гидрофобной природы при острой спаечной кишечной непроходимости

Показатель	Норма	Срок наблюдения (сутки)			
		До операции	1	3	5
ОКА, г/л	51,0±1,28	44,1±1,56 (-13,5%)	42,7±1,41 (-16,3%)	41,8±1,47 (-18,0%)	44,4±1,59 (-13,0%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05	pH>0,05
ЭКА, г/л	46,7±1,94	36,5±1,30 (-21,9%)	33,9±1,71 (-27,4%)	32,1±1,72 (-31,3%)	39,8±1,21 (-14,8%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05
РСА, усл. ед. РСА= ЭКА/ОКА	0,92±0,04	0,83±0,04 (-9,8%)	0,79±0,04 (-14,1%)	0,77±0,03 (-16,3%)	0,89±0,04 (-3,3%)
		pH>0,05	pH<0,05	pH<0,05	pH>0,05

Рассматривая показатель РСА, были получены следующие данные: до операции он был на 9,8% (p>0,05) ниже нормальных значений; в 1-е сутки после операции показатель снизился по отношению к норме на 14,1 % (p<0,05); на 3-и сутки– на 16,3 % (p<0,05). На 5-е сутки достоверных изменений не было (рис 3.8).

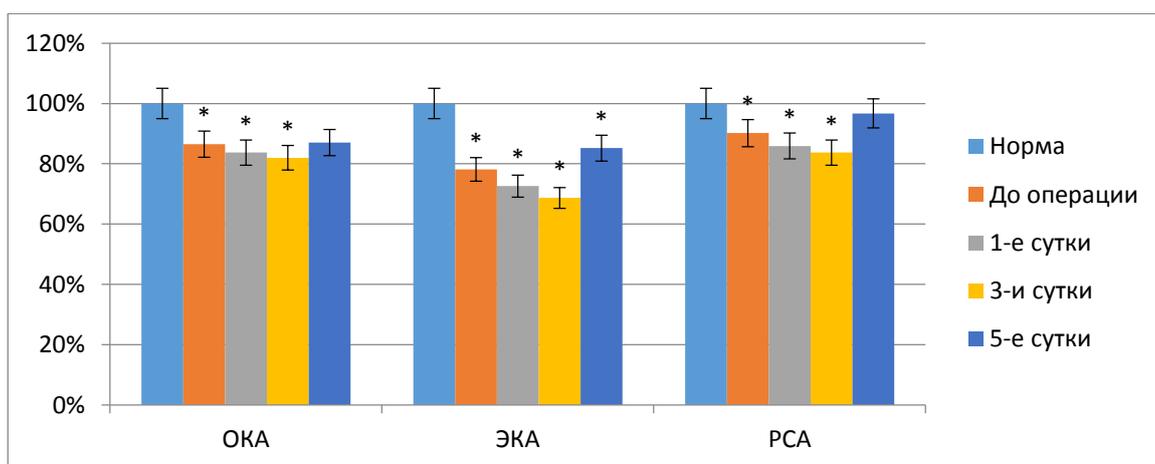


Рис. 3.8 . Показатели продуктов эндотоксикоза гидрофобной природы (ОКА, ЭКА, РСА) при острой спаечной кишечной непроходимости в динамике

Таблица 3.9. – Индекс токсичности и коэффициент интоксикации при острой спаечной кишечной непроходимости

Показатель	Норма	Срок наблюдения (сутки)			
		До операции	1	3	5
ИТ, усл. ед. ИТ= ОКА/ЭКА- 1;	0,10 ± 0,03	0,20±0,02 (+100,0%)	0,26±0,02 (+160,0%)	0,30±0,03 (+200,0%)	0,11±0,01 (+10,0%)
		p<0,05	p<0,05	p<0,05	p>0,05
КИ, усл. ед. КИ= (СМОП 280/ ЭКА)х· 1000	742,4 ± 33,7	1344,1± 34,4 (+81,0%)	1587,9± 28,4 (+113,8%)	1701,9± 34,4 (+129,2%)	1155,0± 39,2 (+55,6%)
		p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05

Достоверных изменений индекса токсичности при острой спаечной кишечной непроходимости на 5-е сутки не зафиксировано. До операции, а также в первые, третьи и сутки показатель превысил норму на 100, 160 и 200,0% (p<0,05) соответственно.

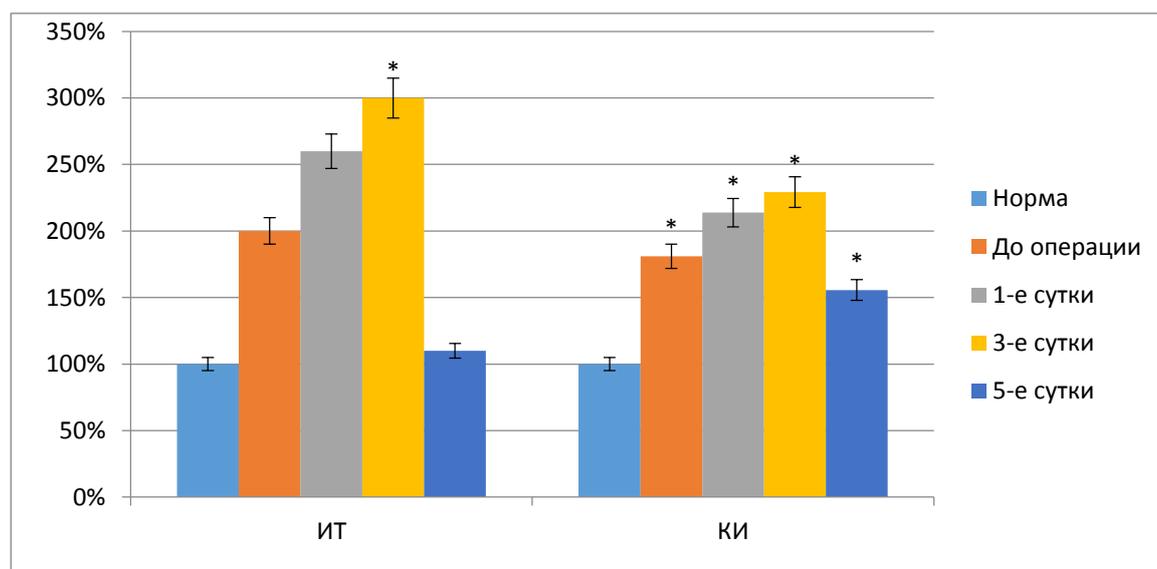


Рис 3.9. Показатели индекса токсичности (ИТ) и коэффициента интоксикации (КИ) при острой спаечной кишечной непроходимости в динамике

Показатель КИ до операции был на 81,0% (p<0,05) выше нормы; в первые сутки после вмешательства он превысил норму на 113,8 % (p<0,05); на 3-

и сутки он достиг максимума, превысив показатель нормы на 129,2 % ($p < 0,05$); на пятые сутки разница с нормой составила 55,6% ($p < 0,05$) (рис 3.9).

3.2. Синдром эндогенной интоксикации при острых заболеваниях живота, сопровождающихся гнойным воспалительным процессом

В начале представления данных по выраженности эндогенной интоксикации у больных ургентной патологией живота, сопровождающихся гнойным воспалительным процессом, отметим, что в целом выраженность синдрома эндогенной интоксикации была большая, чем в группах больных, болезни которых сопровождались с преимуществом асептического воспаления. Однако имелись и особенности его проявлений, о чем будет отмечено ниже.

3.2.1. Выраженность эндогенной интоксикации при остром деструктивном холецистите

При остром деструктивном холецистите отмечено значительное увеличение показателя СМОП при $\lambda = 280$ нм на всех сроках наблюдения. Так, до операции показатель был на 72,3% ($p < 0,05$) выше нормы, в первые сутки он повысился по сравнению с нормой на 81,7 % ($p < 0,05$); на третьи сутки – на 57,0 % ($p < 0,05$); на пятые сутки – на 32,6 % ($p < 0,05$) (табл. 3.10).

Таблица 3.10. – Содержание продуктов эндотоксикоза гидрофильной природы при остром деструктивном холецистите

Показатель	Норма	Срок наблюдения (сутки)			
		До операции	1	3	5
СМОП ($\lambda=280$ нм) усл. ед. ($\times 10^{-3}$)	355,5± 12,0	612,6±21,4 (+72,3%)	646,1±19,6 (+81,7%)	558,3±20,3 (+57,0%)	471,6±19,3 (+32,6%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05
СМОП ($\lambda=254$ нм) усл. ед. ($\times 10^{-3}$)	294,8± 15,4	435,9±18,6 (+47,9%)	595,1±14,9 (+101,8%)	486,8±15,5 (+65,1%)	413,4±16,1 (+40,2%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05

Уровень СМОП при $\lambda=254$ нм до операции превысил норму на 47,9% ($p<0,05$). В раннем послеоперационном периоде отмечена следующая динамика изменений: в первые сутки зарегистрировано максимальное его увеличение по сравнению с нормой – на 101,8 % ($p<0,05$); на третьи – на 65,1 % ($p<0,05$); на пятые сутки – на 40,2 % ($p<0,05$) (рис. 3.10).

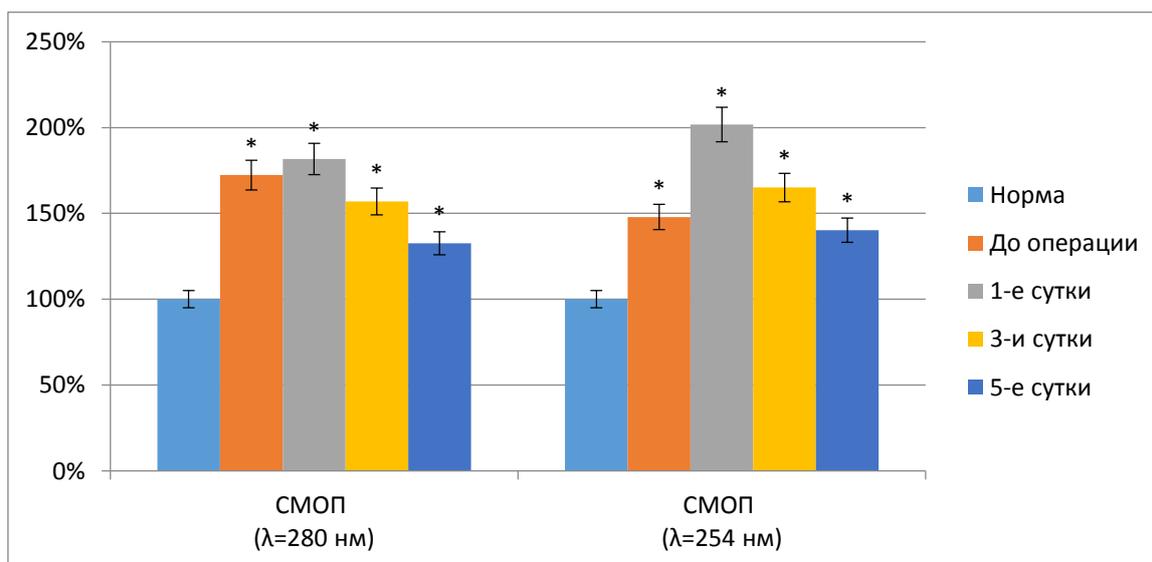


Рис 3.10. Показатели продуктов эндотоксикоза гидрофильной природы (СМОП $\lambda=280$ нм и СМОП $\lambda=254$ нм) при остром деструктивном холецистите в динамике

При остром деструктивном холецистите установлено увеличение уровня токсических продуктов гидрофобной природы (табл. 3.11). Так, показатель ОКА на всех сроках наблюдения был ниже нормы. До операции он был на 18,6 % ($p < 0,05$) ниже нормы; затем в первые сутки он снизился на 21,4 % ($p < 0,05$); на третьи – на 22,5 % ($p < 0,05$); на пятые сутки – на 17,2 % ($p < 0,05$).

Уровень ЭКА на протяжении всего срока наблюдения был снижен в большей степени: до операции он был понижен по сравнению с нормой на 21,8 % ($p < 0,05$), в первые сутки после операции на 33,8% ($p < 0,05$); на третьи сутки снижение составило 39,8% ($p < 0,05$), а на 5-е сутки – на 25,4% ($p < 0,05$).

Таблица 3.11. – Содержание продуктов эндотоксикоза гидрофобной природы при остром деструктивном холецистите

Показатель	Норма	Срок наблюдения (сутки)			
		До операции	1	3	5
ОКА, г/л	51,0±1,28	41,5±1,56 (-18,6%)	40,1±1,41 (-21,4%)	39,5±1,47 (-22,5%)	42,2±1,59 (-17,2%)
		$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
ЭКА, г/л	46,7±1,94	36,5±1,30 (-21,8%)	30,9±1,71 (-33,8%)	28,1±1,72 (-39,8%)	34,8±1,21 (-25,4%)
		$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
РСА, усл. ед. РСА= ЭКА/ОКА	0,92±0,04	0,88±0,04 (-4,4%)	0,77±0,04 (-16,3%)	0,71±0,03 (-22,8%)	0,82±0,04 (-10,8%)
		$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$

Рассматривая показатель РСА, были получены следующие данные: до операции достоверных изменений не наблюдалось. В 1-е показатель снизился по отношению к норме на 16,3 % ($p < 0,05$); на 3-и сутки – на 22,8 % ($p < 0,05$); а на 5-е сутки – на 10,8 % ($p < 0,05$) (рис 3.11).

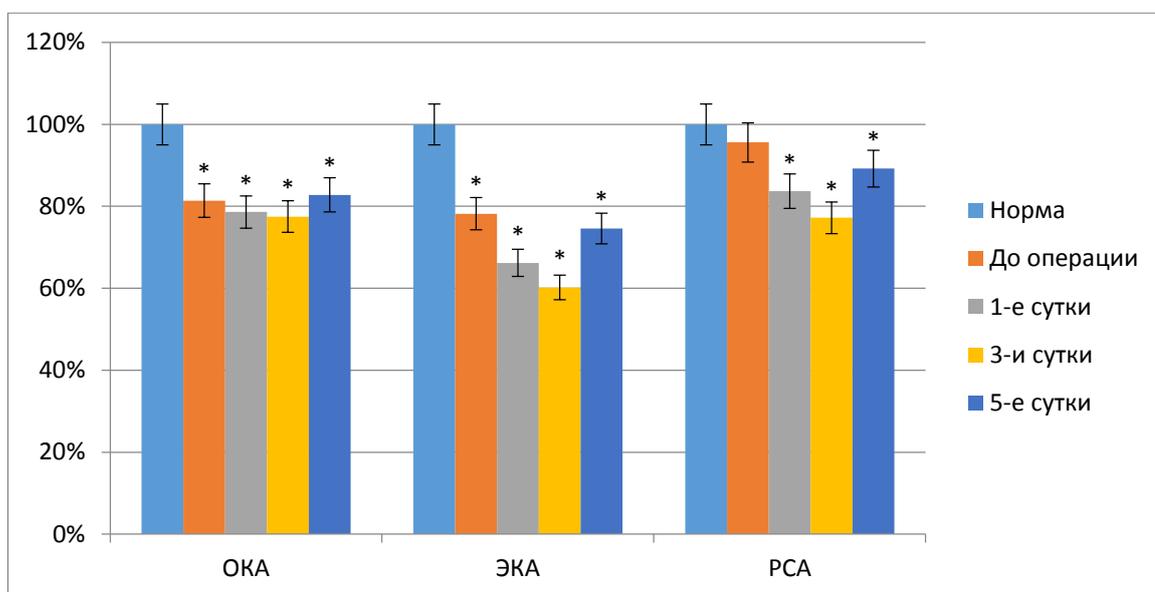


Рис. 3.11. Показатели продуктов эндотоксикоза гидрофобной природы (ОКА, ЭКА, РСА) при остром деструктивном холецистите в динамике

Достоверных изменений индекса токсичности плазмы по альбумину при остром деструктивном холецистите до операции не зафиксировано. На первые сутки он был выше референсных значений на 190,0 % ($p < 0,05$), на третьи сутки он повысился по сравнению с нормой на 300,0% ($p < 0,05$). На пятые сутки он превышал показатель нормы на 110,0% ($p < 0,05$) (рис. 3.13) (табл. 3.12).

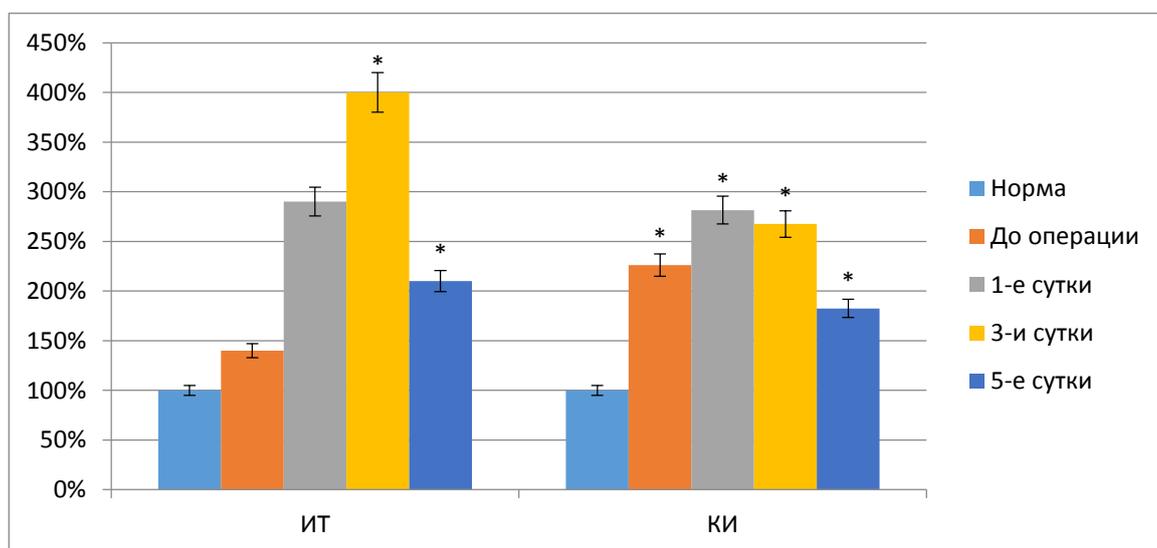


Рис 3.12. Показатели индекса токсичности (ИТ) и коэффициента интоксикации (КИ) при острой спаечной кишечной непроходимости в динамике.

Таблица 3.12. – Индекс токсичности и коэффициент интоксикации при остром деструктивном холецистите

Показатель	Норма	Срок наблюдения (сутки)			
		До операции	1	3	5
ИТ, усл. ед. ИТ= ОКА/ЭК А-1;	0,10 ± 0,03	0,14±0,01 (+40,%)	0,29±0,01 (+190,0%)	0,40±0,01 (+300,0%)	0,21±0,01 (+110,0%)
		pH>0,05	pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05
КИ, усл. ед КИ= (СМОП 280/ ЭКА)х· 1000	742,4 ± 33,7	1678,3± 34,4 (+126,0%)	2090,9± 28,4 (+181,5%)	1986,8± 34,4 (+167,5%)	1355,2± 39,2 (+82,5%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05

Показатель КИ до операции был на 126,0% ($p<0,05$) выше нормы; в первые сутки он достиг максимума, превысив показатель нормы на 181,5 % ($p<0,05$); на третьи сутки на 167,5 % ($p<0,05$); на пятые сутки на 82,5% ($p<0,05$) выше показателя нормы (рис 3.12).

3.2.2. Выраженность эндогенной интоксикации при остром перитоните

У больных острым перитонитом выраженность синдрома эндогенной интоксикации была особенно значимой.

Уровень СМОП при $\lambda=280$ нм был высоким на всех сроках наблюдения с пиком прироста в первые сутки после операции. Так, до операции показатель был выше нормы на 94,8% ($p<0,05$), тогда как в первые сутки он был выше на 125,9 % ($p<0,05$), на третьи – на 92,2 % ($p<0,05$), на пятые – на 54,0 % ($p<0,05$) (табл. 3.13).

Таблица 3.13. – Содержание продуктов эндотоксикоза гидрофильной природы при остром перитоните

Показатель	Норма	Срок наблюдения (сутки)			
		До операции	1	3	5
СМОП ($\lambda=280$ нм) усл. ед. ($\times 10^{-3}$)	355,5 $\pm 12,0$	692,6 $\pm 21,4$ (+94,8%)	803,1 $\pm 19,6$ (+125,9%)	683,3 $\pm 20,3$ (+92,2%)	547,6 $\pm 19,3$ (+54,0%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05
СМОП ($\lambda=254$ нм) усл. ед. ($\times 10^{-3}$)	294,8 $\pm 15,4$	637,9 $\pm 18,6$ (+116,4%)	759,1 $\pm 14,9$ (+157,5%)	591,8 $\pm 15,5$ (+100,7%)	488,4 $\pm 16,1$ (+65,7%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05

Рассматривая показатель СМОП при $\lambda=254$ нм при остром перитоните, были получены следующие данные: до операции он был повышен относительно нормы на 116,4% ($p<0,05$); в первые зарегистрировано максимальное увеличение – на 157,5 % ($p<0,05$) выше нормальных значений; на третьи – на 100,7% ($p<0,05$); на пятые сутки – на 65,7 % ($p<0,05$) (рис. 3.13).

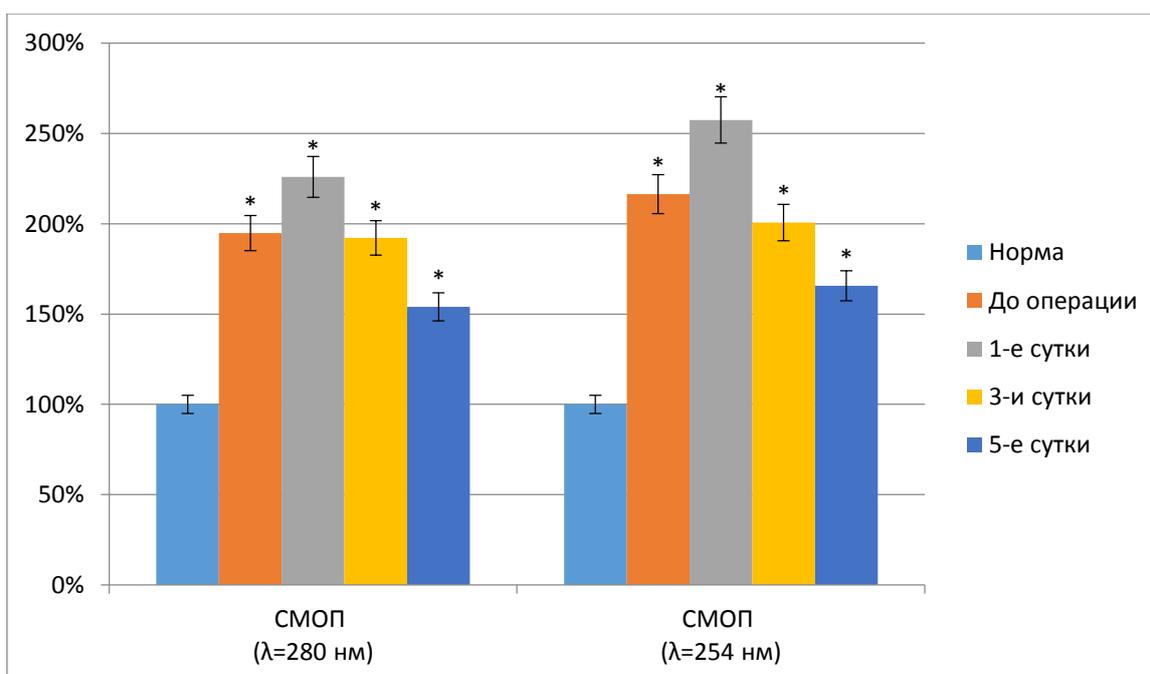


Рис 3.13. Показатели продуктов эндотоксикоза гидрофильной природы (СМОП $\lambda=280$ нм и СМОП $\lambda=254$ нм) при остром перитоните в динамике

Динамика содержания токсических продуктов в плазме крови при остром перитоните была во многом аналогичной. Показатель ОКА при остром перитоните на всех сроках наблюдения был ниже нормы. Так, до операции он понизился относительно нормы на 20,6 % ($p<0,05$); затем в первые сутки он снизился на 27,2 % ($p<0,05$); на третьи – на 30,4 % ($p<0,05$); на пятые – 23,1 % ($p<0,05$) (табл. 3.14).

Таблица 3.14. – Содержание продуктов эндотоксикоза гидрофобной природы при остром перитоните.

Показатель	Норма	Срок наблюдения (сутки)			
		До операции	1	3	5
ОКА, г/л	51,0±1,28	40,5±1,56 (-20,6%)	37,1±1,41 (-27,2%)	35,5±1,47 (-30,4%)	39,2±1,59 (-23,1%)
		$p<0,05$	$p<0,05$	$p<0,05$	$p<0,05$
ЭКА, г/л	46,7±1,94	30,5±1,30 (-34,7%)	23,9±1,71 (-48,8%)	22,1±1,72 (-52,6%)	28,8±1,21 (-39,6%)
		$p<0,05$	$p<0,05$	$p<0,05$	$p<0,05$
РСА, усл. ед. РСА= ЭКА/ОКА	0,92±0,04	0,75±0,04 (-18,5%)	0,64±0,04 (-30,4%)	0,62±0,03 (-32,6%)	0,73±0,04 (-20,6%)
		$p<0,05$	$p<0,05$	$p<0,05$	$p<0,05$

Уровень ЭКА на протяжении всего срока наблюдения также был снижен: до операции он был снижен относительно нормы на 34,7 % ($p<0,05$), в первые сутки на 48,8% ($p<0,05$) ниже нормы; на третьи сутки показатель снизился на 52,6% ($p<0,05$), а на пятые сутки – на 39,6% ($p<0,05$).

Уровень показателя РСА за все время наблюдения зарегистрирован ниже нормы: до операции он был ниже нормы на 18,5% ($p<0,05$); в 1-е сутки показатель снизился по отношению к норме на 30,4 % ($p<0,05$); на 3-и сутки – на 32,6 % ($p<0,05$); а на 5-е сутки – на 20,6 % ($p<0,05$) (рис 3.14).

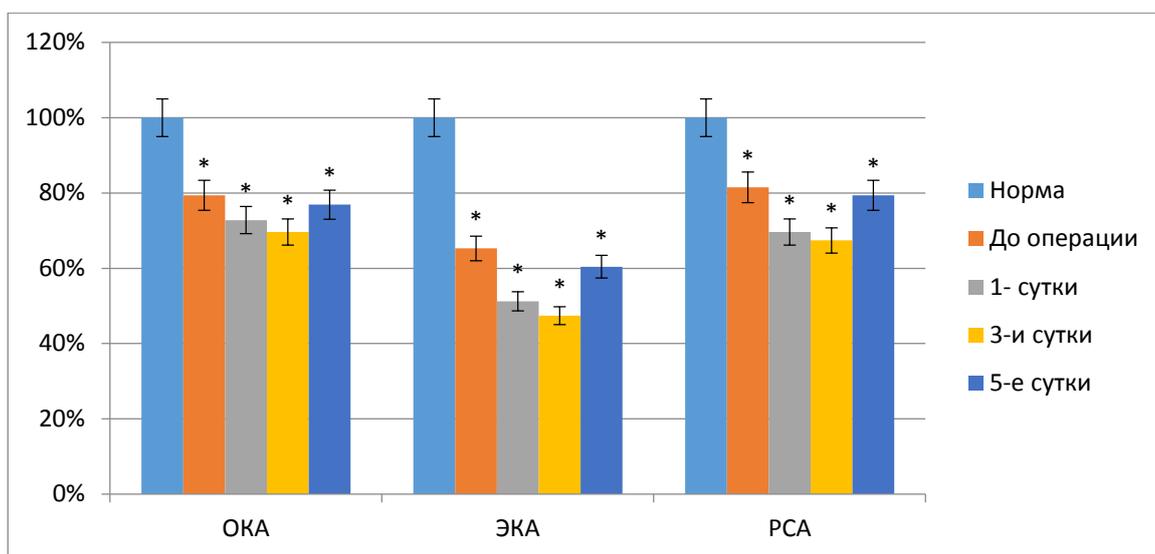


Рис. 3.14. Показатели продуктов эндотоксикоза гидрофобной природы (ОКА, ЭКА, РСА) при остром перитоните в динамике

При расчете индекса токсичности при остром перитоните оказалось, что до операции он был повышен относительно нормы на 230,0% ($p < 0,05$); в первые сутки он превысил показатель нормы на 450,0 % ($p < 0,05$), через трое суток на 500,0% ($p < 0,05$), на пятые сутки – он превысил показатель нормы на 260,0% ($p < 0,05$) (рис. 3.15) (табл. 3.15).

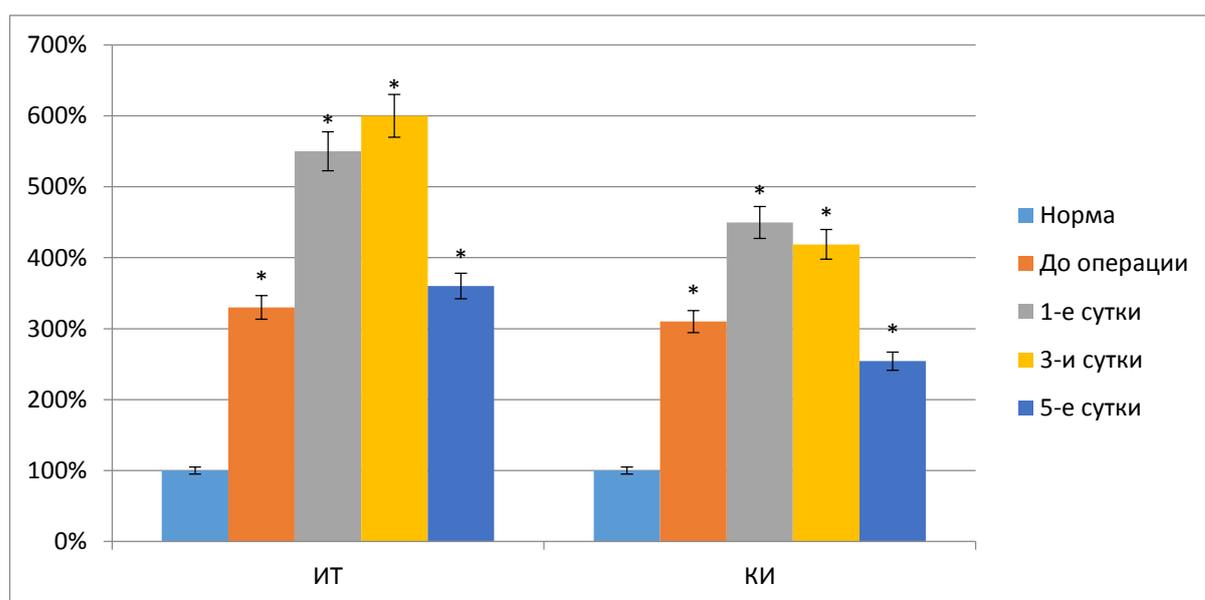


Рис 3.15. Показатели индекса токсичности (ИТ) и коэффициента интоксикации (КИ) при остром перитоните в динамике

Таблица 3.15. – Индекс токсичности и коэффициент интоксикации при остром перитоните.

Показатель	Норма	Срок наблюдения (сутки)			
		До операции	1	3	5
ИТ, усл. ед. ИТ= ОКА/ЭК А-1	0,10 ± 0,03	0,33±0,03 (+230,0%)	0,55±0,06 (+450,0%)	0,60±0,04 (+500,0%)	0,36±0,03 (260,0%)
		pH<0,05p	pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05
КИ, усл. ед КИ= (СМОП 280/ ЭКА)х· 1000	742,4 ± 33,7	2301,4± 49,6 (+210,1%)	3337,1± 58,7 (+349,7%)	3107,5± 64,2 (+318,7%)	1886,7± 49,4 (+154,2%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05

Показатель КИ до операции был на 210,1 % (p<0,05) выше нормы; в первые сутки раннего послеоперационного периода он достиг максимума, превысив показатель нормы на 349,7 % (p<0,05); на третьи сутки на 318,7 % (p<0,05); на пятые сутки на 154,2 % (p<0,05) (рис 3.15).

Анализируя показатели, характеризующие выраженность эндогенной интоксикации, среди рассмотренных заболеваний (острый панкреатит, острый катаральный и деструктивный холецистит, острая спаечная кишечная непроходимость, острый перитонит), самые выраженные изменения были выявлены при остром перитоните.

Таким образом, клинико-лабораторными исследованиями установлено, что при всех исследованных острых заболеваний органов брюшной полости у больных регистрируется повышение в крови содержания токсических продуктов. Их уровень и темп повышения определялся характером и выраженностью

поражения органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Отметим и другие важные обстоятельства. В частности, развитие синдрома эндогенной интоксикации не зависит от характера воспалительного процесса. Даже при незначительных условно асептических процессах уровень токсических продуктов весьма значителен. Так, при остром тяжелом панкреатите выраженность синдрома эндогенной интоксикации в начальные этапы сопоставима с таковым при заболеваниях, у которых превалирует гнойный воспалительный процесс.

Глава 4.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ СТАТУС ОРГАНОВ ДЕТОКСИКАЦИОННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ОСТРЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖИВОТА

4.1. Функциональный статус органов детоксикационной системы при острых заболеваниях живота, сопровождающихся преимущественно асептическим воспалительным процессом

4.1.1. Функциональный статус органов детоксикационной системы при остром панкреатите

Нами установлено, что при остром панкреатите отмечено ухудшение функционального состояния печени (табл. 4.1).

Так, активность АЛТ через сутки повысилась по сравнению с нормой на 22,5 % ($p < 0,05$). Через 3-е суток установлено еще большее повышение. Уровень ее был выше нормы на 46,1% ($p < 0,05$). Спустя 5 суток активность АЛТ на 41,4% ($p < 0,05$) превысила нормальные показатели (рис. 4.1).

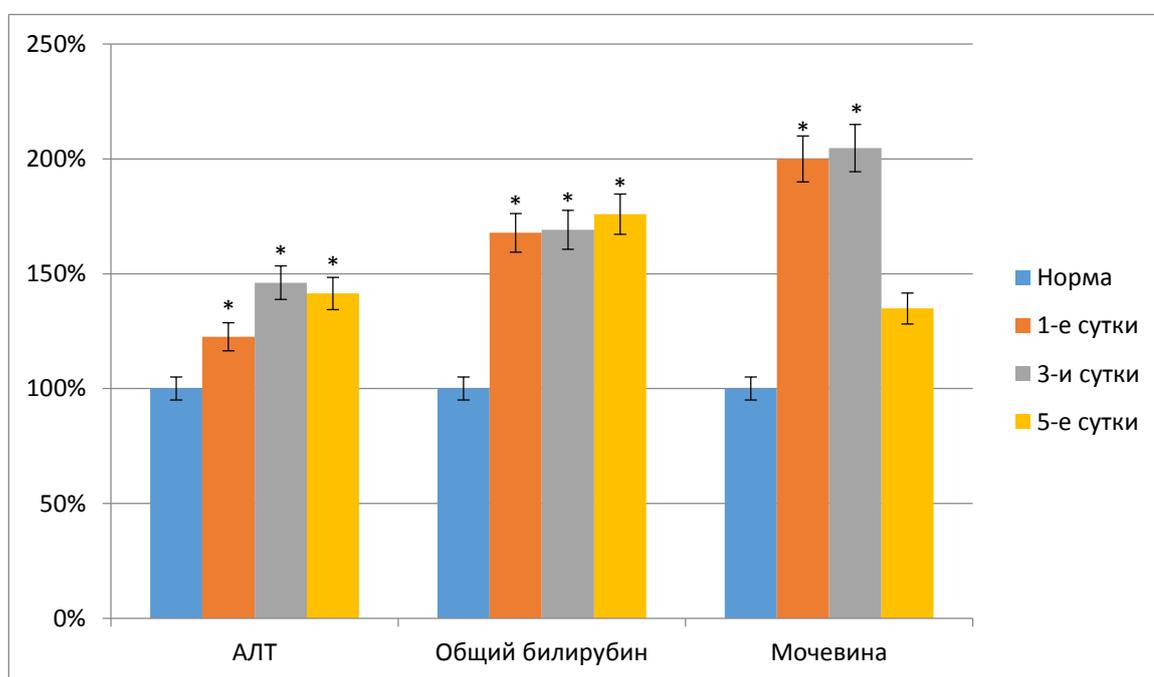


Рис. 4.1. Динамика активности АЛТ, содержания общего билирубина и мочевины при остром панкреатите (здесь и далее значения показателей в норме приняты за 100 %)

Уровень общего билирубина через сутки превысил норму на 67,8% (рн<0,05). На 3 сутки его показатели были выше нормы на 69,1% (рн<0,05). Через 5 суток его активность была повышена на 75,9% (рн<0,05) по сравнению с нормой (рис. 4.2).

Таблица 4.1. – Некоторые показатели функционального состояния печени, почек и кишечника при остром панкреатите

Показатель	Норма	Срок наблюдения (сутки)		
		1	3	5
АлАТ (аланиновая аминотрансфераза)(Ед/л)	30,34 ±1,35	37,16 ±1,57 (+22,5%)	44,34 ±1,65 (+46,1%)	42,91 ±1,49 (+41,4%)
		рн<0,05	рн<0,05	рн<0,05
ОБ (общий билирубин) мкмоль/л	15,98 ±0,42	26,81± 0,71 (+67,8%)	27,03±1,11 (+69,1%)	28,11±0,79 (+75,9%)
		рн<0,05	рн<0,05	рн<0,05
ПБ (прямой билирубин), мкмоль/л	4,24 ±0,27	8,25±0,73 (+94,6%)	8,17±0,69 (+92,7%)	7,88±0,74 (+85,8%)
		рн<0,05	рн<0,05	рн<0,05
Мочевина, ммоль/л	4,3 ±0,31	8,6±0,87 (+100%)	8,8±0,63 (+104,7%)	5,8±0,49
		рн<0,05	рн<0,05	рн>0,05
Креатинин, мкмоль/л	77,3 ±4,4	119,3±14,3 (+54,3%)	114,1±6,7 (+47,6%)	104,1±6,5 (+34,7%)
		рн<0,05	рн<0,05	рн<0,05
Тест лактулоза/маннитол	0,026 ±0,00 13	0,0612± 0,0042 (+135,4%)	0,0911± 0,0043 (+250,4%)	0,0571± 0,0035 (+119,6%)
		рн<0,05	рн<0,05	рн<0,05

Примечание. Здесь и далее рн – достоверность по отношению к норме

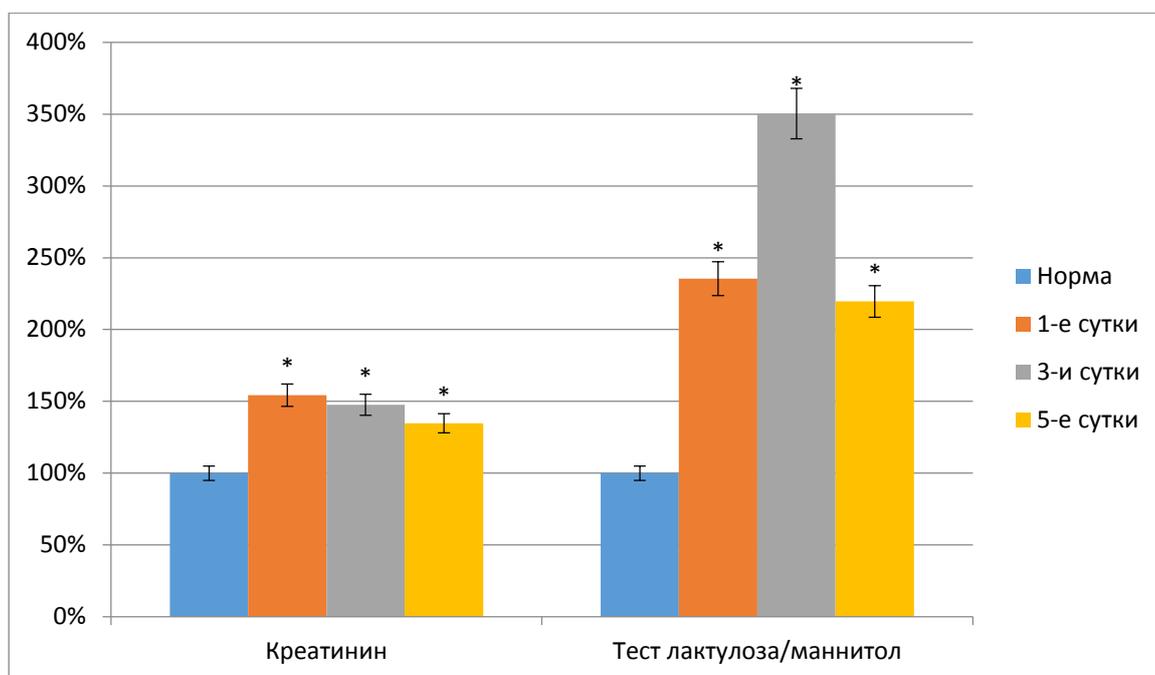


Рис. 4.2. Динамика содержания креатинина и изменения теста лактулоза/маннитол при остром панкреатите

Содержание прямого билирубина в крови также было повышенным. Через сутки его уровень был выше нормы на 94,6 % ($p < 0,05$), на 3-и сутки его значения начали снижаться и были выше нормы на 92,7% ($p < 0,05$). Спустя 5 суток его значения снизились еще больше, но по-прежнему достоверно превышали норму на 85,8% ($p < 0,05$).

Так же при остром тяжелом панкреатите наблюдается ухудшение функционального состояния почек.

Это выражалось в следующем. Содержание мочевины в крови на 1-е сутки превысило норму в 2 раза ($p < 0,05$). Через 3-е суток отмечено дальнейшее увеличение. Показатели ее превысили норму на 104,7% ($p < 0,05$).

Содержание креатинина спустя сутки было выше нормы на 54,3% ($p < 0,05$). Затем его показатели начали снижаться и на 3 сутки превышали норму на 47,6% ($p < 0,05$). Через 5 суток отмечено дальнейшее снижение уровня креатинина. Его уровень превышал нормальные показатели на 34,7% ($p < 0,05$).

При остром тяжелом панкреатите развивается энтеральная недостаточность. Ее показателем является тест лактулоза/маннитол.

Так, на 1-е сутки показатели теста были выше нормы на 135,4% ($p < 0,05$). Через 3-е суток они увеличились еще больше, и превысили норму на 250,4% ($p < 0,05$). Спустя 5 суток установлено снижение показателей теста по сравнению с 3 сутками. Они были выше нормальных значений на 119,6% ($p < 0,05$).

4.1.2. Функциональный статус органов детоксикационной системы при остром катаральном холецистите

Нами было выявлено, что при остром катаральном холецистите отмечено ухудшение функционального состояния печени (табл. 4.2).

В частности, активность АЛТ до операции превышала норму на 19,1% ($p < 0,05$). На следующий день после операции увеличение показателя относительно нормы составило 61,6% ($p < 0,05$). На 3 сутки отмечено снижение активности по сравнению с 1 сутками. Она была выше нормы на 25,5% ($p < 0,05$) (рис. 4.3).

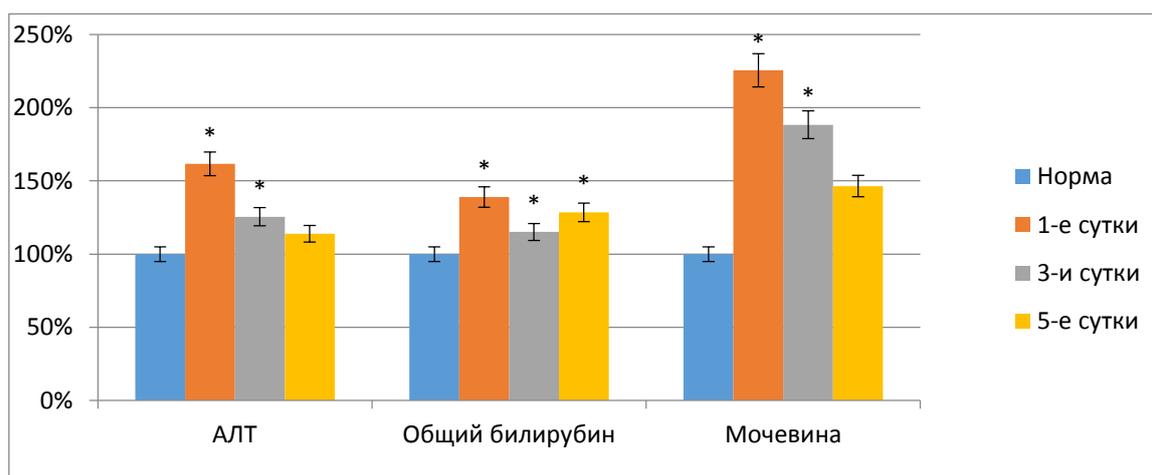


Рис. 4.3. Динамика активности АЛТ, содержания общего билирубина и мочевины при остром катаральном холецистите

Содержание общего билирубина до операции был выше нормальных значений на 17,7% ($p < 0,05$). Через 1-и сутки после операции он превышал

норму уже на 39,0% ($p < 0,05$). На 3-и сутки количество его снизилось, но так же было достоверно повышено на 15,1% ($p < 0,05$). Спустя 5 суток снова установлено повышение его значений на 28,5% ($p < 0,05$) выше нормы.

Таблица 4.2. – Некоторые показатели функционального состояния печени, почек и кишечника при остром катаральном холецистите

Показатель	Норма	Срок наблюдения (сутки)			
		До операции	1	3	5
АлАТ (аланиновая аминотрансфераза) (Ед/л)	30,34 ±1,3 5	36,12 ±1,44 (+19,1%)	49,03 ±1,75 (+61,6%)	38,09 ±1,83 (+25,5%)	34,52 ±1,64
		$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$
ОБ (общий билирубин) мкмоль/л	15,98 ±0,42	18,81± 0,71 (+17,7%)	22,21± 1,08 (+39,0%)	23,18± 1,16 (+15,1%)	20,54± 1,34 (+28,5%)
		$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
ПБ (прямой билирубин), мкмоль/л	4,24 ±0,27	6,09± 0,53 (+43,6%)	7,14± 0,66 (+68,4%)	6,72± 0,73 (+58,5%)	5,12 0,62
		$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$
Мочевина, ммоль/л	4,3 ±0,3 1	8,2±0,92 (+90,7%)	9,7±0,78 (+125,6%)	8,1±0,89 (+88,4%)	6,3±0,81
		$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$
Креатинин, мкмоль/л	77,3 ±4,4	82,3±5,8	96,4±11,7 (+24,7%)	98,5±7,2 (+27,4%)	85,2±7,3
		$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$
Тест лактулоза/маннитол	0,026 ±0,0 013	-	0,0435± 0,0037 (+67,3%)	0,0408± 0,0041 (+56,9%)	0,0332± 0,0039 (+27,7%)
			$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$

Значения прямого билирубина до операции превышали норму на 43,6% ($p < 0,05$). Через сутки после операции отмечено дальнейшее повышение его

значений. Его уровень был выше нормы на 68,4% ($p < 0,05$). На 3-и сутки выявлено небольшое снижение относительно показаний 1-х суток. Увеличение значений показателя относительно нормы составило 58,5% ($p < 0,05$).

При остром катаральном холецистите так же страдает функциональное состояние почек.

Уровень мочевины до операции был выше нормальных значений на 90,7% ($p < 0,05$). Через 1- сутки после операции ее уровень превышал норму уже на 125,6% ($p < 0,05$). На 3-и сутки отмечено снижение количества мочевины: ее уровень был на 88,4% ($p < 0,05$) выше нормы.

Содержание креатинина на следующий день после операции превысил границы нормы на 24,7% ($p < 0,05$). Через 3-е суток он превышал норму уже на 27,4% ($p < 0,05$). К 5-м суткам он вплотную приблизился к норме (рис. 4.4.).

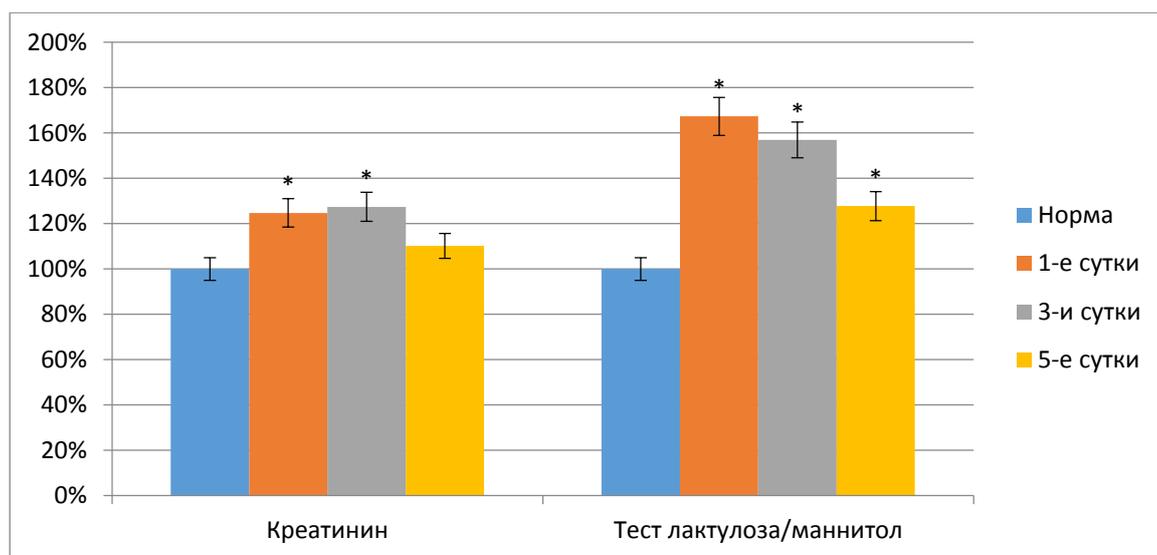


Рис. 4.4. Динамика содержания креатинина и изменения теста лактулоза/маннитол при остром катаральном холецистите

Так же при остром катаральном холецистите развивается энтеральная недостаточность (рис. 4.4.).

Показатели теста лактулоза/маннитол на 1-е сутки после операции превышал норму на 67,3% ($p < 0,05$). На 3-и сутки установлено снижение показателя относительно 1-х суток. Превышение составило 56,9% ($p < 0,05$). Спустя

5 суток было выявлено дальнейшее снижение показателя. Его уровень был выше нормы на 27,7% ($p < 0,05$).

4.1.3. Функциональный статус органов детоксикационной системы при острой спаечной кишечной непроходимости

Нами отмечено, что при острой спаечной кишечной непроходимости отмечено ухудшение функционального состояния печени (табл. 4.3).

Так, активность АЛТ через 1-и сутки после операции была выше нормы на 16,4% ($p < 0,05$). Через 3-е суток отмечается дальнейшее повышение активности. Ее уровень был выше нормы на 27,1% ($p < 0,05$). Спустя 5 суток показатели активности АЛТ превышали норму на 32,8% ($p < 0,05$) (рис. 4.5).

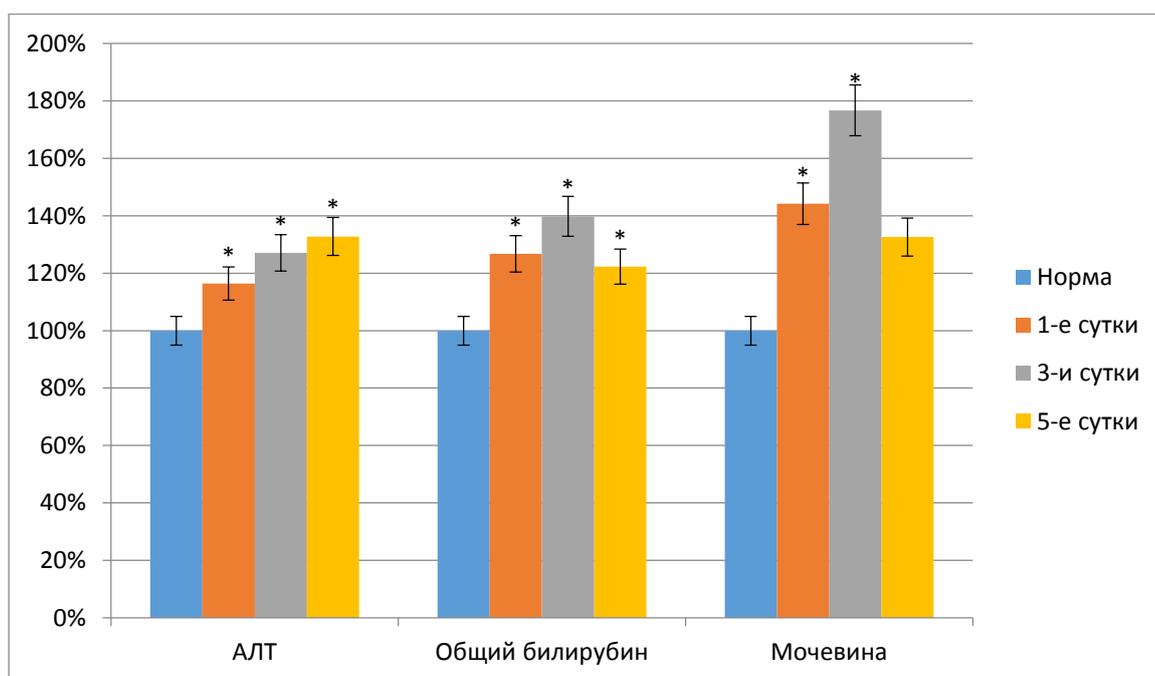


Рис. 4.5. Динамика активности АЛТ, содержания общего билирубина и мочевины при острой спаечной кишечной непроходимости.

Содержание в крови общего билирубина на 1-е сутки после операции превышало границы нормы на 26,7% ($p < 0,05$). Спустя 3-е суток его уровень был выше нормы уже на 39,8% ($p < 0,05$). Через 5 суток отмечено снижение его уровня относительно 3-х суток. Он превышал норму на 22,3% ($p < 0,05$).

Таблица 4.3. – Некоторые показатели функционального состояния печени, почек и кишечника при острой спаечной кишечной непроходимости

Показатель	Норма	Срок наблюдения (сутки)			
		До операции	1	3	5
АлАТ (аланиновая аминотрансфераза) (Ед/л)	30,34 ±1,35	32,44 ±1,17	35,32 ±1,43 (+16,4%)	38,55 ±1,59 (+27,1%)	40,29 ±1,34 (+32,8%)
		pH>0,05	pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05
ОБ (общий билирубин) мкмоль/л	15,98 ±0,42	16,12± 0,78	20,18± 0,98 (+26,7%)	22,34± 0,87 (+39,8%)	19,54± 0,91 (+22,3%)
		pH>0,05	pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05
ПБ (прямой билирубин), мкмоль/л	4,24 ±0,27	4,93± 0,44	5,17± 0,67	6,74± 0,78 (+59,0%)	5,65 ±0,48
		pH>0,05	pH>0,05	pH<0,05	pH>0,05
Мочевина, ммоль/л	4,3 ±0,31	5,9±0,87	6,2±0,56 (+44,2%)	7,6±0,48 (+76,7%)	5,7±0,50
		pH>0,05	pH<0,05	pH<0,05	pH>0,05
Креатинин, мкмоль/л	77,3 ±4,4	82,3±5,8	99,1±7,9 (+28,2%)	109,7±8,2 (+41,9%)	95,7±6,9 (+23,8%)
		pH>0,05	pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05
Тест лактулоза/маннитол	0,026 ±0,0013	-	0,0914± 0,0084 (+251,5%)	0,1116± 0,0127 (+329,2%)	0,0751± 0,0083 (+188,9%)
			pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05

Количество прямого билирубина в крови у больных было повышено, причем на 3-и сутки после операции диагностировано достоверное его повышение относительно референтных значений на 59,0% (pH<0,05) (рис. 4.6).

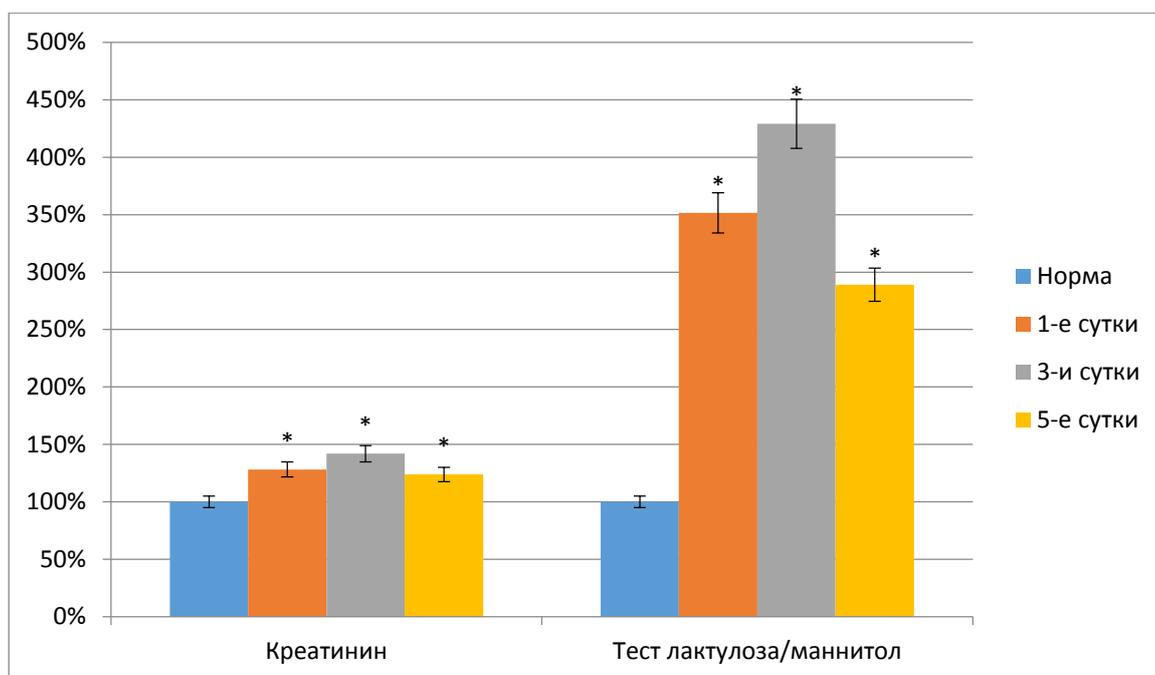


Рис. 4.6. Динамика содержания креатинина и изменения теста лактулоза/маннитол при острой спаечной кишечной непроходимости

При острой спаечной кишечной непроходимости отмечается ухудшение функционального состояния почек.

Оказалось, что уровень мочевины через сутки после операции был выше нормальных показателей на 44,2% ($p < 0,05$). Спустя 3 суток установлено еще большее повышение. Ее уровень превышал норму на 76,7% ($p < 0,05$). К 5-м суткам ее содержание приближалось к норме.

Количество креатинина на следующий день после операции было выше нормы на 28,2% ($p < 0,05$). Через 3-е суток он превысил норму на 41,9% ($p < 0,05$). Спустя 5 суток отмечено снижение его количества, но оно по-прежнему превышало норму на 23,8% ($p < 0,05$).

При острой спаечной кишечной непроходимости имеет место развитие энтеральной недостаточности (рис. 4.6).

Показатели теста лактулоза/маннитол уже на 1 сутки после операции превышали норму на 251,5% ($p < 0,05$). На 3 сутки они были выше нормы на 329,2% ($p < 0,05$). Спустя 5 суток зафиксировано снижение показателя. Оно превышало нормальные значения на 188,9% ($p < 0,05$).

4.2. Функциональный статус органов детоксикационной системы при острых заболеваниях живота, сопровождающихся гнойным воспалительным процессом

4.2.1. Функциональный статус органов детоксикационной системы при остром деструктивном холецистите

Нами зафиксировано, что при остром деструктивном холецистите отмечено ухудшение функционального состояния печени (табл. 4.4). В частности, активность АЛТ в дооперационном периоде была на 27,8% ($p < 0,05$) выше нормальных значений. Уже на 1-е сутки после операции ее активность превысила нормальные показатели на 58,7% ($p < 0,05$). Спустя 3-е суток отмечено дальнейшее увеличение активности АЛТ. Ее уровень был на 65,6% ($p < 0,05$) выше нормы. К концу 5 суток после операции ее уровень превысил границы нормы на 75,1% ($p < 0,05$) (рис. 4.7).

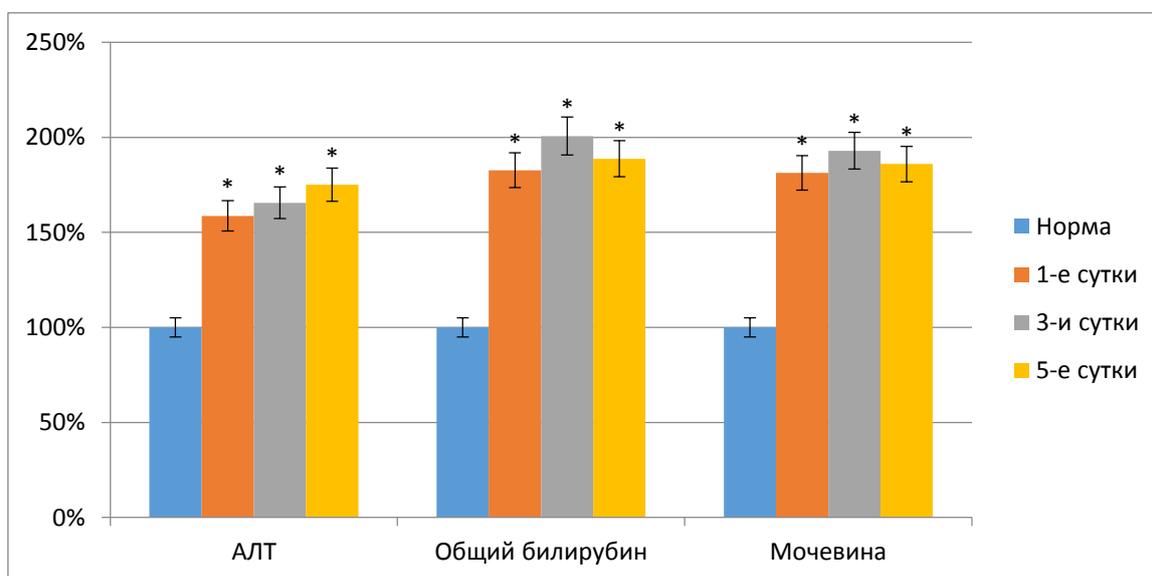


Рис. 4.7. Динамика активности АЛТ, содержания общего билирубина и мочевины при остром деструктивном холецистите.

Содержание общего билирубина до операции было на 49,0% ($p < 0,05$) выше нормы. Спустя 1-е сутки после операции он превышал норму уже на 82,7% ($p < 0,05$) (рис. 4.7).

Таблица 4.4. – Некоторые показатели функционального состояния печени, почек и кишечника при остром деструктивном холецистите

Показатель	Норма	Срок наблюдения (сутки)			
		До операции	1	3	5
АлАТ (аланиновая аминотрансфераза) (Ед/л)	30,34 ±1,3 5	38,77 ±1,44 (+27,8%)	48,14 ±2,32 (+58,7%)	50,23 ±1,97 (+65,6%)	53,12 ±1,57 (+75,1%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05
ОБ (общий билирубин) мкмоль/л	15,98 ±0,42	23,81± 0,71 (+49,0%)	29,19± 1,08 (+82,7%)	32,07± 1,16 (+100,7%)	30,17± 1,34 (+88,8%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05
ПБ (прямой билирубин), мкмоль/л	4,24 ±0,27	7,17± 0,47 (+69,1%)	8,45± 0,62 (+99,3%)	8,72± 0,78 (+105,7%)	7,98 0,69 (+88,2%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05
Мочевина, ммоль/л	4,3 ±0,3 1	6,2±0,92 (+44,2%)	7,8±1,04 (+81,4%)	8,3±0,89 (+93,0%)	8,0±0,69 (+86,0%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05
Креатинин, мкмоль/л	77,3 ±4,4	92,3±5,8 (+19,4%)	105,1±8,4 (+36,0%)	118,2±7,7 (+52,9%)	134,7±8,2 (+74,3%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05
Тест лактулоза/маннитол	0,026 ±0,0 013	-	0,0524± 0,0037 (+101,5%)	0,0587± 0,0041 (+125,8%)	0,0482± 0,0039 (+85,4%)
			pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05

На 3-и сутки его значения были выше референтных на 100,7% (pH<0,05). К исходу 5-х суток количество общего билирубина начало снижаться и разница с нормальными значениями составила 88,8% (pH<0,05).

Количество прямого билирубина до проведения операции превышало норму на 69,1% (pH<0,05). На следующий день после операции его количество было выше нормы на 99,3% (pH<0,05). На 3-и сутки наблюдалось дальнейшее

увеличение показателя. Его уровень был на 105,7% ($p < 0,05$) выше нормальных значений. К 5-м суткам зафиксировано снижение его уровня. Он был на 88,2% ($p < 0,05$) выше нормы.

При остром деструктивном холецистите страдает и функциональное состояние почек (рис. 4.8.).

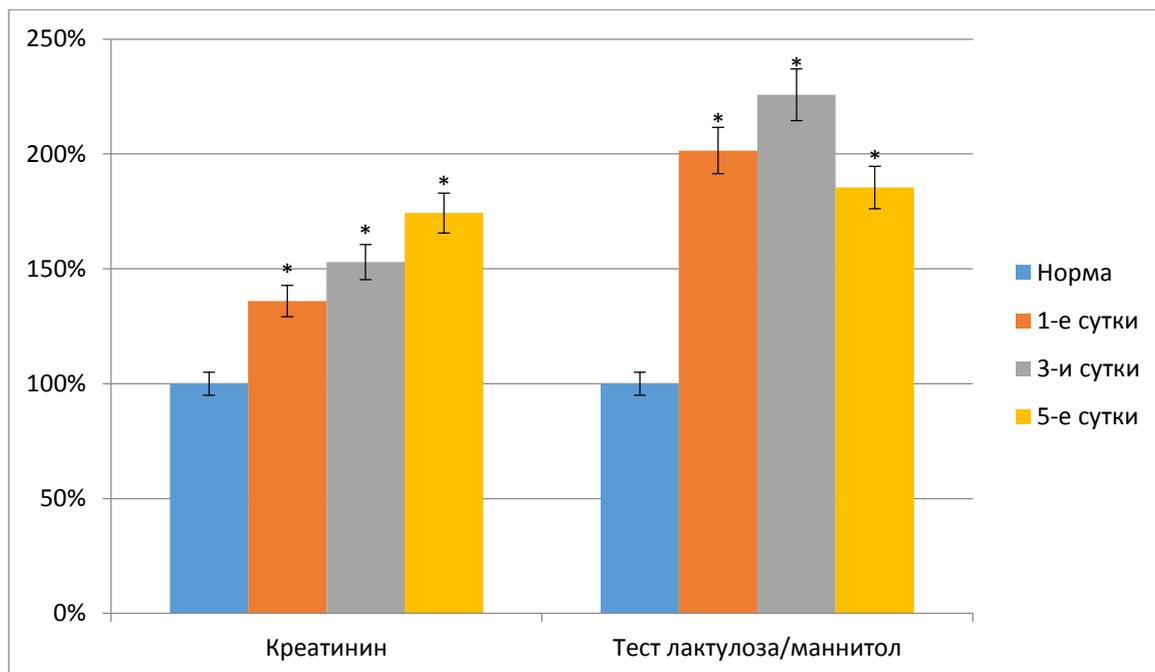


Рис. 4.8. Динамика содержания креатинина и изменения теста лактулоза/маннитол при остром деструктивном холецистите.

Уровень мочевины до операции был на 44,2% ($p < 0,05$) выше нормы. Через день после операции ее количество превысило норму на 81,4% ($p < 0,05$). На 3 сутки она превышала нормальные значения уже на 93,0% ($p < 0,05$). Спустя 5 суток ее уровень начал снижаться, но сохранялся выше нормы на 86,0% ($p < 0,05$).

Количество креатинина до оперативного вмешательства превышало норму на 19,4% ($p < 0,05$). Спустя сутки отмечено увеличение показателя. Его

уровень был на 36,0% ($p < 0,05$) выше нормы. К 3-м суткам его количество превысило нормальные значения на 52,9% ($p < 0,05$). На 5 сутки увеличение показателя относительно нормы составило 74,3% ($p < 0,05$).

При остром деструктивном холецистите наблюдается развитие и энтеральной недостаточности.

Показатели теста лактулоза/манитол на 1 сутки после операции превысили норму на 101,5% ($p < 0,05$). Через 3 суток они были выше нормы на 125,8% ($p < 0,05$). Спустя 5 суток зарегистрировано снижение показателя. Но тем не менее он был выше нормы на 85,4% ($p < 0,05$).

4.2.2. Функциональный статус органов детоксикационной системы при остром перитоните

Нами зарегистрировано, что при остром перитоните отмечено ухудшение функционального состояния печени (табл. 4.5).

Так, до операции активность АЛТ была выше нормы на 32,4% ($p < 0,05$). Спустя одни сутки после операции ее уровень был на 73,1% ($p < 0,05$) выше нормальных значений. На 3-и сутки ее активность превысила норму на 68,6% ($p < 0,05$). К 5-м суткам она была выше нормы на 85,8% ($p < 0,05$).

Зарегистрировано повышение уровня общего билирубина. Так, в дооперационном периоде он превышал норму на 26,7% ($p < 0,05$). На первые сутки после операции его количество было выше нормы на 58,4% ($p < 0,05$). На 3-и сутки отмечено дальнейшее увеличение. Его уровень был выше нормальных значений на 89,1% ($p < 0,05$). К концу 5-х суток зафиксировано снижение его уровня. Разница с референтными показателями составила 80,0% ($p < 0,05$) (рис. 4.9).

Таблица 4.5. – Некоторые показатели функционального состояния печени, почек и кишечника при остром перитоните

Показатель	Норма	Срок наблюдения (сутки)			
		До операции	1	3	5
АлАТ (аланиновая аминотрансфераза) (Ед/л)	30,34 ±1,3 5	40,18 ±1,38 (+32,4%)	52,53 ±2,16 (+73,1%)	51,16 ±1,88 (+68,6%)	56,36 ±1,79 (+85,8%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05
ОБ (общий билирубин) мкмоль/л	15,98 ±0,42	20,24± 0,80 (+26,7%)	25,32± 0,77 (+58,4%)	30,22± 0,81 (+89,1%)	28,76± 1,11 (+80,0%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05
ПБ (прямой билирубин), мкмоль/л	4,24 ±0,27	6,36± 0,38 (+50,0%)	7,17± 0,54 (+69,1%)	7,98± 0,67 (+88,2%)	6,14 0,78 (+44,8%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05
Мочевина, ммоль/л	4,3 ±0,3 1	5,9±0,56 (+37,2%)	6,3±0,75 (+46,5%)	7,1±0,68 (+65,1%)	6,4±0,55 (+48,8%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05
Креатинин, мкмоль/л	77,3 ±4,4	107,5±8,2 (+39,1%)	135,6±9,8 (+75,4%)	144,6±10,3 (+87,1%)	143,4±9,2 (+85,5%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05
Тест лактулоза/маннитол	0,026 ±0,0 013	-	0,0733± 0,0055 (+181,9%)	0,0698± 0,0068 (+168,5%)	0,0621± 0,0073 (+138,8%)
			pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05

Количество прямого билирубина до оперативного вмешательства было на 50,0% (pH<0,05) выше нормы. На следующий день после операции его количество повысилось по сравнению с нормой на 69,1% (pH<0,05). На 3-и сутки отмечено дальнейшее увеличение. Его уровень был на 88,2% (pH<0,05) выше

нормальных значений. Спустя 5 суток его уровень начал понижаться. Но прирост по отношению нормы был 44,8% ($p < 0,05$).

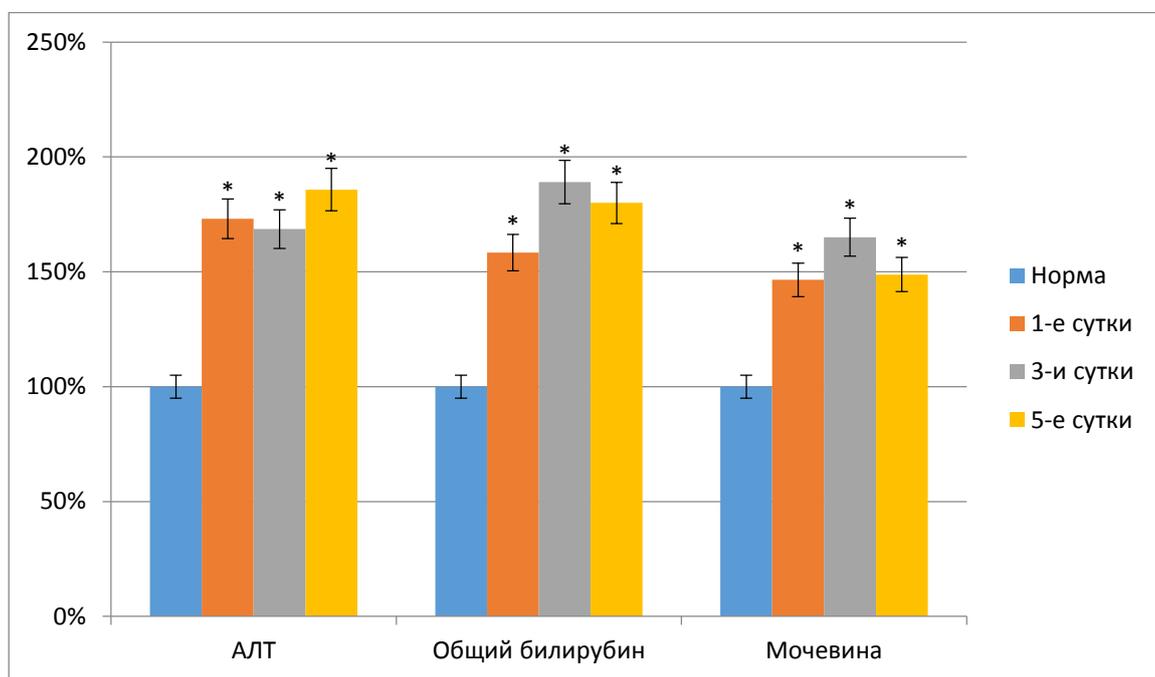


Рис. 4.9. Динамика активности АЛТ, содержания общего билирубина и мочевины при остром перитоните.

При остром перитоните нами установлено ухудшение функционального состояния почек. Так, количество мочевины до операции превышало норму на 37,2% ($p < 0,05$). Спустя сутки после оперативного вмешательства зарегистрирован рост показателя. Его уровень превышал границы нормы на 46,5% ($p < 0,05$). К исходу 3-х суток наблюдался дальнейший ее рост. Количество мочевины было на 65,1% ($p < 0,05$) выше нормы. На 5-е сутки оно снижалось, однако разница с нормальными значениями составила 48,8% ($p < 0,05$).

Во многом аналогичная динамика установлена и по отношению креатинина. До операции его уровень был на 39,1% ($p < 0,05$) выше нормы. Спустя сутки после проведенной операции его количество превышало нормальные показатели уже на 75,4% ($p < 0,05$). На 3-и сутки он по-прежнему повышался и превышал границы нормы на 87,1% ($p < 0,05$). К 5-м суткам его уровень

начал снижаться, но он сохранялся выше нормы на 85,5% ($p < 0,05$)т (рис. 4.10).

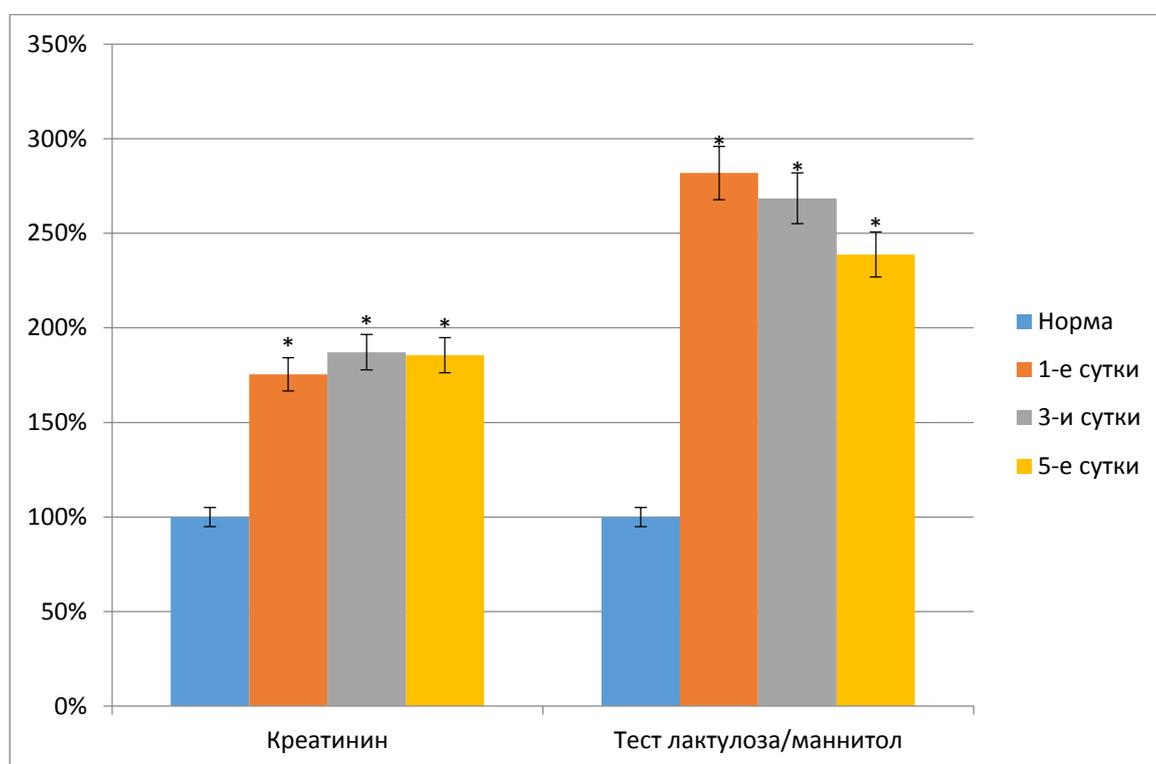


Рис. 4.10. Динамика содержания креатинина и изменения теста лактулоза/маннитол при остром перитоните

При остром перитоните отмечены значительные проявления энтерального дистресс-синдрома. Так, показатели теста лактулоза/маннитол спустя сутки после операции превысили норму на 181,9% ($p < 0,05$). В дальнейшем зарегистрировано снижение этого показателя. На 3-и сутки он превышал нормальные значения на 168,5% ($p < 0,05$). К исходу 5 суток разница с нормой составила 138,8% ($p < 0,05$).

Анализируя полученные результаты, отметим, что при всех исследованных заболеваниях, судя по ряду показателей, возникает нарушение функцио-

нального состояния органов детоксикационной системы. Их выраженность зависит от характера и распространенности воспалительного процесса в брюшной полости. Однако вне зависимости от патологии такого рода нарушения возникают не сразу. Даже при остром гнойном перитоните в первые сутки после операции не отмечено существенной функциональной депрессии. Следовательно, результаты исследования дают основание утверждать, что органы детоксикационной системы обладают высокими компенсаторными способностями. С другой стороны, принимая во внимание факты, представленные в предыдущей главе, становится очевидным утверждение о большей значимости катаболических процессов в генезе эндотоксикоза на начальных этапах urgentных болезней брюшной полости. Выраженность же последних не зависела от характера воспалительного процесса.

Глава 5.

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И АКТИВНОСТЬ ФОСФОЛИПАЗ ПРИ ОСТРЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖИВОТА

5.1. Активность окислительного стресса и фосфолипаз при острых заболеваниях живота, сопровождающихся преимущественно асептическим воспалительным процессом

5.1.1. Активность окислительного стресса и фосфолипаз при остром тяжелом панкреатите

Нами установлено, что при остром тяжелом панкреатите наблюдается явление перекисного окисления липидов (табл. 5.1).

Так, содержание диеновых конъюгатов в плазме крови через 24 часа после операции повысилось по сравнению с нормой на 79,5% ($p < 0,05$). На 3 сутки зафиксировано дальнейшее увеличение. Их уровень был на 89,0% ($p < 0,05$) выше нормы. К 5-м суткам их содержание начало снижаться. Разница с нормальными показателями составила 46,0% ($p < 0,05$) (рис. 5.1).

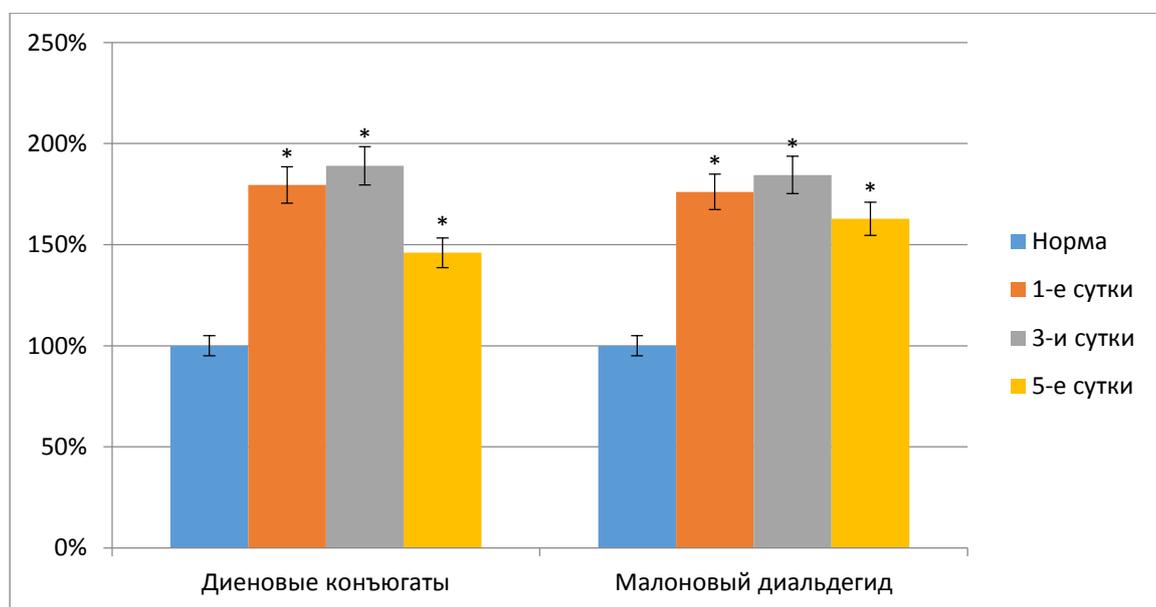


Рис. 5.1. Динамика содержания диеновых конъюгат и малонового диальдегида при остром панкреатите (здесь и далее значения показателей в норме приняты за 100 %).

Таблица 5.1. – Активность окислительного стресса и фосфолипаз при остром панкреатите

Показатель	Норма	Срок наблюдения (сутки)		
		1	3	5
ДК (диеновые коньгаты), усл.ед./мг липидов	0,263 ± 0,019	0,472±0,022 (+79,5%)	0,497±0,026 (+89,0%)	0,384±0,031 (+46,0%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05
МДА (малоновый диальдгид), нмоль/г белка	2,26±0,17	3,98±0,26 (+76,1%)	4,17±0,23 (+84,5%)	3,68±0,27 (+62,8%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05
СОД (супероксиддисмутаза), усл. ед.	9,11±0,56	6,36±0,51 (-30,2%)	6,12±0,42 (-32,8%)	6,91±0,55 (-24,1%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05
ФА2 (фосфолипаза A ₂) (x 10 ⁻³), мкМоль/с/г белка	81,4±10,2	416,3±27,7 (+411,4%)	498,4±30,2 (+512,3%)	389,0±32,7
		pH<0,05	pH<0,05	pH>0,05

Примечание. Здесь и далее pH – достоверность по отношению к норме

Уровень малонового диальдегида в плазме крови на следующие сутки после операции превысил норму на 76,1% (pH<0,05). Через 3-е суток его уровень был уже на 84,5% (pH<0,05) выше нормальных значений. Спустя 5 суток его уровень снизился. Разница с нормой составила 62,8% (pH<0,05).

Так же нами отмечено, что при остром тяжелом панкреатите на фоне активизации перекисного окисления липидов снижалась антиоксидантная активность.

В частности, активность супероксиддисмутазы в плазме крови в первые сутки после операции была ниже нормы на 30,2% (pH<0,05). На 3-и сутки зарегистрировано дальнейшее снижение её активности: ее уровень был ниже нормальных показателей на 32,8% (pH<0,05). К исходу 5-х суток её активность

стала постепенно возвращаться к норме. Разница с нормальными значениями была 24,1% ($p < 0,05$) (рис. 5.2).

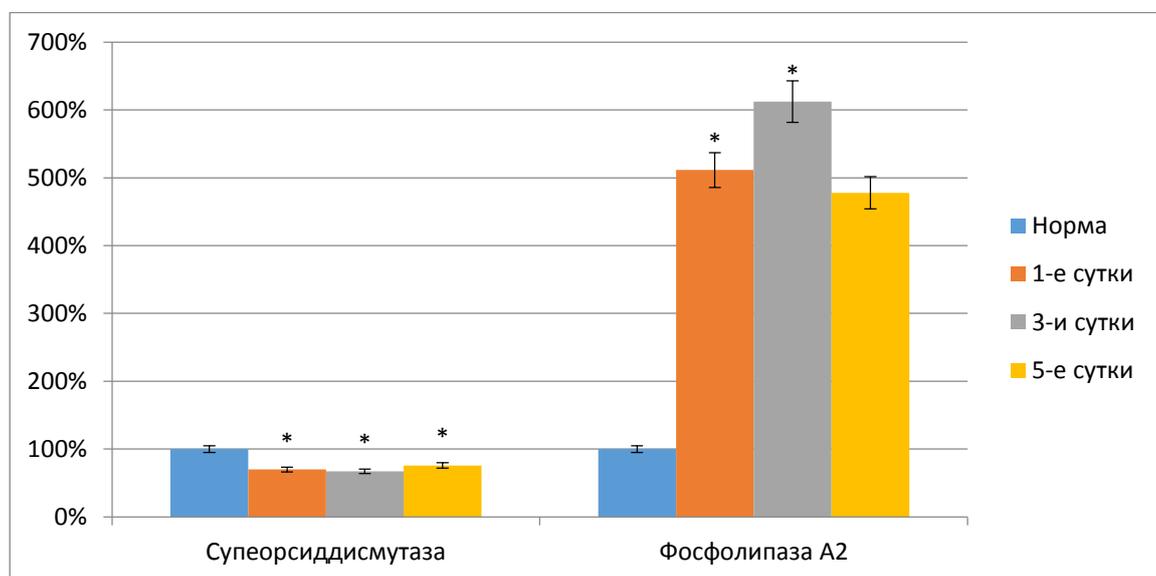


Рис. 5.2. Динамика активности супероксиддисмутазы и фосфолипазы A2 при остром панкреатите

При остром тяжелом панкреатите наряду с явлениями перекисного окисления мембранных липидов наблюдается повышение активности фосфолипаз. Их состояние нами изучено на примере фосфолипазы A2.

Оказалось, что активность фосфолипазы A2 в плазме крови в первые сутки после операции превысила норму на 411,4% ($p < 0,05$). На 3-и сутки отмечено дальнейшее повышение её активности: её уровень был выше нормы на 512,3% ($p < 0,05$).

5.1.2. Активность окислительного стресса и фосфолипаз при остром катаральном холецистите

Нами было выявлено, что при остром катаральном холецистите также наблюдается явление перекисного окисления липидов (табл. 5.2).

В частности, уровень диеновых конъюгатов в плазме крови в первые сутки после оперативного вмешательства был выше нормы на 39,5%

($p < 0,05$). На 3-и сутки отмечено снижение их количества. Разница с нормальными значениями составила 34,6% ($p < 0,05$). Спустя 5 суток их уровень был выше нормы на 19,4% ($p < 0,05$).

Таблица 5.2. – Активность окислительного стресса и фосфолипаз при остром катаральном холецистите

Показатель	Норма	Срок наблюдения (сутки)			
		До хирургического вмешательства	1	3	5
ДК (диеновые коньгаты), усл.ед./мг липидов	0,263 ± 0,019	0,298 ± 0,025	0,367 ± 0,019 (+39,5%)	0,354 ± 0,020 (+34,6%)	0,314 ± 0,023 (+19,4%)
		$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
МДА (малоновый диальдгид), нмоль/г белка	2,26 ± 0,17	2,43 ± 0,18	3,12 ± 0,21 (+38,1%)	3,08 ± 0,24 (+36,3%)	2,86 ± 0,19 (+26,5%)
		$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
СОД (супероксиддисмутазы), усл. ед.	9,11 ± 0,56	8,98 ± 0,47	7,27 ± 0,45 (-20,2%)	7,31 ± 0,53 (-19,8%)	8,12 ± 0,41
		$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$
ФА2 (фосфолипаза A ₂) (x 10 ⁻³), мкМоль/с/г белка	81,4 ± 10,2	113,7 ± 16,3	213,1 ± 23,9 (+161,8%)	228,8 ± 27,6 (+181,1%)	138,8 ± 14,1 (+22,1 %)
		$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$

Содержание малонового диальдегида в плазме крови в первые 24 часа после операции повысилось по сравнению с нормой на 38,1% ($p < 0,05$). К исходу 3-х суток его уровень начал снижаться. Он был выше нормы на 36,3% ($p < 0,05$). На 5-е сутки уровень его превышал нормальные значения на 26,5% ($p < 0,05$) (рис. 5.3).

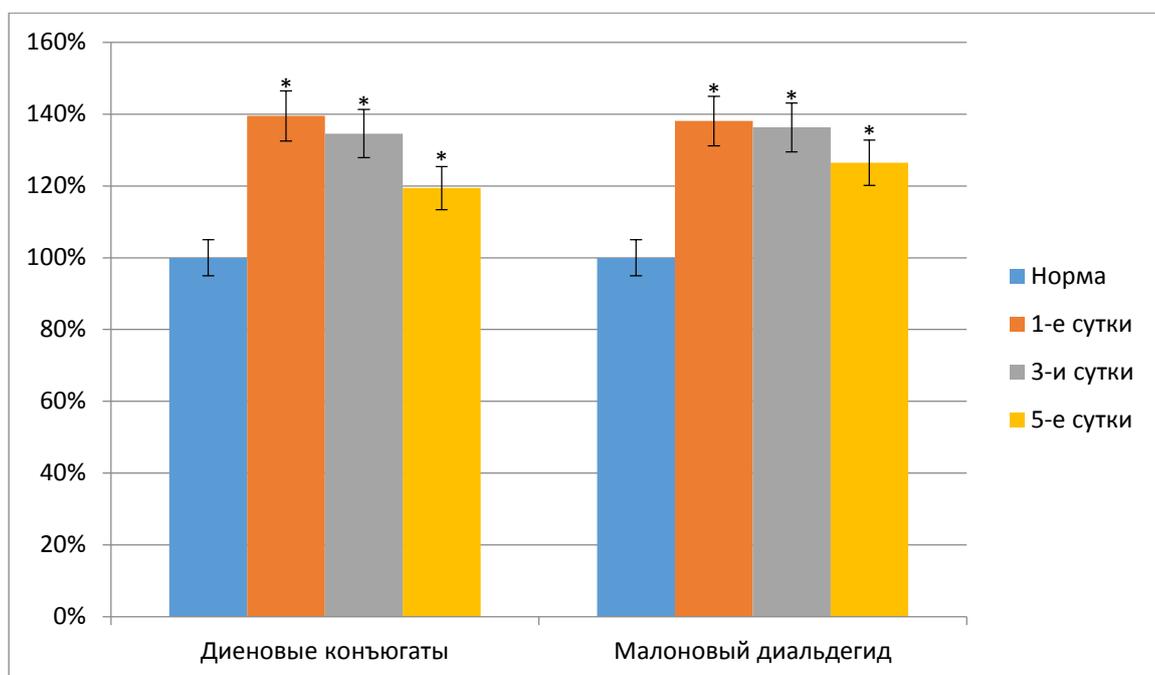


Рис. 5.3. Динамика содержания диеновых конъюгатов и малонового диальдегида при остром катаральном холецистите.

При остром катаральном холецистите наблюдается снижение антиоксидантной активности (рис. 5.4).

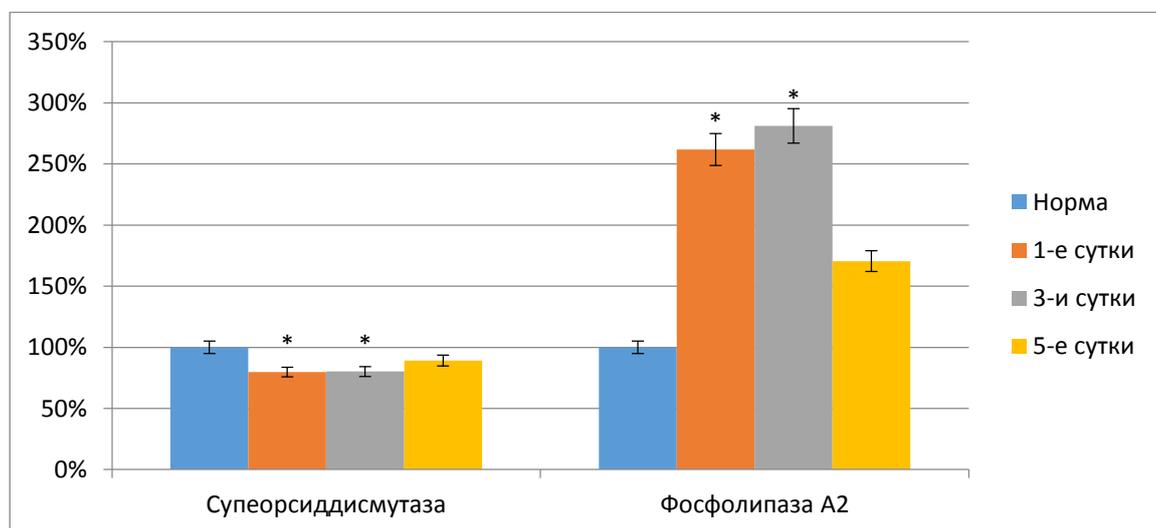


Рис. 5.4. Динамика активности супероксиддисмутазы и фосфолипазы A2 при остром катаральном холецистите.

Так, активность супероксиддисмутазы в плазме крови в первые сутки после хирургического вмешательства была понижена относительно нормы на

20,2% ($p < 0,05$). На 3-и сутки раннего послеоперационного периода ее уровень был на 19,8% ($p < 0,05$) ниже нормы. К 5-м суткам активность энзима приближалась к норме.

Наряду с активизацией процессов липопероксидации наблюдается повышение фосфолипазной активности. Так, активность фосфолипазы А2 спустя сутки после операции в крови превысила нормальные показатели на 161,8% ($p < 0,05$). К 3-м суткам её активность достигла разницы с нормой в 181,1% ($p < 0,05$). К 5-м суткам раннего послеоперационного периода ее активность падала. Тем не менее она была достоверно выше нормы на 22,1 % (рис. 5.4).

5.1.3. Активность окислительного стресса и фосфолипаз при острой спаечной кишечной непроходимости

Нами зафиксировано, что при острой спаечной кишечной непроходимости явления перекисного окисления липидов также активизированы (табл. 5.3).

Так, содержание диеновых конъюгатов в плазме крови в дооперационном периоде была повышено относительно нормы на 24,7% ($p < 0,05$). В первые сутки после операции их уровень повысился на 44,9% ($p < 0,05$) относительно нормального уровня. На 3 день отмечено снижение количества. Оно было на 43,7% ($p < 0,05$) выше нормы. Спустя 5 суток разница с нормой составила 26,2% ($p < 0,05$).

Уровень малонового диальдегида в плазме крови до операции превышал нормальные значения на 23,0% ($p < 0,05$). Через день после операции он повысился относительно нормы на 51,8% ($p < 0,05$). В дальнейшем зарегистрировано снижение его количества. На 3 сутки оно превышало границы нормы на 43,8% ($p < 0,05$). К исходу 5-го дня его уровень был на 31,9% ($p < 0,05$) выше нормы (рис. 5.5).

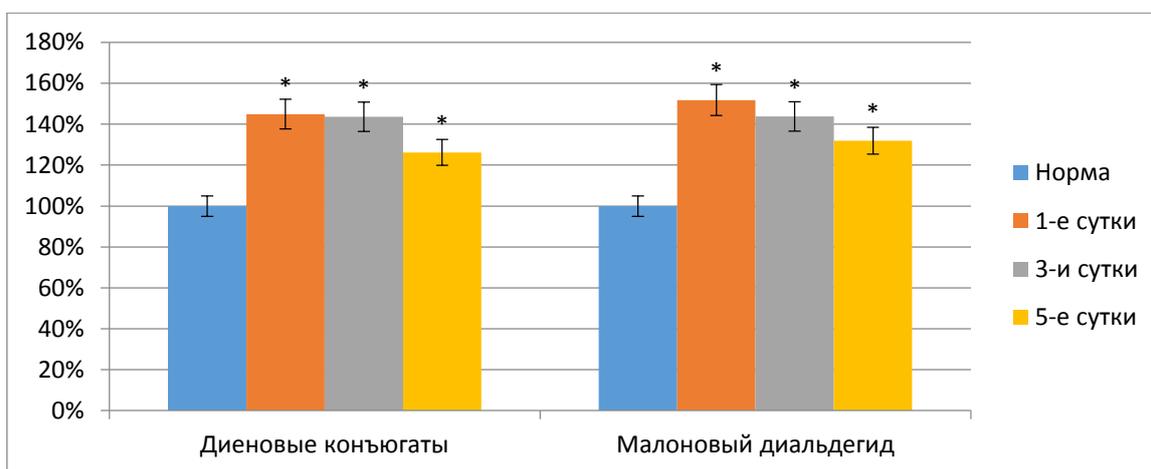


Рис. 5.5. Динамика содержания диеновых конъюгатов и малонового диальдегида при острой спаечной кишечной непроходимости

Таблица 5.3. – Активность окислительного стресса и фосфолипаз при острой спаечной кишечной непроходимости

Показатель	Норма	Срок наблюдения (сутки)			
		До хирургического вмешательства	1	3	5
ДК (диеновые конъюгаты), усл.ед./мг липидов	0,263 ± 0,019	0,328 ± 0,022 (+24,7%)	0,381 ± 0,029 (+44,9%)	0,378 ± 0,021 (+43,7%)	0,332 ± 0,019 (+26,2%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05
МДА (малоновый диальдегид), нмоль/г белка	2,26 ± 0,17	2,78 ± 0,18 (+23,0%)	3,43 ± 0,24 (+51,8%)	3,25 ± 0,31 (+43,8%)	2,98 ± 0,17 (+31,9%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05
СОД (супероксиддисмутазы), усл. ед.	9,11 ± 0,56	7,83 ± 0,39 (-22,0%)	7,11 ± 0,41 (-22,0%)	6,98 ± 0,47 (-23,4%)	8,08 ± 0,51
		pH>0,05	pH<0,05	pH<0,05	pH>0,05
ФА2 (фосфолипаза A ₂) (x 10 ⁻³), мкмоль/с/г белка	81,4 ± 10,2	178,9 ± 14,7 (+119,8%)	239,6 ± 25,2 (+194,3%)	246,3 ± 22,7 (+202,6%)	211,0 ± 18,3 (+159,2%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05

Активность антиоксидантной системы при острой спаечной кишечной непроходимости снижается. В частности, активность супероксиддисмутазы в плазме крови в первые сутки после операции была ниже нормы на 22,0% ($p < 0,05$). К 3-м суткам её активность снизилась ещё больше и разница с нормальными значениями составила 23,4% ($p < 0,05$). К 5-м суткам ее активность вплотную приближалась к норме.

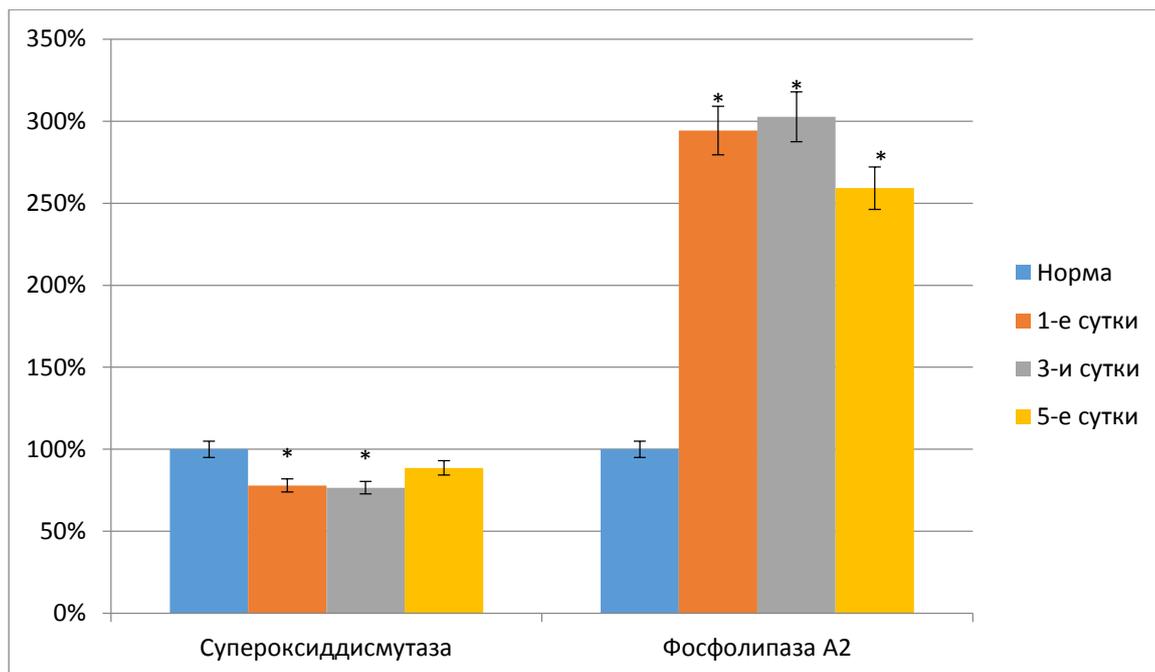


Рис. 5.6. Динамика активности супероксиддисмутазы и фосфолипазы A2 при острой спаечной кишечной непроходимости

При острой спаечной кишечной непроходимости наблюдается повышение активности фосфолипазных систем. Так, активность фосфолипазы A2 в плазме крови до хирургического вмешательства превышала границы нормы на 119,8% ($p < 0,05$). К исходу 1-х суток после операции активность повысилась ещё больше. Разница с нормой составила 194,3% ($p < 0,05$). Через 3-е суток установлено ещё большее повышение. Уровень её активности был повышен относительно нормы на 202,6% ($p < 0,05$). На 5-е сутки активность начала падать, но тем не менее она была на 159,2% ($p < 0,05$) выше референтных значений.

5.2. Активность окислительного стресса и фосфолипаз при острых заболеваниях живота, сопровождающихся гнойным воспалительным процессом

5.2.1. Активность окислительного стресса и фосфолипаз при остром деструктивном холецистите

Нами зарегистрировано, что при остром деструктивном холецистите явление перекисного окисления липидов также интенсифицируются (табл. 5.4).

В частности, содержание диеновых конъюгатов в плазме крови до операции было выше нормы на 28,1% ($p < 0,05$). В первые сутки после операции их уровень повысился по сравнению с нормой на 56,3% ($p < 0,05$). На 3-и сутки отмечено снижение их количества. Оно превышает границы нормы на 51,3% ($p < 0,05$). К 5-м суткам разница с нормальными показателями составила 31,2% ($p < 0,05$) (рис. 5.7).

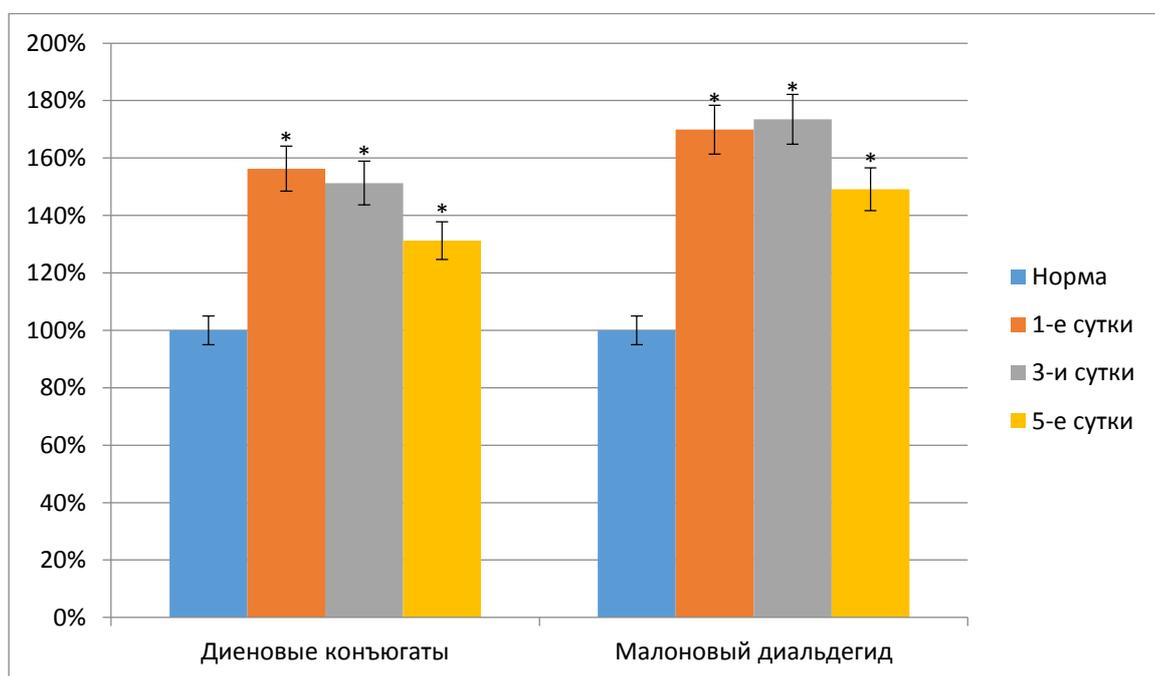


Рис. 5.7. Динамика содержания диеновых конъюгат и малонового диальдегида при остром деструктивном холецистите.

Таблица 5.4. – Активность окислительного стресса и фосфолипаз при остром деструктивном холецистите

Показатель	Норма	Срок наблюдения (сутки)			
		До хирургического вмешательства	1	3	5
ДК (диеновые коньгаты), усл.ед./мг липидов	0,263 ± 0,019	0,337± 0,031 (+28,1%)	0,411± 0,042 (+56,3%)	0,398± 0,032 (+51,3%)	0,345± 0,026 (+31,2%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05
МДА (малоновый диальдгид), нмоль/г белка	2,26± 0,17	3,26± 0,23 (+44,2%)	3,84± 0,27 (+69,9%)	3,92± 0,35 (+73,5%)	3,37± 0,25 (+49,1%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05
СОД (супероксиддисмутаза), усл. ед.	9,11± 0,56	7,45± 0,32 (-18,2%)	6,68± 0,37 (-26,7%)	6,81± 0,40 (-25,2%)	7,34± 0,47 (-19,4%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05
ФА2 (фосфолипаза А ₂) (x 10 ⁻³), мкМоль/с/г белка	81,4± 10,2	256,1± 23,3 (+214,6%)	305,5± 30,4 (+275,3%)	319,7± 29,5 (+292,8%)	268,7± 26,1 (+230,1%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05

Содержание малонового диальдегида в дооперационном периоде было повышено относительно нормы на 44,2% (pH<0,05). В первые сутки после операции отмечено дальнейшее повышение его содержания. Его уровень был на 69,9% (pH<0,05) выше нормы. На 3-и сутки он превышал норму на 73,5% (pH<0,05). К исходу 5-х суток его количество снизилось. Разница с нормой составила 49,1% (pH<0,05).

Супероксиддисмутазная активность, как основная часть антиоксидантной системы организма, при остром деструктивном холецистите существенно снижается.

Так, её уровень до операции понизилась относительно нормы на 18,2% ($p < 0,05$). В первые сутки после операции активность продолжала падать: она была на 26,7% ($p < 0,05$) ниже нормального уровня. К 3-м суткам отмечено вновь повышение её активности. Уровень её был ниже нормы на 25,2% ($p < 0,05$). На 5-е сутки он был ниже нормального на 19,4% ($p < 0,05$) (рис. 5.8).

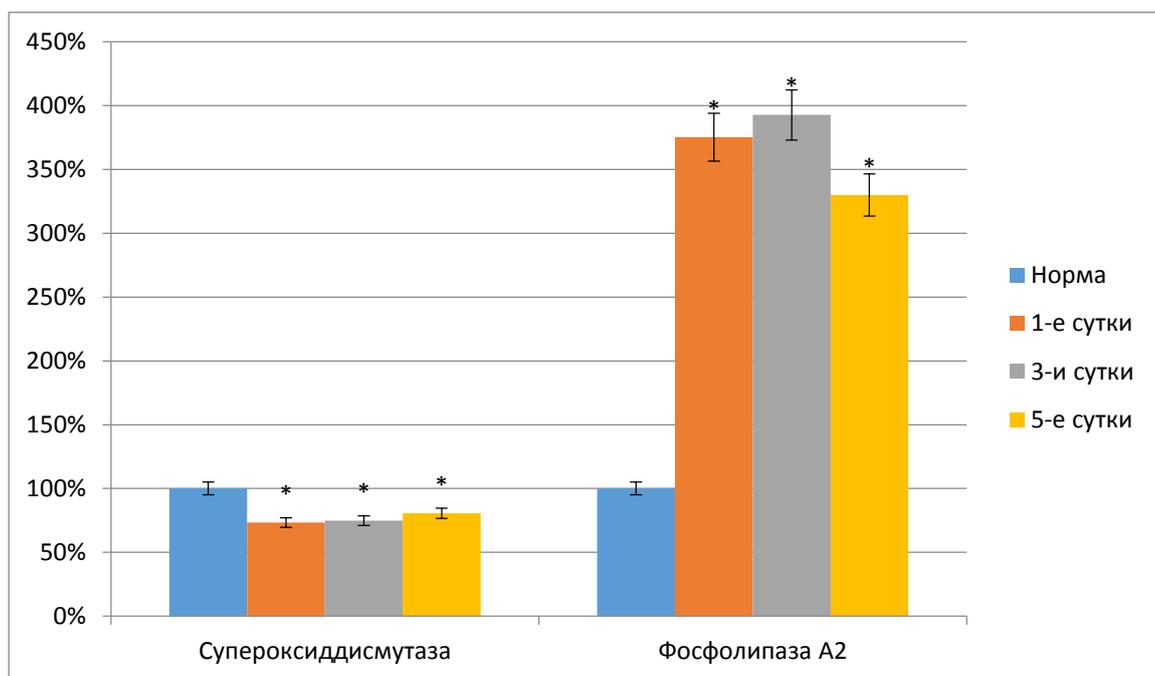


Рис. 5.8. Динамика активности супероксиддисмутазы и фосфолипазы А2 при остром деструктивном холецистите.

При остром деструктивном холецистите параллельно повышению липопероксидации зарегистрирована повышенная активность фосфолипаз. Так, уровень фосфолипазы А2 до операции был повышен по сравнению с нормой на 214,6% ($p < 0,05$). На 1-е сутки он был уже на 275,3% ($p < 0,05$) выше нормы. Через трое суток от оперативного вмешательства активность её превышала норму на 292,8% ($p < 0,05$). На 5-е сутки она начала снижаться. Разница с нормой составила 230,1% ($p < 0,05$) (рис. 5.8).

5.2.2. Активность окислительного стресса и фосфолипаз при остром перитоните

Нами установлено, что при остром перитоните явления перекисного окисления липидов отличались значительной интенсивностью (табл. 5.5). Так, уровень диеновых конъюгатов до хирургического вмешательства был повышен по сравнению с нормой на 52,9% ($p < 0,05$). Через сутки после операции он превышал норму на 81,4% ($p < 0,05$). На трое суток отмечено дальнейшее повышение их содержания в плазме крови. Он был на 83,4% ($p < 0,05$) выше нормального значения. Через 5 суток он начал снижаться. Разница с нормой составила 44,1% ($p < 0,05$) (рис. 5.9).

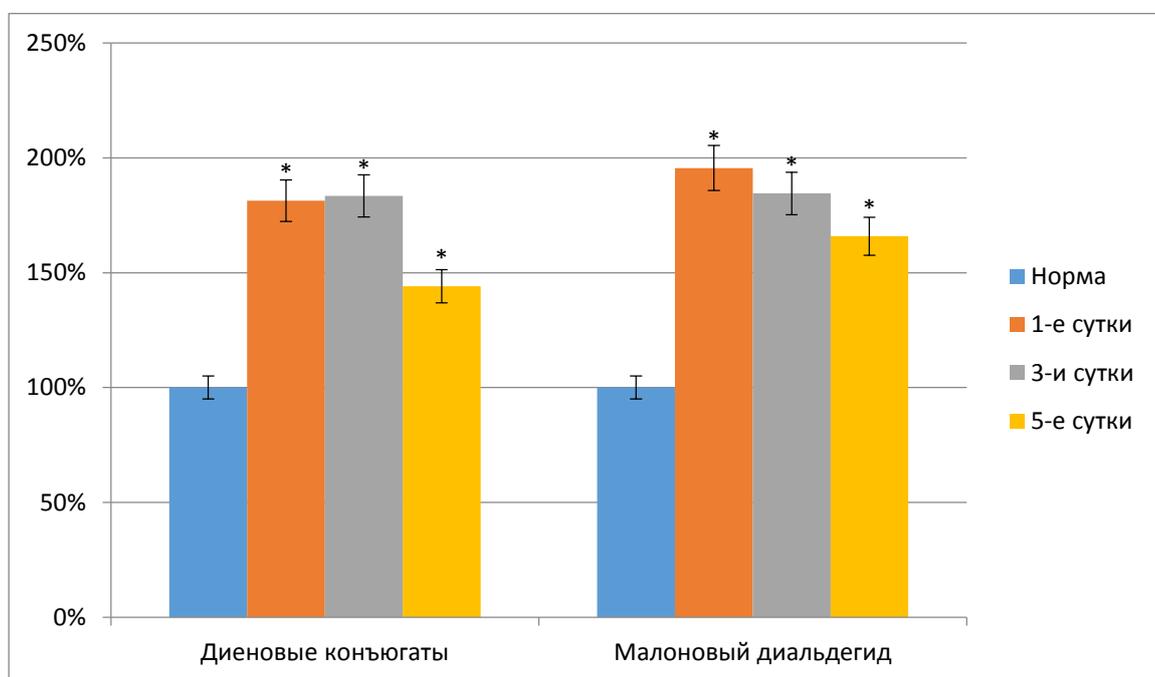


Рис. 5.9. Динамика содержания диеновых конъюгатов и малонового диальдегида при остром перитоните.

Количество малонового диальдегида до операции превышало нормальный уровень на 76,1% ($p < 0,05$). На следующие сутки после оперативного лечения оно было на 95,6% ($p < 0,05$) выше нормы. Через 3-е суток оно снизилось. При этом количество его превышало нормальные значения на 84,5% ($p < 0,05$). К исходу 5-х суток разница с нормой составила 65,9% ($p < 0,05$).

Таблица 5.5. – Активность окислительного стресса и фосфолипаз при остром перитоните

Показатель	Норма	Срок наблюдения (сутки)			
		До хирургического вмешательства	1	3	5
ДК (диеновые коньгаты), усл.ед./мг липидов	0,263 ± 0,019	0,402± 0,041 (+52,9%)	0,477± 0,039 (+81,4%)	0,482± 0,044 (+83,4%)	0,379± 0,036 (+44,1%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05
МДА (малоновый диальдгид), нмоль/г белка	2,26± 0,17	3,98± 0,28 (+76,1%)	4,42± 0,31 (+95,6%)	4,17± 0,39 (+84,5%)	3,75± 0,41 (+65,9%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05
СОД (супероксиддисмутаза), усл. ед.	9,11± 0,56	7,12± 0,42 (-21,8%)	6,24± 0,33 (-31,5%)	6,05± 0,42 (-33,6%)	6,88± 0,39 (-24,5%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05
ФА2 (фосфолипаза А ₂) (x 10 ⁻³), мкМоль/с/г белка	81,4± 10,2	312,4± 26,6 (+283,8%)	398,2± 31,7 (+389,2%)	369,1± 33,5 (+353,4%)	292,2± 34,8 (+259,0%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05

У больных острым перитонитом антиоксидантная активность при остром перитоните падает. В частности, активность супероксиддисмутазы до операции была понижена относительно нормы на 21,8% (pH<0,05). Через сутки после операции она была снижена на 31,5% (pH<0,05) относительно нормального уровня. На 3-и сутки она продолжала понижаться и разница относительно нормы была 33,6% (pH<0,05). Через 5 суток она начала восстанавливаться, уровень её был на 24,5% (pH<0,05) ниже нормального (рис. 5.10).

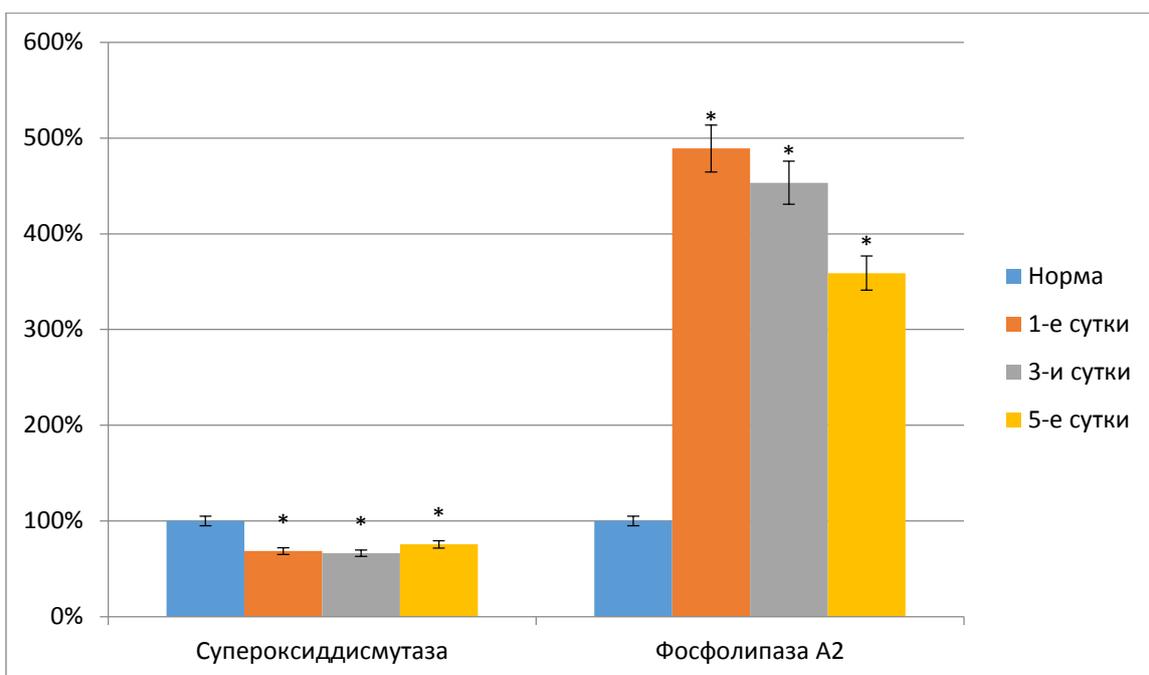


Рис. 5.10. Динамика активности супероксиддисмутазы и фосфолипазы A2 при остром перитоните.

При остром перитоните, наряду с ростом активности ПОЛ, активность фосфолипаз повышается. Оказалось, что уровень фосфолипазы A2 до операции превысил норму на 283,8% ($p < 0,05$). На 1-е сутки после операции он был уже на 389,2% ($p < 0,05$) выше нормального. Через 3-е суток активность начала снижаться. Она была на 353,4% ($p < 0,05$) выше референтных значений. К 5-м суткам она снизилась до разницы с нормой в 259,0% ($p < 0,05$) (рис. 5.10).

Анализируя полученные результаты, отметим, что при всех исследованных заболеваниях брюшной полости уже на самых ранних этапах их возникновения отмечается существенная активизация перекисного окисления липидов и фосфолипаз – основы катаболических процессов. Подчеркнем, что заметный рост активности этих процессов возникает вне зависимости от характера и выраженности воспалительного процесса в животе. При сопоставлении результатов по выраженности эндогенной интоксикации и функционального

состояния органов детоксикационной системы, с одной стороны, и активностью липопероксидации и фосфолипаз – с другой, становится очевидной их сопряженность. Подтвердить эту закономерность возможно при углубленном изучении состояния основного объекта воздействия этих агентов – фосфолипидный бислой мембран клеток детоксикационной системы, что и будет представлено в следующей главе.

Глава 6.

ФУНКЦИОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СТАТУС ОРГАНОВ ДЕТОКСИКАЦИОННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ОСТРЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖИВОТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Как указано в предыдущих главах, при ургентных заболеваниях живота синдром эндогенной интоксикации сопряжен не только с воспалительным процессом брюшной полости, но и с угнетением функционального состояния органов детоксикационной системы организма. Установление причин их поражения и посвящены экспериментальные исследования. Постановка и методология исследований планировались таким образом, что потребовало изучение состояния фосфолипидного состава клеток одних из основных органов детоксикационной системы – печени, почек, кишечника. Для этого потребовался биопсия тканей исследованных органов. Такого рода исследования возможны только в эксперименте.

Отметим, что в клинике нами подверглись анализу две группы заболеваний: первая группа включала болезни, которые сопровождались преимущественно асептическим воспалением; вторая группа – гнойным воспалением. В соответствие с этим нами в эксперименте исследованы острый панкреатит (представитель заболеваний с асептическим воспалением) и острый перитонит (представитель заболеваний с гнойным воспалением).

6.1. Функционально-метаболический статус органов детоксикационной системы при остром панкреатите

Отметим, что модель острого панкреатита была вполне адекватна для решения поставленных задач. У собак развивался острый билиарный панкреатит, выраженность которого определялась не только клинически, но и лабораторно-инструментально.

Нами установлено, что при остром билиарном панкреатите отмечено ухудшение функционального состояния печени (табл. 6.1).

Так, активность АСТ повышалась и через 3-е суток после операции увеличивалась по сравнению с нормой на 28,2% ($p < 0,05$). На 5-е сутки она была на 74,6% ($p < 0,05$) выше нормы.

Активность АЛТ на следующие сутки после оперативного вмешательства превышала норму на 12,1% ($p < 0,05$). На 3-и сутки отмечено дальнейшее повышение: ее уровень был выше нормы на 24,8% ($p < 0,05$). Спустя 5 суток он превышал нормальные показатели на 41,4% ($p < 0,05$).

Содержание общего билирубина через 3-е суток после операции превышало нормальные значения на 95,0% ($p < 0,05$). К исходу 5-х суток его уровень повысился относительно нормы на 212,8% ($p < 0,05$) (рис. 6.1).

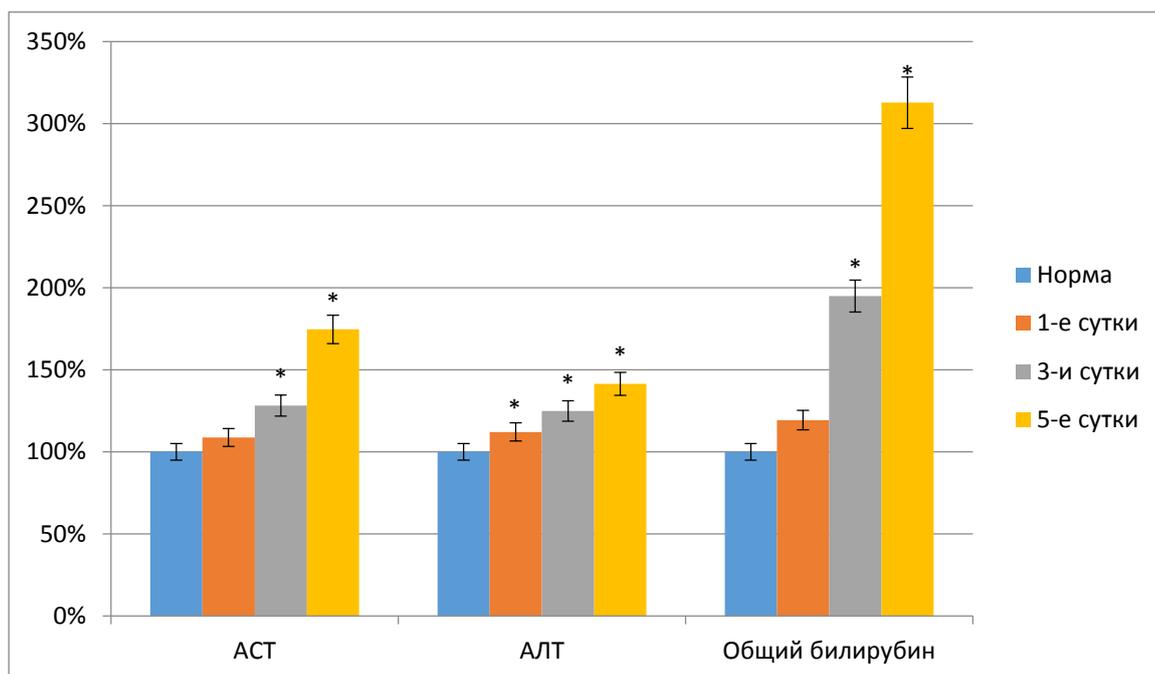


Рис. 6.1. Динамика активности АСТ, АЛТ, содержания общего билирубина при остром панкреатите (здесь и далее: значения показателей в норме приняты за 100%; * - достоверные изменения по отношению значений нормы при $p < 0,05$)

Таблица 6.1. – Некоторые биохимические маркеры функциональной активности печени и почек при остром панкреатите, (M±m)

Маркер	Норма	Срок наблюдения, сутки		
		1	3	5
АСТ, МЕ/л	21,32±1,08	23,17±1,21	27,34±2,08 (+28,2%)	37,23±2,48 (+74,6%)
		pH>0,05	pH<0,05	pH<0,05
АЛТ, МЕ/л	34,72±1,35	38,93±1,87 (+12,1%)	43,32±2,75 (+24,8%)	49,09±3,06 (+41,4%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05
Общий били- рубин, мкмоль/л	5,17±0,33	6,17±0,78	10,08±0,79 (+95,0%)	16,17±0,84 (+212,8%)
		pH>0,05	pH<0,05	pH<0,05
Мочевина, ммоль/л	4,89±0,33	5,78±0,43	9,57±0,71 (+95,7%)	17,73±0,89 (+262,6%)
		pH>0,05	pH<0,05	pH<0,05
Креатинин, мкмоль/л	101,1±4,57	109,5±5,83 (+8,3%)	123,8±6,57 (+22,5%)	188,4±7,81 (+86,4%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05

Примечание. Здесь и далее pH – достоверность по отношению к норме

Так же нами отмечено, что при остром билиарном панкреатите ухудшается функциональное состояние почек (рис.6.2).

Уровень мочевины возрастал и на 3-и сутки наблюдения достоверно превысил границы нормы на 95,7% (pH<0,05). Через 5 суток разница с нормой составила 262,6% (pH<0,05).

Содержание креатинина через сутки после операции было на 8,3% (pH<0,05) выше нормы. На 3-и сутки оно продолжило повышаться и превысило норму на 22,5% (pH<0,05). К концу 5-х суток уровень креатинина повысился по сравнению с нормой на 86,4% (pH<0,05).

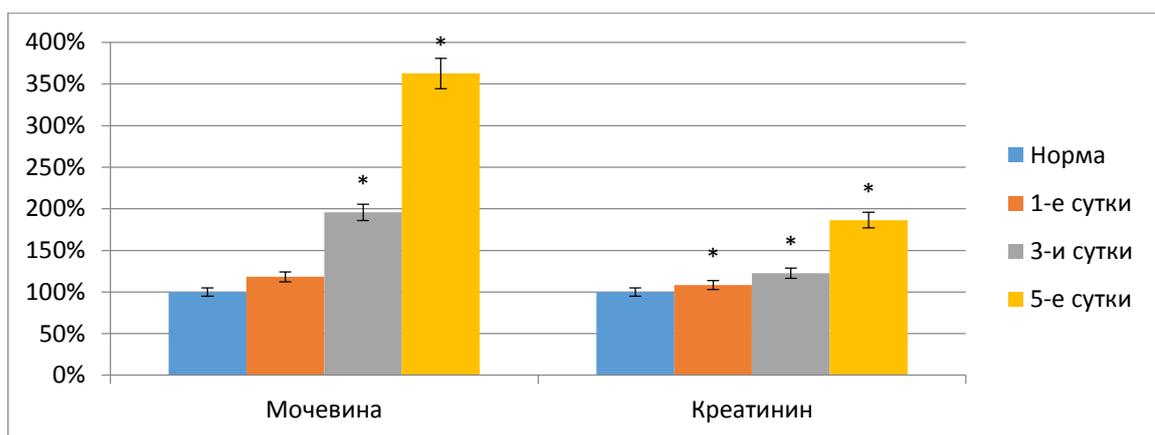


Рис. 6.2. Динамика содержания мочевины и креатинина при остром панкреатите

Нами было выявлено, что в тканях печени при остром билиарном панкреатите наблюдается явление перекисного окисления липидов (рис. 6.3).

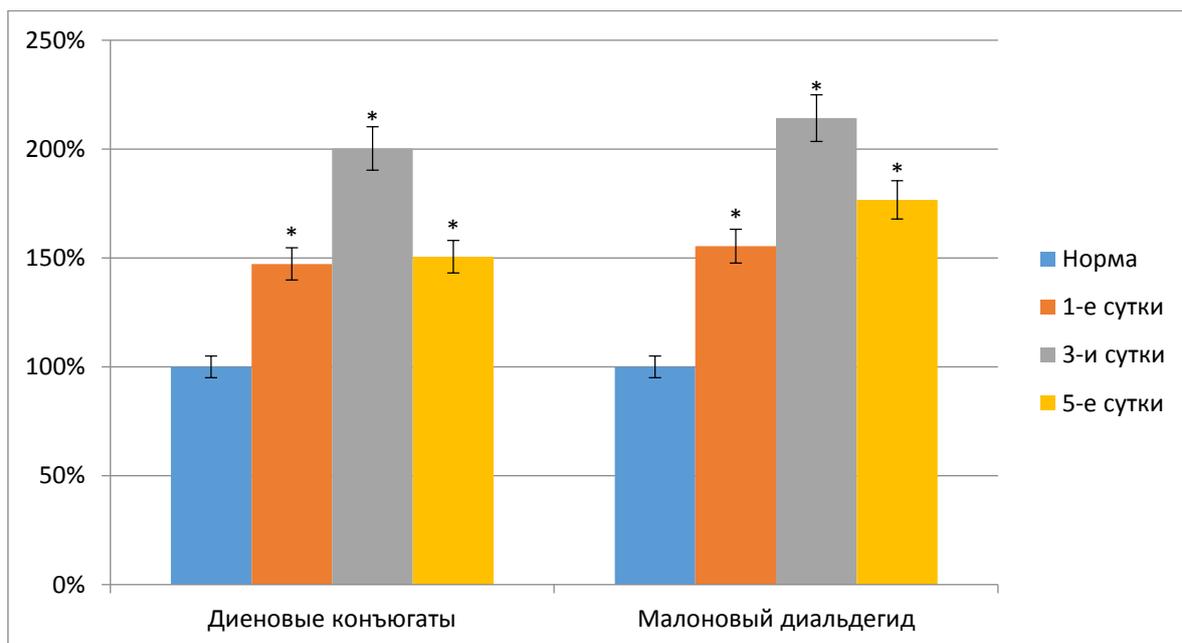


Рис. 6.3. Динамика содержание диеновых конъюгат и малонового диальдегида в тканях печени при остром панкреатите

Таблица 6.2. – Содержание молекулярных продуктов липопероксидации и активность фосфолипаз в тканях печени при остром панкреатите, (M±m)

Маркер	Норма	Срок наблюдения, сутки		
		1	3	5
ДК (диеновые конъюгаты), усл.ед./мг липидов	0,338± 0,023	0,498± 0,031 (+47,3%)	0,677± 0,042 (+100,3%)	0,509± 0,038 (+50,6%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05
МДА (малоновыйдиальдгид), нмоль/г белка	4,08±0,19	6,34±0,52 (+55,4%)	8,74±0,63 (+114,2%)	7,21±0,47 (+76,7%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05
СОД (супероксиддисмутазы), усл. ед.	12,14±0,67	9,14±0,53 (-24,7%)	7,48±0,69 (-38,4%)	8,13±0,57 (-33,0%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05
ФА2 (фосфолипаза А ₂) (x 10 ⁻³), мкМоль/с/г белка	0,96±0,11	3,89±0,23 (+305,2%)	4,78±0,32 (+397,9%)	4,20±0,34 (+337,5%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05

В частности, уровень диеновых конъюгатов на первые сутки после операции повысился на 47,3% (pH<0,05) относительно нормы. Через 3-е суток разница с нормой составляла 100,3% (pH<0,05). На 5-е сутки зарегистрировано снижение показателя. Он был на 50,6% (pH<0,05) выше нормы.

Содержание малонового диальдегида в первые сутки после оперативного вмешательства превысил нормальные значения на 55,4% (pH<0,05). На 3-и сутки выявлено дальнейшее повышение: его уровень превысил норму на 114,2% (pH<0,05). К исходу 5-х суток он начал снижаться. Разница с нормой составила 76,7% (pH<0,05).

Состояние антиоксидантной системы тканей печени при остром билиарном панкреатите в эксперименте угнетается. Так, активность супероксиддисмутазы через сутки после хирургического лечения понизилась относительно нормы на 24,7% (pH<0,05). На 3-е сутки она была ниже нормы на 38,4%

($p < 0,05$), а к 5-м суткам она начала восстанавливаться. Ее уровень был ниже нормального на 33,0% ($p < 0,05$).

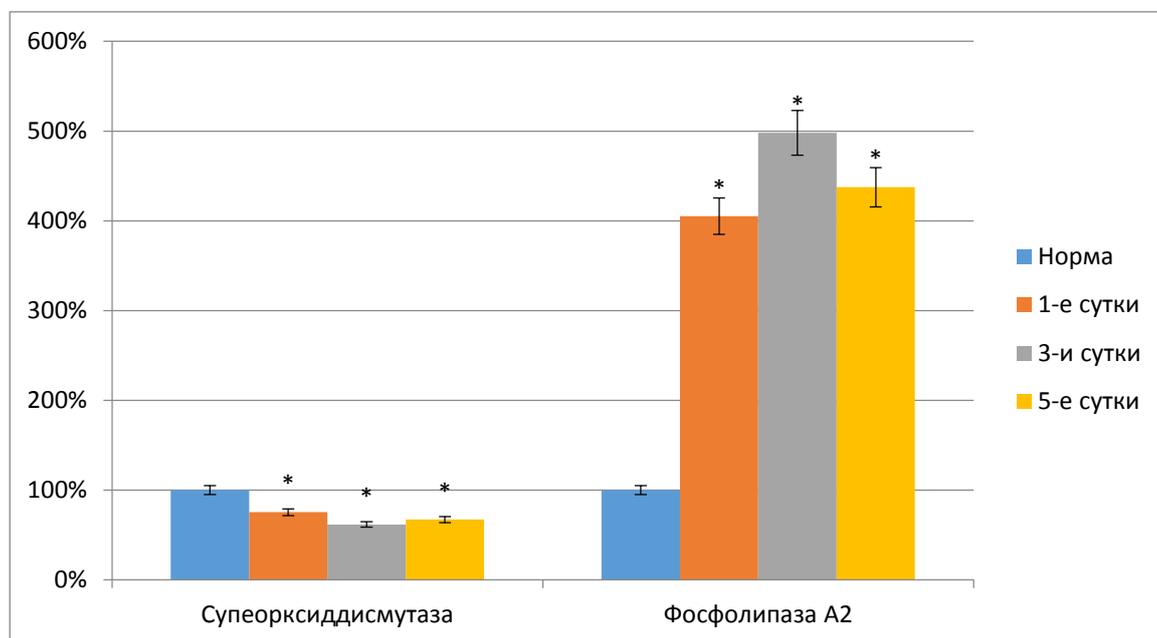


Рис. 6.4. Динамика активности супероксиддисмутазы и фосфолипазы A2 в тканях печени при остром панкреатите

При остром билиарном панкреатите в эксперименте в тканях печени наблюдается повышение активности фосфолипаз. Активность фосфолипазы A2 в первые сутки превысила границы нормы на 305,2% ($p < 0,05$). Через 3 суток её уровень был на 397,9% ($p < 0,05$) выше нормального. К концу 5-го дня он превышал норму на 337,5% ($p < 0,05$).

Как нами отмечено выше, одной из задач работы стала выяснение причин поражения органов детоксикационной системы. С этой целью изучен состав фосфолипидов тканей органов, что позволило в целом оценить выраженность мембранодестабилизирующих процессов.

Нами зафиксировано, что в тканях печени при остром билиарном панкреатите наблюдается изменение состава фосфолипидов (табл. 6.3).

Таблица 6.3. – Состав фосфолипидов (% от общего содержания липидов) в клетках печени при остром панкреатите

Показатель	Норма	Срок наблюдения (сутки)		
		1	3	5
ЛФ (лизо-фосфолипиды)	0,52±0,21	4,13±0,38 (+694,2%)	5,37±0,45 (+932,7%)	7,14±0,63 (+1273,1%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05
СМ (сфингомиелин)	18,04±1,27	13,12±0,35 (-27,3%)	12,17±0,47 (-32,5%)	9,32±0,61 (-48,3%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05
ФХ (фосфатидилхолин)	42,84±2,11	38,24±1,56 (-10,7%)	35,17±1,73 (-17,9%)	31,17±2,03 (-27,2%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05
ФС (фосфатидилсерин)	6,08±0,37	8,18±0,57 (+34,5%)	9,34±0,76 (+53,6%)	14,56±0,80 (+139,5%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05
ФИ (фосфатидилинозит)	7,92±0,63	8,10±0,67	10,15±0,75 (+28,2%)	13,15±0,94 (+66,0%)
		pH>0,05	pH<0,05	pH<0,05
ФЭА (фосфатидилэтаноламин)	24,93±1,05	29,17±1,13 (+17,0%)	30,45±1,73 (+22,1%)	35,19±1,89 (+41,2%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05

Так, уровень лизофосфолипидов в первые сутки наблюдения повысился по сравнению с нормой на 694,2% (pH<0,05). На 3-и сутки зарегистрировано дальнейшее повышение. Их уровень был на 932,7% (pH<0,05) выше нормального. К 5-м суткам он превысил норму на 1273,1% (pH<0,05).

Содержание сфингомиелина в 1-е сутки понизилось относительно нормы на 27,3% (pH<0,05). К 3-м суткам оно снизилось на 32,5% (pH<0,05) относительно нормального уровня. На 5-е сутки оно было на 48,3% (pH<0,05) ниже нормы.

Количество фосфатидилхолина на 1-е сутки понизилось на 10,7% (pH<0,05) от нормального уровня. К концу 3-х суток наблюдалось дальнейшее

его снижение. Оно было на 17,9% ($p < 0,05$) ниже нормы. На 5-е сутки оно понизилось относительно нормы на 27,2% ($p < 0,05$) (рис. 6.5).

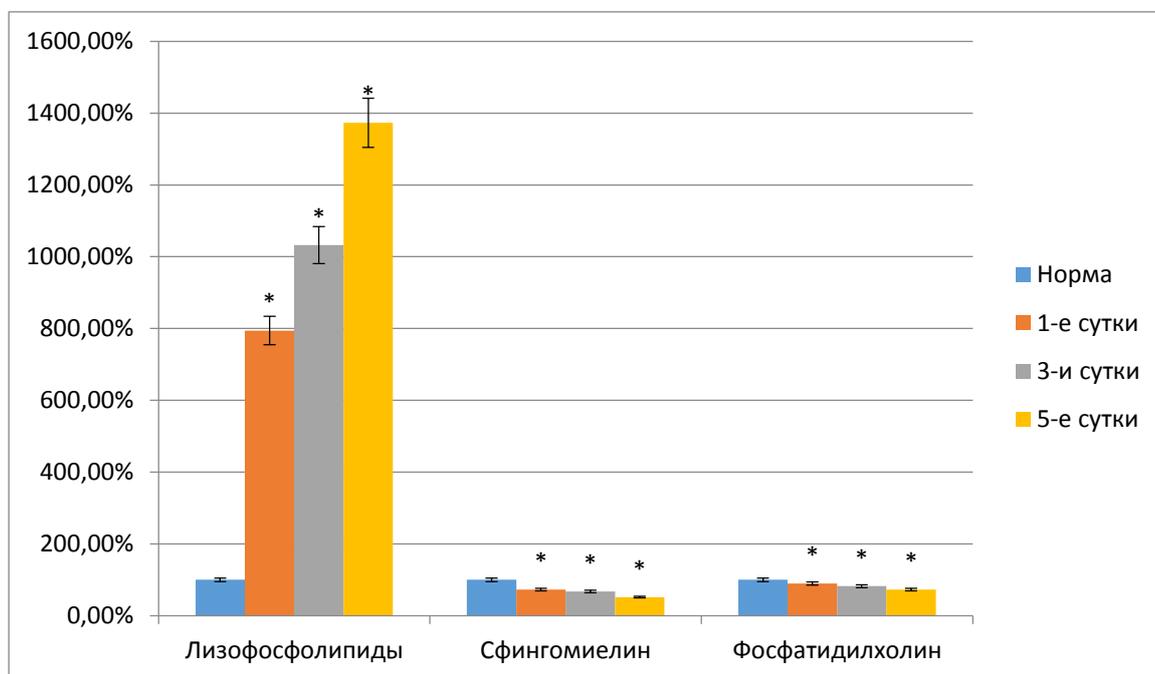


Рис. 6.5. Динамика содержания лизофосфолипидов, сфингомиелина и фосфатидилхолина в клетках печени при остром панкреатите

Уровень фосфатидилсерина через сутки после операции превысил норму на 34,5% ($p < 0,05$). Спустя 3-е суток он был уже на 53,6% ($p < 0,05$) выше нормального уровня. К исходу 5-х суток он превышал границы нормы на 139,5% ($p < 0,05$).

Содержание фосфатидилинозита на 3-и сутки после хирургического вмешательства повысилось по сравнению с нормальными значениями на 28,2% ($p < 0,05$). На 5-е сутки оно вышло за границы нормы на 66,0% ($p < 0,05$) (рис. 6.6).

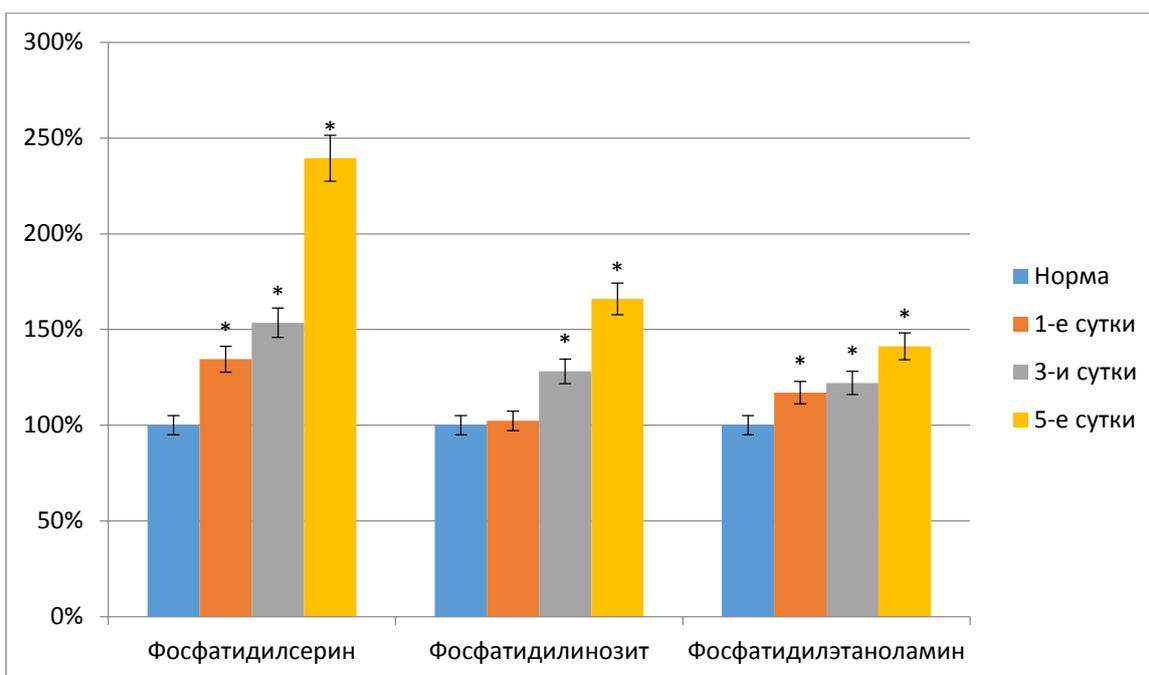


Рис. 6.6. Динамика содержания фосфатидилсерина, фосфатидилинозита и фосфатидилэтаноламина в клетках печени при остром панкреатите

Количество фосфатидилэтаноламина в первые сутки наблюдения превысило норму на 17,0% ($p < 0,05$). На 3-и сутки оно было на 22,1% ($p < 0,05$) выше нормы. К 5-м суткам разница с нормой составила 41,2% ($p < 0,05$).

Таким образом нами установлено, что в эксперименте при остром билиарном панкреатите существенно нарушается функциональное состояние печени. Оказалось, что в основе угнетения ее функциональных характеристик лежат выраженные мембранодестабилизирующие явления, о чем свидетельствуют существенные изменения фосфолипидного состава. Показано, что эти патологические явления обусловлены повышенной интенсивностью оксидативного стресса и активностью фосфолипаз.

Аналогичный объем исследований при остром билиарном панкреатите нами проведен и по отношению почек.

Нами зарегистрировано, что при остром билиарном панкреатите в тканевых структурах почек наблюдается повышенная активность перекисного

окисления мембранных липидов. Так, уровень диеновых конъюгатов в первые сутки после операции повысился по сравнению с нормой на 54,4% ($p < 0,05$). На 3-и сутки зафиксировано дальнейшее увеличение. Их уровень был на 88,5% ($p < 0,05$) выше нормы. К 5-м суткам их содержание несколько снижалось. Разница с нормальными показателями составила 79,3% ($p < 0,05$) (табл. 6.4).

Таблица 6.4. – Содержание молекулярных продуктов липопероксидации и активность фосфолипаз в тканях почек при остром панкреатите, ($M \pm m$)

Маркер	Норма	Срок наблюдения, сутки		
		1	3	5
ДК (диеновые конъюгаты), усл.ед./мг липидов	0,217± 0,015	0,335± 0,037 (+54,4%)	0,409± 0,044 (+88,5%)	0,389± 0,039 (+79,3%)
		$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
МДА (малоновый диальдегид), нмоль/г белка	1,24±0,06	2,17±0,42 (+75,0%)	3,82±0,53 (+208,1%)	3,28±0,51 (+164,5%)
		$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
СОД (супероксиддисмутазы), усл. ед.	9,98±0,53	8,08±0,62 (-19,0%)	7,12±0,53 (-28,7%)	8,56±0,65 (-14,2%)
		$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
ФА2 (фосфолипаза A ₂) ($\times 10^{-3}$), мкМоль/с/г белка	0,55±0,03	2,75±0,33 (+400,0%)	3,07±0,41 (+458,2%)	2,59±0,37 (+370,9%)
		$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$

Содержание малонового диальдегида в первые сутки наблюдения повысилось относительно нормы на 75,0% ($p < 0,05$). На 3-и сутки оно превышало норму на 208,1% ($p < 0,05$). К исходу 5-х суток его количество снизилось. Разница с нормой составила 164,5% ($p < 0,05$) (рис. 6.7).

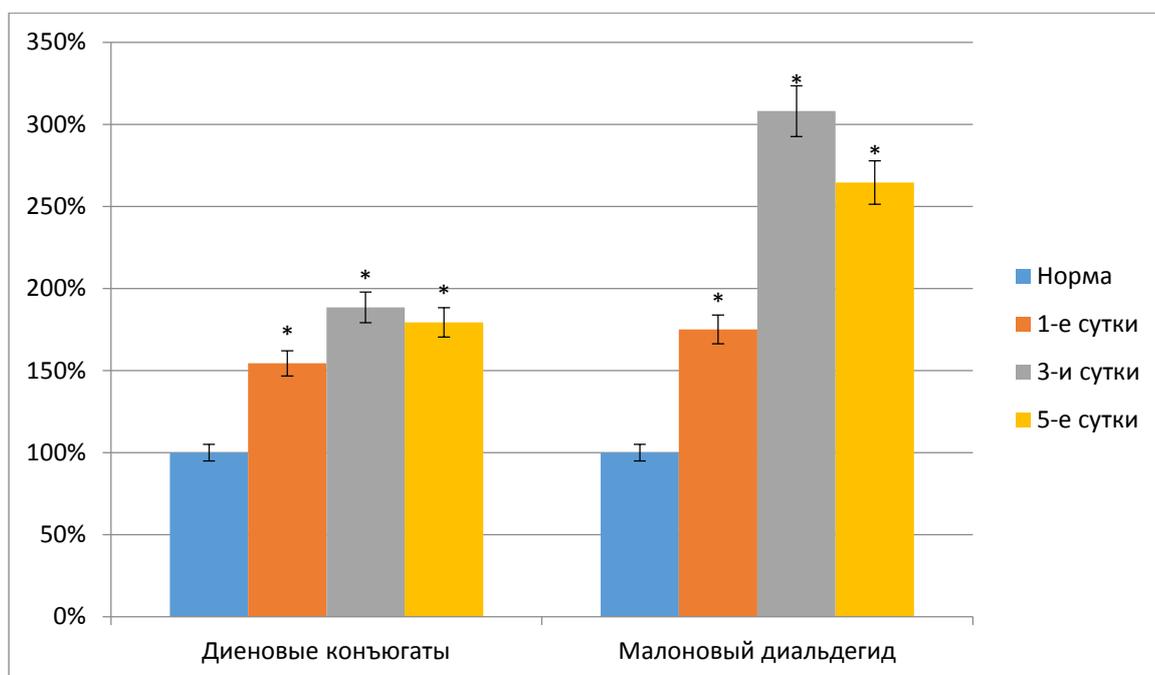


Рис. 6.7. Динамика содержания диеновых конъюгатов и малонового диальдегида в тканях почек при остром билиарном панкреатите

Активность антиоксидантной системы тканей почек при остром билиарном панкреатите снижается.

В частности, активность супероксиддисмутазы на 1-е сутки после операции была ниже нормы на 19,0% ($p < 0,05$). К 3-м суткам её активность снизилась ещё больше и разница с нормальными значениями составила 28,7% ($p < 0,05$). Через 5 суток она начала восстанавливаться, уровень её был на 14,2% ($p < 0,05$) ниже нормального.

Наряду с ростом активности окислительных явлений при остром билиарном панкреатите повышается активность фосфолипаз. Так, уровень фосфолипазы A2 в 1-е сутки после операции был уже на 400,0% ($p < 0,05$) выше нормального. Через 3-е суток активность её превышала норму на 458,2% ($p < 0,05$). К 5-м суткам она снизилась, но отличие от нормы составило 370,9% ($p < 0,05$).

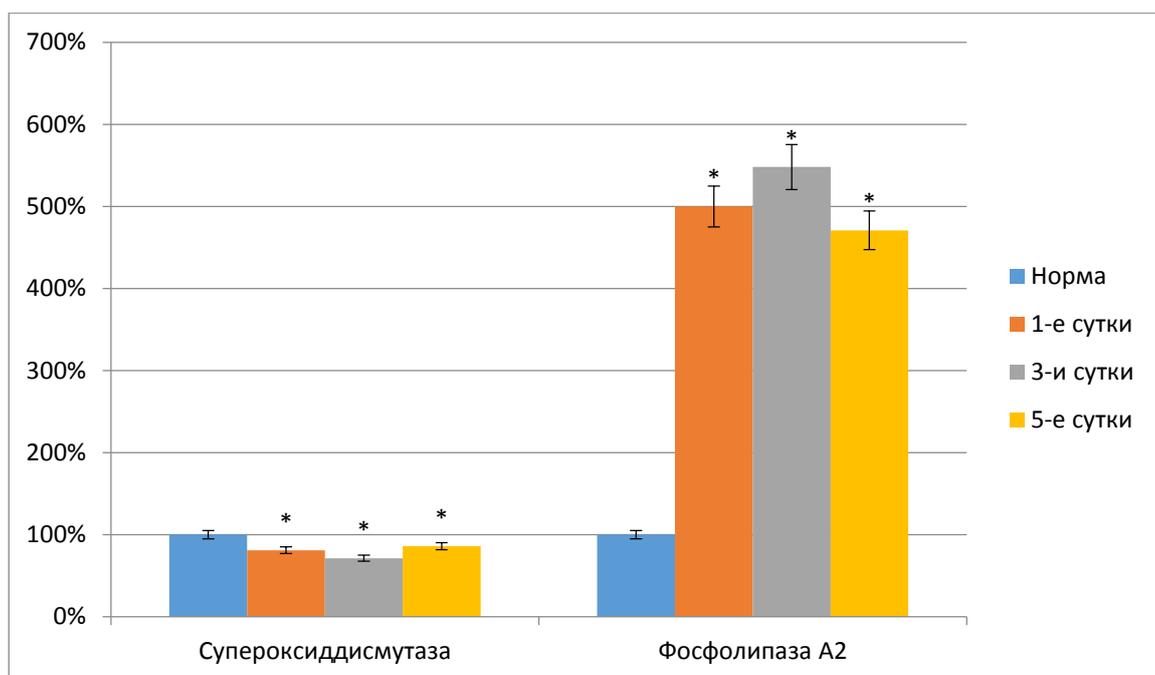


Рис. 6.8. Динамика активности супероксиддисмутазы и фосфолипазы A2 в тканях печени в тканях почек при остром билиарном панкреатите

Нами выявлено, что в клетках почек при остром билиарном панкреатите наблюдается модификация состава фосфолипидов (табл. 6.5).

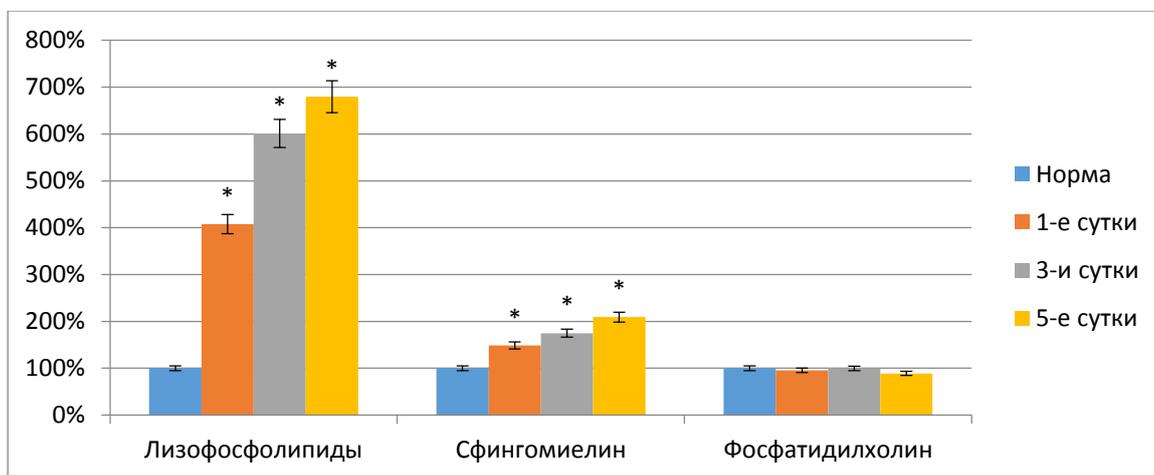


Рис. 6.9. Динамика содержания лизофосфолипидов, сфингомиелина и фосфатидилхолина в клетках почек при остром панкреатите

В частности, уровень лизофосфолипидов в первые сутки наблюдения повысился по сравнению с нормой на 307,6% ($p < 0,05$). Через 3-е суток отмечается дальнейшее его повышение. Он был выше нормы на 501,3% ($p < 0,05$). К 5-м суткам он превысил норму на 579,7% ($p < 0,05$) (рис. 6.9).

Содержание сфингомиелинана в 1-е сутки превысило норму на 48,6% ($p < 0,05$). Через 3-е суток отмечено дальнейшее увеличение. Показатели его повысились по сравнению с нормой на 74,9% ($p < 0,05$). На 5-е сутки оно было на 109,2% ($p < 0,05$) выше нормы.

Количество фосфатидилсерина в тканях почек в 1-е сутки понизилось на 18,1% ($p < 0,05$) от нормального уровня. К концу 3-х суток наблюдалось дальнейшее его снижение. Оно было на 25,9% ($p < 0,05$) ниже нормы. На 5-е сутки понижение уровня составило 30,6% ($p < 0,05$).

Содержание фосфатидилинозита через сутки повысилось по сравнению с нормой на 35,3 % ($p < 0,05$). Через 3-е суток установлено еще большее повышение. Уровень его был выше нормы на 56,2% ($p < 0,05$). Спустя 5 суток он на 108,9% ($p < 0,05$) превысил референтные значения (рис. 6.10).

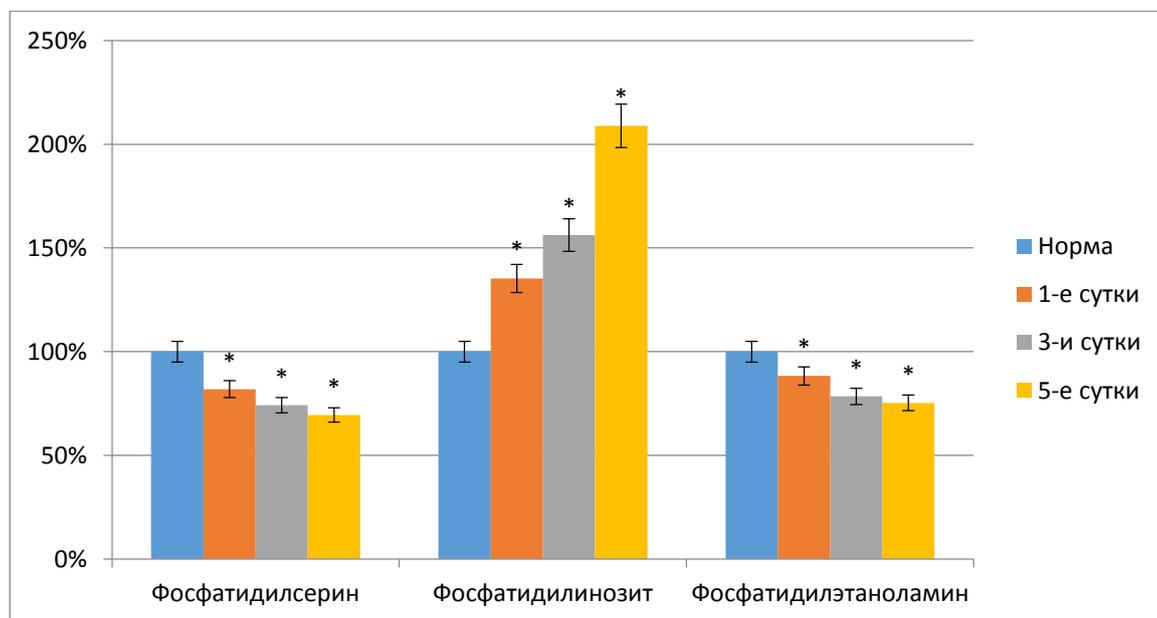


Рис. 6.10. Динамика содержания фосфатидилсерина, фосфатидилинозита и фосфатидилэтанолamina в клетках почек при остром панкреатите

Таблица 6.5. – Состав фосфолипидов (% от общего содержания липидов) в тканях почек при остром билиарном панкреатите, (M±m)

Показатель	Норма	Срок наблюдения, сутки		
		1	3	5
ЛФ (лизофосфолипиды)	0,79±0,12	3,22±0,34 (+307,6%)	4,75±0,43 (+501,3%)	5,37±0,59 (+579,7%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05
СМ (сфингомиелин)	6,96±0,40	10,34±0,78 (+48,6%)	12,17±0,68 (+74,9%)	14,56±0,73 (+109,2%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05
ФХ (фосфатидилхолин)	17,06±0,83	16,34±0,88	16,98±0,76	15,17±0,92
		pH>0,05	pH>0,05	pH>0,05
ФС (фосфатидилсерин)	22,08±1,14	18,08±0,94 (-18,1%)	16,36±0,83 (-25,9%)	15,32±0,74 (-30,6%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05
ФИ (фосфатидилинозит)	9,14±0,57	12,37±0,83 (+35,3%)	14,28±0,79 (+56,2%)	19,09±0,92 (+108,9%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05
ФЭА (фосфатидилэтанолламин)	42,19±2,06	37,27±2,02 (-11,7%)	33,07±1,78 (-21,6%)	31,78±1,89 (-24,7%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05

Содержание фосфатидилэтаноламина в 1-е сутки понизилось относительно нормы на 11,7% (pH<0,05). К 3-м суткам оно снизилось на 21,6% (pH<0,05) относительно нормального уровня. На 5-е сутки оно было на 24,7% (pH<0,05) ниже нормы.

Следующим органом детоксикационной системы, который подвергся всестороннему изучению, явился кишечник. В его тканевых структурах отмечены существенные модификации липидного метаболизма.

Нами отмечено, что при остром билиарном панкреатите в тканях печени интенсифицируется процесс перекисного окисления мембранных липидов.

Так, содержание диеновых конъюгатов через сутки после операции повысилось по сравнению с нормой на 53,2% ($p < 0,05$). На 3-и сутки зафиксировано дальнейшее их увеличение. Их уровень был на 66,1% ($p < 0,05$) выше нормы. К 5-м суткам содержание диеновых конъюгатов в тканях печени начало снижаться. Разница с нормальными показателями составила 38,6% ($p < 0,05$).

Таблица 6.6. – Содержание молекулярных продуктов липопероксидации и активность фосфолипаз в тканях кишечника при остром панкреатите, ($M \pm m$)

Маркер	Норма	Срок наблюдения, сутки		
		1	3	5
ДК (диеновые конъюгаты), усл.ед./мг липидов	0,233 ± 0,027	0,357± 0,035 (+53,2%)	0,387±0,041 (+66,1%)	0,323±0,038 (+38,6%)
		$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
МДА (малоновыйдиальдегид), нмоль/г белка	10,03±0,79	19,87±1,13 (+98,1%)	20,09± 0,98 (+100,3%)	16,67 ± 0,75 (+66,2%)
		$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
СОД (супероксиддисмутазы), усл. ед.	12,34 ± 0,75	8,47±0,48 (-31,4%)	7,14 ± 0,36* (-42,1%)	7,83±0,42 (-36,5%)
		$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
ФА2 (фосфолипаза А ₂) (x 10 ⁻³), мкМоль/с/г белка	1,36 ± 0,11	3,17±0,28 (+133,1%)	3,59 ± 0,31 (+164,0%)	2,84 ± 0,27 (+108,9%)
		$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$

Содержание малонового диальдегида в первые сутки после операции было повышено относительно нормы на 98,1% ($p < 0,05$). Через 3-е суток его уровень был уже на 100,3% ($p < 0,05$) выше нормальных значений. К исходу 5-х суток его количество снизилось. Разница с нормой составила 66,2% ($p < 0,05$) (рис. 6.11).

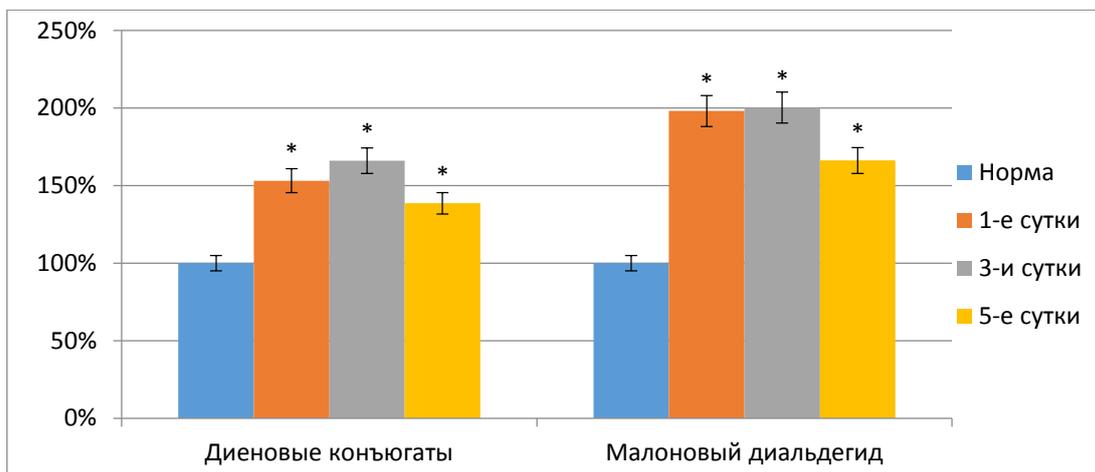


Рис. 6.11. Динамика содержание диеновых конъюгатов и малонового диальдегида в тканях кишечника при остром панкреатите

Так же нами установлено, что при остром билиарном панкреатите в тканях кишечника снижается антиоксидантная активность.

В частности, активность супероксиддисмутазы в первый день после операции была ниже нормы на 31,4% ($p < 0,05$). На 3-и сутки зарегистрировано дальнейшее снижение её активности: уровень был на 42,1% ($p < 0,05$) ниже нормальных показателей. К исходу 5-х суток её активность стала постепенно возвращаться к норме. Разница с нормальными значениями была 36,5% ($p < 0,05$) (рис. 6.12).

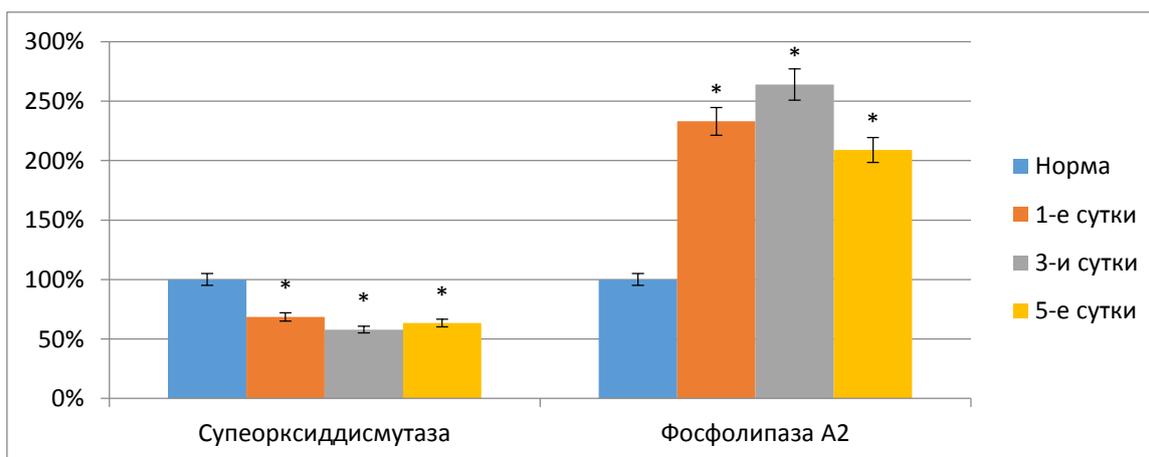


Рис. 6.12. Динамика активности супероксиддисмутазы и фосфолипазы A2 в тканях печени в тканях кишечника при остром билиарном панкреатите

При остром панкреатите наряду с явлениями перекисного окисления липидов в тканях кишечника наблюдается повышение активности фосфолипаз. Так, активность фосфолипазы А2 в первые сутки после операции превысила норму на 133,1% ($p < 0,05$). На 3-и сутки отмечено дальнейшее повышение её активности: уровень был выше нормы на 164,0% ($p < 0,05$). На 5-е сутки активность начала падать. Она была на 108,9% ($p < 0,05$) выше нормального уровня.

Нами зафиксировано, что в клетках кишечника при остром билиарном панкреатите наблюдается изменение соотношения фосфолипидов (табл. 6.7).

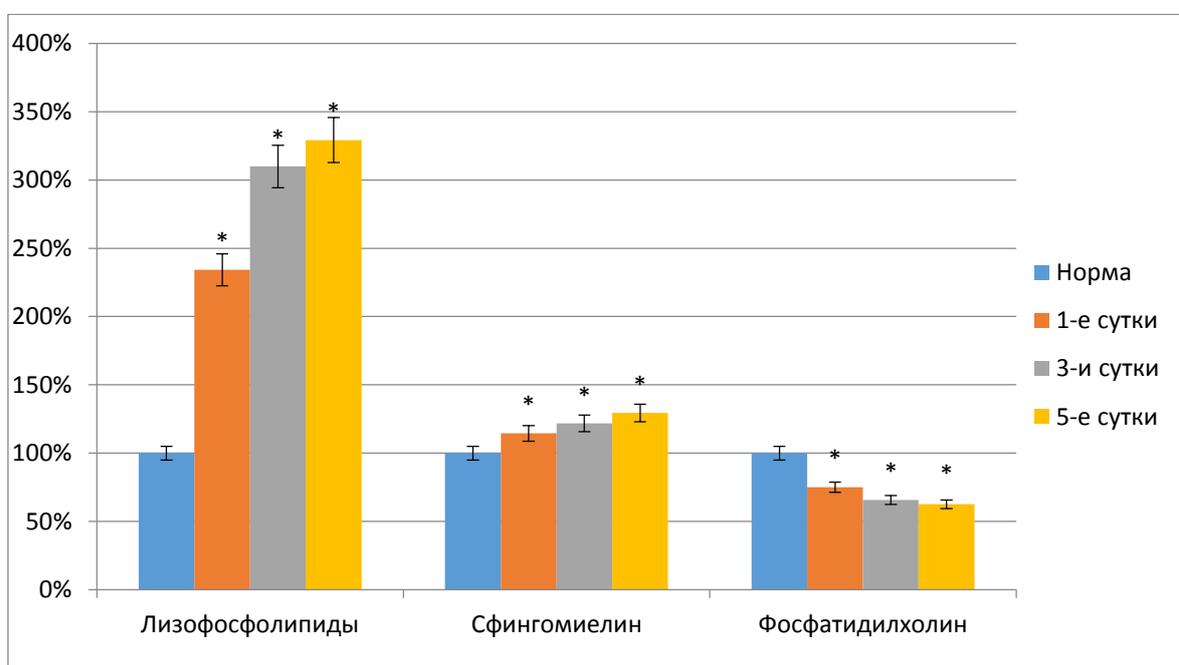


Рис. 6.13. Динамика содержания лизофосфолипидов, сфингомиелина и фосфатидилхолина в клетках кишечника при остром панкреатите

В частности, уровень лизофосфолипидов спустя сутки был выше нормы на 134,3% ($p < 0,05$). Через 3-е суток установлено ещё большее его повышение. Он был увеличен относительно нормы на 209,9% ($p < 0,05$). К 5-м суткам разница с нормальными показателями составила 229,2% ($p < 0,05$) (рис. 6.13).

Таблица 6.7. – Состав фосфолипидов (% от общего содержания липидов) в клетках кишечника при остром панкреатите

Показатель	Норма	Срок наблюдения (сутки)		
		1	3	5
ЛФ (лизо-фосфолипиды)	4,35±0,17	10,19±0,73 (+134,3%)	13,48±0,69 (+209,9%)	14,32±0,70 (+229,2%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05
СМ (сфингомиелин)	19,02±0,5 7	21,77±0,63 (+14,5%)	23,17±1,12 (+21,8%)	24,62±1,28 (+29,4%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05
ФХ (фосфатидилхолин)	49,04±2,0 8	36,83±1,79 (-24,9%)	32,15±1,49 (-34,4%)	30,68±1,51 (-37,4%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05
ФС (фосфатидилсерин)	6,39±0,3 2	4,67±0,31 (-26,9%)	4,39±0,42 (-31,3%)	3,98±0,35 (-37,7%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05
ФИ (фосфатидилинозит)	9,04±0,25	5,17±0,36 (-42,8%)	4,59±0,29 (-49,2%)	4,86±0,34 (-46,2%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05
ФЭА (фосфатидилэтанолламин)	11,91±0,5 7	23,32±1,47 (+95,8%)	24,35±2,08 (+104,5%)	25,19±1,78 (+111,5%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05

Содержание сфингомиелина в первый день наблюдения повысилось относительно нормы на 14,5 % (pH<0,05). Через 3-е суток его уровень был уже на 21,8% (pH<0,05) выше нормальных значений. На 5-е сутки он был на 29,4% (pH<0,05) выше нормы.

Количество фосфатидилхолина на 1-е сутки понизилось на 24,9% (pH<0,05) от нормального уровня. К концу 3-х суток наблюдалось дальнейшее его снижение. Оно было на 34,4% (pH<0,05) ниже нормы. На 5-е сутки оно понизилось относительно нормы на 37,4% (pH<0,05) (рис. 6.14).

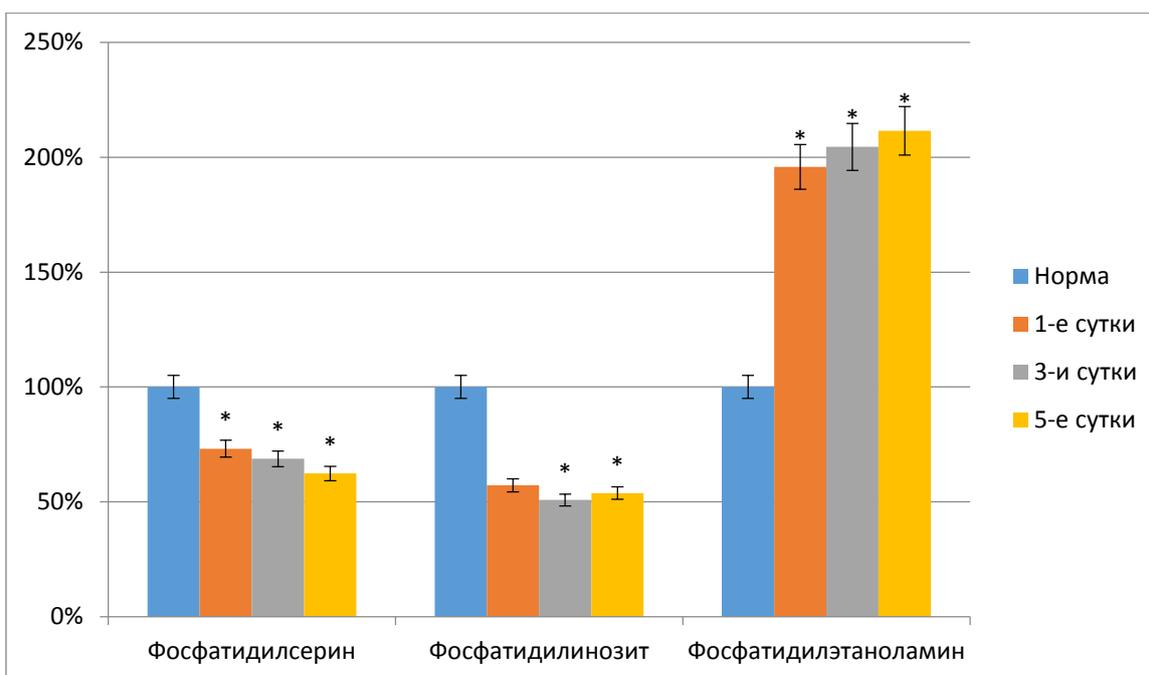


Рис. 6.14. Динамика содержания фосфатидилсерина, фосфатидилинозита и фосфатидилэтанолламина в клетках кишечника при остром панкреатите.

Уровень фосфатидилсерина в 1-е сутки понизился относительно нормы на 26,9% ($p < 0,05$). На 3-и сутки он продолжал понижаться, и разница относительно нормы была 31,3% ($p < 0,05$). На 5-е сутки разница с нормой достигла 37,7% ($p < 0,05$).

Содержание фосфатидилинозита на 3-и сутки после хирургического лечения понизилось по сравнению с нормальными значениями на 49,2% ($p < 0,05$). Спустя 5 суток его значения снизились ещё больше, разница с нормальными показателями была 46,2% ($p < 0,05$).

Количество фосфатидилэтанолламина в первые сутки наблюдения превысило норму на 95,8% ($p < 0,05$). На 3-и сутки оно было на 104,5% ($p < 0,05$) выше нормы. К 5-му дню разница с нормой составила 111,5% ($p < 0,05$).

Таким образом, углубленные исследования показали, что при остром панкреатите развитие функциональных дестабилизаций органов детоксикационной системы сопряжены с существенными модификациями липидного метаболизма – мембранодестабилизирующими явлениями.

6.2. Функционально-метаболический статус органов детоксикационной системы при остром перитоните

Нами углубленно изучено функционально-метаболическое состояние ряда органов детоксикационной системы при гнойном процессе брюшной полости – остром перитоните.

Нами зарегистрировано, что при остром перитоните отмечено ухудшение функционального состояния печени (табл. 6.8).

Так, спустя 24 часа после операции активность АСТ была на 13,3% ($p < 0,05$) выше нормальных значений. На 3-и сутки её активность превысила норму на 36,8% ($p < 0,05$). К 5-м суткам она была выше нормы на 41,1% ($p < 0,05$).

Активность АЛТ через сутки после операции превышала норму на 10,0% ($p < 0,05$). На 3-и сутки её показатели были выше нормальных на 16,3% ($p < 0,05$). К концу 5-х суток её уровень превысил границы нормы на 18,8% ($p < 0,05$).

Уровень общего билирубина на 1-е сутки после операции превышал границы нормы на 50,5% ($p < 0,05$). Спустя 3-е суток его уровень был выше нормы уже на 87,0% ($p < 0,05$). Через 5 суток установлено повышение его значений на 107,5% ($p < 0,05$) выше нормы (рис. 6.15).

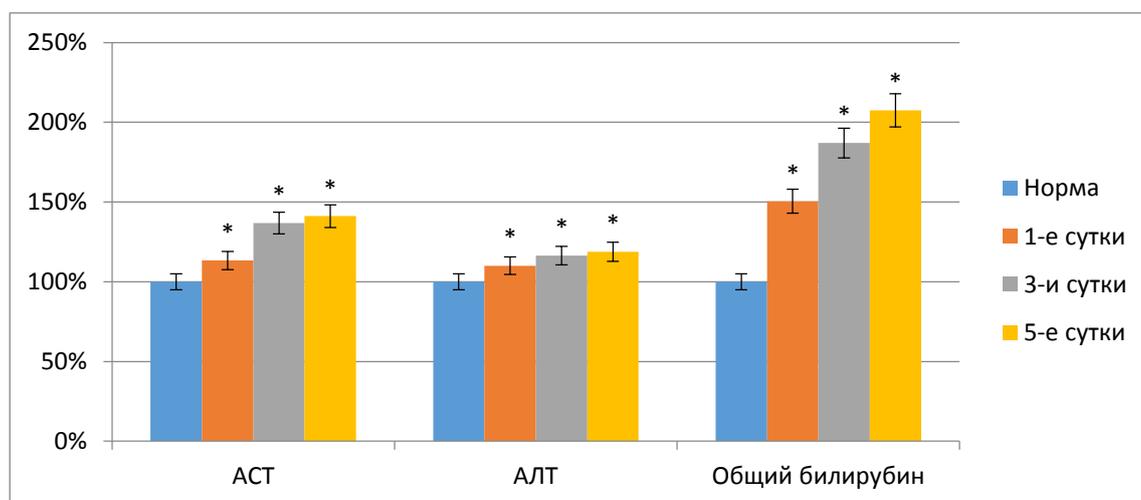


Рис. 6.15. Динамика активности АСТ, АЛТ, содержания общего билирубина при остром перитоните

При остром перитоните так же страдает функциональное состояние почек (рис. 6.16).

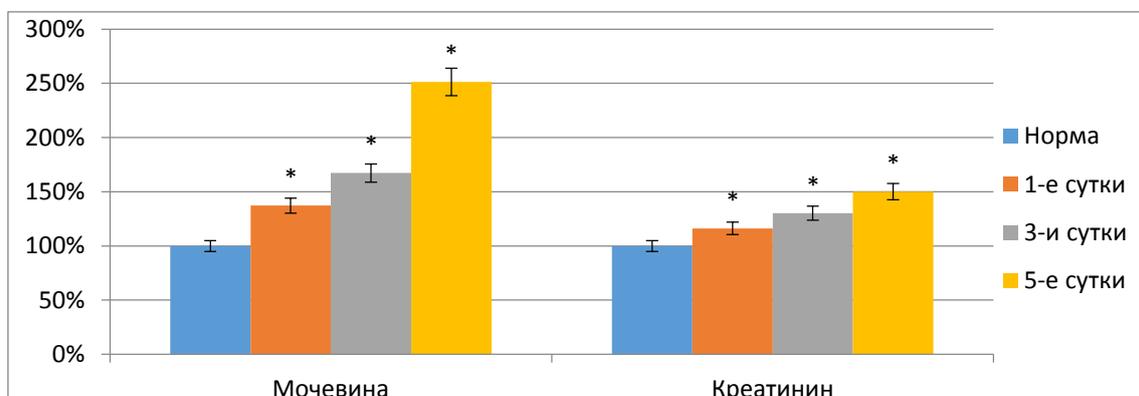


Рис. 6.16. Динамика содержания мочевины и креатинина при остром перитоните

Таблица 6.8. – Некоторые биохимические маркеры функциональной активности печени и почек при остром перитоните, (M±m)

Маркер	Норма	Срок наблюдения, сутки		
		1	3	5
АСТ, МЕ/л	21,32±1,08	24,21±1,26 (+13,3%)	29,17±1,37 (+36,8%)	30,09±1,43 (+41,1%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05
АЛТ, МЕ/л	34,72±1,35	38,18±2,12 (+10,0%)	40,37±3,02 (+16,3%)	41,25±2,83 (+18,8%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05
Общий били- рубин, мкмоль/л	5,17±0,33	7,78±0,54 (+50,5%)	9,67±0,64 (+87,0%)	10,73±0,58 (+107,5%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05
Мочевина, ммоль/л	4,89±0,33	6,71±0,38 (+37,2%)	8,18±0,61 (+67,3%)	12,29±0,73 (+151,3%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05
Креатинин, мкмоль/л	101,1±4,57	117,5±6,28 (+16,2%)	131,7±7,78 (+30,3%)	151,6±8,32 (+50,0%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05

Уровень мочевины в крови на 1-е сутки превысил норму на 37,2% ($p < 0,05$). Через 3-е суток отмечено дальнейшее его увеличение. Показатели превысили норму на 67,3% ($p < 0,05$). На 5-е сутки разница с нормой составила 151,3% ($p < 0,05$).

Содержание креатинина через 24 часа после операции было выше нормы на 16,2% ($p < 0,05$). Через 3-е суток оно превышало норму уже на 30,3% ($p < 0,05$). Через 5 суток отмечено дальнейшее повышение уровня креатинина. Его уровень превышал нормальные показатели на 50,0% ($p < 0,05$).

Нами было выявлено, что при остром перитоните в тканях печени наблюдается явление повышения перекисного окисления мембранных липидов (табл. 6.9).

В частности, уровень диеновых конъюгатов в первые сутки после оперативного вмешательства был выше нормы на 81,1% ($p < 0,05$). На 3 сутки отмечено дальнейшее повышение. Он был на 107,7% ($p < 0,05$) выше нормального значения. Через 5 дней он начал снижаться. Разница с нормой составила 59,2% ($p < 0,05$) (рис. 6.17).

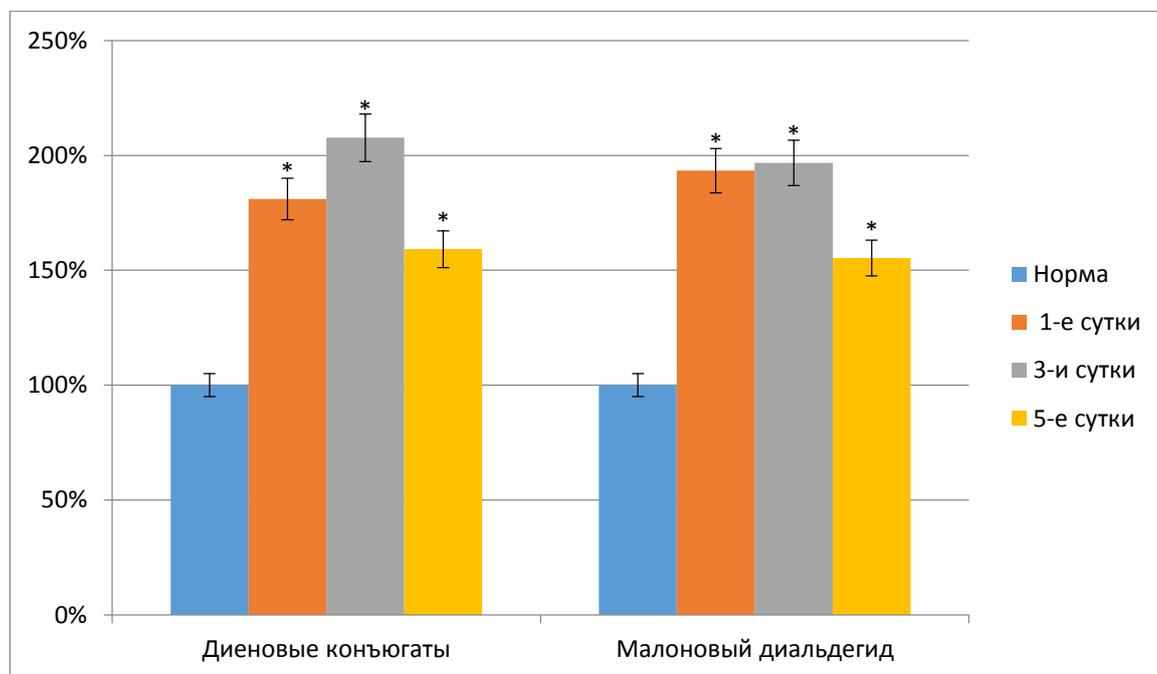


Рис. 6.17. Динамика содержания диеновых конъюгатов и малонового диальдегида в тканях печени при остром перитоните

Содержание малонового диальдегида в первые 24 часа после операции повысилось по сравнению с нормой на 93,4% ($p < 0,05$). Через 3 суток его уровень был уже на 96,8% ($p < 0,05$) выше нормальных значений. Спустя 5 суток его уровень снизился. Разница с нормальными значениями составила 55,4% ($p < 0,05$).

Таблица 6.9. – Содержание молекулярных продуктов липопероксидации и активность фосфолипаз в тканях печени при остром перитоните, ($M \pm m$)

Маркер	Норма	Срок наблюдения, сутки		
		1	3	5
ДК (диеновые коньгаты), усл.ед./мг липидов	0,338± 0,023	0,612± 0,035 (+81,1%)	0,702± 0,054 (+107,7%)	0,538± 0,041 (+59,2%)
		$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
МДА (малоновыйдиальдгид), нмоль/г белка	4,08±0,19	7,89±0,61 (+93,4%)	8,03±0,58 (+96,8%)	6,34±0,47 (+55,4%)
		$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
СОД (супероксиддисмутаза), усл. ед.	12,14±0,67	8,48±0,67 (-30,1%)	7,12±0,76 (-41,4%)	7,89±0,58 (-35,0%)
		$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
ФА2 (фосфолипаза А ₂) ($\times 10^{-3}$), мкМоль/с/г белка	0,96±0,11	2,93±0,17 (+205,2%)	3,72±0,27 (+287,5%)	3,07±0,32 (+219,8%)
		$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$

При остром перитоните в тканях печени наблюдается снижение антиоксидантной активности. Так, активность супероксиддисмутазы на первый день после хирургического вмешательства была понижена относительно нормы на 30,1% ($p < 0,05$). На 3-и сутки её уровень был на 41,4% ($p < 0,05$) ниже нормы. К 5-му дню её активность понизилась на 35,0% ($p < 0,05$) от нормального уровня (рис. 6.18).

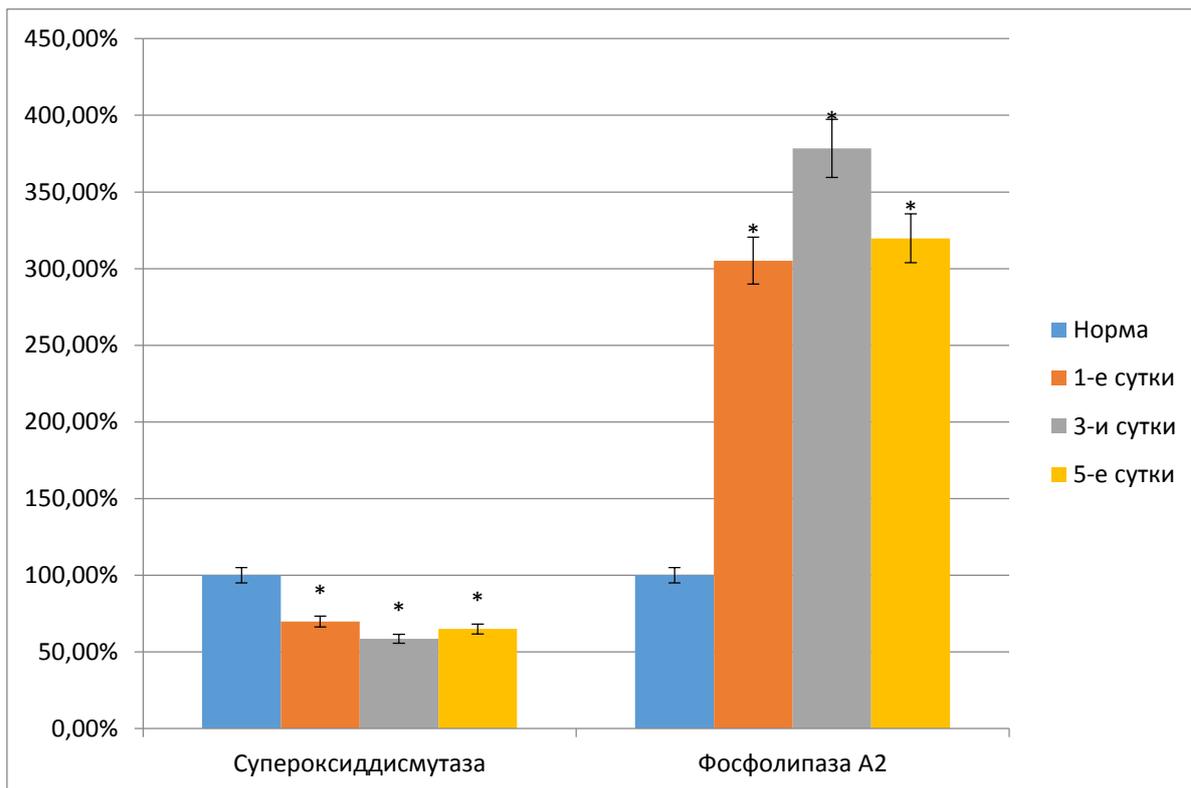


Рис. 6.18. Динамика активности супероксиддисмутазы и фосфолипазы A2 в тканях печени в тканях печени при остром перитоните

Наряду с активизацией процессов ПОЛ в тканях печени наблюдается повышение фосфолипазной активности. Активность фосфолипазы A2 спустя сутки после операции превысила нормальные показатели на 205,2% ($p < 0,05$). К 3-м суткам её активность достигла разницы с нормой на 287,5% ($p < 0,05$). На 5-е сутки активность начала падать. Она была на 219,8% ($p < 0,05$) выше нормальных значений.

Нами установлено, что при остром перитоните в клетках печени наблюдается изменение состава фосфолипидов (табл. 6.10).

Так, уровень лизофосфолипидов в первые 24 часа наблюдения повысился относительно нормы на 1115,4% ($p < 0,05$). Через 3 суток отмечается дальнейшее его повышение. Он был выше нормы на 1298,13 ($p < 0,05$). К 5-м суткам он превысил норму на 1719,2% ($p < 0,05$) (рис. 6.19).

Таблица 6.10. – Состав фосфолипидов (% от общего содержания липидов) в клетках печени при остром перитоните

Показатель	Норма	Срок наблюдения (сутки)		
		1	3	5
ЛФ (лизо-фосфолипиды)	0,52±0,21	6,32±0,45 (+1115,4%)	7,27±0,53 (+1298,1%)	9,46±0,89 (+1719,2%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05
СМ (сфингомиелин)	18,04±1,27	10,26±0,42 (-43,1%)	11,09±0,73 (-38,5%)	8,28±0,67 (-54,1%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05
ФХ (фосфатидилхолин)	42,84±2,11	36,57±2,08 (-14,6%)	33,09±1,82 (-22,8%)	26,71±2,17 (-37,7%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05
ФС (фосфатидилсерин)	6,08±0,37	12,83±0,73 (+111,0%)	14,42±0,84 (+137,2%)	16,63±1,15 (+173,5%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05
ФИ (фосфатидилинозит)	7,92±0,63	12,08±0,77 (+52,5%)	14,56±0,89 (+83,8%)	16,53±1,03 (+108,7%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05
ФЭА (фосфатидилэтанолламин)	24,93±1,05	28,71±1,08 (+15,2%)	33,16±1,34 (+33,0%)	34,03±1,85 (+36,5%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05

Содержание сфингомиелина на 1-е сутки понизилось относительно нормального на 43,1% (pH<0,05). К 3-м суткам зафиксировано небольшое повышение относительно 1-х суток. Разница с нормой составила 38,5% (pH<0,05). На 5-е сутки содержание сфингомиелина вновь снизилось на 54,1% (pH<0,05) ниже нормального (рис. 6.19).

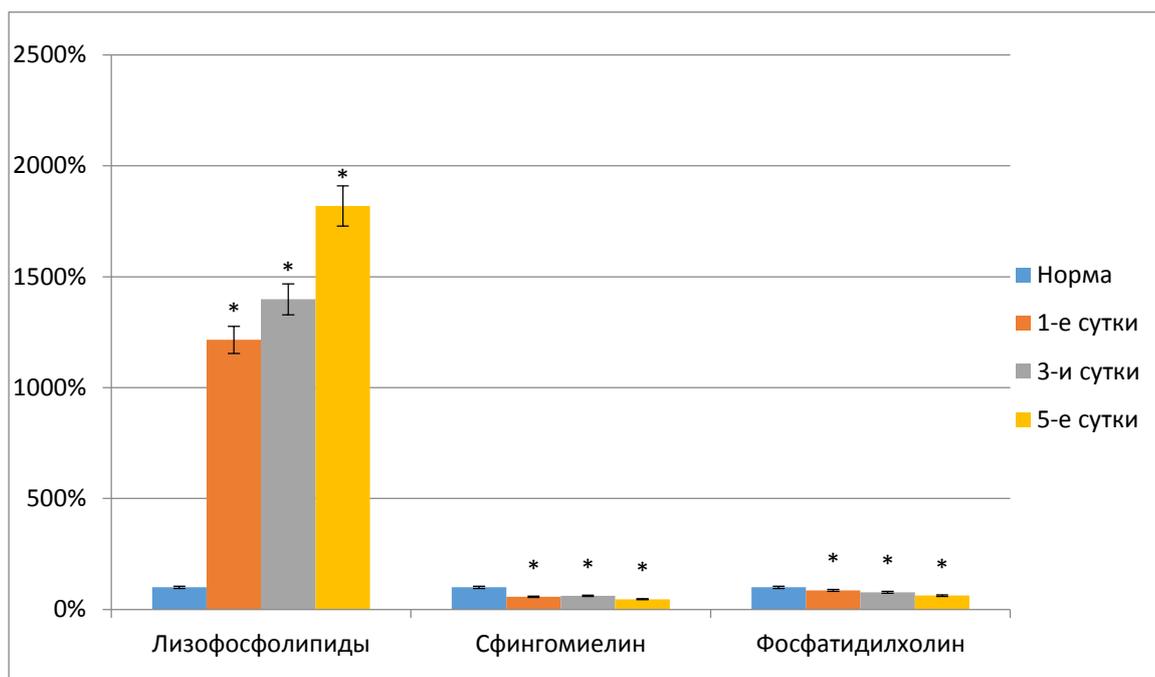


Рис. 6.19. Динамика содержания лизофосфолипидов, сфингомиелина и фосфатидилхолина в клетках печени при остром перитоните

Количество фосфатидилхолина спустя сутки было ниже нормы на 14,6% ($p < 0,05$). Через 72 часа оно снизилось на 22,8% ($p < 0,05$) ниже референтных значений. К исходу 5-х суток разница с нормой достигла 37,7% ($p < 0,05$).

Уровень фосфатидилсерина через сутки повысился по сравнению с нормой на 111,0% ($p < 0,05$). Через 3-е суток установлено еще большее повышение. Он был выше нормы на 137,2% ($p < 0,05$). На 5 сутки он превышал границы нормы на 173,5% ($p < 0,05$).

Содержание фосфатидилинозита через сутки повысился на 52,5 % ($p < 0,05$), на 3-и сутки – на 83,8% ($p < 0,05$). К 5-м суткам оно было выше нормального на 108,7% ($p < 0,05$).

Количество фосфатидилэтаноламина на следующий день после операции превышало уровень нормы на 15,2% ($p < 0,05$). На 3-и сутки наблюдалось дальнейшее увеличение показателя. Его уровень был на 33,0% ($p < 0,05$) выше нормальных значений. К концу 5-х суток он превысил норму на 36,5% ($p < 0,05$) (рис. 6.20).

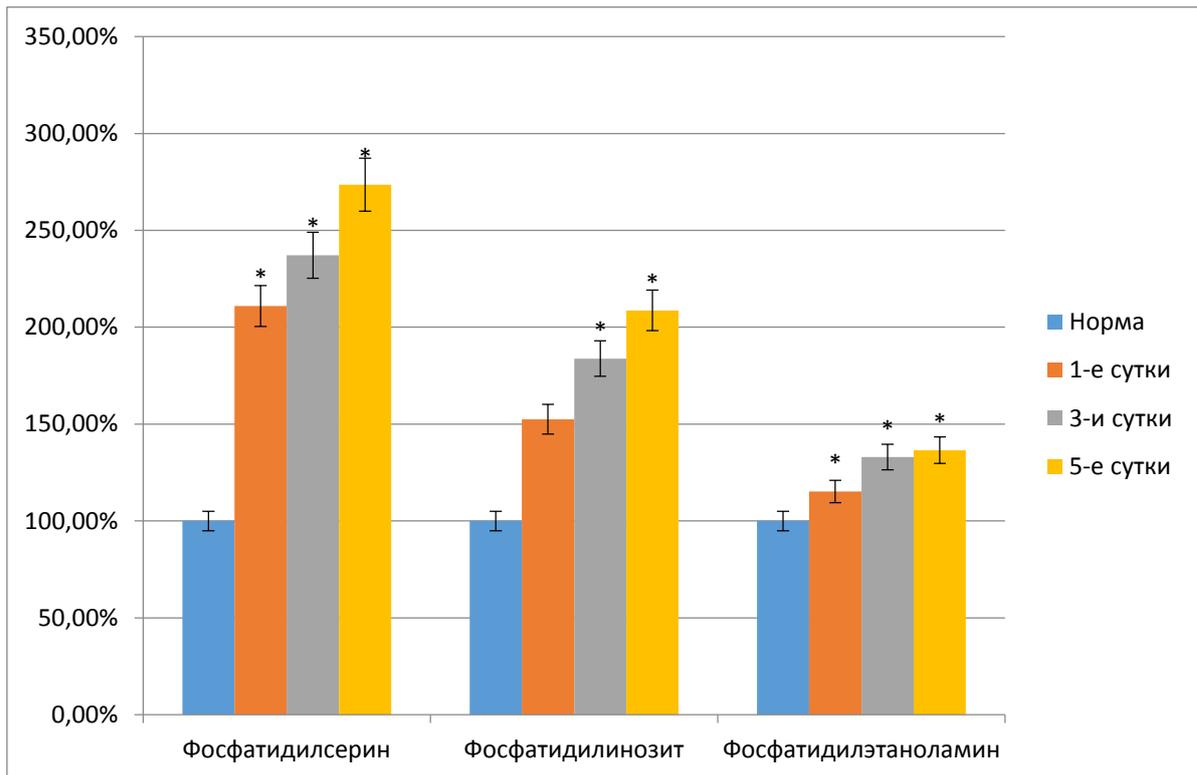


Рис. 6.20. Динамика содержания фосфатидилсерина, фосфатидилинозита и фосфатидилэтанолamina в клетках печени при остром перитоните

Существенные изменения липидного метаболизма при остром панкреатите выявлены и со стороны почек.

Нами отмечено, что при остром перитоните в тканях почек наблюдаются существенные проявления процесса перекисного окисления мембранных липидов (табл. 6.11).

В частности, содержание диеновых конъюгатов через сутки после операции повысилось по сравнению с нормой на 89,4% ($p < 0,05$). На 3-и сутки зафиксировано дальнейшее его увеличение. Уровень диеновых конъюгатов был на 94,5% ($p < 0,05$) выше нормы. К 5-м суткам их содержание начало снижаться. Разница с нормальными показателями составила 42,9% ($p < 0,05$).

Таблица 6.11. – Содержание молекулярных продуктов липопероксидации и активность фосфолипаз в тканях почек при остром перитоните, (M±m)

Маркер	Норма	Срок наблюдения, сутки		
		1	3	5
ДК (диеновые конъюгаты), усл.ед./мг липидов	0,217± 0,015	0,411± 0,043 (+89,4%)	0,422± 0,053 (+94,5%)	0,310± 0,042 (+42,9%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05
МДА (малоновыйдиальдегид), нмоль/г белка	1,24±0,06	2,79±0,38 (+125,0%)	3,05±0,43 (+146,0%)	2,81±0,40 (+126,6%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05
СОД (супероксиддисмутазы), усл. ед.	9,98±0,53	8,12±0,73 (-18,6%)	7,48±0,59 (-25,1%)	8,98±0,52 (-10,0%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05
ФА2 (фосфолипаза А ₂) (x 10 ⁻³), мкМоль/с/г белка	0,55±0,03	1,29±0,27 (+134,5%)	1,73±0,36 (+214,5%)	1,51±0,40 (+174,5%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05

Уровень малонового диальдегида на следующий день после операции превысил норму на 125,0% (pH<0,05). Через 3-е суток его уровень был уже на 146,0% (pH<0,05) выше нормальных значений. Спустя 5 суток его уровень снизился. Разница с нормой составила 126,6% (pH<0,05) (рис. 6.21).

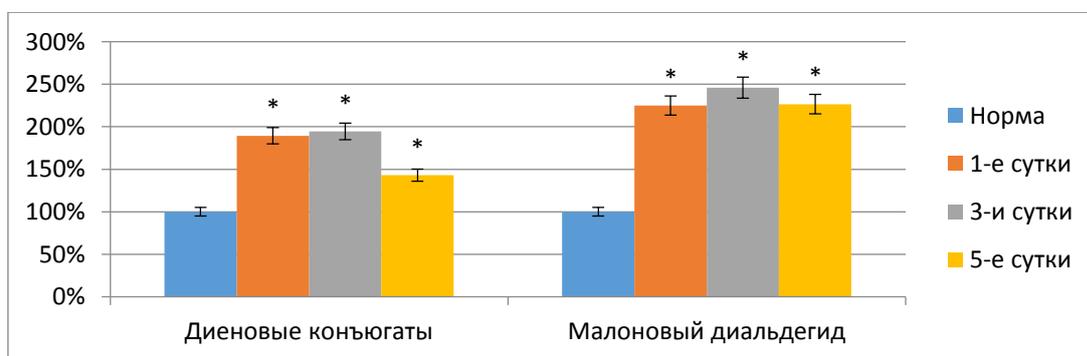


Рис. 6.21. Динамика содержание диеновых конъюгатов и малонового диальдегида в тканях почек при остром перитоните

Так же нами выявлено, что при остром перитоните в тканях почек снижается антиоксидантная активность.

Так, активность супероксиддисмутазы в первый день после операции была ниже нормы на 18,6% ($p < 0,05$). На 3-и сутки зарегистрировано дальнейшее снижение её активности. Её уровень был на 25,1% ($p < 0,05$) ниже нормальных показателей. К исходу 5-х суток её активность стала постепенно возвращаться к норме. Разница с нормальными значениями была 10,0% ($p < 0,05$).

При остром перитоните наряду с явлениями перекисного окисления липидов в тканях почек наблюдается повышение активности фосфолипаз.

Так, активность фосфолипазы A2 в первые сутки после операции превысила норму на 134,5% ($p < 0,05$). На 3-и сутки отмечено дальнейшее повышение её активности. Её уровень был выше нормы на 214,5% ($p < 0,05$). К 5-му дню она превышала границы нормы на 174,5% ($p < 0,05$) (рис. 6.22).

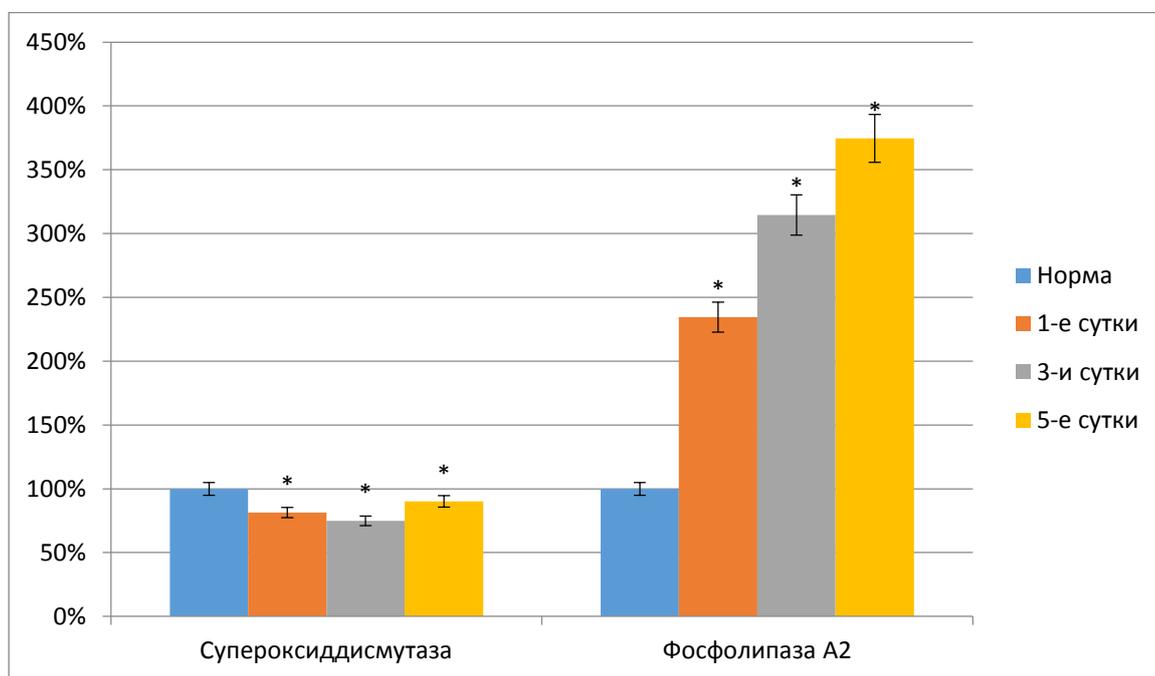


Рис. 6.22. Динамика активности супероксиддисмутазы и фосфолипазы A2 в тканях печени в тканях почек при остром перитоните

Нами зафиксировано, что при остром перитоните в клетках почек наблюдается изменение состава фосфолипидов (табл. 6.12).

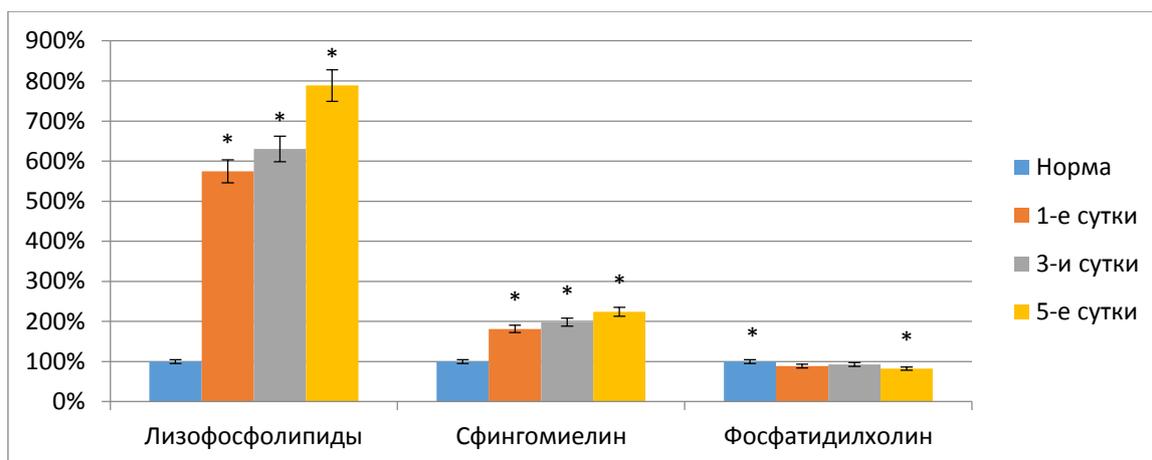


Рис. 6.23. Динамика содержания лизофосфолипидов, сфингомиелина и фосфатидилхолина в клетках почек при остром перитоните

Таблица 6.12 – Состав фосфолипидов (% от общего содержания липидов) в клетках почек при остром перитоните, (M±m)

Показатель	Норма	Срок наблюдения, сутки		
		1	3	5
ЛФ (лизофосфолипиды)	0,79±0,12	4,54±0,42 (+474,7%)	4,98±0,56 (+530,4%)	6,23±0,63 (+688,6%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05
СМ (сфингомиелин)	6,96±0,40	12,63±0,81 (+81,5%)	13,79±0,69 (+98,1%)	15,60±0,81 (+124,1%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05
ФХ (фосфатидилхолин)	17,06±0,83	15,15±0,73	15,82±0,87	14,07±0,98 (-17,5%)
		pH>0,05	pH>0,05	pH<0,05
ФС (фосфатидилсерин)	22,08±1,14	17,23±0,85 (-22,0%)	16,69±0,71 (-24,4%)	14,28±0,87 (-35,3%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05
ФИ (фосфатидилинозит)	9,14±0,57	14,13±0,96 (+54,6%)	16,89±0,88 (+84,8%)	20,91±1,17 (+128,8%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05
ФЭА (фосфатидилэтаноламин)	42,19±2,06	36,74±2,37 (-12,9%)	35,38±1,84 (-16,1%)	30,86±2,01 (-26,9%)
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05

Так, уровень лизофосфолипидов в 1-е сутки наблюдения повысился по сравнению с нормой на 474,7% ($p < 0,05$). На 3-и сутки отмечено дальнейшее его повышение. Уровень его был на 530,4% ($p < 0,05$) выше нормального. К 5-м суткам он превысил норму на 688,6% ($p < 0,05$) (рис. 6.23).

Содержание сфингомиелина в первые 24 часа после операции превышало нормальные значения на 81,5% ($p < 0,05$). На 3-и сутки оно было уже на 98,1% ($p < 0,05$) выше границ нормы. К исходу 5-х суток оно еще больше повысилось относительно нормы – на 124,1% ($p < 0,05$). Количество фосфатидилхолина через 5 суток было ниже нормального на 17,5% ($p < 0,05$).

Уровень фосфатидилсерина на следующий день от хирургического вмешательства понизился по сравнению с нормой на 22,0% ($p < 0,05$). Через 3-е суток он понизился ещё больше. Разница с нормой составила 24,4% ($p < 0,05$). К концу 5-х суток он был на 35,3% ($p < 0,05$) ниже нормы.

Содержание фосфатидилинозита спустя 1-и сутки наблюдения превысило нормальные значения на 54,6% ($p < 0,05$). Через 72 часа оно выросло ещё больше и разнилось с нормальным на 84,8% ($p < 0,05$). На 5-е сутки оно превышало границы нормы на 128,8% ($p < 0,05$) (рис. 6.24).

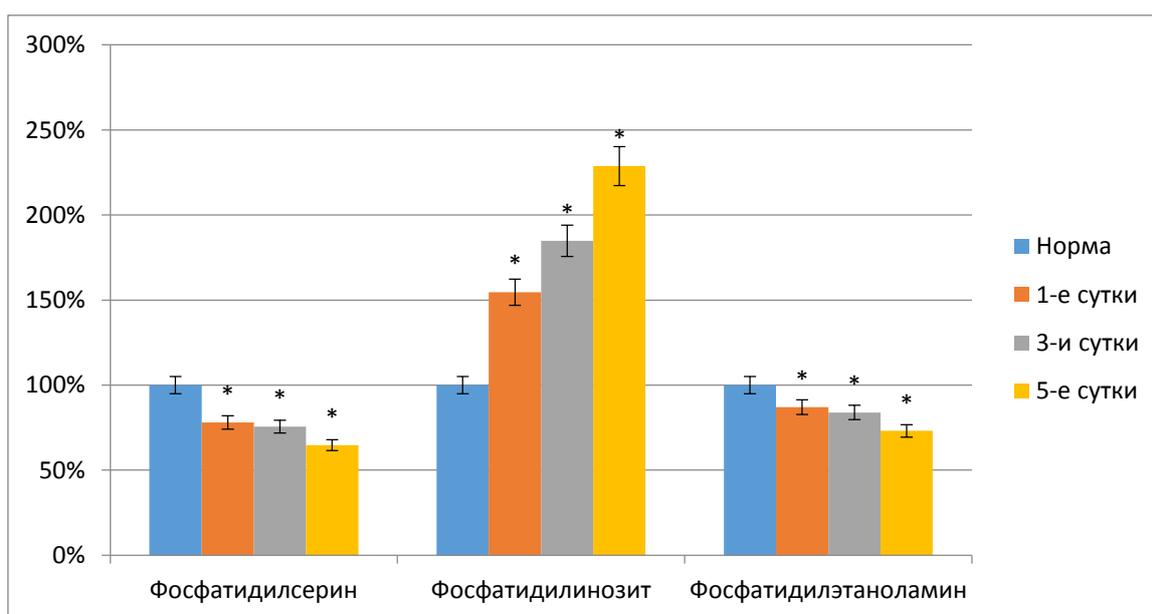


Рис. 6.24. Динамика содержания фосфатидилсерина, фосфатидилинозита и фосфатидилэтанолamina в клетках почек при остром перитоните

Количество фосфатидилэтаноламина в 1-е сутки было на 12,9% ($p < 0,05$) ниже нормального. Через 3-е суток оно понизилось ещё больше и отличалось от нормального на 16,1% ($p < 0,05$). К исходу 5-го дня разница с нормальным составляла 26,9% ($p < 0,05$).

Изменения липидного метаболизма при остром перитоните отмечены и со стороны тканевых структур кишечника (табл. 6.13).

Таблица 6.13. – Содержание молекулярных продуктов липопероксидации и активность фосфолипаз в тканях кишечника при остром перитоните, ($M \pm m$)

Маркер	Норма	Срок наблюдения, сутки		
		1	3	5
ДК (диеновые конъюгаты), усл.ед./мг липидов	0,233 ± 0,027	0,721±0,061 (+209,4%)	0,733±0,072 (+214,6%)	0,607±0,084 (+160,5%)
		$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
МДА (малоновый диальдгид), нмоль/г белка	10,03±0,79	23,24±1,08 (+131,7%)	25,13±0,93 (+150,5%)	18,16±1,17 (+81,1%)
		$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
СОД (супероксиддисмутазы), усл. ед.	12,34 ± 0,75	6,36±0,34 (-48,5%)	5,74 ± 0,39 (-53,5%)	7,23±0,51 (-41,4%)
		$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
ФА2 (фосфолипаза А ₂) (x 10 ⁻³), мкМоль/с/г белка	1,36 ± 0,11	2,89±0,21 (+112,5%)	2,97 ± 0,19 (+118,4%)	1,98 ± 0,15 (+45,6%)
		$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$

Нами было выявлено, что при остром перитоните в тканях кишечника наблюдается явление перекисного окисления мембранных липидов.

Так, уровень диеновых конъюгатов в первые сутки после оперативного вмешательства был выше нормы на 209,4% ($p < 0,05$). На 3-е сутки отмечено

дальнейшее повышение их количества. Разница с нормальными значениями составила 214,6% ($p < 0,05$). Спустя 5 суток их уровень был выше нормы на 160,5% ($p < 0,05$).

Содержание малонового диальдегида в первые 24 часа после операции повысилось по сравнению с нормой на 131,7% ($p < 0,05$). К исходу 3-х суток его уровень повысился ещё больше. Он был выше нормы на 150,5% ($p < 0,05$). На 5 день уровень его начал снижаться и превышал нормальные значения на 81,1% ($p < 0,05$) (рис. 6.25).

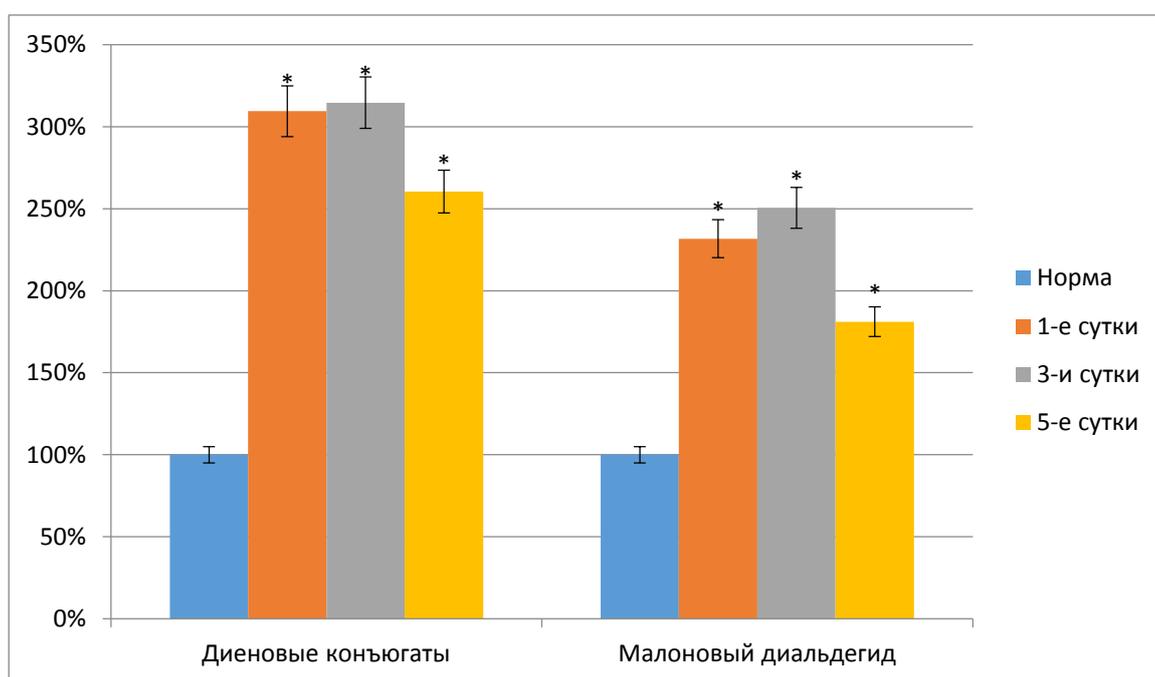


Рис. 6.25. Динамика содержания диеновых конъюгатов и малонового диальдегида в тканях кишечника при остром перитоните

При остром перитоните в тканях кишечника наблюдается снижение антиоксидантной активности. В частности, активность супероксиддисмутазы на первый день после хирургического вмешательства была понижена относительно нормы на 48,5% ($p < 0,05$). На 3-и сутки её уровень был на 53,5% ($p < 0,05$) ниже нормы. К 5-му дню её активность начала восстанавливаться. Разница с нормой составила 41,4% ($p < 0,05$).

Наряду с активизацией процессов ПОЛ в тканях кишечника наблюдается повышение фосфолипазной активности. Так, активность фосфолипазы А2 спустя сутки после операции превысила нормальные показатели на 112,5% ($p < 0,05$). К 3-м суткам её активность достигла разницы с нормальным значением на 118,4% ($p < 0,05$). На 5 день она резко снизилась и была на 45,6% ($p < 0,05$) ниже нормы.

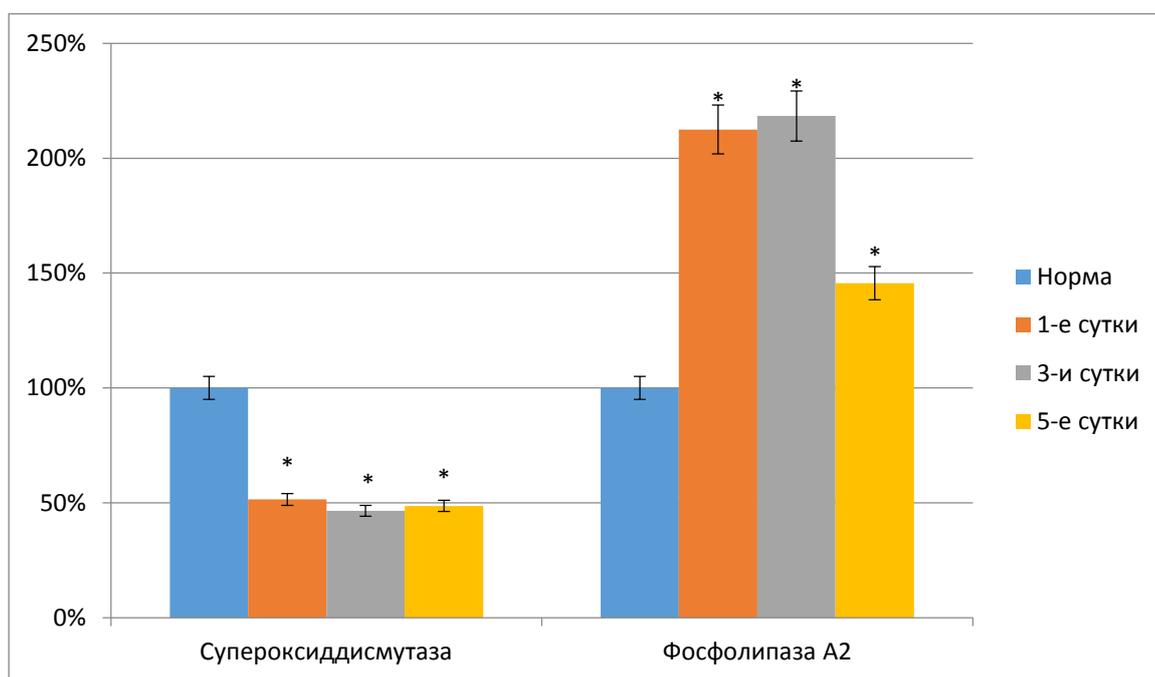


Рис. 6.26. Динамика активности супероксиддисмутазы и фосфолипазы А2 в тканях печени в тканях кишечника при остром перитоните

Нами установлено, что при остром перитоните в тканях кишечника наблюдается изменение состава фосфолипидов.

Так, уровень лизофосфолипидов через 24 часа от операции повысился по сравнению с нормой на 296,1% ($p < 0,05$). На 3-и сутки он превышал нормальные значения на 340,7% ($p < 0,05$). К концу 5-го дня он снизился. Разница с нормой составила 276,8% ($p < 0,05$) (рис. 6.27).

Содержание сфингомиелина в первые сутки наблюдения превысило норму на 21,8% ($p < 0,05$). Через 72 часа оно было уже на 30,3% ($p < 0,05$)

выше нормы На 5-е сутки отмечено снижение его содержания. Разница с нормальными значениями составила 16,1% ($p < 0,05$).

Количество фосфатидилхолина спустя 1 день после оперативного вмешательства понизилось относительно нормы на 38,5% ($p < 0,05$). Через 3 суток отмечено повышение его количества. Оно было на 35,4% ($p < 0,05$) ниже нормы. Спустя 5 суток оно было ниже нормального на 29,9% ($p < 0,05$) (рис. 6.27).

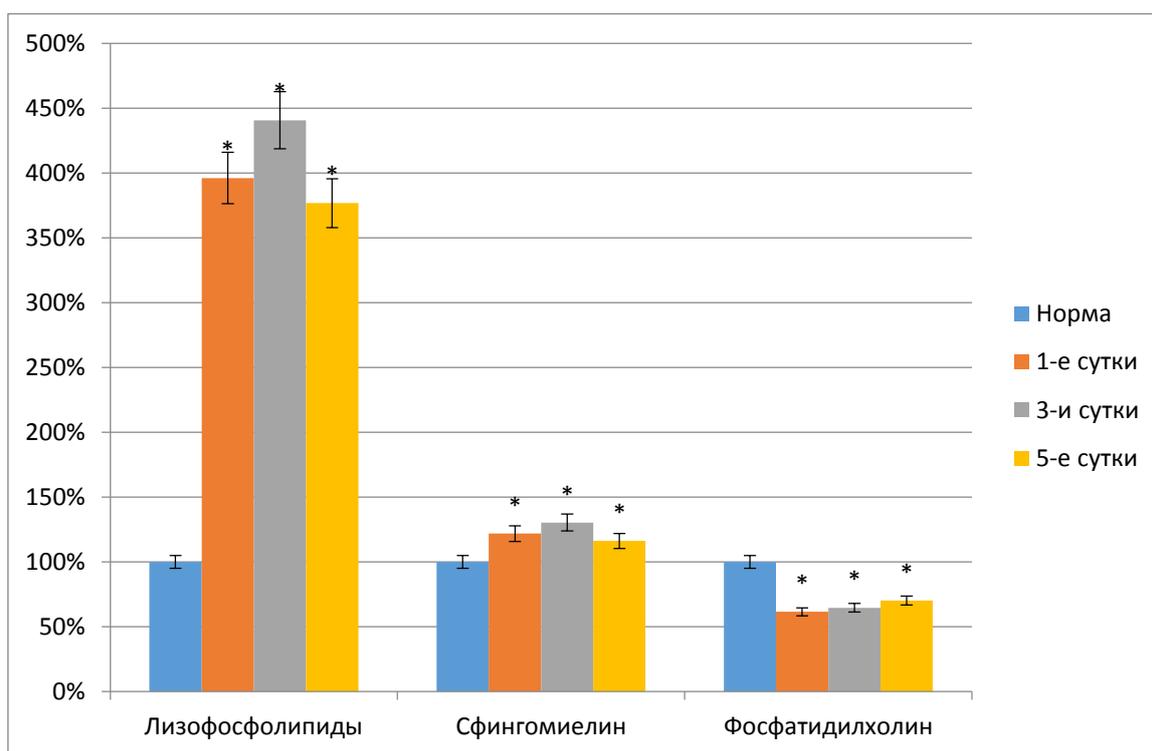


Рис. 6.27. Динамика содержания лизофосфолипидов, сфингомиелина и фосфатидилхолина в клетках кишечника при остром перитоните

Уровень фосфатидилсерина на 1-е сутки понизился на 44,4% ($p < 0,05$) от нормального уровня. К концу 3-х суток он был на 34,7% ($p < 0,05$) ниже нормы. На 5-е сутки он понизился относительно нормы на 49,6% ($p < 0,05$).

Содержание фосфатидилинозита спустя 72 часа снизилось на 42,7% ($p < 0,05$) относительно нормального. На 5-е сутки оно было на 54,4% ($p < 0,05$) ниже нормы.

Количество фосфатидилэтаноламина в первый день наблюдения превысило норму на 86,1% ($p < 0,05$). На 3-и сутки оно было на 94,1% ($p < 0,05$) выше нормы. К 5-му дню разница с нормой составила 85,4% ($p < 0,05$) (рис. 6.28).

Таблица 6.14. – Состав фосфолипидов (% от общего содержания липидов) в клетках кишечника при остром перитоните

Показатель	Норма	Срок наблюдения (сутки)		
		1	3	5
ЛФ (лизо-фосфолипиды)	4,35±0,17	17,23±1,28 (+296,1%)	19,17±0,96 (+340,7%)	16,39±1,04 (+276,8%)
		$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
СМ (сфингомиелин)	19,02±0,57	23,17±0,78 (+21,8%)	24,79±0,81 (+30,3%)	22,09±1,07 (+16,1%)
		$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
ФХ (фосфатидилхолин)	49,04±2,08	30,18±2,04 (-38,5%)	31,67±1,92 (-35,4%)	34,38±1,87 (-29,9%)
		$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
ФС (фосфатидилсерин)	6,39±0,32	3,55±0,39 (-44,4%)	4,17±0,51 (-34,7%)	3,22±0,58 (-49,6%)
		$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
ФИ (фосфатидилинозит)	9,04±0,25	6,36±0,32	5,18±0,26 (-42,7%)	4,12±0,43 (-54,4%)
		$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
ФЭА (фосфатидилэтаноламин)	11,91±0,57	22,17±1,73 (+86,1%)	23,12±2,12 (+94,1%)	22,08±2,17 (+85,4%)
		$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$

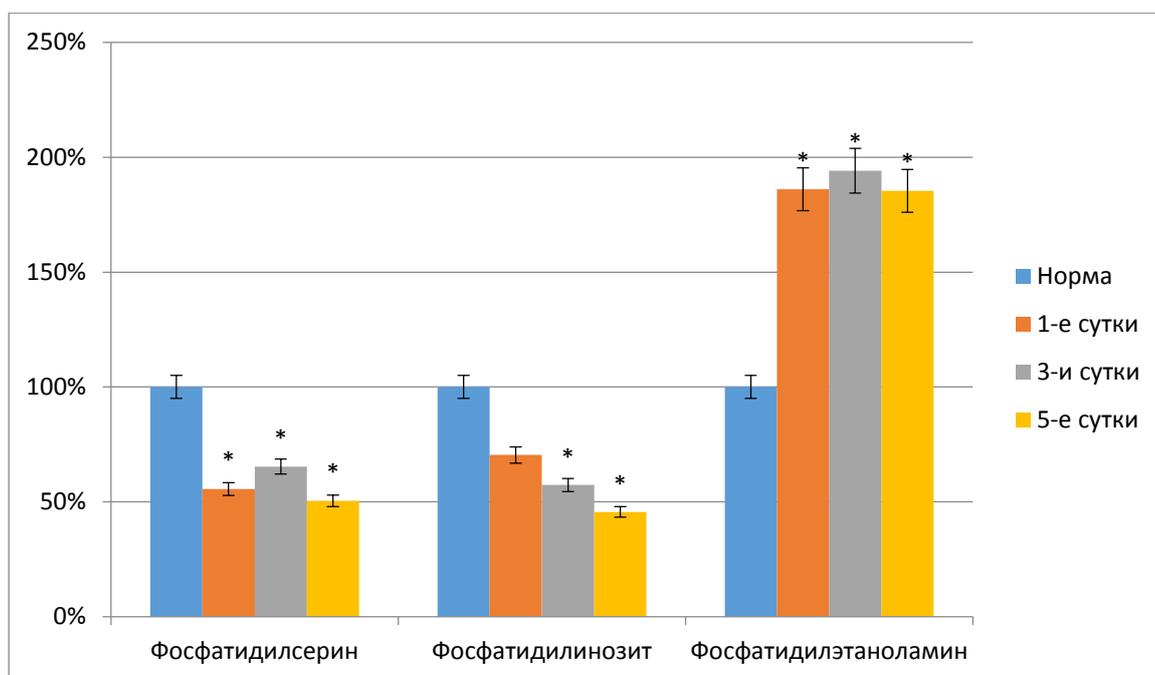


Рис. 6.28. Динамика содержания фосфатидилсерина, фосфатидинозита и фосфатидилэтанолamina в клетках кишечника при остром перитоните

Таким образом, углубленные исследования показали, что при остром перитоните развитие функциональных дестабилизаций органов детоксикационной системы, также как и при остром панкреатите, сопряжены с существенными модификациями липидного метаболизма – мембранодестабилизирующими явлениями.

6.3. Функциональный потенциал органов детоксикационной системы (на примере почек) при острых заболеваниях живота

При оценке детоксикационной способности почек нами применен простой способ. У подопытных животных осуществлялся забор крови, притекающей к органу и оттекающей от него. С этой целью выполняли забор артериальной крови из бедренной артерии (артериопункция) и венозной – из почечной вены (венопункция). В полученных образцах определяли уровень средномолекулярных олигопептидов.

Мы не будем подробно проводить детальный анализ полученных данных. Они представлены в таблицах 6.15 и 6.16. В абсолютных цифрах нами не получены достоверные данные по существенному отличию уровня токсических продуктов в крови притекающей к органу и оттекающей от него. Однако имелась четкая тенденция к депрессии детоксикационной способности почек, что проявилось в уменьшении приточно-отточной разницы уровня токсических продуктов.

Таблица 6.15. – Динамика содержания среднемолекулярных олигопептидов в плазме крови, притекающей и оттекающей от почек, при остром перитоните, $M \pm m$

Показатель	Норма	Срок наблюдения (сутки)		
		1	3	5
Приток СМОП, усл.ед. (254 нм)	0,378±0,012	0,826±0,031	0,718±0,035	0,623±0,041
		рн<0,05	рн<0,05	рн<0,05
Отток СМОП, усл.ед. (254 нм)	0,372±0,015	0,804±0,042	0,703±0,049	0,617±0,038
		рн<0,05 рк>0,05	рн<0,05 рк>0,05	рн<0,05 рк>0,05
Приток СМОП, усл.ед. (280 нм)	0,279±0,013	0,796±0,037	0,635±0,052	0,512±0,045
		рн<0,05	рн<0,05	рн<0,05
Отток СМОП, усл.ед. (280 нм)	0,274±0,021	0,769±0,046	0,623±0,039	0,507±0,047
		рн<0,05 рк>0,05	рн<0,05 рк>0,05	рн<0,05 рк>0,05

Обозначения здесь и далее: рн – достоверность по отношению нормы при $p < 0,05$; рк – достоверность по отношению притока при $p < 0,05$

С целью объективизации исследованных явлений нами применен способ оценки детоксикационной способности обследованного органа с учетом не только определения уровня токсических продуктов, но и с пересчетом их содержания в органном объемном кровотоке.

С этой целью нами определен органный кровоток через почки. Он составил $2482 \pm 143,3$ мл/мин на 1 кг массы животного.

Таблица 6.16. – Динамика содержания среднемолекулярных олигопептидов в плазме крови, притекающей и оттекающей от почек, при остром панкреатите, $M \pm m$

Показатель	Норма	Срок наблюдения (сутки)		
		1	3	5
Приток СМОП, усл.ед. (254 нм)	0,378±0,012	0,498±0,027	0,517±0,046	0,779±0,057
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05
Отток СМОП, усл.ед. (254 нм)	0,372±0,015	0,480±0,034	0,506±0,039	0,773±0,044
		pH<0,05 pK>0,05	pH<0,05 pK>0,05	pH<0,05 pK>0,05
Приток СМОП, усл.ед. (280 нм)	0,279±0,013	0,428±0,032	0,455±0,043	0,609±0,052
		pH<0,05	pH<0,05	pH<0,05
Отток СМОП, усл.ед. (280 нм)	0,274±0,021	0,408±0,043	0,437±0,056	0,604±0,057
		pH<0,05 pK>0,05	pH<0,05 pK>0,05	pH<0,05 pK>0,05

При перерасчете данных с учетом органного кровотока и уровня среднемолекулярных олигопептидов нами получены весьма интересные данные.

Оказалось, что приточно-отточный показатель по уровню СМОП существенно изменялся как при остром перитоните, так и при остром панкреатите.

При остром перитоните через сутки после операции функциональный потенциал почек по детоксикации сохранялся на достаточно высоком уровне, а в последующие этапы периода наблюдения существенно снижался. Так, через трое суток приточно-отточный показатель по уровню СМОП₂₅₄ падал по сравнению с первыми сутками на 26,1 % (p<0,05), через пять суток – на 81,2 % (p<0,05), а по сравнению с третьими сутками – на 86,1 % (p<0,05).

Во многом аналогичная динамика приточно-отточного показателя была и по уровню СМОП₂₈₀. Так, через трое суток он падал по сравнению с первыми сутками на 30,1 % (p<0,05), через пять суток – на 83,0 % (p<0,05), а по сравнению с третьими сутками – на 81,5 % (p<0,05) (табл. 6.17).

Таблица 6.17. – Динамика приточно-отточного показателя по уровню среднемолекулярных олигопептидов при остром перитоните

Показатель	Срок наблюдения (сутки)		
	1	3	5
ПОП _{СМОП254} почек (усл.ед/ мл/мин на 1 кг)	48,3±3,7	35,7±3,6	6,7±0,7
		p1<0,05	p1<0,05 p2<0,05
ПОП _{СМОП280} почек (усл.ед/ мл/мин на 1 кг)	42,6±3,2	29,8±2,8	5,5±0,6
		p1<0,05	p1<0,05 p2<0,05

Обозначения здесь и далее: p1 – достоверность по отношению к данным первых суток при p<0,05; p2 – достоверность по отношению к данным вторых суток при p<0,05

При оценке функционального потенциала почек по детоксикационной их способности при остром панкреатите получены во многом аналогичные результаты.

Оказалось, что через сутки после моделирования патологии он сохранялся на высоком уровне, а в последующие этапы периода наблюдения существенно снижался. Так, через трое суток приточно-отточный показатель по уровню СМОП₂₅₄ падал по сравнению с первыми сутками на 31,6 % (p<0,05), через пять суток – на 78,9 % (p<0,05), а по сравнению с третьими сутками – на 67,6 % (p<0,05).

Во многом аналогичная динамика приточно-отточного показателя была и по уровню СМОП₂₈₀. Оказалось, что через трое суток исследованный показатель падал по сравнению с первыми сутками на 31,4 % (p<0,05), через пять суток – на 82,0 % (p<0,05), а по сравнению с третьими сутками – на 73,3 % (p<0,05) (табл. 6.18).

Таблица 6.18. – Динамика приточно-отточного показателя по уровню среднемолекулярных олигопептидов при остром панкреатите

Показатель	Срок наблюдения (сутки)		
	1	3	5
ПОП _{СМОП254} почек (усл.ед/ мл/мин на 1 кг)	35,7±3,2	24,4±3,7	7,9±0,7
		p1<0,05	p1<0,05 p2<0,05
ПОП _{СМОП280} почек (усл.ед/ мл/мин на 1 кг)	34,4±2,9	23,6±3,1	6,2±0,5
		p1<0,05	p1<0,05 p2<0,05

Анализируя полученные данные, отметим, что при исследованных патологиях детоксикационная способность почек существенно ухудшается, что свидетельствуют об угнетении их функциональной способности и развитии острого поражения.

Отметим и другое важное заключение. Оно касается особенностям функционирования органа в зависимости от характера воспалительного процесса. Как представлено выше, при остром перитоните отмечается существенный рост продуктов эндотоксикоза в первые сутки после операции с последующим их снижением. При остром панкреатите отмечена иная динамика: увеличение токсических продуктов в плазме крови в динамике наблюдения до пяти суток. Однако вне зависимости от динамики роста уровня токсических продуктов в плазме крови детоксикационная способность снижается вне зависимости от патологии. Об этом свидетельствуют значения приточно-отточного показателя, которые значительно снижаются в динамике наблюдения.

Детальный анализ результатов экспериментальных исследований показывает, что при моделированных болезнях брюшной полости с различным ха-

рактором воспалительного процесса в тканевых структурах исследованных органов детоксикационной системы (печени, почек и кишечника) возникают существенные изменения фосфолипидного состава. Это свидетельствует о развитии мембранодестабилизирующих явлений – основы катаболических процессов и нарушений функционального состояния органов детоксикационной системы.

Отметим, что такого рода изменения возникают уже в самые ранние сроки патологии и сопряжены с активностью перекисного окисления мембранных липидов и фосфолипаз, что подтверждает весомую (определяющую) значимость указанных процессов в патогенезе развития эндогенной интоксикации вне зависимости от характера воспалительного процесса.

Глава 7.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ УРГЕНТНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ОСНОВЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Результаты клинико-лабораторных исследований, представленные в предыдущих главах, позволяют не только подтвердить известные сведения о сопряженности тяжести ургентных заболеваний от выраженности эндогенной интоксикации и одних из процессов ее порождающих, но и предположить возможность их использования в оценке тяжести болезни и ее течения.

Это легло в основу разработки способов прогнозирования интенсивности системной воспалительной реакции при ургентных болезнях живота и оценки течения раннего послеоперационного периода у больных ургентными болезнями живота. На оба способа получены патенты на изобретение.

Отметим, что разработанные способы главным образом базируются на сведениях о выраженности тех процессов, которые лежат в основе и эндогенной интоксикации, и поражения органов детоксикационной системы. Рационализм такого подхода базируется на полученных нами данных об универсальной роли мембранодестабилизирующих явлений в катаболических процессах – одних из основных в генезе продуктов эндотоксикоза вне зависимости от характера воспалительного процесса, так и в депрессии детоксикационной системы организма.

7.1. Способ оценки течения раннего послеоперационного периода у больных ургентными болезнями живота

В начале укажем, что объективная оценка тяжести состояния пациента у больных ургентными болезнями живота и определение вероятности неблагоприятного исхода представляют определенные сложности. К настоящему времени существует несколько подходов к решению данной задачи.

Заподозрить развитие инфекционно-воспалительных заболеваний в раннем послеоперационном периоде у больных, перенесших хирургические вмешательства на органах брюшной полости, затруднительно, так как клиническо-инструментальные методы исследования не всегда достоверно указывают на наличие патологического процесса. Следует признать, что существует ряд способов, которые позволяют во многом решить задачу по своевременной диагностике осложнений инфекционно-воспалительного характера.

Однако существует и ряд осложнений у больных в раннем послеоперационном периоде в патогенезе которых превалируют и поражения со стороны органов-мишеней (полиорганная недостаточность), которые могут возникнуть и без прогрессирования гнойно-воспалительного процесса в результате запуска механизмов, приводящих к значительным катаболическим явлениям – тканевой деструкции на микро- и даже макроуровне. Поэтому полноценная оценка течения раннего послеоперационного периода должна охватывать все возможные варианты осложнений на местном и организменном уровнях. В этой связи способ оценки течения раннего послеоперационного периода у больных ургентными болезнями живота должен основываться на показателях, оценивающих не только выраженность воспалительных явлений на местном уровне (по уровню токсических продуктов), но и состояние процессов, лежащих в основе катаболических явлений, которые носят генерализованный характер.

В литературе представлен способ прогнозирования течения послеоперационного периода у хирургических больных (Рябюинин и др., 1986). Сущность способа заключается в том, что с целью определения критерия тяжести состояния больных в послеоперационном периоде и теста для ранней диагностики эндотоксикоза при осложненном послеоперационном течении в крови больных исследуют содержание средних молекул до операции и в первые 2 суток после нее и по повышению их уровня на 34 % по сравнению с исходным значением диагностируют состояние эндотоксикоза и прогнозируют развитие послеоперационных осложнений за 1 сутки до их клинического проявления.

По нормализации содержания средних молекул прогнозируют благоприятное течение послеоперационного периода.

Однако способ оценивает только уровень токсических продуктов гидрофильной природы, не определяя степень выраженности процессов, которые лежат в основе развития осложнений в раннем послеоперационном периоде. Кроме того, по этому тесту могут быть ложноположительные результаты вследствие сохранения высокого уровня токсических продуктов вследствие основного заболевания даже после хирургического его лечения.

Повышение точности и адекватности оценки течения раннего послеоперационного периода у больных ургентными болезнями живота, в том числе возникновение гнойно-воспалительных процессов, в ближайшие сроки стало возможным при углубленном изучении патофизиологических процессов, обуславливающих универсальность и многогранность поражения.

Поэтому в качестве оценочного критерия гнойно-воспалительного процесса выбрана оценка уровня в крови лейкоцитов, а также выраженность эндогенной интоксикации, которая сопутствует этому процессу. Степень же системных поражений определяют на основе одного из ведущих мембранодестабилизирующих агентов – перекисного окисления мембранных липидов, оцененных по содержанию малонового диальдегида (МДА), а саму выраженность мембранодестабилизирующих явлений устанавливают по содержанию лизоформ фосфолипидов – одних из молекулярных продуктов этих патологических явлений со стороны биомембран клеток – проявлений тканевой деструкции.

Все исследованные показатели оценивают в крови, что упрощает расчеты. Основанием для экстраполяции показателей выраженности мембранодестабилизирующих явлений в различных органах и тканях на аналогичные показатели, оцененных в плазме крови, являются результаты исследований в эксперименте и клинике, которые показали высокую степень корреляционной связи ($r=0,867-1,0$, $p<0,001$) между этими показателями в различных объектах.

Итак, в раннем послеоперационном периоде в динамике в крови определяют уровень лейкоцитов, содержание молекул средней массы, МДА и лизоформ фосфолипидов. На основе полученных данных рассчитывают индекс прогнозирования течения раннего послеоперационного периода по формуле:

$$\text{ИПТРПП} = \frac{L_2}{L_1} + \frac{\text{MSM}_2}{\text{MSM}_1} + \frac{\text{MDA}_2}{\text{MDA}_1} + \frac{\text{LF}_2}{\text{LF}_1},$$

где ИПТРПП – индекс прогнозирования течения раннего послеоперационного периода,

L_2 – уровень лейкоцитов в текущий момент,

L_1 – уровень лейкоцитов в предыдущий момент,

MSM_2 – содержание молекул средней массы в текущий момент,

MSM_1 – содержание молекул средней массы в предыдущий момент,

MDA_2 – содержание МДА в текущий момент,

MDA_1 – содержание МДА в предыдущий момент,

LF_2 – содержание лизоформ фосфолипидов в текущий момент,

LF_1 – содержание лизоформ фосфолипидов в предыдущий момент.

При этом значение индекса прогнозирования течения раннего послеоперационного периода менее 3,4 свидетельствует об отсутствии вероятности развития осложнений, значение индекса от 3,5 до 4,1 констатирует низкую степень вероятности развития осложнений, значение индекса от 4,2 и более констатирует высокую степень вероятности развития осложнений (табл. 7.1).

Таблица 7.1. – Индекс прогнозирования течения раннего послеоперационного периода

Показатель	Вероятность развития осложнений в раннем послеоперационном периоде		
	Отсутствие вероятности	Низкая степень	Высокая степень
Индекс прогнозирования течения раннего послеоперационного периода	3,4 и ниже	3,5 – 4,1	4,1 и выше

Укажем преимущества разработанного способа.

Во-первых, по рутинным показателям (уровню лейкоцитов, содержанию токсинов в крови) оцениваются признаки возможного развития гнойно-воспалительного процесса; по ряду других показателей определяется активность одного из основных агентов поражения биомембран клеток различных органов-мишеней на организменном уровне (по содержанию МДА), а также выраженность мембранодеструктивных явлений (по содержанию лизоформ фосфолипидов).

Во-вторых, проводится не статическая оценка исследованных показателей, а их изменения в различные сроки наблюдения за больными в раннем послеоперационном периоде, что позволяет в динамике дать интегральную количественную характеристику течения послеоперационного периода.

В-третьих, в конечном итоге при расчете индекса прогнозирования течения раннего послеоперационного периода апеллируют не абсолютными данными, которые зависят от многих обстоятельств, связанных и с техническими нюансами каждой лаборатории, а относительными, что в целом позволяет исключить вероятность ошибочного прогноза, то есть исследованные показатели могут быть не стандартизованы.

Отметим, что средняя чувствительность способа оказалась равной 81,2 %, а специфичность – 92,3 %.

7.2. Способ прогнозирования интенсивности системной воспалительной реакции при ургентных болезнях живота

Как указано выше, синдром системного воспалительного ответа (ССВР) – это системная воспалительная реакция в ответ на различные тяжелые повреждающие воздействия инфекционной и неинфекционной природы. Как известно, ССВР является типовым патологическим процессом, лежащим в основе патогенеза многих заболеваний и синдромов (Журихин А.В., Кутуков В.Е., 2011; Терещенко О.А. и др., 2013; Перцева Т.А., Санина Н.А., 2013).

С позиции ССВР в настоящее время рассматриваются многие патологии, такие как сепсис, тяжелые травмы, краш-синдром, инсульты, инфаркты, хроническая обструктивная болезнь легких, гипертензия беременных и др. Любое оперативное вмешательство приводит к развитию синдрома системного воспалительного ответа. Синдром системного воспалительного ответа – клинко-патофизиологический синдром, гетерогенный по этиологии, характеризующийся однотипными клинко-лабораторными проявлениями. Синдром системного воспалительного ответа, как правило, регрессирует и наступает выздоровление, но в отдельных случаях происходит дальнейшее развитие основного заболевания и нарастание проявлений синдрома системного воспалительного ответа, которые могут привести к развитию инфекционно-воспалительного процесса, полиорганной недостаточности и гибели пациента.

В раннем послеоперационном периоде у хирургических больных могут развиваться разного рода осложнения, в том числе и инфекционно-воспалительного характера: перитонит, нагноение операционной раны, пневмония, сепсис и др.

Существуют разные клинико-лабораторные критерии и шкалы ССВР. Однако они предназначены только для диагностики уже развившейся патологии и не предусматривают прогноз ее развития с ранних сроков заболевания (Ерюхин И.А., 1995).

Нами разработан способ повышения точности и адекватности оценки степени интенсивности системной воспалительной реакции у больных ургентной патологией живота в текущий момент, а также возможности ее прогнозирования в ближайшие сроки. Это стало возможным благодаря тому, что способ позволяет оценить не только ее проявления, но и установить состояние одного из главных объектов, пролонгирующих ее – состояние триггерных агентов мембранодеструктивных процессов, что дает возможность своевременного принятия мер по коррекции терапии (в том числе проведение повторных операций).

Прогнозирование интенсивности системной воспалительной реакции при ургентных болезнях живота возможно при анализе венозной крови у больного. В процессе лечения в динамике в ней определяют индекс токсичности плазмы, содержание ТБК-реагирующих продуктов, активность фосфолипазы А₂, на основе полученных данных рассчитывают индекс прогнозирования интенсивности системной воспалительной реакции по формуле:

$$\text{ИИСВР} = \frac{\text{ИТ}_2}{\text{ИТ}_1} + \frac{\text{ТБК}_2}{\text{ТБК}_1} + \frac{\text{ФА2}_2}{\text{ФА2}_1},$$

где ИИСВР – индекс прогнозирования интенсивности системной воспалительной реакции,

ИТ₂ – индекс токсичности плазмы в текущий момент,

ИТ₁ – индекс токсичности плазмы в предыдущий момент,

ТБК₂ – содержание ТБК-реагирующих продуктов в текущий момент,

ТБК₁ – содержание ТБК-реагирующих продуктов в предыдущий момент,

ФА2₂ – активность фосфолипазы в текущий момент,

ФА2₁ – активность фосфолипазы в предыдущий момент.

При этом значение ИИСВР менее 0,84 свидетельствует об отсутствии вероятности прогрессирования интенсивности системной воспалительной реакции, значение ИИСВР от 0,85 до 1,39 констатирует низкую степень вероятности прогрессирования интенсивности системной воспалительной реакции, значение ИИСВР от 1,40 и более констатирует высокую степень вероятности прогрессирования интенсивности системной воспалительной реакции (табл. 7.2).

Таблица 7.2. – Индекс прогнозирования интенсивности системной воспалительной реакции

Показатель	Вероятность прогрессирования системной воспалительной реакции		
	Отсутствие вероятности	Низкая степень	Высокая степень
Индекс прогнозирования интенсивности системной воспалительной реакции	0,84 и ниже	0,85 – 1,39	1,40 и выше

Преимущества разработанного способа следующие.

Во-первых, оценивается не только признаки воспалительного процесса в виде выраженности одного из ярких ее проявлений – синдрома эндогенной интоксикации (по уровню индекса токсичности плазмы), но и определяется активность основных триггерных компонентов воспалительных и катаболических явлений – перекисного окисления мембранных липидов и активность фосфолипаз – приводящих к мембранодеструкции.

Во-вторых, проводится не статическая оценка исследованных показателей, а их изменения в динамике наблюдения.

Отметим, что средняя чувствительность способа оказалась равной 79,7 %, а специфичность – 94,2 %.

Таким образом, анализируя результаты исследований этой главы, отметим, что показатели сопряженности тяжести и прогрессирования ургентных заболеваний с выраженностью эндогенной интоксикации и одних из процессов ее порождающих (активность окислительного стресса и фосфолипаз), могут лежать в основе объективных оценочных тестов тяжести болезни и ее течения. Подчеркнем, что оценке подвергаются показатели гомеостаза, так как они являются ярким проявлением патологических процессов, лежащих в основе их происхождения.

Немаловажным является и то, что средняя чувствительность первого способа оказалась равной 78,3 %, а специфичность – 90,8 %, второго – 81,2 и 92,3 % соответственно.

На сегодняшний день к недостаткам указанных способов следует отнести их сравнительно высокую трудоемкость. Больным ежедневно с момента поступления в клинику в течение нескольких дней требуется проведение указанных биохимических тестов. Однако развитие медицины, безусловно, позволит заменить эти достаточно трудоемкие биохимические исследования на исследования при помощи анализаторов, что сделает их рутинными.

Глава 8.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ С РЕМАКСОЛОМ ПРИ ОСТРЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖИВОТА

Как указано в предыдущих главах, при изученных ургентных заболеваниях брюшной полости с различным характером воспалительного процесса развитие и прогрессирование эндогенной интоксикации сопряжено не только с самим заболеванием, но и с быстрым нарушением детоксикационной способности органов детоксикационной системы. Доказано, что основой угнетения функционального статуса исследованных органов лежат мембранодестабилизирующие явления. Показано, что такого рода изменения возникают уже в самые ранние сроки патологии и сопряжены с активностью перекисного окисления мембранных липидов и фосфолипаз. Полученные фактические данные имеют для хирургии важное не только академическое, но и прикладное значение.

Одной из возможных областей их приложения является «управление» интоксикационным процессом на самых ранних стадиях патологии путем влияния на процессы, являющимися триггерными для угнетения функционального состояния клеток органов детоксикационной системы, а частности перекисное окисление мембранных липидов.

С этой целью нами использован отечественный препарат ремаксол, который обладает антиоксидантной и антигипоксантами активностью.

Отметим, что эффективность терапии с ремаксолом нами изучена при ургентных заболеваниях живота, сопровождающихся преимущественно асептическим воспалением (на примере острого панкреатита на ранних стадиях) и гнойным воспалением (на примере острого перитонита).

Итоги проведение такого рода лечения у больных с различными заболеваниями позволили бы нам не только определить ее эффективность, но и показать значимость мембранодестабилизирующих явлений в патогенезе синдрома эндогенной интоксикации, что очень важно для современной хирургии.

В начале рассмотрим результаты лечения больных острым панкреатитом, в терапию которых включен ремаксол.

Подробный анализ больных в исследованных группах представлен во второй главе. Отметим лишь, что по всем исследованным параметрам пациенты сравниваемых групп существенно не отличались. Это позволило нам в последующем сделать корректные выводы. Первая группа больных – больные острым панкреатитом, которым проводилась традиционная терапия, шестая группа – терапия включала и ремаксол. Для удобства изложения они представлены соответственно как первая (контрольная) и вторая (основная) группы. Для упрощения изложения нами представлен анализ соответствующих показателей только во второй группе и их сравнение с таковыми первой, результаты которой представлены и проанализированы в соответствующих главах.

8.1. Эффективность комплексной терапии с ремаксолом при острых заболеваниях живота, сопровождающихся преимущественно асептическим воспалительным процессом (на примере острого панкреатита)

8.1.1. Выраженность синдрома эндогенной интоксикации при остром панкреатите

Нами установлено, что уровень молекул средней массы ($\lambda=280$ нм) во 2 группе на фоне комплексной терапии сохранился на достаточно высоком уровне. Через сутки их уровень был больше нормы на 78,0% ($p < 0,05$), через 3-е – на 45,8% ($p < 0,05$), на 5-е сутки – на 29,0% ($p < 0,05$).

По сравнению же с результатами контрольной группы нами выявлено, что через сутки терапии достоверных изменений уровня этих токсических продуктов не наблюдалось. Однако через 3-е суток по сравнению с контролем они уменьшились на 23,8% ($p < 0,05$), а через 5 суток – на 30,0% ($p < 0,05$) (табл. 8.1).

Таблица 8.1. – Содержание продуктов эндотоксикоза гидрофильной природы при остром панкреатите

Показатель	Норма	Группа	Срок наблюдения (сутки)		
			1	3	5
СМОП ($\lambda=280$ нм) усл. ед. ($\times 10^{-3}$)	350,3 $\pm 16,0$	I	631,5 $\pm 16,3$	670,1 $\pm 18,0$	645,5 $\pm 27,1$
		II	623,4 $\pm 21,3$ (+78,0%) (-1,3%)	510,7 $\pm 22,5$ (+45,8%) (-23,8%)	451,8 $\pm 24,8$ (+29,0%) (-30,0%)
			pH<0,05 pк>0,05	pH<0,05 pк<0,05	pH<0,05 pк<0,05
СМОП ($\lambda=254$ нм) усл. ед. ($\times 10^{-3}$)	294,5 $\pm 15,7$	I	490,1 $\pm 19,8$	491,5 $\pm 18,4$	480,2 $\pm 17,3$
		II	473,6 $\pm 20,3$ (+60,8%) (-3,4%)	405,3 $\pm 21,6$ (+37,6%) (-17,5%)	394,7 $\pm 19,8$ (+34,0%) (-17,8%)
			pH<0,05 pк>0,05	pH<0,05 pк<0,05	pH<0,05 pк<0,05

Примечание. Здесь и далее: рн – достоверность по отношению к норме при $p<0,05$; рк – достоверность по отношению к группе сравнения (контроля) при $p<0,05$.

Содержание молекул средней массы ($\lambda=254$ нм) во 2 группе на фоне терапии было на высоком уровне. Через 24 часа их уровень повысился относительно нормы на 60,8% ($pH<0,05$). Через 3-суток он был на 37,6% ($pH<0,05$) выше нормы. На 5-е сутки он на 34,0% ($pH<0,05$) превышал норму.

По сравнению с результатами контрольной группы нами зафиксировано следующее. Через сутки достоверных изменений не выявлено. Но через 3-е суток уровень этих продуктов понизился на 17,5% ($pк<0,05$), а через 5 суток на 17,8% ($pк<0,05$) (рис. 8.1).

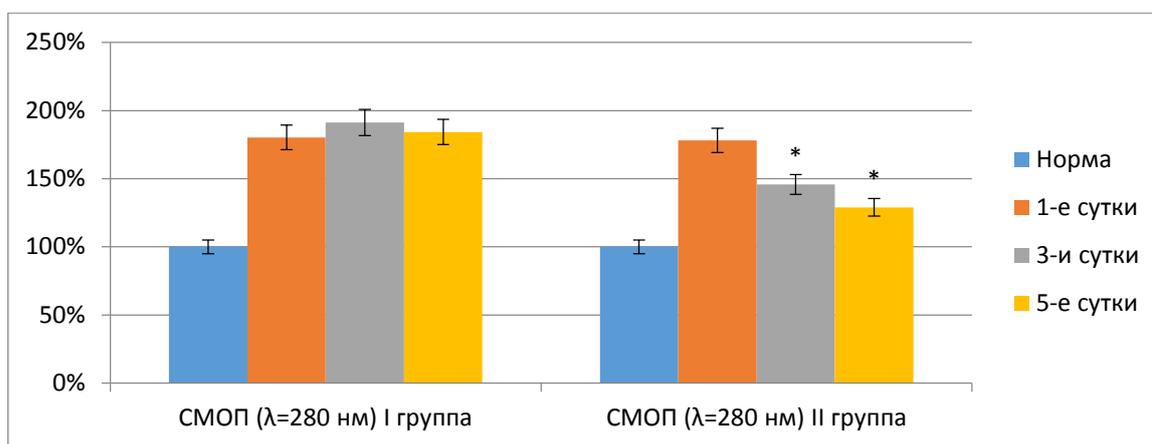


Рис. 8.1.Динамика содержания среднемoleкулярных пептидов в крови при остром панкреатите на фоне комплексной терапии (здесь и далее * - достоверные изменения по отношению к контролю (I группе) при $p < 0,05$)

На фоне применения ремаксолоа нами зарегистрировано снижение уровня токсических продуктов гидрофобной природы (табл. 8.2).

Таблица 8.2. – Содержание продуктов эндотоксикоза гидрофобной природы при остром панкреатите

Показатель	Норма	Группа	Срок наблюдения (сутки)		
			1	3	5
ОКА, г/л	51,0± 1,37	I	47,9±1,18	44,7±1,55	39,9±1,51
		II	48,6±2,02 (-4,7%) (+1,4%)	48,4±1,98 (-5,1%) (+8,3%)	46,8±2,07 (-8,2%) (+17,3%)
			$p_n < 0,05$ $p_k > 0,05$	$p_n < 0,05$ $p_k > 0,05$	$p_n < 0,05$ $p_k < 0,05$
ЭКА, г/л	46,9± 1,74	I	36,1±1,33	31,44±1,49	27,2±1,54
		II	37,6±1,67 (-19,8%) (+4,2%)	38,1±1,75 (-18,8%) (+21,2%)	36,7±1,78 (-21,7%) (+34,9%)
			$p_n < 0,05$ $p_k > 0,05$	$p_n < 0,05$ $p_k < 0,05$	$p_n < 0,05$ $p_k < 0,05$
РСА, усл. ед. РСА= ЭКА/ОКА	0,92± 0,06	I	0,75±0,05	0,69±0,04	0,67±0,03
		II	0,82±0,06 (-10,9%) (+9,3%)	0,79±0,03 (-14,1%) (+14,5%)	0,78±0,04 (-15,2%) (+16,4%)
			$p_n < 0,05$ $p_k > 0,05$	$p_n < 0,05$ $p_k < 0,05$	$p_n < 0,05$ $p_k < 0,05$

Нами зарегистрировано, что снижение общей концентрации альбумина во 2 группе на фоне комплексной терапии сохранилось на небольшом уровне. Через 1 сутки ее уровень был на 4,7% ($p < 0,05$) ниже нормального. Через 3-е суток она понизилась на 5,1% ($p < 0,05$). На 5-е сутки она была ниже нормы на 8,2% ($p < 0,05$).

По сравнению же с результатами контрольной группы нами выявлено, что через 1 и 3 дня терапии достоверных изменений уровня ОКА не наблюдалось. Однако через 5 суток по сравнению с контролем она увеличилась на 17,3% ($p < 0,05$).

Эффективная концентрация альбумина во 2 группе на фоне комплексной терапии при остром панкреатите сохранялась сравнительно низкой. Через сутки уровень ее был понижен относительно нормы на 19,8% ($p < 0,05$). Спустя 3-е суток на 18,8% ($p < 0,05$). К исходу 5 дня он был на 21,7 % ($p < 0,05$) ниже нормального.

По сравнению же с результатами контрольной группы нами зафиксировано, что через сутки достоверных изменений уровня ЭКА не было. Через 3-е суток она увеличилась относительно контрольной группы на 21,2% ($p < 0,05$), а через 5 суток – на 34,9% ($p < 0,05$) (рис. 8.2).

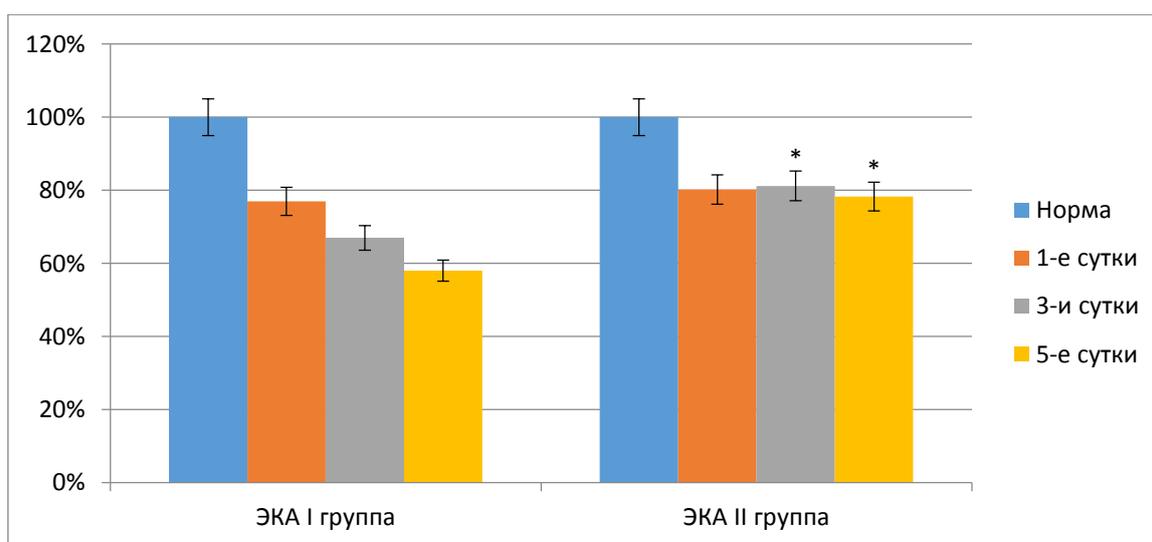


Рис. 8.2. Изменения уровня эффективной концентрации альбумина в крови при остром панкреатите на фоне комплексной терапии

Резерв связывания альбумина у больных 2 группы на фоне комплексной терапии во все контрольные этапы был ниже нормы, но значительно выше первой группы. Так, спустя сутки он был на 10,9% ($p < 0,05$) ниже нормы, через 72 часа – на 14,1% ($p < 0,05$), а через 5 суток – на 15,2% ($p < 0,05$).

По сравнению же с результатами контрольной группы нами установлено, что через сутки терапии достоверных изменений уровня РСА не наблюдалось. Но через 3-е суток он увеличился по сравнению с контролем на 14,5% ($p < 0,05$), а через 5 суток – на 16,4% ($p < 0,05$) (рис. 8.3).

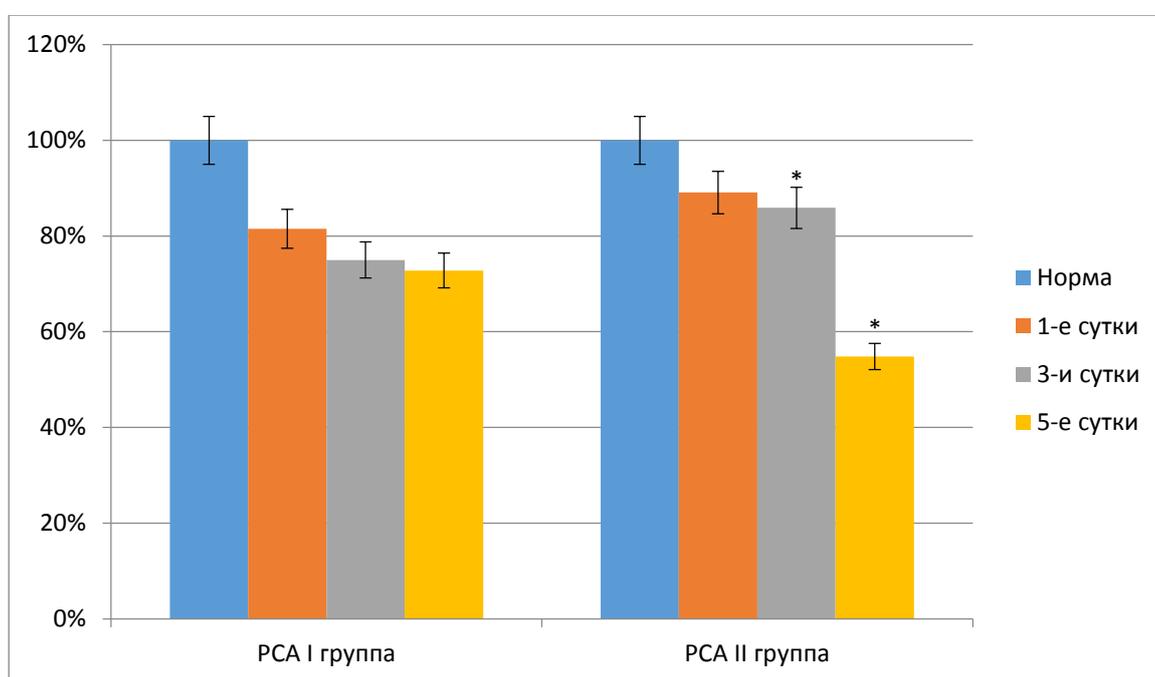


Рис. 8.3. Динамика изменений резерва связывания альбумина в крови при остром панкреатите на фоне комплексной терапии

Нами установлено, что индекс токсичности во 2 группе на фоне комплексной терапии остался на достаточно высоком уровне. Через сутки он был больше нормы на 170,0% ($p < 0,05$), через 3-е суток на 160,0% ($p < 0,05$), через 5 суток – на 170,0% ($p < 0,05$) (табл. 8.3).

По сравнению же с результатами контрольной группы нами определено, что через сутки при такого рода терапии достоверных изменений уровня ИТ

не наблюдалось. Однако через 3-е суток по сравнению с контролем он уменьшился на 42,2% (рк<0,05), а через 5 суток – на 43,8% (рк<0,05) (рис. 8.4).

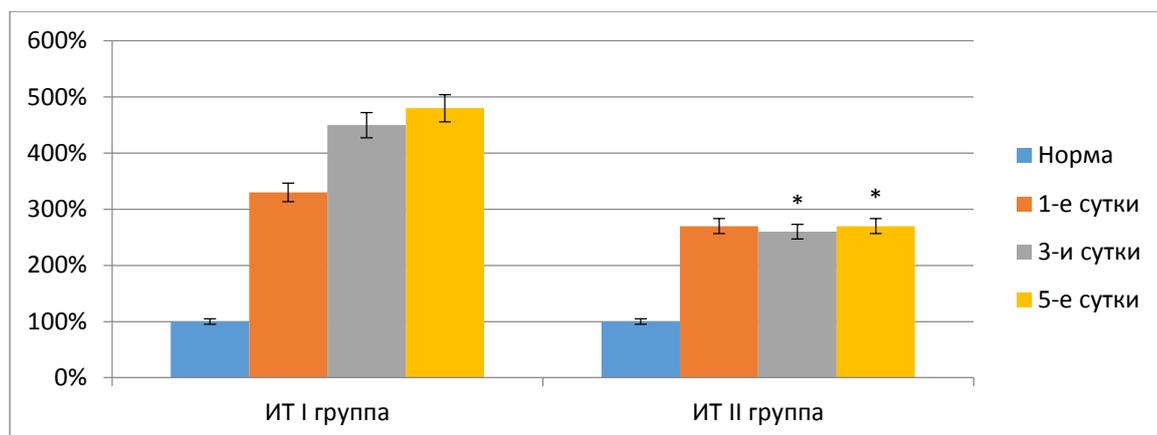


Рис. 8.4. Динамика изменений индекса токсичности при остром панкреатите на фоне комплексной терапии

Таблица 8.3. – Индекс токсичности и коэффициент интоксикации при остром панкреатите

Показатель	Норма	Группа	Срок наблюдения (сутки)		
			1	3	5
ИТ, усл. ед. ИТ= ОКА/ЭК А-1;	0,10 ± 0,01	I	0,33±0,03	0,45±0,04	0,48±0,02
		II	0,27±0,02 (+170,0%) (-18,2%)	0,26±0,02 (+160,0%) (-42,2%)	0,27±0,03 (+170,0%) (-43,8%)
			рн<0,05 рк>0,05	рн<0,05 рк<0,05	рн>0,05 рк<0,05
КИ, усл. ед КИ= (СМОП ₂₈₀ / ЭКА)х· 1000	745,2 ± 31,9	I	1749,3± 28,4	1908,7± 34,4	1988,4± 39,2
		II	1608,5± 33,9 (+115,9%) (-8,0%)	1338,4± 41,1 (+79,6%) (-29,9%)	1228,1± 38,3 (+64,8%) (-38,2%)
			рн<0,05 рк<0,05	рн<0,05 рк<0,05	рн<0,05 рк<0,05

Коэффициент интоксикации у больных острым панкреатитом 2 группы на фоне комплексной терапии так же остался на высоком уровне. Через сутки он был на 115,9% ($p < 0,05$) выше нормального значения. Спустя 3-е суток наблюдалось его уменьшение. Разница с нормой составила 79,6% ($p < 0,05$). Через 5 суток он продолжил понижаться и был на 64,8% ($p < 0,05$) ниже нормы (рис. 8.5).

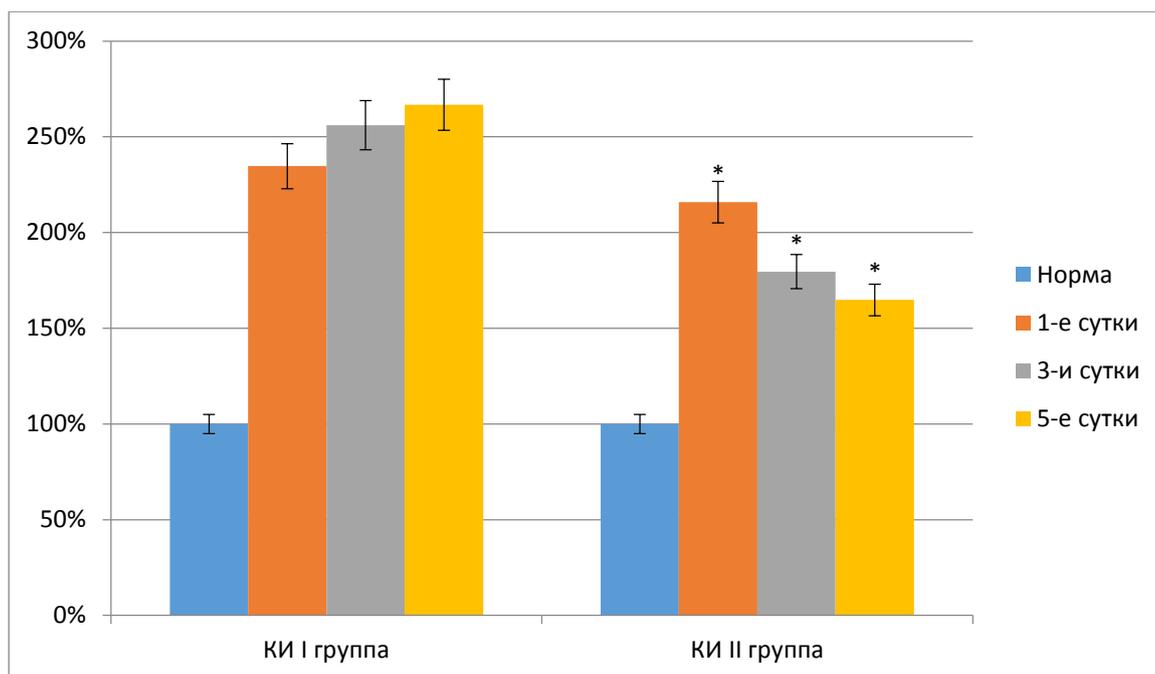


Рис. 8.5. Динамика изменений коэффициента интоксикации при остром панкреатите на фоне комплексной терапии

По сравнению с результатами контрольной группы нами зафиксировано, что через сутки коэффициент интоксикации уменьшился по сравнению с контролем на 8,0% ($p < 0,05$), через 3 суток – на 29,9% ($p < 0,05$), через 5 суток – на 38,2% ($p < 0,05$).

Следовательно, включение в комплексную терапию больных острым панкреатитом ремаксола приводило к достоверному уменьшению выраженности синдрома эндогенной интоксикации.

8.1.2. Функциональный статус органов детоксикационной системы при остром панкреатите

Нами зафиксировано положительное влияние ремаксолола при остром панкреатите на функциональное состояние органов детоксикационной системы (табл. 8.4).

Установлено, что уровень АЛТ во 2 группе на фоне комплексной терапии сохранился на достаточно высоком уровне. Через сутки он был на 25,5% ($p < 0,05$) выше нормального. Через 3-е суток он повысился на 32,0% ($p < 0,05$), а через 5 суток – на 24,1% ($p < 0,05$).

По сравнению же с результатами контрольной группы нами выявлено, что через сутки терапии достоверных изменений уровня АЛТ не наблюдалось. Но через 3-е суток он уменьшился по сравнению с контролем на 9,7% ($p < 0,05$), а через 5 суток – на 12,2% ($p < 0,05$) (рис. 8.6).

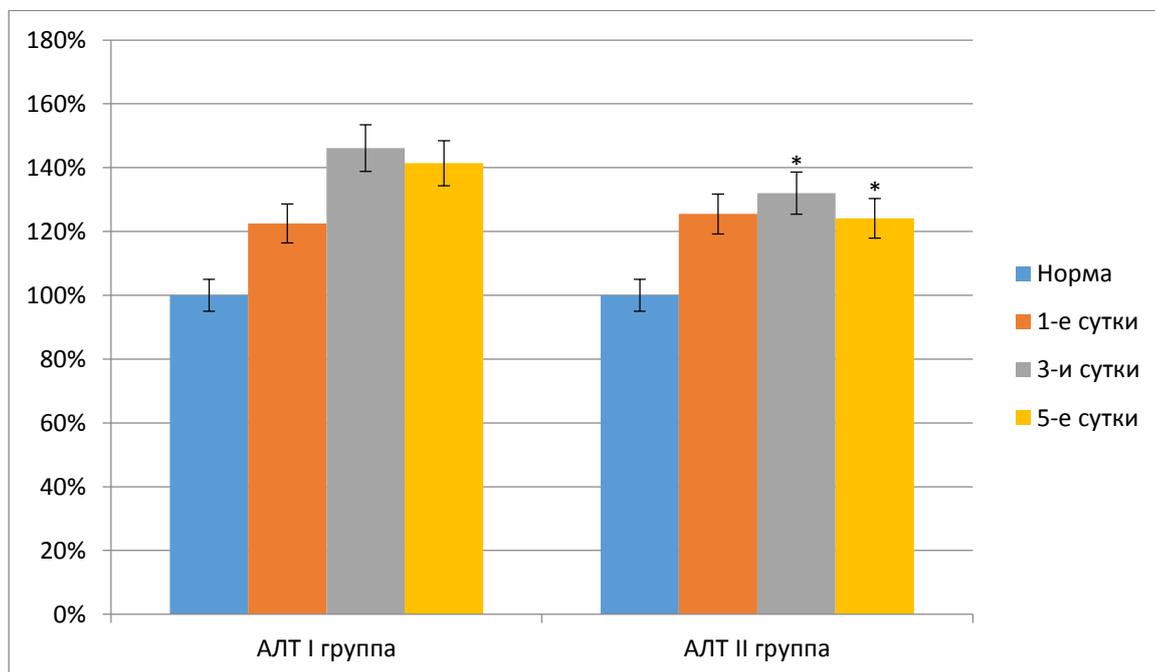


Рис. 8.6. Динамика содержания АЛТ при остром тяжелом панкреатите на фоне комплексной терапии

Таблица 8.4.– Некоторые показатели функционального состояния печени, почек и кишечника при остром панкреатите

Показатель	Норма	Группа	Срок наблюдения (сутки)		
			1	3	5
АлАТ (аланино- ваяминотранс- фераза) (Ед/л)	30,34 ±1,35	I	37,16 ±1,57	44,34 ±1,65	42,91 ±1,49
		II	38,09 ±1,72 (+25,5%) (+2,5%)	40,04 ±1,31 (+32,0%) (-9,7%)	37,66 ±1,42 (+24,1%) (-12,2%)
			pH<0,05 pK>0,05	pH<0,05 pK<0,05	pH<0,05 pK<0,05
ОБ (общий били- рубин) мкмоль/л	15,98 ±0,42	I	26,81± 0,71	27,03± 1,11	28,11± 0,79
		II	24,18±0,93	23,42±0,86	20,27±0,91
			pH<0,05 pK>0,05	pH<0,05 pK<0,05	pH<0,05 pK<0,05
ПБ (прямой били- рубин), мкмоль/л	4,24 ±0,27	I	8,25± 0,73	8,17± 0,69	7,88 ±0,74
		II	7,78± 0,65 (+83,5%) (-5,7%)	6,03± 0,56 (+42,2%) (-26,2%)	4,97 ±0,43 (+17,2%) (-36,9%)
			pH<0,05 pK>0,05	pH<0,05 pK<0,05	pH>0,05 pK<0,05
Мочевина, ммоль/л	4,3 ±0,31	I	8,6±0,87	8,8±0,63	5,8±0,49
		II	8,2±0,75 (+90,7%) (-4,7%)	6,3±0,59 (+46,5%) (-28,4%)	4,4±0,35 (+2,3%) (-24,1%)
			pH<0,05 pK>0,05	pH<0,05 pK<0,05	pH>0,05 pK<0,05
Креатинин, мкмоль/л	77,3 ±4,4	I	119,3±14,3	114,1±6,7	104,1±6,5
		II	104,8±12,6 (+35,6%) (-12,2%)	98,3±7,2 (+27,2%) (-13,8%)	89,4±5,9 (+15,7%) (-14,1%)
			pH<0,05 pK>0,05	pH<0,05 pK<0,05	pH<0,05 pK<0,05
Тест лакту- лоза/маннитол	0,026 ±0,00 13	I	0,0612± 0,0042	0,0911± 0,0043	0,0571± 0,0035
		II	0,0634± 0,0056 (+143,8%) (+3,6%)	0,0725± 0,0062 (+178,8%) (-20,4%)	0,0348± 0,0044 (+33,8%) (-39,1%)
			pH<0,05 pK>0,05	pH<0,05 pK<0,05	pH<0,05 pK<0,05

Содержание общего билирубина во 2 группе на фоне комплексной терапии сохранялось на высоком уровне. Через сутки его уровень был выше нормы на 51,3% ($p < 0,05$), спустя 3-е суток – на 46,6% ($p < 0,05$), а к исходу 5-х суток – на 26,8 % ($p < 0,05$).

По сравнению с результатами контрольной группы нами зарегистрировано, что через сутки достоверных изменений уровня общего билирубина не было. Через 3-е суток он уменьшился относительно контрольной группы на 13,4% ($p < 0,05$), а через 5 суток – на 27,9% ($p < 0,05$).

Содержание прямого билирубина в крови больных острым панкреатитом 2 группы на фоне комплексной терапии сохранился на высоком уровне. Спустя сутки он был на 83,5% ($p < 0,05$) выше нормы, через 3-е суток – на 42,2% ($p < 0,05$), а через 5 суток – на 17,2% ($p < 0,05$).

По сравнению же с результатами контрольной группы нами установлено, что через сутки терапии достоверных изменений уровня прямого билирубина не наблюдалось. Но через 3-е суток он уменьшился по сравнению с контролем на 26,2% ($p < 0,05$), а через 5 суток – на 36,9% ($p < 0,05$).

Уровень мочевины во 2 группе на фоне комплексной терапии сохранялся на высоком уровне. На 1-е сутки она превысила норму на 90,7% ($p < 0,05$). Через 3 суток отмечено уменьшение ее уровня. Он превышал норму на 46,5% ($p < 0,05$). Спустя 5 суток он вплотную приближался к референтным значениям.

По сравнению с результатами контрольной группы установлено, что через сутки такого рода терапия не привела к заметным результатам. Однако через 3-е суток уровень мочевины понизился по сравнению с контролем на 28,4% ($p < 0,05$), через 5 суток – на 24,1% ($p < 0,05$) (рис.8.7).

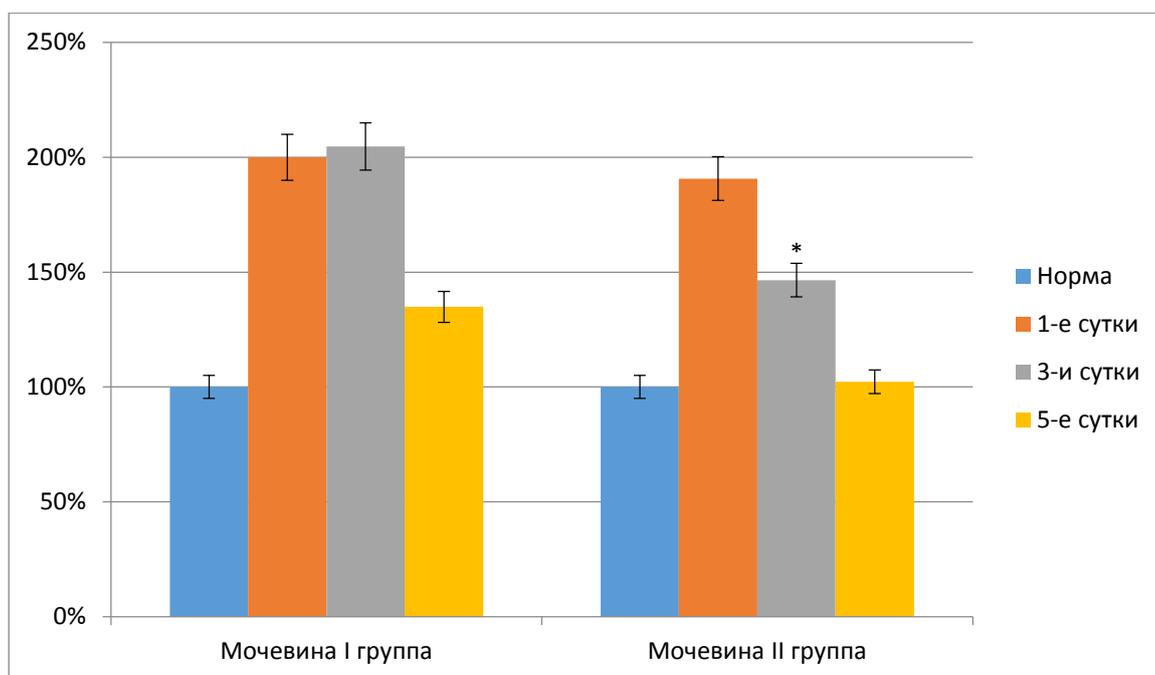


Рис. 8.7. Динамика содержания мочевины при остром тяжелом панкреатите на фоне комплексной терапии

Содержание креатинина в крови больных острым панкреатитом во 2 группе на фоне комплексной терапии удерживался на высоком уровне. Спустя сутки он был выше нормы на 35,6% ($p < 0,05$). Затем его показатели начали снижаться и на 3-и сутки превышали норму на 27,2% ($p < 0,05$). Через 5 суток отмечено дальнейшее снижение уровня креатинина. Его уровень превышал нормальные показатели только на 15,7% ($p < 0,05$).

По сравнению же с результатами контрольной группы нами зафиксировано, что через сутки терапии достоверных изменений уровня креатинина не выявлено. Через 3-е суток по сравнению с контролем он уменьшился на 13,8% ($p < 0,05$), а через 5 суток – на 14,1% ($p < 0,05$).

Показатели теста лактулоза/маннитол, по которому оценивается выраженность энтеральной недостаточности, во 2 группе на фоне комплексной терапии сохранились на высоком уровне. На 1-е сутки их уровень был выше нормы на 143,8% ($p < 0,05$). Через 3-е суток они увеличились еще больше, и превысили норму на 178,8% ($p < 0,05$). Спустя 5 суток установлено снижение

показателей теста по сравнению с 3-и сутками. Они были выше нормальных значений только на 33,8% ($p < 0,05$).

По сравнению с результатами контрольной группы нами выявлено, что спустя сутки терапии достоверных изменений значений теста не наблюдалось. Через 3-е суток по сравнению с контролем он уменьшился на 20,4% ($p < 0,05$), а через 5 суток – на 39,1% ($p < 0,05$).

Таким образом, нами установлено, что включение в комплексную терапию больных острым панкреатитом ремаксоло приводило к сравнительно быстрому восстановлению функционального состояния исследованных органов детоксикационной системы.

8.1.3. Активность окислительного стресса и фосфолипаз при остром панкреатите

Одной из задач диссертационной работы явилось изучение эффектов влияния ремаксоло при остром панкреатите на активность окислительного стресса и фосфолипаз.

Исследованиями установлен значительный положительный эффект такого рода терапии (табл. 8.5).

Выявлено, что уровень диеновых конъюгат во 2 группе на фоне комплексной терапии сохранился на достаточно высоком уровне. Через 24 часа он был повышен по сравнению с нормой на 53,6% ($p < 0,05$). На 3-и сутки зафиксировано его уменьшение. Он был на 35,0% ($p < 0,05$) выше нормы. К 5-м суткам он продолжил снижаться. Разница с нормальными показателями составила 18,3% ($p < 0,05$).

Таблица 8.5. – Активность окислительного стресса и фосфолипаз при остром панкреатите

Показатель	Норма	Группа	Срок наблюдения (сутки)		
			1	3	5
ДК (диеновые конъюгаты), усл.ед./мг липидов	0,263± 0,019	I	0,472± 0,022	0,497± 0,026	0,384± 0,031
		II	0,404± 0,020 (+53,6%) (-14,4%)	0,355± 0,029 (+35,0%) (-28,6%)	0,311± 0,018 (+18,3%) (-19,0%)
			pH<0,05 pк<0,05	pH<0,05 pк<0,05	pH<0,05 pк<0,05
МДА (малоновыйдиальдгид), нмоль/г белка	2,26± 0,17	I	3,98± 0,26	4,17± 0,23	3,68± 0,27
		II	3,63± 0,19 (+60,6%) (-8,8%)	3,40± 0,21 (+50,4%) (-18,5%)	2,81± 0,16 (+24,3%) (-23,6%)
			pH<0,05 pк>0,05	pH<0,05 pк<0,05	pH<0,05 pк<0,05
СОД (супероксиддисмутаза), усл. ед.	9,11± 0,56	I	6,36± 0,51	6,12± 0,42	6,91± 0,55
		II	6,45± 0,54 (-29,2%) (+1,4%)	7,29± 0,34 (-20,0%) (+19,1%)	7,78± 0,42 (-14,6%) (+12,6%)
			pH<0,05 pк>0,05	pH<0,05 pк<0,05	pH<0,05 pк>0,05
ФА2 (фосфолипаза А ₂) (x 10 ⁻³), мкМоль/с/г белка	81,4± 10,2	I	416,3± 27,7	498,4± 30,2	389,0± 32,7
		II	364,6± 22,8 (+347,9%) (-12,4%)	385,4± 31,7 (+373,5%) (-22,7%)	272,6± 34,4 (+234,9%) (-29,9%)
			pH<0,05 pк<0,05	pH<0,05 pк<0,05	pH<0,05 pк<0,05

По сравнению же с результатами контрольной группы нами выявлено, что через сутки терапии уровень диеновых конъюгатов понизился по сравнению с контрольной группой на 14,4% (pк<0,05), через 3-е суток – на 28,6% (pк<0,05), а через 5 суток – на 19,0% (pк<0,05) (рис. 8.8).

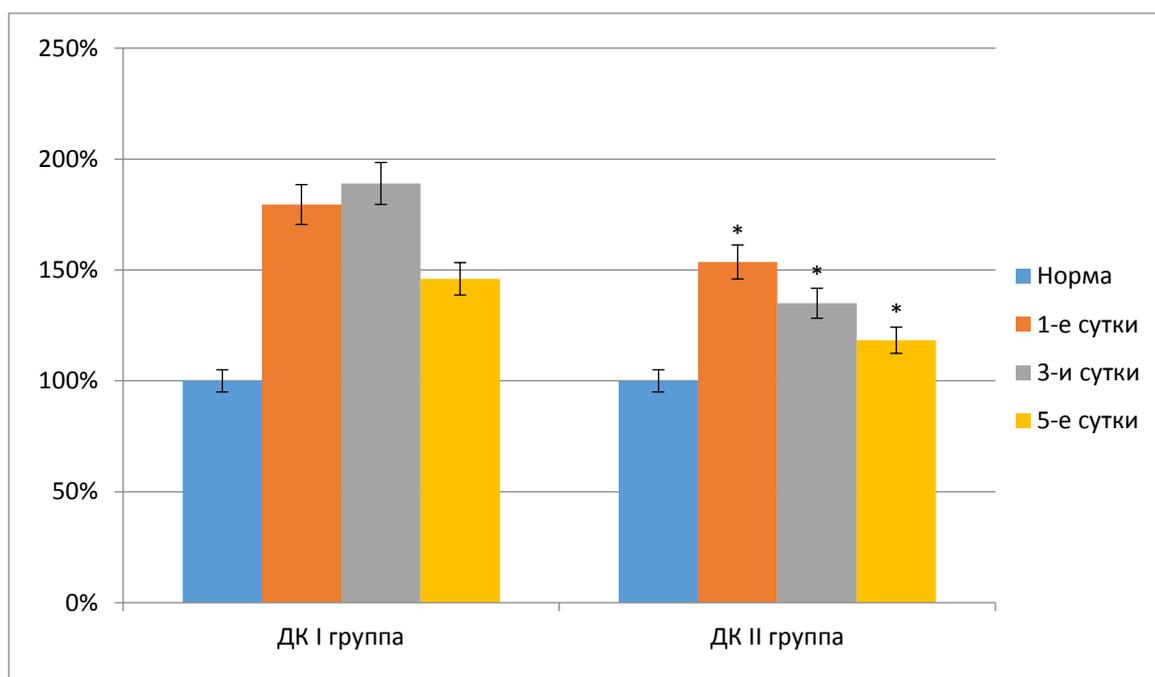


Рис. 8.8. Динамика содержания диеновых конъюгат при остром панкреатите на фоне комплексной терапии

Уровень малонового диальдегида во 2 группе на фоне комплексной терапии сохранялся на высоком уровне. На следующий день после операции он превысил норму на 60,6% ($p < 0,05$). Через 3-е суток его уровень был на 50,4% ($p < 0,05$) выше нормальных значений. Спустя 5 суток его уровень снизился. Разница с нормой составила 24,3% ($p < 0,05$).

По сравнению же с результатами контрольной группы нами отмечено, что через 24 часа терапии результаты достоверно не изменялся. Однако через 3-е суток уровень малонового диальдегида понизился по сравнению с контролем на 18,5% ($p < 0,05$), а через 5 суток – на 23,6% ($p < 0,05$).

Отмечено снижение активности супероксиддисмутазы во 2 группе на фоне комплексной терапии. В первый день после операции она была ниже нормы на 29,2% ($p < 0,05$). На 3 сутки зарегистрировано повышение ее активности. Однако ее уровень был на 20,0% ($p < 0,05$) ниже нормальных показателей. К исходу 5-х суток разница с нормальными значениями была лишь 14,6% ($p < 0,05$).

Сравнив указанные результаты с контрольной группой нами зафиксировано, что спустя одни сутки терапии достоверных изменений не выявлено. Через 3-е суток активность супероксиддисмутазы повысилась по сравнению с контролем на 19,1% ($p < 0,05$). Через 5 суток достоверных изменений не обнаружено (рис. 8.9).

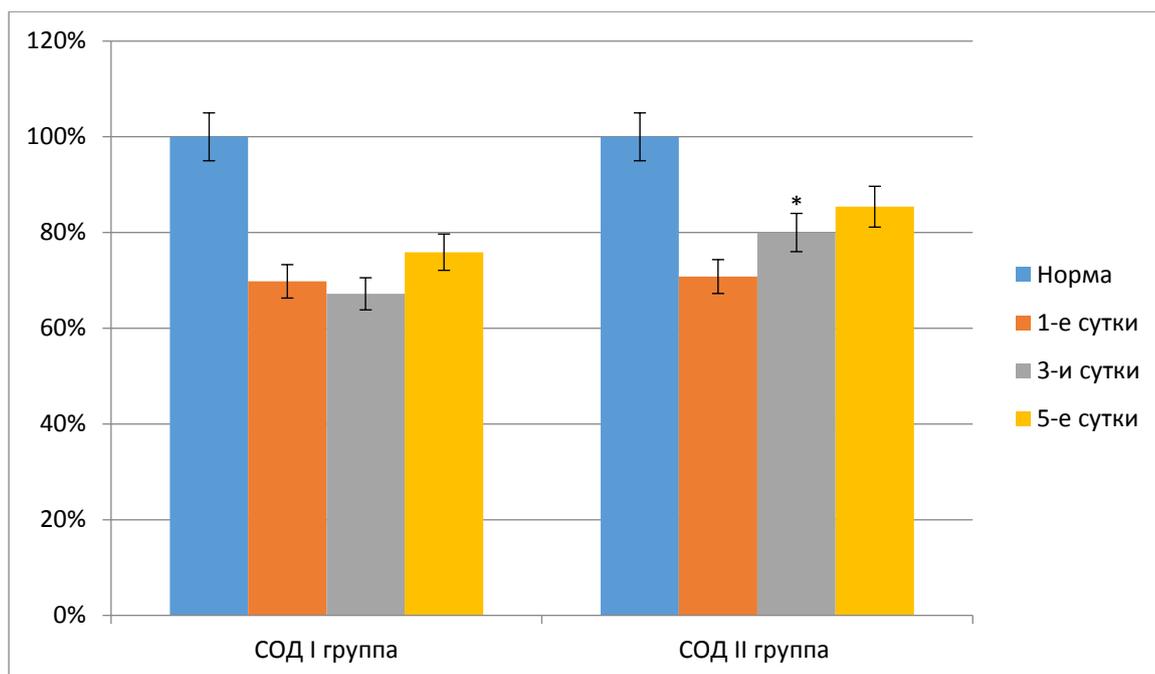


Рис. 8.9.Динамика активности супероксиддисмутазы при остром тяжелом панкреатите на фоне комплексной терапии

Активность фосфолипазы А2 во 2 группе на фоне комплексной терапии сохранилась высоком уровне. В первые сутки после операции она превысила норму на 347,9% ($p < 0,05$). На 3-сутки отмечено дальнейшее повышение ее активности. Ее уровень был выше нормы на 373,5% ($p < 0,05$). К исходу 5 суток ее уровень понизился, но был на 234,9% ($p < 0,05$) выше нормального.

По сравнению же с результатами контрольной группы нами зарегистрировано, что через 24 часа терапии активность фосфолипазы А2 понизилась относительно контроля на 12,4% ($p < 0,05$), через 3-е суток на 22,7% ($p < 0,05$), а через 5 суток – на 29,9% ($p < 0,05$).

Таким образом, применение ремаксолола в терапии больных острым панкреатитом приводило к заметному уменьшению выраженности эндогенной интоксикации, что было обусловлено ее способностью влиять на механизмы угнетения функционального состояния органов детоксикационной системы и катаболические явления.

8.2. Эффективность комплексной терапии с ремаксололом при острых заболеваниях живота, сопровождающихся гнойным воспалительным процессом (на примере острого перитонита)

8.2.1. Выраженность синдрома эндогенной интоксикации при остром перитоните

Как указано выше, нам предстояло изучить эффекты влияния ремаксолола на круг процессов, связанных с синдромом эндогенной интоксикации и при ургентной болезни живота, сопровождающейся гнойным воспалительным процессом. В качестве таковой нами выбран острый перитонит.

Оказалось, что включение ремаксолола в лечение острого перитонита, также как и при остром панкреатите, приводило к заметному уменьшению выраженности эндогенной интоксикации (табл. 8.6).

Нами установлено, что молекулы средней массы ($\lambda=280$ нм) во 2 группе на фоне комплексной терапии сохранились на достаточно высоком уровне. До операции их уровень был повышен по сравнению с нормой на 92,2% ($p<0,05$). Через сутки он был больше нормы на 103,0% ($p<0,05$), через 3-е суток – на 45,1% ($p<0,05$), а на 5-е сутки – на 23,5% ($p<0,05$).

По сравнению же с результатами контрольной группы нами выявлено, что до операции достоверных изменений уровня этих продуктов не наблюдалось. Через сутки терапии уровень этих продуктов понизился относительно контроля на 10,1% ($p<0,05$). Через 3-е суток он был понижен на 24,5% ($p<0,05$), а через 5 суток – на 19,8% ($p<0,05$) (рис. 8.10).

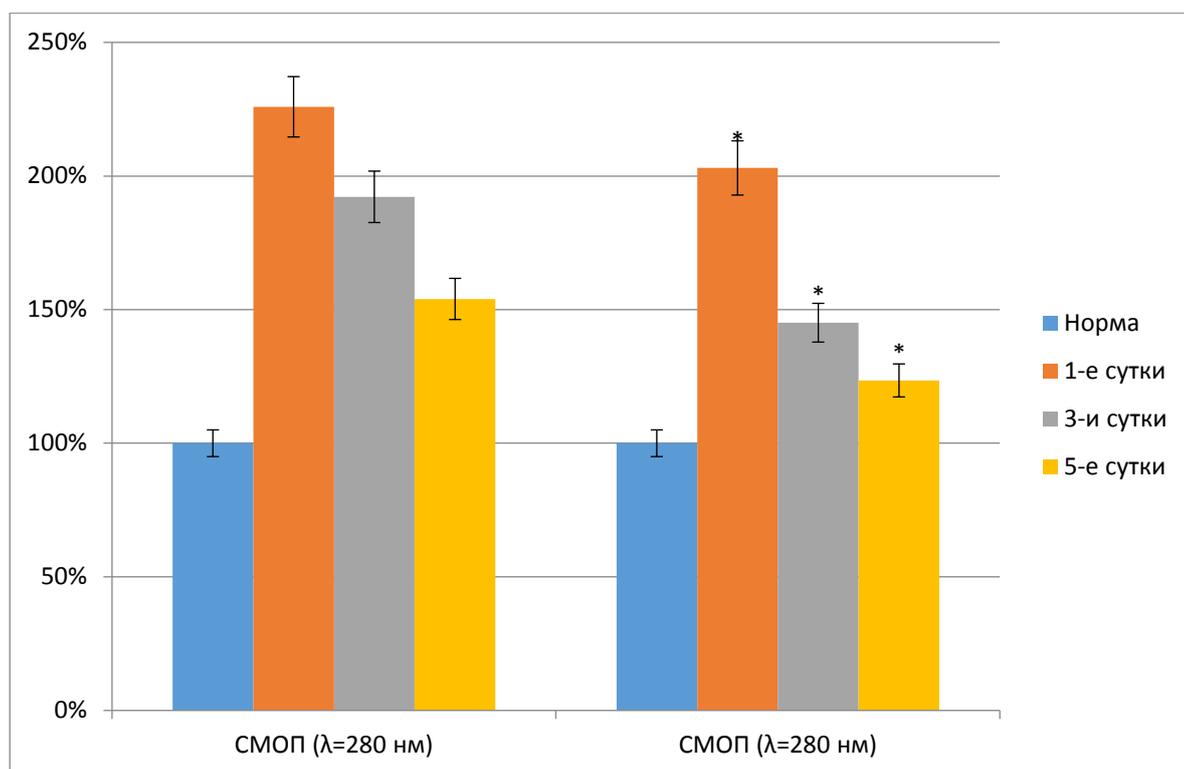


Рис. 8.10. Динамика содержания среднемолекулярных пептидов в крови при остром перитоните на фоне комплексной терапии

Во многом аналогичная динамика отмечена и по отношению молекул средней массы при $\lambda=254\text{нм}$. Во 2 группе на фоне терапии их содержание сохранялось сравнительно высоким. До операции они превышали норму на 120,4% ($p < 0,05$). Через 24 часа их уровень был выше нормы на 138,1% ($p < 0,05$), через 3-е суток – на 68,9% ($p < 0,05$), через 5 суток – на 17,1% ($p < 0,05$).

По сравнению же с результатами контрольной группы нами зафиксировано, что до операции достоверных изменений показателя не было. Через сутки уровень молекул средней массы ($\lambda=254\text{нм}$) был понижен по сравнению с группой контроля на 7,5% ($p < 0,05$), через 3-е суток – на 15,8% ($p < 0,05$), а через 5 суток – на 29,3% ($p < 0,05$).

Таблица 8.6. – Содержание продуктов эндотоксикоза гидрофильной природы при остром перитоните

Показатель	Норма	Группа	Срок наблюдения (сутки)			
			До хирургического вмешательства	1	3	5
СМОП ($\lambda=280$ нм) усл. ед. ($\times 10^{-3}$)	355,5± 12,0	I	692,6±21,4	803,1±19,6	683,3±20,3	547,6±19,3
		II	683,2±25,9 (+92,2%) (-1,4%)	721,6±22,5 (+103,0%) (-10,1%)	516,0±23,9 (+45,1%) (-24,5%)	439,2±21,8 (+23,5%) (-19,8%)
			pH<0,05 pK>0,05	pH<0,05 pK<0,05	pH<0,05 pK<0,05	pH<0,05 pK<0,05
СМОП ($\lambda=254$ нм) усл. ед. ($\times 10^{-3}$)	294,8± 15,4	I	637,9±18,6	759,1±14,9	591,8±15,5	488,4±16,1
		II	649,7±22,5 (+120,4%) (+1,8%)	701,8±21,2 (+138,1%) (-7,5%)	498,0±19,3 (+68,9%) (-15,8%)	345,1±14,8 (+17,1%) (-29,3%)
			pH<0,05 pK>0,05	pH<0,05 pK<0,05	pH<0,05 pK<0,05	pH<0,05 pK<0,05

Нами зарегистрировано влияние ремаксолола на уровень токсических продуктов и гидрофобной природы.

Оказалось что снижение общей концентрации альбумина во 2 группе на фоне комплексной терапии сохранилось на небольшом уровне. До оперативного вмешательства ее уровень был понижен относительно нормы на 19,4% (pH<0,05). Через одни сутки он был на 24,9% (pH<0,05) ниже нормального. Через 3-е суток она понизилась на 25,7% (pH<0,05), а через 5 суток – на 13,9% (pH<0,05).

По сравнению же с результатами контрольной группы нами выявлено, что до операции, а так же через 1 и 3 суток терапии достоверных изменений

уровня ОКА не наблюдалось. Однако через 5 суток по сравнению с контролем она увеличилась на 12,0% (рк<0,05).

Таблица 8.7. – Содержание продуктов эндотоксикоза гидрофобной природы при остром перитоните

Показатель	Норма	Группа	Срок наблюдения (сутки)			
			До хирургического вмешательства	1	3	5
ОКА, г/л	51,0± 1,28	I	40,5±1,56	37,1±1,41	35,5±1,47	39,2±1,59
		II	41,1±1,48 (-19,4%) (+1,5%)	38,3±1,38 (-24,9%) (+3,2%)	37,9±1,24 (-25,7%) (+6,8%)	43,9±1,35 (-13,9%) (+12,0%)
			рн<0,05 рк>0,05	рн<0,05 рк>0,05	рн<0,05 рк>0,05	рн<0,05 рк<0,05
ЭКА, г/л	46,7± 1,94	I	30,5±1,30	23,9±1,71	22,1±1,72	28,8±1,21
		II	29,2±1,42 (-37,5%) (-4,3%)	25,6±1,62 (-45,2%) (+7,1%)	27,7±1,59 (-40,7%) (+25,3%)	36,6±1,68 (-21,6%) (+27,1%)
			рн<0,05 рк>0,05	рн<0,05 рк<0,05	рн<0,05 рк<0,05	рн<0,05 рк<0,05
РСА, усл. ед. РСА= ЭКА/ОКА	0,92± 0,04	I	0,75±0,04	0,64±0,04	0,62±0,03	0,73±0,04
		II	0,76±0,05 (-17,4%) (+1,3%)	0,69±0,05 (-25,0%) (+7,8%)	0,73±0,04 (-20,7%) (+17,7%)	0,83±0,03 (-9,8%) (+13,7%)
			рн<0,05 рк>0,05	рн<0,05 рк<0,05	рн<0,05 рк<0,05	рн<0,05 рк<0,05

Снижение эффективной концентрации альбумина во 2 группе на фоне комплексной терапии сохранялось. До операции ее уровень был на 37,5% (рн<0,05) ниже нормального. Через 24 часа он был понижен относительно нормы на 45,2% (рн<0,05), спустя 3-е суток – на 40,7% (рн<0,05), а к исходу 5-х суток – на 21,6% (рн<0,05).

По сравнению с результатами контрольной группы нами зафиксировано, что до операции достоверных изменений уровня ЭКА не было. Через сутки ее уровень был лишь на 7,1% (рк>0,05) выше контроля. Через 3-е суток

она увеличилась относительно контрольной группы на 25,3% ($p < 0,05$), а через 5 суток – на 27,1% ($p < 0,05$) (рис. 8.11).

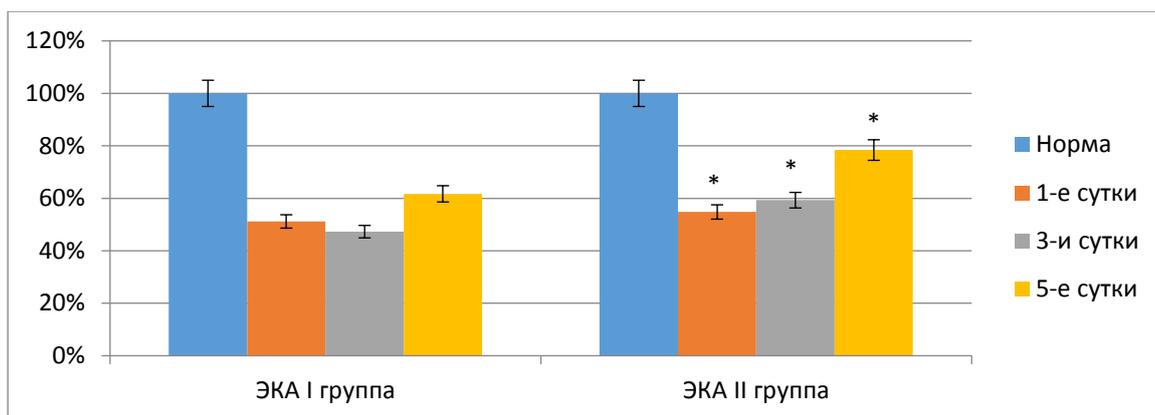


Рис. 8.11. Изменения уровня эффективной концентрации альбумина в крови при остром перитоните на фоне комплексной терапии

Снижение резерва связывания альбумина во 2 группе на фоне комплексной терапии удержалось на низком уровне. До хирургического вмешательства его уровень был на 17,4% ($p < 0,05$) ниже нормального. Спустя одни сутки он был на 25,0% ($p < 0,05$) ниже нормы, через 72 часа – на 20,7% ($p < 0,05$), а через 5 суток – на 9,8% ($p < 0,05$).

По сравнению же с результатами контрольной группы нами установлено, что до операции достоверных изменений уровня РСА не наблюдалось. Но через сутки он увеличился по сравнению с контролем на 7,8% ($p < 0,05$), через 3 суток – на 17,7% ($p < 0,05$), а через 5 суток на 13,7% ($p < 0,05$) (рис. 8.12).

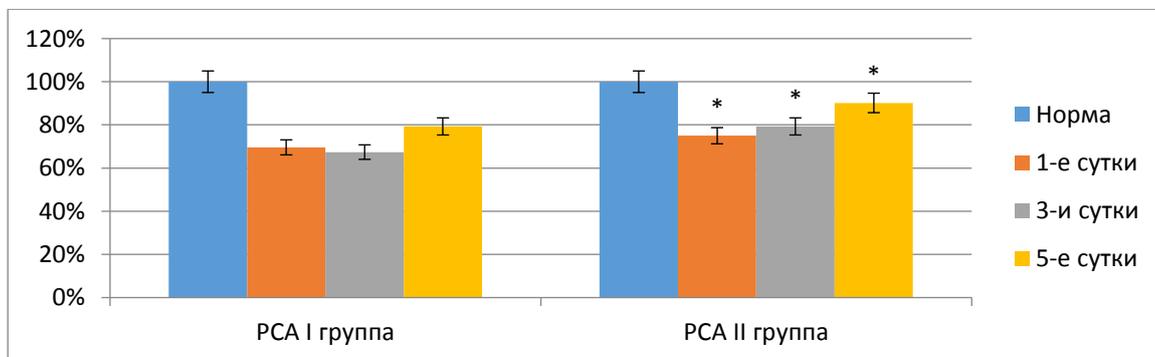


Рис. 8.12. Динамика изменений резерва связывания альбумина в крови при остром перитоните на фоне комплексной терапии

Нами установлено, что индекс токсичности плазмы по альбумину во 2 группе на фоне комплексной терапии остался на достаточно высоком уровне. До операции он превышал норму на 183,3% ($p < 0,05$). Через сутки после операции был больше нормы на 308,3% ($p < 0,05$), через 3-е суток на 200,0% ($p < 0,05$), а через 5 суток – на 75,0% ($p < 0,05$) (табл. 8.8).

Таблица 8.8.– Индекс токсичности и коэффициент интоксикации при остром перитоните

Показатель	Норма	Группа	Срок наблюдения (сутки)			
			До хирургического вмешательства	1	3	5
ИТ, усл. ед. ИТ= ОКА/ЭКА- 1;	0,12± 0,01	I	0,33±0,03	0,55±0,06	0,60±0,04	0,36±0,03
		II	0,34±0,04 (+183,3%) (+3,0%)	0,49±0,05 (+308,3%) (-10,9%)	0,36±0,05 (+200,0%) (-40,0%)	0,21±0,04 (+75,0%) (-41,7%)
			$p < 0,05$ $p > 0,05$	$p < 0,05$ $p > 0,05$	$p < 0,05$ $p < 0,05$	$p < 0,05$ $p < 0,05$
КИ, усл. ед КИ= (СМОП ₂₈₀ / ЭКА)х· 1000	745,2 ± 31,9	I	2301,4± 49,6	3337,1± 58,7	3107,5± 64,2	1886,7± 49,4
		II	2325,7± 55,8 (+212,1%) (+1,1%)	2573,7± 68,3 (+245,4%) (-22,9%)	1842,7± 59,9 (+147,3%) (-40,7%)	1172,3± 63,3 (+57,3%) (-37,9%)
			$p < 0,05$ $p > 0,05$	$p < 0,05$ $p < 0,05$	$p < 0,05$ $p < 0,05$	$p < 0,05$ $p < 0,05$

По сравнению же с результатами контрольной группы нами выявлено, что до оперативного вмешательства и через 1 день терапии достоверных изме-

нений уровня ИТ не наблюдалось. Однако через 3-е суток по сравнению с контролем он уменьшился на 40,0% ($p < 0,05$), а через 5 суток – на 41,7% ($p < 0,05$) (рис. 8.13).

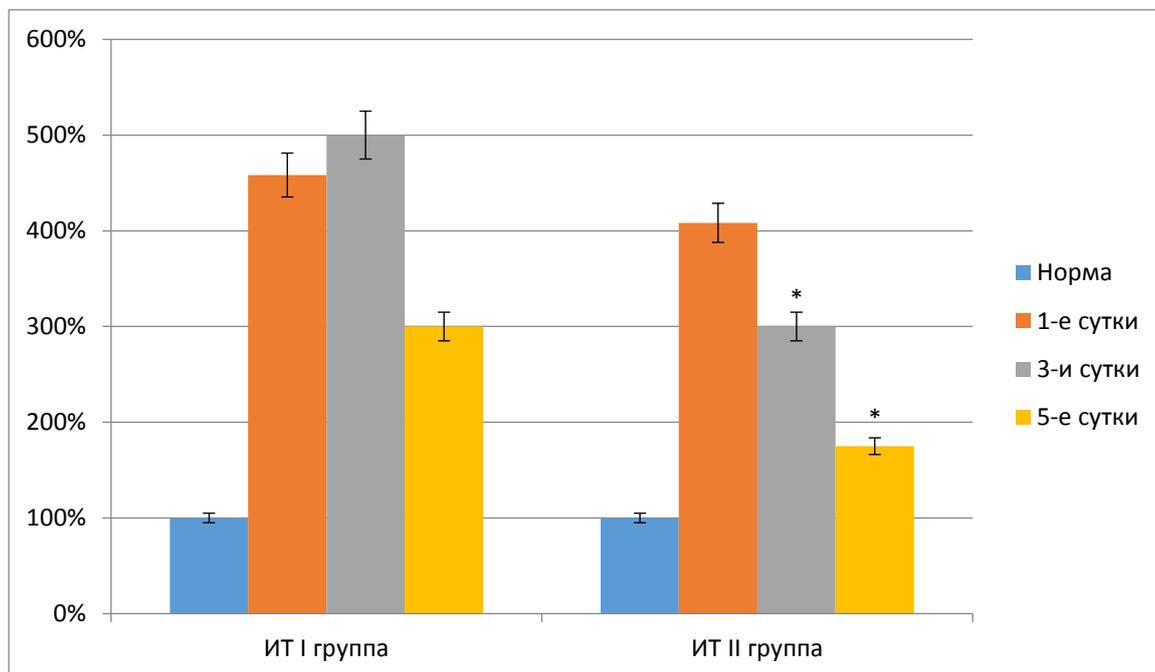


Рис. 8.13. Динамика изменений индекса токсичности при остром перитоните на фоне комплексной терапии

Коэффициент интоксикации во 2 группе на фоне комплексной терапии так же остался на высоком уровне. До хирургического лечения он был повышен по сравнению с нормой на 212,1% ($p < 0,05$). Через сутки после хирургического вмешательства его рост составил 245,4% ($p < 0,05$). Спустя 3-е суток наблюдалось его уменьшение. Разница с нормой составила 147,3% ($p < 0,05$). Через 5 дней он продолжил понижаться и был на 57,3% ($p < 0,05$) ниже нормы.

По сравнению с результатами контрольной группы нами зафиксировано, что до операции достоверных изменений коэффициента интоксикации не было. Через сутки на фоне комплексной терапии с ремаксолом он уменьшился по сравнению с контролем на 22,9% ($p < 0,05$), через 3 суток – на 40,7% ($p < 0,05$), через 5 суток – на 37,9% ($p < 0,05$) (рис. 8.14).

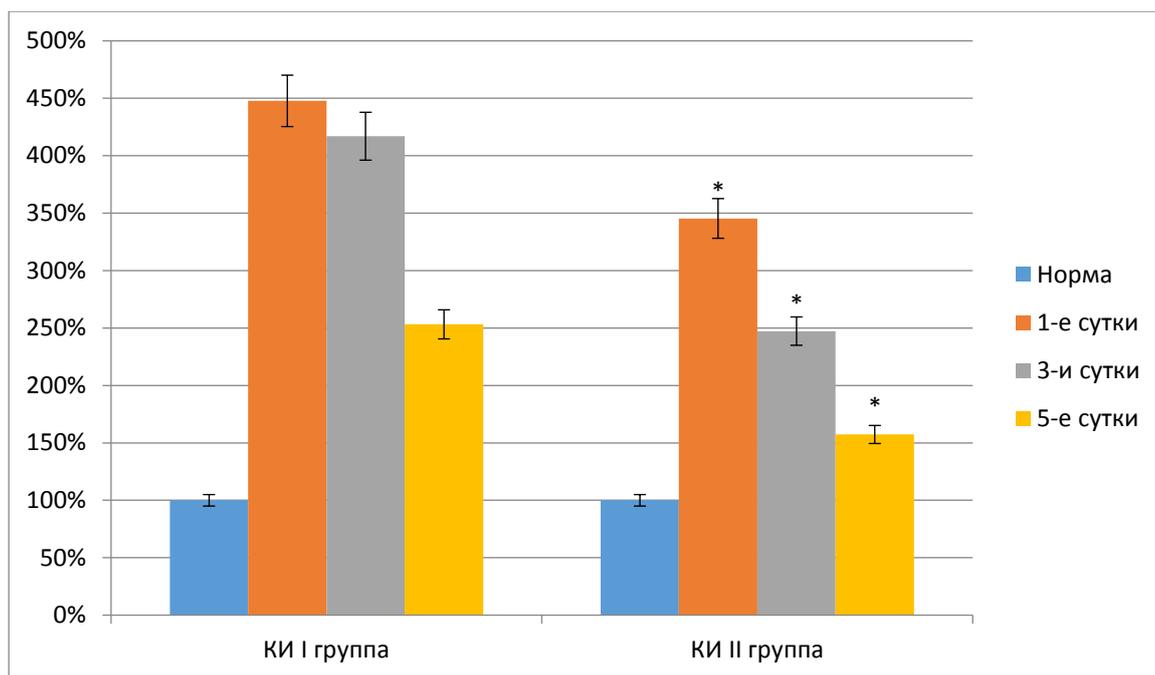


Рис. 8.14. Динамика изменений коэффициента интоксикации при остром перитоните на фоне комплексной терапии

Таким образом включение в комплексную терапию раннего послеоперационного периода ремаксола приводило к существенному уменьшению выраженности синдрома эндогенной интоксикации.

8.2.2. Функциональный статус органов детоксикационной системы при остром перитоните

Клинико-лабораторными исследованиями установлено, что включение ремаксола в комплексную терапию в раннем послеоперационном периоде приводило к восстановлению функционального состояния органов детоксикационной системы.

Нами зафиксировано, что уровень АЛТ во 2 группе на фоне комплексной терапии сохранился на достаточно высоком уровне. До операции он был повышен по сравнению с нормой на 37,5% ($p < 0,05$). Через одни сутки его

рост составил 48,9% ($p < 0,05$), через 3 суток – 52,4% ($p < 0,05$), через 5 суток 31,9% ($p < 0,05$) (рис. 8.15).

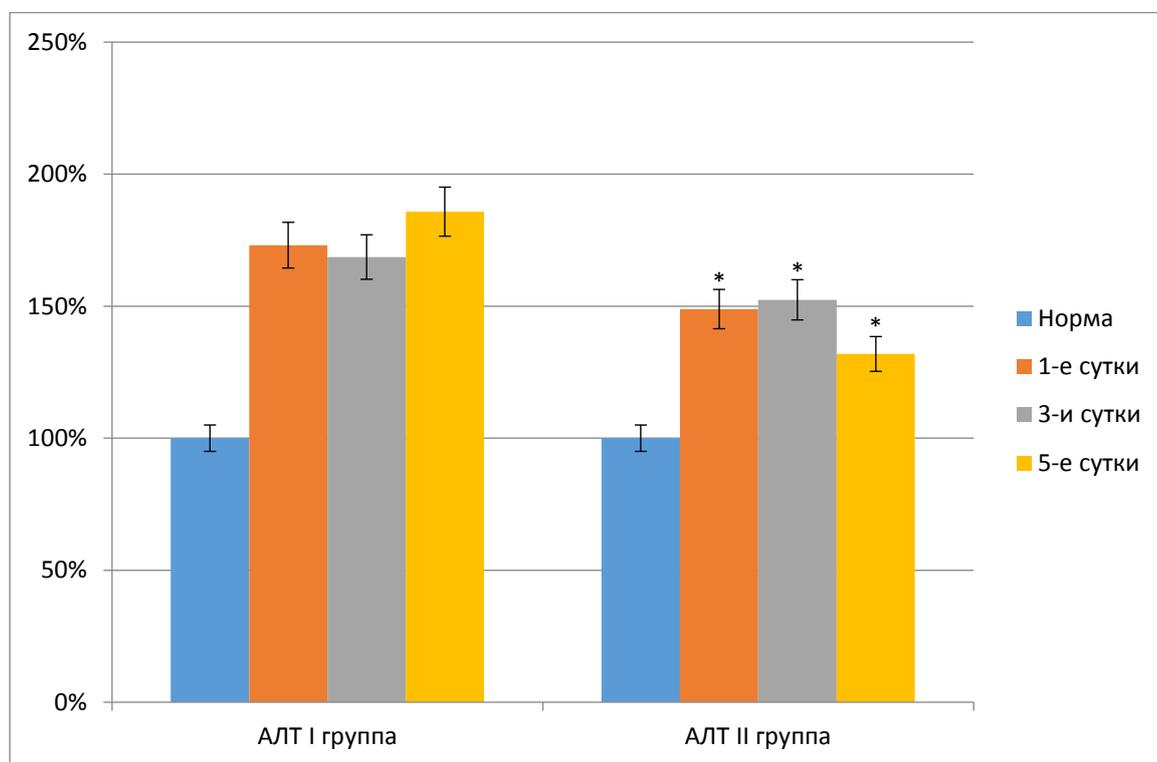


Рис. 8.15. Динамика содержания АЛТ при остром перитоните на фоне комплексной терапии

По сравнению же с результатами контрольной группы нами выявлено, что до оперативного вмешательства достоверных изменений уровня АЛТ не наблюдалось. Но через одни сутки терапии ее уровень уменьшился относительно контроля на 14,0% ($p < 0,05$), через 3-е суток – на 9,6% ($p < 0,05$), а через 5 суток – на 29,0% ($p < 0,05$).

Содержание в крови общего билирубина у больных острым перитонитом 2-й группы на фоне комплексной терапии сохранялось повышенным. До хирургического лечения он был на 23,1% ($p < 0,05$) выше нормальных значений. Через 24 часа его уровень повысился по сравнению с нормой на 44,1% ($p < 0,05$), спустя 3-е суток – на 38,7% ($p < 0,05$), а к исходу 5-х суток – на 26,0% ($p < 0,05$) (табл. 8.9).

Таблица 8.9.– Некоторые показатели функционального состояния печени, почек и кишечника при остром перитоните

Показатель	Норма	Группа	Срок наблюдения (сутки)			
			До хирургического вмешательства	1	3	5
АлАТ (аланино- ваяминотранс- фераза) (Ед/л)	30,34 ±1,35	I	40,18 ±1,38	52,53 ±2,16	51,16 ±1,88	56,36 ±1,79
		II	41,73 ±1,56 (+37,5%) (+3,9%)	45,17 ±1,89 (+48,9%) (-14,0%)	46,23 ±1,75 (+52,4%) (-9,6%)	40,03 ±2,12 (+31,9%) (-29,0%)
			pH<0,05 pK>0,05	pH<0,05 pK<0,05	pH<0,05 pK<0,05	pH<0,05 pK<0,05
ОБ (общий били- рубин) мкмоль/л	15,98 ±0,42	I	20,24± 0,80	25,32± 0,77	30,22± 0,81	28,76± 1,11
		II	19,67±0,82	23,02±0,64	22,16±0,75	20,14±0,89
			pH<0,05 pK>0,05	pH<0,05 pK<0,05	pH<0,05 pK<0,05	pH<0,05 pK<0,05
ПБ (прямой били- рубин), мкмоль/л	4,24 ±0,27	I	6,36± 0,38	7,17± 0,54	7,98± 0,67	6,14 0,78
		II	6,69± 0,31 (+57,8%) (+5,2%)	6,93± 0,46 (+63,4%) (-3,3%)	5,87± 0,53 (+38,4%) (-26,4%)	4,68 0,42 (+10,4%) (-23,8%)
			pH<0,05 pK>0,05	pH<0,05 pK>0,05	pH<0,05 pK<0,05	pH>0,05 pK<0,05
Мочевина, ммоль/л	4,3 ±0,31	I	5,9±0,56	6,3±0,75	7,1±0,68	6,4±0,55
		II	6,1±0,38 (+41,9%) (+3,4%)	5,5±0,63 (+27,9%) (-12,7%)	5,2±0,36 (+20,9%) (-26,8%)	4,5±0,41 (+4,7%) (-29,7%)
			pH<0,05 pK>0,05	pH<0,05 pK>0,05	pH<0,05 pK<0,05	pH>0,05 pK<0,05
Креатинин, мкмоль/л	77,3 ±4,4	I	107,5±8,2	135,6±9,8	144,6±10,3	143,4±9,2
		II	113,1±9,0 (+46,3%) (+5,2%)	110,4±7,1 (+42,8%) (-18,6%)	108,2±8,6 (+40,0%) (-25,2%)	98,0±9,9 (+26,8%) (-31,7%)
			pH<0,05 pK>0,05	pH<0,05 pK<0,05	pH<0,05 pK<0,05	pH<0,05 pK<0,05
Тест лактолоза/ман- нитол	0,026 ±0,00 13	I	-	0,0733± 0,0055	0,0698± 0,0068	0,0621± 0,0073
		II	-	0,0601± 0,0047 (+131,2%) (-18,0%)	0,0526± 0,0043 (+102,3%) (-24,6%)	0,0417± 0,0051 (+60,4%) (-32,9%)
				pH<0,05 pK<0,05	pH<0,05 pK<0,05	pH<0,05 pK<0,05

По сравнению с результатами контрольной группы нами зарегистрировано, что до операции достоверных изменений уровня общего билирубина не было. Через сутки он понизился на 9,1% ($p < 0,05$), через 3 суток – на 26,7% ($p < 0,05$), а через 5 суток – на 30,0% ($p < 0,05$) (рис. 8.16).

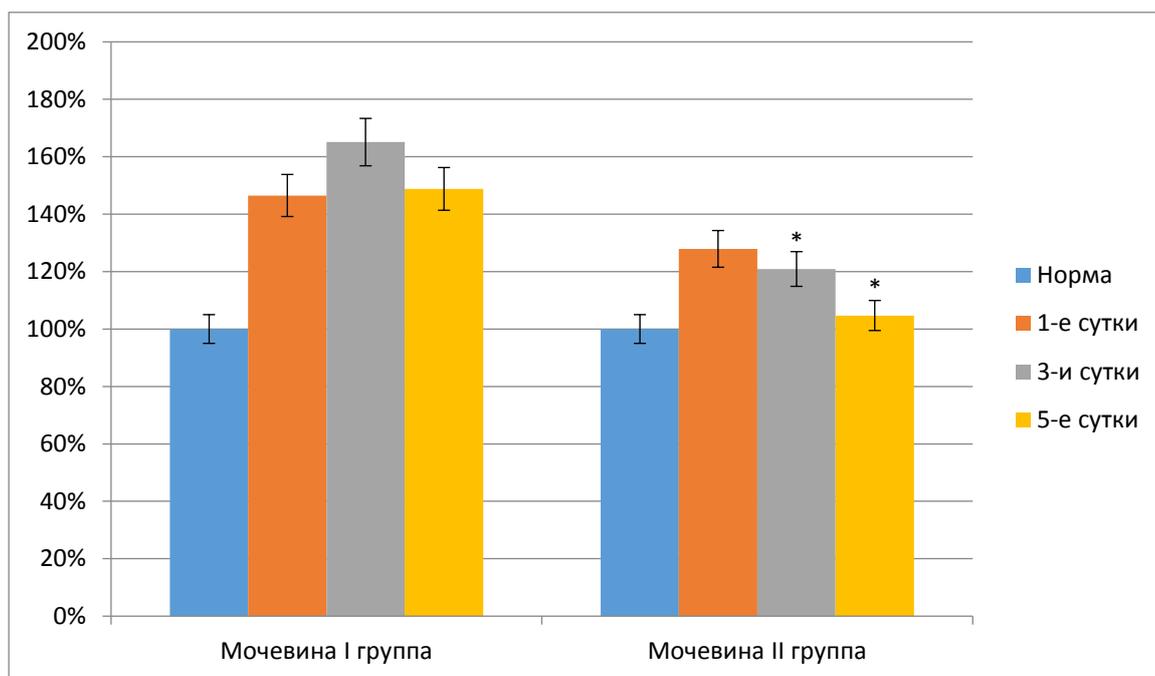


Рис. 8.16. Динамика содержания мочевины при остром перитоните на фоне комплексной терапии

Содержание прямого билирубина во 2 группе на фоне комплексной терапии сохранилось повышенным. До оперативного лечения он превышал нормальные показатели на 57,8% ($p < 0,05$). Спустя сутки после хирургического вмешательства он был на 63,4% ($p < 0,05$) выше нормы, через 72 часа – на 38,4% ($p < 0,05$), через 5 суток – на 10,4% ($p < 0,05$).

По сравнению же с результатами контрольной группы нами установлено, что до операции и через сутки терапии достоверных изменений уровня прямого билирубина не наблюдалось. Но через 3-е суток он на фоне терапии с ремаксолом уменьшился по сравнению с контролем на 26,4% ($p < 0,05$), а через 5 суток – на 23,8% ($p < 0,05$).

На фоне терапии с ремаксолом уровень мочевины в 2 группе сохранялся повышенным. До операции она превысила норму на 41,9% ($p < 0,05$). На первые сутки после операции он был на 27,9% ($p < 0,05$) выше нормы. Через 3-е суток отмечено уменьшение его уровня. Он превышал норму на 20,9% ($p < 0,05$). Спустя 5 суток он был повышен по сравнению с нормой на 4,7% ($p > 0,05$).

По сравнению с результатами контрольной группы нами отмечено, что до оперативного лечения и через 24 часа терапии результаты достоверно не изменялись. Однако через 3-е суток уровень мочевины понизился по сравнению с контролем на 26,8% ($p < 0,05$), а через 5 суток – на 29,7% ($p < 0,05$).

Содержание креатинина в крови больных 2 группы на фоне комплексной терапии удержался на высоком уровне. До хирургического вмешательства он был повышен по сравнению с нормой на 46,3% ($p < 0,05$). Спустя сутки он был выше нормы на 42,8% ($p < 0,05$). Затем его показатели начали снижаться и на 3-и сутки превышали норму на 40,0% ($p < 0,05$). Через 5 суток отмечено дальнейшее снижение уровня креатинина. Его уровень превышал нормальные показатели на 26,8% ($p < 0,05$).

По сравнению же с результатами контрольной группы нами зафиксировано, что до операции достоверных изменений уровня креатинина не выявлено. Через сутки по сравнению с контролем он уменьшился на 18,6% ($p < 0,05$), через 3 суток – на 25,2% ($p < 0,05$), а через 5 суток – на 31,7% ($p < 0,05$).

Показатели теста лактулоза/маннитулу больных 2 группы на фоне комплексной терапии сохранились на высоком уровне. На первые сутки их уровень был выше нормы на 131,2% ($p < 0,05$). Через 3-е суток они увеличились еще больше и превысили норму на 102,3% ($p < 0,05$). Спустя 5 суток установлено снижение показателей теста по сравнению с 3-и сутками. Они были выше нормальных значений на 60,4% ($p < 0,05$).

По сравнению с результатами контрольной группы нами выявлено, что спустя одни сутки терапии показатели теста уменьшились относительно контроля на 18,0% ($p < 0,05$). Через 3-е суток они снизились на 24,6% ($p < 0,05$), а через 5 суток на 32,9% ($p < 0,05$).

8.2.3. Активность окислительного стресса и фосфолипаз при остром перитоните

Клинико-лабораторные исследования показали высокую эффективность комплексной терапии сремаксолом в коррекции явлений оксидативного стресса и фосфолипазной активности у больных острым перитонитом (табл. 8.10).

Нами установлено, что уровень диеновых конъюгат во 2 группе на фоне комплексной терапии сохранился на достаточно высоком уровне. До операции он превышал норму на 61,2% ($p < 0,05$). Через сутки часа он повысился по сравнению с нормой на 44,9% ($p < 0,05$). На 3-и сутки зафиксировано его уменьшение. Он был на 39,2% ($p < 0,05$) выше нормы. К 5-м суткам он продолжил снижаться. Разница с референтными показателями составила 9,1% ($p < 0,05$).

По сравнению же с результатами контрольной группы нами выявлено, что до хирургического лечения и спустя сутки терапии достоверных изменений уровня ДК не было. Через 3-е суток уровень диеновых конъюгат понизился по сравнению с контрольной группой на 24,1% ($p < 0,05$), а через 5 суток – на 24,3% ($p < 0,05$) (рис. 8.17).

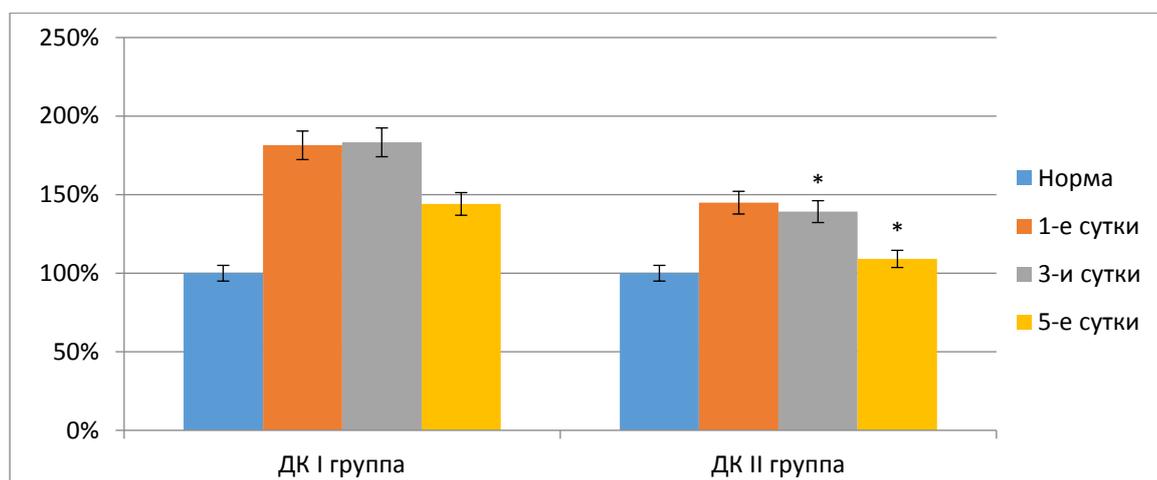


Рис. 8.17. Динамика содержания диеновых конъюгатов при остром перитоните на фоне комплексной терапии

Уровень малонового диальдегида во 2 группе на фоне комплексной терапии сохранялся повышенным. До оперативного вмешательства он был на 71,2% ($p < 0,05$) выше нормы. На следующие сутки после операции он превысил норму на 76,1% ($p < 0,05$). Через 3-е суток его уровень был уже на 42,0% ($p < 0,05$) выше нормальных значений. Спустя 5 суток его уровень снизился. Разница с нормой составила 19,0% ($p < 0,05$).

По сравнению с результатами контрольной группы нами отмечено, что до операции и через 24 часа терапии результаты достоверно не изменялись. Однако через 3-е суток уровень малонового диальдегида понизился по сравнению с контролем на 23,0% ($p < 0,05$), а через 5 суток – на 28,3% ($p < 0,05$).

Снижение активности супероксиддисмутазы во 2 группе на фоне комплексной терапии удержалось на не высоком уровне. До оперативного лечения ее уровень был понижен по сравнению с нормой на 23,1% ($p < 0,05$). В первые сутки после операции она была ниже нормы на 30,3% ($p < 0,05$). На 3-и сутки зарегистрировано повышение ее активности. Ее уровень был на 20,0% ($p < 0,05$) ниже нормальных показателей. К исходу 5-х суток разница с нормальными значениями была 11,9% ($p < 0,05$).

Таблица 8.10. – Активность окислительного стресса и фосфолипаз при остром перитоните

Показатель	Норма	Группа	Срок наблюдения (сутки)			
			До хирургического вмешательства	1	3	5
ДК (диеновые коньгаты), усл.ед./мг липидов	0,263± 0,019	I	0,402± 0,041	0,477± 0,039	0,482± 0,044	0,379± 0,036
		II	0,424± 0,039 (+61,2%) (+5,5%)	0,381± 0,042 (+44,9%) (-20,1%)	0,366± 0,037 (+39,2%) (-24,1%)	0,287± 0,025 (+9,1%) (-24,3%)
			рн<0,05 рк>0,05	рн<0,05 рк>0,05	рн<0,05 рк<0,05	рн>0,05 рк<0,05
МДА (малоновыйдиальдгид), нмоль/г белка	2,26± 0,17	I	3,98± 0,28	4,42± 0,31	4,17± 0,39	3,75± 0,41
		II	3,87± 0,32 (+71,2%) (-2,8%)	3,98± 0,42 (+76,1%) (-10,0%)	3,21± 0,35 (+42,0%) (-23,0%)	2,69± 0,23 (+19,0%) (-28,3%)
			рн<0,05 рк>0,05	рн<0,05 рк>0,05	рн<0,05 рк<0,05	рн>0,05 рк<0,05
СОД (супероксиддисмутаза), усл. ед.	9,11± 0,56	I	7,12± 0,42	6,24± 0,33	6,05± 0,42	6,88± 0,39
		II	7,01± 0,56 (-23,1%) (-1,5%)	6,35± 0,42 (-30,3%) (+1,8%)	7,29± 0,38 (-20,0%) (+20,5%)	8,03± 0,40 (-11,9%) (+16,7%)
			рн<0,05 рк>0,05	рн<0,05 рк>0,05	рн<0,05 рк<0,05	рн>0,05 рк<0,05
ФА2 (фосфолипаза А ₂) (х 10 ⁻³), мкМоль/с/г белка	81,4± 10,2	I	312,4± 26,6	398,2± 31,7	369,1± 33,5	292,2± 34,8
		II	304,8± 23,3 (+274,4%) (-2,4%)	312,8± 27,2 (+284,3%) (-21,4%)	274,7± 31,9 (+237,5%) (-25,6%)	185,0± 28,3 (+127,3%) (-36,7%)
			рн<0,05 рк>0,05	рн<0,05 рк<0,05	рн<0,05 рк<0,05	рн<0,05 рк<0,05

Сравнив результаты с контрольной группой, нами зафиксировано, что до операции и спустя 1 сутки терапии достоверных изменений не выявлено. Через 3-е суток активность супероксиддисмутаза повысилась по сравнению с контролем на 20,5% (рк<0,05), а через 5 суток – на 16,7% (рк<0,05) (рис. 8.18).

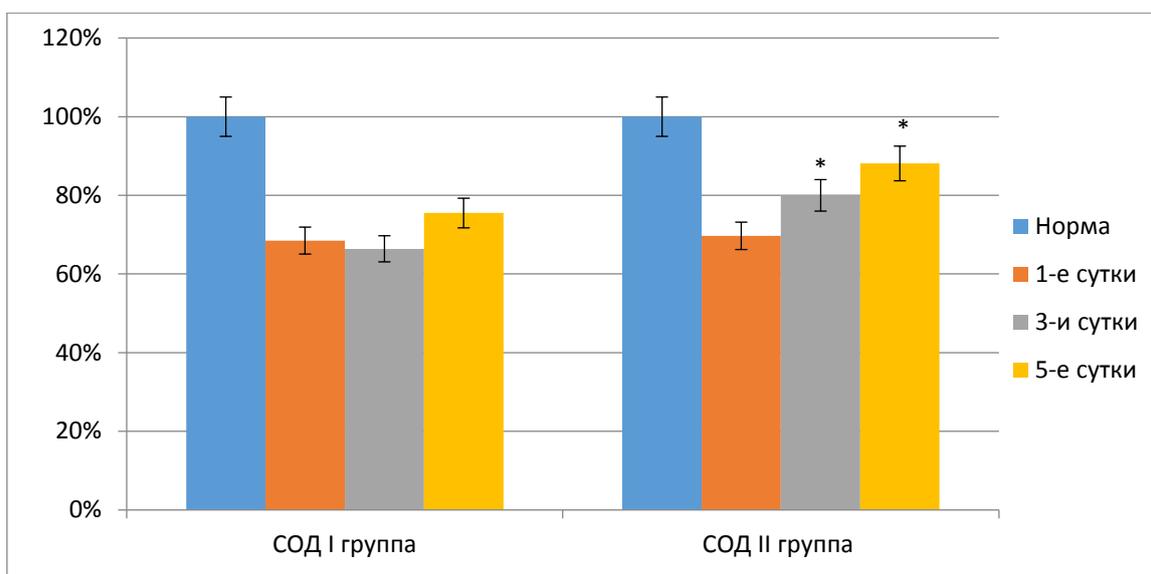


Рис. 8.18. Динамика активности супероксиддисмутазы при остром перитоните на фоне комплексной терапии

Активность фосфолипазы А2 у больных острым перитонитом 2 группы на фоне комплексной терапии сохранилась высокой. До хирургического лечения она была повышена по сравнению с нормой на 274,4% ($p < 0,05$). В первые сутки после операции она превысила норму на 284,3% ($p < 0,05$). На 3-и сутки отмечено дальнейшее повышение ее активности: повышение составило 237,5% ($p < 0,05$). К исходу 5 суток ее уровень понизился и был на 127,3% ($p < 0,05$) выше нормального.

По сравнению же с результатами контрольной группы нами зарегистрировано, что до оперативного лечения достоверных изменений активности фосфолипазы А2 не отмечено. Через 24 часа терапии активность фосфолипазы А2 понизилась относительно контроля на 21,4% ($p < 0,05$), через 3-е суток – на 25,6% ($p < 0,05$), а через 5 суток – на 36,7% ($p < 0,05$).

Таким образом, представленными исследованиями установлено, что применение в клинике ремаксола в комплексной терапии приводит к заметному уменьшению выраженности эндогенной интоксикации как при остром тяжелом панкреатите, так и остром перитоните, то есть при заболеваниях с

различным характером воспалительного процесса. Положительный эффект препарата по снижению выраженности эндогенной интоксикации, как показали результаты нашего исследования, во многом обусловлены его способностью уменьшать активность липопероксидации и фосфолипаз. Безусловно важным является своевременное применение препарата, что позволяет на самых ранних стадиях болезни уменьшить выраженность мембранодестабилизирующих явлений.

С другой стороны, полученные результаты по установлению эффективности ремаксола при различных болезнях дают большее основание для утверждения значимости указанных агентов (активность липопероксидации и фосфолипаз) в патогенезе синдрома эндогенной интоксикации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современной хирургии одним из наиболее часто обсуждаемых остается вопрос эндогенной интоксикации. Такого рода отношение к этому вопросу на протяжении последних десятилетий возникло не случайно. Хирурги, используя современные оперативные технологии и новейшие способы консервативной терапии, порой оказываются беспомощными перед фатальными проявлениями синдрома эндогенной интоксикации. Его прогрессирование чревато развитием мультиорганной недостаточности, итогом чего – высокая вероятность и гибель больного. Поэтому основной задачей хирургии, как, впрочем, и других специальностей, которые сталкиваются с этим синдромом, является предупреждение прогрессирования этого синдрома, так как предотвращение его развития невозможно.

В ургентной абдоминальной хирургии эта проблема отличается особой остротой. Это обусловлено не только тем, что большинство острых заболеваний брюшной полости сопровождаются выраженным гнойно-некротическим процессом, но и особенностью брюшной полости, в частности ее органа – брюшины, которая обладает многими функциями, одной из которых быстрое и объемное всасывание различных веществ, в том числе и токсических. Указанное и является одним из основных триггерных факторов быстрого наводнения организма токсическими субстанциями, обуславливающими в первую очередь повреждение органов детоксикационной системы, которые не подготовлены к такому рода воздействию большого количества токсических продуктов, что определяет развитие их декомпенсированного состояния.

К настоящему времени в решении этого сложнейшего вопроса наметилось несколько направлений.

Безусловно, важнейшим (основным) путем предотвращения прогрессирования эндогенной интоксикации организма является борьба с гнойно-некротическим процессом – основного источника токсических субстанций различ-

ного характера. На протяжении уже фактически полутора веков учеными-хирургами показана целесообразность как можно скорейшего устранения источника инфекции. Получены убедительные данные о эффективности такого рода операций при их своевременном проведении. Разработан целый арсенал новейших хирургических вмешательств, позволяющих полноценно проводить санационные мероприятия при остром животе.

Однако хирурги не в состоянии проследить процесс своевременной маршрутизации больных с гнойно-некротическими процессами брюшной полости. Зачастую больные по каким-то причинам затягивают время обращения за медицинской помощью, и хирургам приходится с ними сталкиваться только на уровне приемного отделения.

Другим направлением, которое активно развивается в последние десятилетия, является разработка новых способов детоксикационной терапии. Причем разработка данного подхода происходит в нескольких направлениях. Одним из них является разработка и обоснование различных методов искусственной физико-химической детоксикации. В этом направлении получены существенные положительные результаты.

Важным направлением этого раздела является и стимуляции естественных процессов очищения организма. Оно включает ряд разделов, в частности очищение желудочно-кишечного тракта, форсированный диурез, лечебную гипервентиляцию легких, регуляцию ферментативной функции гепатоцитов и др.

Не вызывает сомнений, что только рациональное сочетание указанных способов позволяет добиться ощутимых результатов в борьбе с синдромом эндогенной интоксикации.

Казалось бы, что проблема детоксикационной терапии близка к разрешению. Однако результаты лечения тяжелых больных острой хирургической патологией брюшной полости не подтверждают это. Еще нередки случаи прогрессирования синдрома эндогенной интоксикации и на фоне применения современных схем терапии.

В чем причина указанного состояния?

Анализ литературы показывает, что одним из нерешенных направлений указанной проблемы является отсутствие знаний по установлению ассоциаций между катаболическими процессами и состоянием органов детоксикационной системы с агентами, которые обладают способностью приводить к мембрано-деструкции или угнетать функциональную активность органов детоксикации.

В действительности, очевидным является факт, что запредельный рост содержания токсических продуктов в крови возможен при избыточной продукции токсических веществ или существенном снижении, или утрате детоксикационной способности органов системы естественной детоксикации. В этой связи резонным выступает вопрос о причинах такого рода поражений тканей на местном уровне и органов детоксикационной системы. В действительности очевидно, что в основе деструкции и утраты функционального потенциала органа лежат процессы на уровне клетки, дискредитирующие ее основные функции. Их множество. Но одними из основных, безусловно, являются те, которые в первую очередь влияют на структурно-функциональное состояние биомембраны. Известно, что в их ряду наиболее значимыми являются перекисное окисление мембранных липидов и активизация фосфолипаз. Подчеркнем, что указанные агенты лежат в основе катаболических процессов, развивающихся как в зоне основного очага, так и на организменном уровне с поражением всех органов и систем, в том числе и детоксикационной.

Представленная нами концепция строится на признании этих универсальных агентов важнейшими в патогенезе развития не только катаболических процессов – источника токсинов, но и дисфункции органов детоксикационной системы.

В работе предстояло доказать их значимость в патогенезе эндогенной интоксикации и угнетения детоксикационной способности организма при острой хирургической патологии.

Полноценное решение круга вопросов по этой проблеме возможно при углубленном изучении происходящих патофизиологических процессов на органном, клеточном и молекулярном уровнях, причем в динамике.

В этой связи нам предстояло изучить функционально-метаболическое состояние основных органов детоксикационной системы – печени, почек и кишечника при различной острой хирургической патологии органов брюшной полости. Отметим, что нами выбраны две группы больных острыми заболеваниями: первая содержала пациентов, у которых в брюшной полости превалировали воспалительные явления с минимальным присутствием гнойного компонента (острый катаральный холецистит, острый панкреатит на ранних стадиях развития, острая спаечная кишечная непроходимость); вторая, напротив, с выраженным гнойным процессом (острый гнойный перитонит, острый деструктивный холецистит).

Такого рода подбор болезней был неслучайным. Как указано нами выше, основной акцент исследований пал на исследование основных мембранодестабилизирующих (мембранодеструктивных) факторов – перекисное окисление мембранных липидов и фосфолипаз – основы «внутреннего компонента» каталитических процессов – источника эндотоксинов. Но в патологических явлениях поражения клетки на фоне инфицирования важную роль играют и патогенные микроорганизмы, которые не только способны разрушать клеточные структуры, но и вырабатывать экзо- и эндотоксины.

В этой связи рациональный план исследований позволил установить с известной степенью доказательности превалирование того или иного фактора в прогрессировании эндотоксикоза.

Безусловно, важное значение в подкреплении доказательности концептуального переосмысления патогенеза эндогенной интоксикации имели бы и сведения, полученные при установлении эффективности патогенетической терапии, базирующейся на полученных данных. В случае ее результативности

имелись бы большие доказательства в правомерности предложенной концепции патогенеза эндогенной интоксикации в ранние сроки ургентных заболеваний живота.

Для решения поставленной цели проведены клинико-экспериментальные исследования.

Как указано выше, выделены две группы болезней: острые заболевания живота, сопровождающиеся преимущественно асептическим воспалительным процессом, которые включали острый катаральный холецистит, острый панкреатит на ранних стадиях, острую спаечную кишечную непроходимость; острые заболевания живота, сопровождающиеся гнойным воспалительным процессом: острый перитонит, острый деструктивный холецистит с эмпиемой желчного пузыря.

Нами детально изучена выраженность эндогенной интоксикации, что стало возможным благодаря оценке и гидрофильных, и гидрофобных токсических продуктов. Оценено функциональное состояние основных органов детоксикационной системы – печени, почек, кишечника. Кроме того, исследован активность перекисного окисления мембранных липидов и фосфолипазы А₂.

В силу того, что нам предстояло исследовать состояние органов детоксикации на клеточном уровне путем оценки фосфолипидного бислоя мембран их клеток, что сопряжено с биопсией, то потребовалось провести и экспериментальные исследования с моделированием двух патологий: с преимущественным асептическим воспалительным процессом – острым билиарным панкреатитом; сопровождающейся гнойным воспалительным процессом – острым гнойным перитонитом.

Итак, примененный оригинальный методический и методологический подход в оценке синдрома эндогенной интоксикации при различных заболеваниях позволил установить ряд новых закономерностей, что и явилось основой для концептуального пересмотра некоторых позиций по патогенезу хирургического эндотоксикоза.

Клинико-экспериментальными исследованиями показано, что развитие синдрома эндогенной интоксикации при ургентной патологии связано не только и не столько с инфекцией, сколько с выраженностью процесса перекисного окисления липидов и фосфолипаз. Особенно высока значимость этих процессов в начальные сроки заболевания.

В действительности, во всех руководствах указывается, что основным токсическим продуктом, который приводит к многочисленным расстройствам органов и систем при хирургических болезнях является эндотоксин (комплексы липополисахаридов с белками клеточных стенок) – бактериальные токсические вещества (яды), которые представляют собой структурные компоненты определённых бактерий и высвобождаются только при лизисе (распаде) бактериальной клетки. Очевидна и доказана их значимость в патогенезе гнойно-воспалительного процесса.

В наших исследованиях стояла иная задача, а именно определить значимость катаболического процесса в целом в патогенезе хирургического эндотоксикоза и роль детоксикационной системы в его коррекции, контроле и регулировании.

За основу его оценки взяты одни из наиболее агрессивных факторов, приводящих к мембранодеструкции – основы некроза клеток – оксидативный стресс и активность фосфолипаз. Безусловно, указанные факторы не единственные триггеры в катаболических процессах. Но они одни из значимых, так как не только сами по себе несут способность к структурно-функциональным поражениям клетки, но и другие факторы могут реализовать свое пагубное действие через их активизацию.

Доказательство этого факта находим и в результатах исследований в группах больных, которым с целью лечения предприняты хирургические вмешательства. Оказалось, что у них в самые ранние сроки после операции возрастали явления эндогенной интоксикации. Казалось бы, что этого не должно происходить, так как оперативные вмешательства направлены на ликвидацию

очага и санацию брюшной полости, то есть основные объекты индукции эндотоксикоза. Но нами установлено, что параллельно с увеличением продукции токсических веществ происходило увеличение активности липопероксидации и фосфолипаз. **Указанный факт не только доказывает их значимость в катаболических явлениях, но и определяет их ведущую позицию в самом процессе эндотоксикоза в ранние сроки ургентной патологии живота (!).**

Важнейшим, на наш взгляд, научным достижением работы явилось установление следующей закономерности. Многочисленными исследованиями показано, что в начальные сроки исследованных ургентных хирургических болезней органов брюшной полости и забрюшинного пространства выраженность эндогенной интоксикации в большей степени обусловлена катаболическими процессами, позднее – снижением детоксикационной способности организма на фоне стабилизации или даже снижения катаболических явлений.

Установленная закономерность имеет не только академическое, но и прикладное значение. В действительности, становится очевидным, что в самые ранние сроки развития болезни усилия хирургов должно быть направлено не только на основной очаг болезни, но и на те процессы, которые сопровождают болезнь. С другой стороны, полученные данные могут явиться основой для определения механизмов снижения и/или угнетения функции органов детоксикационной системы. Активация перекисного окисления мембранных липидов и фосфолипаз являются универсальными механизмами поражения клеток различных органов и систем. В этом процессе органы детоксикационной системы не являются исключением. Напротив, в условиях эндотоксикоза организма на них возлагается особая функция, требующая напряжения их функциональной активности.

В этой связи, проведенными экспериментальными опытами с исследованием состояния биомембран клеток органов детоксикационной системы (печени, почек, кишечника) показано, что уже в самые ранние сроки исследованных заболеваний (остром перитоните, остром панкреатите) в их клетках возникают существенные изменения состава фосфолипидного бислоя мембран.

Указанные структурно-функциональные явления и лежат в основе напряженности в функционировании вплоть до развития расстройств. Отметим, что мембранодестабилизирующие явления в клеточных структурах органов детоксикационной системы возникают на фоне повышенной активности перекисного окисления мембранных липидов и фосфолипаз в самих тканевых структурах этих органов.

Исследования показали, что поражение органов детоксикационной системы с существенным угнетением функционального состояния в клинике у больных с исследованным рядом патологий органов брюшной полости возникает при запредельном увеличении активности фосфолипаз и интенсивности перекисного окисления мембранных липидов. При болезнях с асептическим характером воспалительного процесса предельный уровень повышения активности этих процессов составляет в 1,8 и 5 раз соответственно, при гнойном – в 1,7 и 3,5 раза соответственно.

Итак, клинико-лабораторными исследованиями установлены пороговые значения интенсивности перекисного окисления липидов и активности фосфолипаз, при которых отмечается существенные проявления интоксикационного синдрома с поражением органов детоксикационной системы.

Остановим внимание еще на одном факте. Исследованиями установлено, что в развитии функциональной депрессии органов детоксикационной системы большее значение имеет активизация фосфолипаз. Отметим, что у больных с различными urgentными болезнями живота активность фосфолипазы А2 в плазме крови увеличивалась в 3,5–5 раз. Экспериментально доказано увеличение ее активности в тканевых структурах печени в 4,0-4,9 раза при остро панкреатите и 3,1-3,9 раза при остром перитоните, почек – в 4,7-5,6 и 2,34-3,14 раза соответственно и кишечника в 2,1-2,6 и 2,12-2,18 раза соответственно.

В действительности этому агенту уделяется недостаточное внимание. Между тем его патогенетическая роль весьма значима. Немаловажным является и то, что в современная фармакология пока не располагает эффективными

лекарственными средствами, способными купировать избыточную фосфолипазную активность.

Как нами указано выше, в начальные сроки ургентных хирургических болезней живота развитие эндогенной интоксикации в большей степени обусловлена катаболическими процессами, позднее – снижением детоксикационной способности организма на фоне стабилизации или даже снижения катаболических явлений.

Подтверждение полученного факта нашли в экспериментальных исследованиях при определении приточно-отточного показателя. С этой целью определяли уровень среднемoleкулярных олигопептидов в артериальной (приток) и венозной в почечной вене (отток) крови и производили перерасчет с учетом органного кровотока.

Оказалось, что при исследованных патологиях детоксикационная способность почек существенно ухудшается, что свидетельствовало об угнетении их функциональной способности и развитии острого поражения.

Отметим и другое важное заключение. Оно касается особенностям функционирования органа в зависимости от характера воспалительного процесса. Как представлено выше, при остром перитоните отмечается существенный рост продуктов эндотоксикоза в первые сутки после операции с последующим их снижением. При остром панкреатите отмечена иная динамика: увеличение токсических продуктов в плазме крови в динамике наблюдения до пяти суток. Однако вне зависимости от динамики роста уровня токсических продуктов в плазме крови детоксикационная способность снижается вне зависимости от патологии. Об этом свидетельствуют значения приточно-отточного показателя, которые значительно снижаются в динамике наблюдения.

Особый акцент нами сделан на роли энтерального дистресс-синдрома в развитии синдрома эндогенной интоксикации при ургентных болезнях живота. Научной школой профессора А.П. Власова доказана его значимость в интоксикационном процессе. Наши исследования расширяют представления о его важности при острых заболеваниях живота и забрюшинного пространства.

Установлено, что даже при болезнях, которые в начале не сопровождаются явлениями кишечной непроходимости, отмечаются значительные нарушения барьерной функции кишечника – источник эндогенной интоксикации. Итогом чего является быстрое насыщение организма токсическими веществами. Подчеркнем, что его развитие происходит при всех исследованных патологиях, причем в самые ранние сроки.

Таким образом, обобщая полученный фактический материал, представляется возможность представить патогенез возникновения и прогрессирования эндогенной интоксикации при острых болезнях живота вне зависимости от характера воспалительного процесса схематично (рис. 1).



Рис. 1. Схема патогенеза эндогенной интоксикации при ургентной патологии живота

Установленные факты по взаимоотношению и взаимообусловленности одних из триггерных агентов катаболических процессов и функционального состояния органов детоксикационной системы позволило разработать новые способы прогнозирования эндогенной интоксикации. На основе оценки показателей эндогенной интоксикации (гомеостаза), и прежде всего, активности основных мембранодестабилизирующих агентов нами разработаны индексы, позволяющие прогнозировать течение заболевания с высокой степенью достоверности вне зависимости от воспалительного процесса брюшной полости.

Итак, результаты клинико-лабораторных исследований, представленные в главах диссертации, позволяют не только подтвердить известные сведения о сопряженности тяжести urgentных заболеваний от выраженности эндогенной интоксикации и одних из процессов ее порождающих, но и предположить возможность их использования в оценке тяжести болезни и ее течения.

Это легло в основу разработки способов прогнозирования интенсивности системной воспалительной реакции при urgentных болезнях живота и оценки течения раннего послеоперационного периода у больных urgentными болезнями живота. На оба способа получены патенты на изобретение.

Отметим, что оба способа главным образом базируются на сведениях о выраженности тех процессов, которые лежат в основе и эндогенной интоксикации, и поражения органов детоксикационной системы. Рационализм такого подхода базируется на полученных нами данных об универсальной роли мембранодестабилизирующих явлений в катаболических процессах – одних из основных в генезе продуктов эндотоксикоза вне зависимости от характера воспалительного процесса, так и в депрессии детоксикационной системы организма.

Преимущества способов определена следующим.

Во-первых, они базируются не на клинических данных, которые во многом носят субъективный характер, а на ряде показателей плазмы крови, которые объективно отражают расстройства гомеостаза – основ прогрессирования заболевания и развития полиорганной недостаточности и смерти больных.

Во-вторых, показатели, по которым рассчитываются индексы, определяются и оцениваются в динамике: при поступлении больных в стационар и в ранние сроки их лечения. Это дает реальную возможность определить характер выраженности воспалительного процесса при той или иной ургентной патологии органов брюшной полости, но и прогнозировать ее дальнейшее течение. Указанное может явиться обоснованием для своевременного пересмотра схем проводимого лечения, вплоть до установления показаний к выполнению и хирургических вмешательств.

В-третьих, в основе способов лежит оценка данных не только активности самого воспалительного процесса в брюшной полости, но и активность мембранодестабилизирующих явлений, от которых напрямую зависит течение болезни.

Немаловажным является и то, что средняя чувствительность первого способа оказалась равной первому способу равна 81,2, а специфичность – 92,3 %, второго – 79,7 и 94,2 % соответственно.

На сегодняшний день к недостаткам указанных способов следует отнести их сравнительно высокую трудоемкость. Больным ежедневно с момента поступления в клинику в течение нескольких дней требуется проведение указанных биохимических тестов. Однако развитие медицины, безусловно, позволит заменить эти достаточно трудоемкие биохимические исследования на исследования при помощи анализаторов, что сделает их рутинными.

Коротко остановимся и на важнейшем прикладном значении проведенного исследования. Как указано выше, нами доказана существенная значимость катаболических процессов в зоне поражения при какой-либо острой патологии органов брюшной полости, в патогенезе которых весомая значимость

отводится свободно-радикальным реакциям липопероксидации и фосфолипидной активности. Указанные агенты проявляют свое патогенное действие и по отношению клеточных структур органов детоксикационной системы, приводя к угнетению их функции. Поэтому «управление» процессом эндогенной интоксикации возможно через купирование механизмов, приводящих и поддерживающих катаболический процесс, а также структурно-функциональное состояние органов детоксикационной системы. Препараты должны обладать способностью корректировать активность триггерных агентов.

Наш выбор пал на отечественном препарате – ремаксоле. Он обладает антиоксидантной и антигипоксантами активностью.

Включение в схемы лечения больных острой хирургической патологией органов брюшной полости ремаксола на ранних сроках болезни позволяет уменьшить явления эндогенной интоксикации. На фоне применения препарата происходило уменьшение выраженности катаболических процессов и восстановление функционального состояния органов детоксикационной системы. Ведущим элементом воздействия явилось уменьшение (предотвращение) избыточной интенсивности процесса перекисного окисления мембранных липидов и фосфолипидной активности.

Таким образом, представленными исследованиями установлено, что применение ремаксола приводит к заметному уменьшению выраженности эндогенной интоксикации как при остром тяжелом панкреатите, так и остром перитоните. Положительный эффект препарата по снижению выраженности эндогенной интоксикации, как показали результаты нашего исследования, во многом обусловлены его способностью уменьшать активность липопероксидации и фосфолипаз. Безусловно важным является своевременное применение препарата, что позволяет на самых ранних стадиях болезни уменьшить выраженность мембранодестабилизирующих явлений.

С другой стороны, полученные результаты, указывающие существенную эффективность ремаксола при различных болезнях, дают большее основание для утверждения значимости указанных агентов в патогенезе синдрома

эндогенной интоксикации. Таким образом получены большие доказательства правомерности разработанной концепция происхождения эндогенной интоксикации в ранние сроки развития ургентной патологии живота (рис. 2).

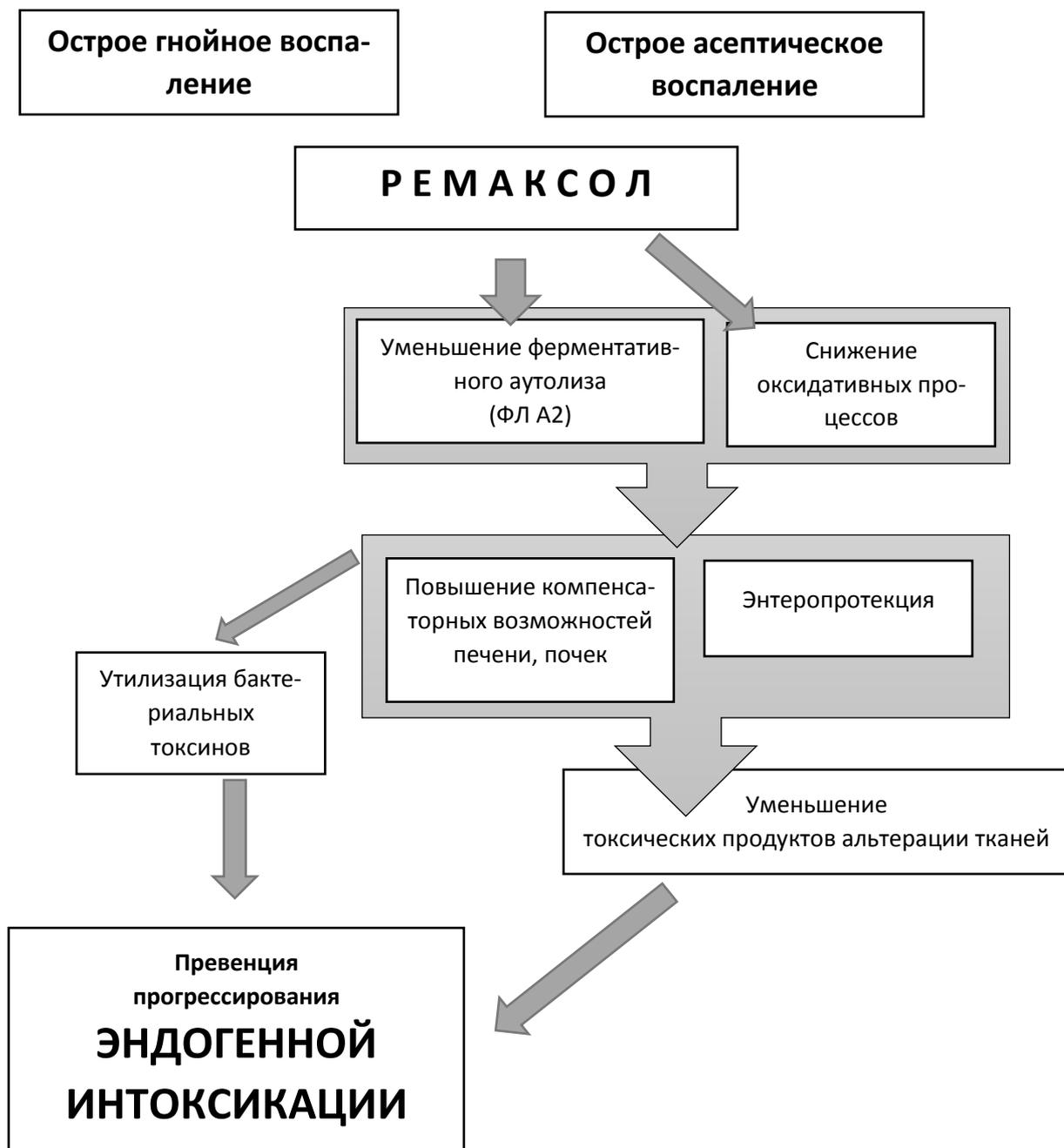


Рис. 2. Схематичное представление патогенетической коррекции ремаксолом эндогенной интоксикации при ургентных болезнях живота

Таким образом, результаты проведенных клинико-лабораторных и экспериментальных исследований дают основание утверждать, что в ранние сроки развитие синдрома эндогенной интоксикации вне зависимости от характера воспалительного процесса брюшной полости сопряжено с катаболическими явлениями, обусловленными избыточной активностью фосфолипаз и процесса липопероксидации. Позднее в их патогенезе, а возможно, и прогрессировании, «участвует» и угнетенная функция органов детоксикационной системы.

Безусловно, полученные сведения дают основание для концептуального переосмысления важности указанных процессов в насыщении организма токсическими веществами в начале ургентных заболеваний живота, что имеет не только академическое значение для современной патофизиологии, но и важное прикладное значение, нацеливая разработку новых схемы терапии в первую очередь на снижение или ликвидацию катаболических явлений.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АФК – активные формы кислорода

ДК – диеновые конъюгаты

ИТ – индекс токсичности плазмы

ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации

МСМ – молекулы средней массы

ОП – острый панкреатит

ПОЛ – перекисное окисление липидов

СОД – супероксиддисмутаза

ТБК – тиобарбитуровая кислота

ТК – триеновые конъюгаты

ФЛ – фосфолипаза

ЭИ – эндогенная интоксикация

ВЫВОДЫ

1. Развитие синдрома эндогенной интоксикации при ургентной патологии живота в начальные сроки болезни в большей степени обусловлено катаболическими процессами, позднее – снижением детоксикационной способности организма на фоне стабилизации или даже снижения катаболических явлений.

2. Эндогенная интоксикация организма при острых заболеваниях живота связана не только и не столько с инфекцией, сколько с выраженностью процесса перекисного окисления мембранных липидов и активностью фосфолипаз. Особенно высока значимость этих процессов в начальные сроки заболевания. Такого рода закономерность установлена при болезнях, протекающих преимущественно с асептическим острым воспалением (острый панкреатит, острый катаральный холецистит, острая спаечная кишечная непроходимость), так и гнойным воспалением (острый перитонит, острый деструктивный холецистит).

3. При ургентной патологии органов брюшной полости вне зависимости от характера воспалительного процесса в развитии синдрома эндогенной интоксикации важное значение отводится не только поражению печени и почек, но и кишечника. Энтеральный дистресс-синдром возникает при всех исследованных патологиях вне зависимости от характера воспалительного процесса брюшной полости в самые ранние сроки.

4. Темп развития синдрома эндогенной интоксикации определен характером патологии. При остром тяжелом панкреатите (асептическое воспаление), остром гнойном распространенном перитоните (гнойное воспаление) резкое повышение уровня токсических продуктов в крови в самые ранние сроки сопряжено с резким повышением активности перекисного окисления мембранных липидов и фосфолипаз (в 1,8 и 5 раз и 1,7 и 3,5 раза соответственно).

5. Функциональная депрессия органов детоксикационной системы в случаях прогрессирующего увеличения токсических продуктов в крови при исследованных болезнях возникает через 3 суток и связано с большим увеличением (в 3,5–5 раз) активности в плазме крови фосфолипаз (на примере фосфолипазы А2) и ростом (в 1,7-1,9 раза) интенсивности липопероксидации. Экспериментально доказано увеличение активности указанных агентов и в самих тканевых структурах печени (в 4,0-4,9 и 1,47-2,14 раза соответственно при остром панкреатите и 3,1-3,9 и 2,12-2,18 раза соответственно при остром перитоните), почек (в 4,7-5,6 и 1,54-3,08 раза и 2,34-3,14 и 1,89-2,46 раза соответственно) и кишечника (в 2,1-2,6 и 1,53-2,01 раза и 2,12-2,18 и 2,51-3,14 раза соответственно).

6. Поражение органов детоксикационной системы с существенным угнетением функционального состояния возникает при запредельном увеличении активности фосфолипаз и интенсивности ПОЛ. При болезнях с асептическим характером воспалительного процесса предельный уровень повышения активности этих процессов составляет в 2,1-5,6 и 1,9-2,5 раза соответственно, при гнойном – в 2,1-3,1 и 1,9-3,2 раза соответственно.

7. При указанной активности триггерных агентов в тканевых структурах органов детоксикационной системы происходит существенная модификация состава фосфолипидного бислоя мембран клеток – мембранодестабилизирующие явления, которые и являются основой напряженности в работе и развитии их функциональных расстройств.

8. Полученные клинико-лабораторные и экспериментальные данные показывают, что основу патогенеза развития синдрома эндогенной интоксикации в ранние сроки ургентных заболеваний живота вне зависимости от характера воспалительного процесса составляют мембранодестабилизирующие (мембранодеструктивные) процессы, приводящие к усилению катаболических явлений и, как следствие, продукции токсических веществ (наводнению организма токсическими веществами).

9. Разработанные способ прогнозирования интенсивности системной воспалительной реакции при ургентных болезнях живота и способ оценки течения раннего послеоперационного периода у больных ургентными болезнями живота на основе оценки показателей эндогенной интоксикации и активности основных мембранодестабилизирующих агентов позволяют прогнозировать течение заболевания и развитие осложнений с высокой степенью достоверности вне зависимости от воспалительного процесса брюшной полости.

10. Новый подход в лечении больных острой хирургической патологией органов брюшной полости, направленный на предотвращение избыточной активности фосфолипаз (на 12,4-29,9 % при остром панкреатите, на 21,4-36,7 % при остром перитоните) и липопероксидации (на 14,4-28,6 % при остром панкреатите, на 10,4-28,3 % при остром перитоните), позволяет в ранние сроки уменьшить явления эндогенной интоксикации катаболического характера (на 8,0-38,2 % при остром панкреатите, на 22,9-40,7 % при остром перитоните) и меньшее поражение органов детоксикационной системы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В клинической практике следует применять разработанные способ прогнозирования интенсивности системной воспалительной реакции при urgentных болезнях живота (патент на изобретение № 2723736); способ оценки течения раннего послеоперационного периода у больных urgentными болезнями живота (патент на изобретение № 2729730); способ прогнозирования течения механической желтухи неопухолевого генеза (патент на изобретение № 2703289). По каждому способу установлены оценочные шкалы, что в каждом конкретном случае своевременно дает основание для корректировки лечебных схем патогенетической терапии.

2. С целью предупреждения прогрессирования эндогенной интоксикации при острой urgentной патологии живота вне зависимости от превалирования характера (асептического или гнойного) острого воспаления рекомендуется в схемы лечения включать раствор Ремаксола, который обладает способностью уменьшать явления окислительного стресса и гипоксии – ведущих факторов катаболических процессов на ранних стадиях заболеваний. Препарат следует вводить ежедневно в дозе 400,0 мл внутривенно капельно.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агапов, М.А. Возможности коррекции синдрома системной воспалительной реакции при остром панкреатите [Текст] / М.А. Агапов, М.В. Хорева, В.А. Горский // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – № 7. – С. 18–23.
2. Актуальные проблемы, итоги и перспективы изучения острых кишечных инфекций [Текст] / В.В. Малеев, А.В. Горелов, Д.В. Усенко, [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2014. – № 1. – С. 4–8.
3. Анаскин, С.Г. Синдром системного воспалительного ответа при остром панкреатите [Текст] / С.Г. Анаскин, А.П. Власов, Т.И. Григорьева // Научная сессия НИЯУ МИФИ-2013. – 2013. – 282 с.
4. Андрейчин, С.М. Сучасні уявлення про метаболічну ендогенну інтоксикацію [Текст] / С.М. Андрейчин, Т.О. Голомша // Інфекційні хвороби. – 2012. – № 1. – С. 84–87.
5. Асатуров, Б.И. Эндотоксикоз и детоксикация. Теоретические и клинические аспекты [Текст] / Б.И. Асатуров. – Ижевск, 2011. – 185 с.
6. Багмут, И.Ю. Структурно – метаболические нарушения и их механизмы при воздействии на организм олигоэфиров и патогенетическое обоснование принципов их ранней диагностики и коррекции [Текст]: автореф. дис. ...д-ра мед. наук: 14.03.03 / Багмут Ирина Юрьевна. – Сумы, 2015. – 385 с.
7. Барганджия, А.Б. Возможности коррекции системной воспалительной реакции при лечении острого некротического панкреатита [Текст]: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / А.Б. Барганджия. – Москва, 2016. – 22 с.
8. Бахолдина, Е.И. Новый метод биотестирования эндогенной интоксикации [Текст] / Е.И. Бахолдина, Т.А. Золотарева, А.Я. Олешко // Світ медицини та біології. – 2013. – № 4. – С. 63–65.
9. Безручко, Н. В. Критерии биохимической оценки выраженности эндотоксикоза при неотложной абдоминальной патологии [Текст]: автореф. дисс. ...д-ра биол. наук / Н.В. Безручко. – М., 2009. – 36 с.

10. Белова, С.В. Церулоплазмин – структура, физико-химические и функциональные свойства [Текст] / С.В. Белова, Е.В. Карякина // Успехи современной биологии. – 2010. – № 2. – С. 180–189.

11. Белькова, Т.Ю. Патогенетические аспекты развития эндотоксикоза при острых экзогенных отравлениях [Текст] / Т.Ю. Белькова // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2012. – № 6. – С. 8–11.

12. Билькевич, Н.А. Некоторые маркеры эндогенной интоксикации при внегоспитальной пневмонии: значение для клинического использования [Текст] / Н.А. Билькевич // Туберкулез, легочные болезни, ВИЧ – инфекция. – 2013. – № 1(12). – С. 57–62.

13. Биологическая роль макро- и микроэлементов в организме ребенка. [Текст] / Н.В. Нагорная, Е.В. Бордюгова, А.В. Дубовая [и др.] // Диагностика, коррекция и профилактика дисэлементозов: Методические рекомендации. – Донецк, 2009. – 38 с.

14. Борисенко, А. В. Оцінка рівня ендогенної інтоксикації організму на етапах комплексного лікування хворих на генералізовані пародонтити [Текст] / А. В. Борисенко, Н. І. Григ // Современная стоматология. – 2010. – № 5. – С. 44–45.

15. Бромберг, Б.Б. Нарушения функциональной активности тромбоцитов при остром панкреатите [Текст] / Б.Б. Бромберг, В.Ф. Киричук, А.Я. Маруфов [и др.] // Медицинский журнал Западного Казахстана. – 2011. – № 2(30). – С. 80–84.

16. Василец, Н.М. Многофакторная клиническая оценка эндогенной интоксикации в диагнозе и прогнозе острых вирусных гепатитов А и В [Текст]: автореф. дисс. ...канд. мед. наук: 14.01.09 / Н.М. Василец. – Новосибирск, 2011. – 130 с.

17. Ветров, В.В. Аферезные технологии в перинатологии (бзор литературы) [Текст] / В.В. Воинов, В.А. Воинов, Д.О. Иванов // Детская медицина Северо-Запада. – 2012. – № 3. – С. 58–73.

18. Взаимосвязь биохимических показателей окислительного стресса, эндогенной интоксикации и регуляции сосудистого тонуса у больных с ожоговой травмой [Текст] / Е.В. Клычникова, Е.В. Тазина, С.В. Смирнов [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2015. – № 1. – С. 45–49.

19. Взаимосвязь функционально-метаболического статуса миокарда и печени при эндотоксикозе [Текст] / А.П. Власов., Н.Ю. Лещанкина, Э.И. Полозова [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 5. – С. 256–260.

20. Винник, Ю.С. Динамика продукции активных форм кислорода лимфоцитами крови у больных острым панкреатитом [Текст] / Ю.С. Винник, С.С. Дунаевская, Е.В. Портнягин // Сибирское медицинское обозрение. – 2010. – № 1(61). – С. 35–38.

21. Винник, Ю.С. Совершенствование дифференциальной диагностики и прогнозирования течения деструктивных форм острого панкреатита [Текст] / Ю.С. Винник, С.В. Миллер, О.В. Теплякова // Вестник хирургии. – 2009. – № 6. – С. 82–86.

22. Власов, А.П. Системный липидный дистресс-синдром в хирургии/А.П. Власов, ., В.А. Трофимов, В.Г. Крылов// М.: Наука. –2009. – 224 с.

23. Власова, Т.И. Органный липидный дистресс-синдром в патогенезе прогрессирования хирургического эндотоксикоза[Текст] /Т.И. Власова // Автореф. дисс.... докт. мед. наук. – Саранск. – 2015. – 37 с.

24. Влияние терапии лорноксикамом на экспрессию мРНК TLR2, TLR4 при системных осложнениях острого панкреатита [Текст] / В.А. Горский, М.А. Агапов, М.В. Хорева [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2014. – № 7. – С. 16–19.

25. Возможный путь коррекции синдрома системной воспалительной реакции при остром панкреатите [Текст] / В.А. Горский, М.А. Агапов, М.В. Хорева [и др.] // Хирургия. – 2010. – № 2. – С. 36–39.

26. Войтив, Я.Ю. Изменения некоторых показателей эндогенной интоксикации при различных степенях нарушений функций кишечника при перитоните [Текст] / Я.Ю. Войтив, В.С. Улянивський, И.В. Молокус // Молодий вчений. – 2015. – № 1-2(16). – С. 146–148.

27. Гаджиев, Н.Дж. Иммуный статус, цитокиновый профиль и эндогенная интоксикация у больных с распространенным перитонитом [Текст] / Н.Дж. Гаджиев // Хирургия Украины. – 2012. – № 4(44). – С. 67 – 75.

28. Галкин, А.А. Нейтрофилы и синдром системного воспалительного ответа [Текст] / А.А. Галкин, В.С. Демидова // Раны и раневые инфекции. – 2015. – № 2(2). – С. 25–31.

29. Гармаш, О.И. Изучение индекса протеолитической деструкции, как проявление синдрома эндогенной интоксикации, у детей с ювенильным ревматоидным артритом в процессе санаторно-курортного лечения [Текст] / О.И. Гармаш, Л.Л. Алиев, Т.Б. Яваева // Вестник Физиотерапии и курортологии. – 2013. – Т.15. – С. 31–33.

30. Горский, В.А. Синдром системной воспалительной реакции и возможный путь коррекции при остром панкреатите [Текст] / В.А. Горский, М.А. Агапов, М.В. Хорева // Врач. – 2014. – № 7. – С. 46–49.

31. Гридчик И.Е. К прогнозу течения абдоминального сепсиса [Текст] / И.Е. Гридчик // Вестник интенсивной терапии. – 2004. – № 1. – С. 32-36.

32. Громашевская, Л.Л. Биохимические исследования при гепатитах В и С [Текст] / Л.Л. Громашевская // Лаб. диагностика. – 2009. – № 1. – С. 46–64.

33. Давлатов, Д.С. Гибридные технологии в лечении эндотоксикоза у больных гнойным холангитом [Текст] / Д.С. Давлатов // Бюллетень Северного государственного медицинского университета. – 2013. – № 2(31). – С. 19–21.

34. Давлатов, С.С. Новый метод детоксикации плазмы путем плазмафереза в лечении холемического эндотоксикоза [Текст] / С.С. Давлатов // Бюллетень Северного государственного медицинского университета. – 2013. – № 1(30). – С. 6–7.

35. Диагностика и лечение неотложных состояний у детей. Учебное пособие [Текст] / А.П. Волосовец, Н.В. Нагорная, С.П. Кривоустов [и др.] – 2-е изд., доп. – Донецк, 2009. – 130 с.
36. Дибиров, М. Д. Прогнозирование и лечение печеночно-почечной дисфункции при перитоните различного генеза [Текст] / М. Д. Дибиров, М. В. Костюченко, Ю. И. Рамазанова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 4 (80), Часть 2. – С. 53–58.
37. Динамика эндогенной интоксикации у пациентов с обширными ожогами [Текст] / С.Б. Матвеев, С.В. Смирнов, Е.В. Тазина [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. – № 2. – С. 10–12.
38. Дубовая, А.В. Экзогенная и эндогенная интоксикация. Функциональная система детоксикации. Методы активной детоксикации [Текст] / А.В. Дубовая // Здоровье ребенка. – 2011. – № 5(32). – С. 93–96.
39. Дубовая, А.В. Методы оценки эндогенной интоксикации (Обзор литературы) [Текст] / А.В. Дубовая // Південноукраїнський медичний науковий журнал. – 2014. – № 7. – С. 42–48.
40. Дубякова, Е.Ю. Коррекция энтеральной недостаточности как метод борьбы с эндотоксикозом при панкреонекрозе [Текст] / Е.Ю. Дубякова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2015. – № 12. – С. 1797.
41. Журихин, А.В. Системная воспалительная реакция при разных вариантах течения острого калькулезного холецистита [Текст] / А.В. Журихин, В.Е. Кутуков // Цитокины и воспаление. – 2011. – Т. 10. – № 2. – С. 28-31).
42. Забелин, А.С. Гепато-ренальный синдром у больных с флегмонами челюстно-лицевой области [Текст] / А.С. Забелин, В.А. Милягин // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – № 3. – С. 179–186.
43. Защитно-компенсаторные механизмы органов детоксикации при экспериментальном остром панкреатите [Текст] / С.В. Морозов, А.И. Лобаков, В.Т. Долгих [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2015. – № 6. – С. 104–109.

44. Зербино, Д. Д. Экологическая патология и экологическая нозология: новое направление в медицине [Текст] / Д. Д. Зербино // Мистецтво лікування. – 2009. – № 8. – С. 37–41.

45. Значимость тромбоцитарных нарушений в прогнозе исхода острого панкреатита [Текст] / Б.Б. Бромберг, Н.А. Майстренко, Ю.Н. Шанин [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2013. – № 3(47). – С. 4–10.

46. Зурнаджьянц, В.А. Значение прогностических лабораторных тестов в диагностике эндогенной интоксикации при острой кишечной непроходимости у детей [Текст] / В.А. Зурнаджьянц, А.А. Жидовинов, П.Е. Пермьяков // III съезд хирургов Юга России с международным участием. – 2013. – С. 57–58.

47. Ерюхин, И.А. Концепция функциональных профилей в методологии прогнозирования последствий экстремального состояния организма [Текст] / И.А. Ерюхин // Клиническая медицина и патофизиология. – 1995. – № 2. – С.12-17.

48. Ибраимов, Д.С. Коррекция синдрома системной воспалительной реакции при остром панкреатите [Текст] / Д.С. Ибраимов // Врач–аспирант. – 2017. – № 1. – С. 108–114.

49. Ибраимов, Д.С. Коррекция синдрома системной воспалительной реакции с использованием лимфогенных технологий при остром панкреатите [Текст] / Д.С. Ибраимов // Современные проблемы гуманитарных и естественных наук. – 2017. – № 2. – С. 141–146.

50. Ибраимов, Д.С. Программированное лечение больных с острым панкреатитом [Текст] / Д.С. Ибраимов // Современные проблемы гуманитарных и естественных наук. – 2016. – С. 187–195.

51. Иванов, Д.Д. Острое повреждение почек [Текст] / Д.Д. Иванов // Медицина неотложных состояний. – 2012. – № 3(42). – С. 16–19.

52. Иванова, И. Л. Исследования биологических жидкостей у детей с заболеваниями респираторной системы [Текст] / И. Л. Иванова, В. Н. Лучанинова, Л. Г. Гнеденкова // Клини. лаб. диагностика. – 2012. – № 7–8. – С. 45–47.

53. Изменения соотношения форменных элементов крови при эндогенной интоксикации, обусловленной перитонитом [Текст] / А.В. Кулигин, Д.В. Садчиков, Р.З. Лосев [и др.] // Саратовский научно–медицинский журнал. – 2012. – № 1. – С. 57–59.

54. Ильченко, Ф.Н. Особенности патогенеза и профилактики эндогенной интоксикации как фактора риска билиарного сепсиса у больных с осложненной желчекаменной болезнью [Текст] / Ф.Н. Ильченко, М.М. Сербул, А.И. Гордиенко // Сучасні медичні технології. – 2010. – № 1. – С. 13–16.

55. Интенсивность эндогенной интоксикации и монооксигеназная активность печени у больных ишемической болезнью сердца с полиорганной недостаточностью [Текст] / В.А. Непомнящих, В.В. Ломиворотов, М.Н. Дерягин [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2010. – № 1. – С. 13–18.

56. Интоксикационный синдром у стоматологических больных и его верификация. [Текст] / Л.Б. Петросян, А.В. Цимбалистов, Т.А. Лопушанская [и др.] // Клиническая медицина. – 2018. – № 3. – С. 379–392.

57. Карапыш, Д.В. Оптимизация методов лечения эндотоксикоза у больных с острым панкреатитом [Текст] / Д.В. Карапыш, А.В. Федосеев, П.Г. Бронштейн // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – № 1. – С. 169–172.

58. Келина, Н.Ю. Биохимические проявления эндотоксикоза: методические аспекты изучения и оценки, прогностическая значимость (аналитический обзор) [Текст] / Н.Ю. Келина, Н.В. Безручко, Г.К. Рубцов // Вестник Тюменского государственного университета. Экология и природопользование. – 2012. – № 6. – С. 143–147.

59. Клинико-лабораторная диагностика эндогенной интоксикации у больных вялотекущими и хроническими гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области [Текст] / Е. В. Фомичёв, О. В. Островский, М. В. Кирпичников [и др.] // Вестник ВолгГМУ. – 2010. – № 1 (33). – С. 99–102.

60. Клинико-лабораторная диагностика эндогенной интоксикации у больных вялотекущими и хроническими гнойно-воспалительными заболеваниями

челюстно-лицевой области [Текст] / Е.В. Фомичев, О.В. Островский, М.В. Кирпичников [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2010. — № 1 (33). — С. 99–102.

61. Клиническое значение комплексной оценки уровня эндогенной интоксикации у больных в инфекционной фазе панкреонекроза [Текст] / М.М. Винокуров, В.В. Савельев, Е.С. Хлебный [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. — 2011. — № 2. — С. 21–24.

62. Кнышова, Л.П. Дисфункция микробиоценоза кишечника в структуре эндогенной интоксикации [Текст] / Л.П. Кнышова, А.Т. Яковлев // Национальная ассоциация ученых. — 2016. — № 3-1(19). — С. 42–43.

63. Комарова, С.А. Диагностическое значение исследования процессов свободно-радикального окисления и эндогенной интоксикации у больных с первичным коксартрозом [Текст] / С.А. Комарова, Л.А. Ибрагимова, Ф.Х. Камиллов // Медицинская наука и образование Урала. — 2009. — № 2 (57). — С. 116–117.

64. Комплексная оценка уровня эндогенной интоксикации у больных в стерильной фазе панкреонекроза [Текст] / М.М. Винокуров, В.В. Савельев, Е.С. Хлебный [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. — 2012. — № 10. — С. 21–26.

65. Комплексное консервативное лечение эндотоксикоза у больных с острой странгуляционной кишечной непроходимостью в послеоперационном периоде [Текст] / К.М. Курбонов, Ш.Б. Полвонов, К.Р. Назирбоев [и др.] // Вестник педагогического университета. — 2015. — № 5–2(66). — С. 290–293.

66. Кондратьева, Е.В. Структурные изменения в поджелудочной железе и внутренних органах при тяжелых формах острого и хронического панкреатита [Текст] / Е.В. Кондратьева // Бюллетень медицинских интернет-конференций. — 2016. — № 5. — С. 708.

67. Коррекция органных дисфункций при деструктивных формах острого панкреатита [Текст] / А.А. Смагин, Д.А. Наборщиков, Е.И. Стрельцова [и др.] // Международный журнал экспериментального образования. — 2012. — № 8. — С. 53–57.

68. Коррекция острой почечно–печеночной недостаточности при хирургическом эндотоксикозе [Текст] / Э.К. Салахов, А.Г. Григорьев, Т.А. Кочеткова [и др.] // Актуальные вопросы хирургии. – 2015. – С. 360–363.

69. Коррекция поражения печени при эндотоксикозе [Текст] / А.П. Власов, Н.С. Шейранов, П.А. Власов [и др.] // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2018. – № 3(75). – С. 103–104.

70. Коррекция синдрома системного воспалительного ответа при хирургическом эндотоксикозе [Текст] / А.П. Власов, Н.Д. Бунятян, Т.И. Григорьева [и др.] // Фармация. – 2012. – № 5. – С. 44–48.

71. Коррекция синдрома энтеральной недостаточности у больных с кишечной непроходимостью [Текст] / Д.В. Волков, В.С. Тарасенко, С.И. Красиков [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2013. – № 1. – С. 53–56.

72. Кoryтная, А.Ю. Анализ развития эндотоксикоза и возможности его коррекции у больных с острым деструктивным панкреатитом [Текст] / А.Ю. Кoryтная // Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник української медичної стоматологічної академії. – 2013. – № 13. – С. 31–35.

73. Костюченко, М.В. Экстракорпоральные методы детоксикации в лечении эндотоксикоза при неотложной абдоминальной хирургической патологии [Текст] / М.В. Костюченко // Хирургия. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2011. – № 2. – С. 27–33.

74. Кочеткова Т.А. Экспериментальное обоснование выбора способа коррекции хирургического эндотоксикоза [Текст]: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.01.17 / Т.А. Кочеткова. – Самара, 2019. – 23 с.

75. Кузнецов, П.Л. Синдром эндогенной интоксикации в патогенезе вирусного гепатита [Текст] / П.Л. Кузнецов, В.М. Борзунов // Гастроэнтерология. – 2015. – № 4. – С. 44–50.

76. Курилов, В.П. Энтеральная недостаточность при острой кишечной непроходимости в раннем послеоперационном периоде [Текст]: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.01.17 / В.П. Курилов. – Москва, 2011. – 25 с.

77. Лабораторная диагностика синдрома эндогенной интоксикации [Текст] / В. М. Аксенова, В. Ф. Кузнецов, Ю.Н. Маслов [и др.] // Методические рекомендации. – Пермь, 2012. – 35 с.

78. Лабораторная оценка хронического эндотоксикоза у больных с пневмонией и хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / Л.Н. Цветикова, К.В. Боев, В.А. Кулаковский [и др.] // Современная медицина: актуальные вопросы. – 2013. – № 23. – С. 187–192.

79. Левченко, С.А. Синдром кишечной недостаточности в патогенезе эндотоксикоза при остром панкреатите (экспериментально – клиническое исследование) [Текст]: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.01.17 / С.А. Левченко. – Волгоград, 2015. – 22 с.

80. Логинова О.В. Патогенетический подход к коррекции эндогенной интоксикации перитонеального генеза с использованием препаратов антиоксидантного и антигипоксанта типа действия [Текст]: автореф. дис. ...докт. мед. наук: 14.03.03 / О.В. Логинова. – М., 2011. – 46 с.

81. Малахова, М.Я. Показатели гомеостаза по веществам низкой и средней молекулярной массы и олигопептидам у лиц с аномалийным глубоким прикусом, вторичным сниженным прикусом, адентией и пародонтитом [Текст] / М.Я. Малахова, Л.Б. Петросян // Эфферентная терапия. – 2010. – № 2. – С. 3–9.

82. Мамедов, А.С. Использование интракорпоральной назогастральной магнитоинфракрасной лазерной терапии в сочетании с антиоксидантом в коррекции эндотоксикоза при остром панкреатите [Текст] / А.С. Мамедов, М.М. Мамедов // Лазерная медицина. – 2011. – № 2. – С. 38.

83. Мареев, Д.В. Оценка степени выраженности эндотоксикоза у больных с абдоминальным сепсисом [Текст] / Д.В. Мареев // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. – № 4 (127). – С. 142–145.

84. Маржохова, А.Р. Показатели синдрома интоксикации у больных рожей [Текст]: автореф. дисс. ...канд. мед. наук: 14.01.09 / А.Р.Маржохова. – Москва, 2015. – 172 с.

85. Маржохова, М.Ю. Характеристика синдрома эндогенной интоксикации при острых кишечных инфекциях [Текст] / М.Ю. Маржохова, М.А. Башиева, Ж.М. Желихажева // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2011. – № 1. – С. 49.

86. Маркеры эндогенной интоксикации у детей с заболеваниями желудочно-кишечного тракта [Текст] / Э.А. Юрьева, З.М. Омарова, И.М. Османов [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2013. – № 1. – С. 50–56.

87. Масляков, В.В. Агрегационная способность тромбоцитов у больных с острым панкреатитом [Текст] / В.В. Масляков, В.Ф. Киричук, Б.Б. Бромберг // Успехи современного естествознания. – 2012. – № 7. – С. 36–40.

88. Матвеев, С.Б. Оценка эндогенной интоксикации по показателям среднемолекулярных пептидов при неотложных состояниях [Текст] / С.Б. Матвеев, Н.В. Федорова, М.А. Годков // Клин. лаб. диагностика. – 2009. – № 5. – С. 16–19.

89. Матюхин, В.В. Диагностика и лечение синдрома эндогенной интоксикации при острой обтурационной тонкокишечной непроходимости [Текст]: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.01.17 / В.В. Матюхин. – Волгоград, 2013. – 23 с.

90. Медведева, М.А. Роль эндогенной интоксикации при острой кишечной непроходимости [Текст] / М.А. Медведева // Бюллетень медицинских интернет – конференций. – 2012. – № 2. – С. 144.

91. Мелешкин, А.В. Патогенетические основы совершенствования лечебных программ детоксикационной терапии при остром перитоните [Текст]: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.01.17/А.В. Мелешкин// – Рязань, 2018. 24 с.

92. Механизмы атрофии при хроническом гастрите [Текст] / С.М. Баженов Л.И. Дубенская, Л.П. Парменова [и др.] // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2013. – № 2. – С. 31–33.

93. Микунис, Р. И. Содержание в крови среднемолекулярных пептидов при сердечно-сосудистых заболеваниях [Текст] / Р. И. Микунис, М. И. Векслер // Клиническая медицина. – 2010. – № 5. – С. 124–126.

94. Милентьева, И.С. Изучение процесса перекисного окисления липидов в модельной системе микроорганизмов [Текст] / И.С. Милентьева // Sciencetime. – 2015. – № 5 (17). – С. 272–276.

95. Муминов, С. Патогенез и лечение желчного перитонита [Текст] / С. Муминов, К.М. Курбнов // Здоровье Таджикистана. – 2015. – № 4 (327). – С. 36–41.

96. Мусаев, А.И. Эффективность использования программированного лечения больных с острым панкреатитом [Текст] / А.И. Мусаев, Д.С. Ибраимов // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. – 2016. – № 6. – С. 150–153.

97. Мустафаев, Р.Д. ВЛОК в послеоперационном лечении перитонита [Текст] / Р.Д. Мустафаев, Г.В. Тихов // Лазерная медицина. – 2016. – № 4. – С. 8–10.

98. Начкина, Э.И. Системные цитотоксические поражения при эндотоксикозе и их коррекция препаратами метаболического типа действия [Текст]: автореферат дис. ... д-ра мед. наук: 14.03.03 / Э.И. Начкина. – Саранск, 2011. – 231 с.

99. Некоторые аспекты патогенеза системной воспалительной реакции у больных с неотложной хирургической патологией органов брюшной полости (воспаление, сепсис и сосудистая проницаемость) [Текст] / О.Г. Малкова, С.Ю. Медведева, И.Н. Лейдерман [и др.] // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2011. – № 3 (26). – С. 92–95.

100. Новые методические подходы к профилактике системных токсических повреждений [Текст] / А.П. Власов, Н.Д. Бунятыян, Р.Р. Кочкарова [и др.] // Фармация. – 2011. – № 4. – С. 42–46.

101. Обоснование нового подхода в коррекции хирургического эндотоксикоза различного происхождения [Текст] / В.А. Болотских, А.П. Власов, В.В. Васильев [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 1. – С. 65.

102. Обоснование применения антиоксидантной терапии при лечении синдрома эндогенной интоксикации у больных с тяжелой термической травмой [Текст] / Н.М. Шулаева, Е.В. Куспиц, В.В. Щуковский [и др.] // Скорая медицинская помощь. – 2010. – № 3. – С. 76–81.
103. Окислительная модификация белков и перекисное окисление липидов при ОКИ бактериальной и ротавирусно-бактериальной этиологии [Текст] / Т.Н. Одинец, И.З. Каримов, Д.К. Шмойлов [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – № 2. – С. 170–173.
104. Олейник, В.В. Эндогенная интоксикация при термо-механических повреждениях [Текст] / В.В. Олейник // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2011. – № 1. – С. 17–20.
105. Осадчая, О. И. Клиническая эффективность применения энтеросорбции для купирования синдрома эндогенной интоксикации у больных с неспецифическим язвенным колитом [Текст] / О. И. Осадчая, А. М. Боярская // Ліки України. – 2009. – № 6. – С. 87–89.
106. Осадчая, О.И. Метаболическая интоксикация и пути ее коррекции у больных с алкогольным поражением печени [Текст] / О.И. Осадчая, Е.А. Шматова, А.М. Боярская // Внутрішня медицина. – К. – 2009. – № 3. – С. 67–70.
107. Особенности перекисно-антиоксидантного баланса в условиях физиологической нормы и его изменения при развитии травматической болезни спинного мозга [Текст] / Е.А. Конюченко, В.Ю. Ульянов, С.П. Бажанов [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 4 (2). – С. 291–294.
108. Особенности синдрома эндогенной интоксикации у больных с впервые выявленными острыми лейкозами [Текст] / М.Н. Делиханова, В.А. Платицын, Л.Б. Хворостенко [и др.] // Мед. наука и образование Урала. – 2010. – № 1. – С. 7–12.
109. Особенности течения острой почечной недостаточности и пути ее коррекции в неотложной абдоминальной хирургии [Текст] / З.М. Чанчиев,

А.Ф. Романчишен, В.В. Чаленко [и др.] // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2016. – № 3(20). – С. 33–37.

110. Острый панкреатит как синдром системной воспалительной реакции [Текст] / В.С. Тарасенко, А.И. Смолягин, А.В. Шефер [и др.] // Актуальные вопросы военной и практической медицины. – 2012. – С. 174–176.

111. Оценка взаимосвязи степени интраабдоминальной гипертензии и выраженности эндогенной интоксикации у больных с распространенным перитонитом [Текст] / А.И. Шугаев, А.Л. Луговой, Ю.В. Гребцов [и др.] // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2014. – № 2. – С. 771–773.

112. Оценка показателей синдрома эндогенной интоксикации при комбинированном лечении рака молочной железы [Текст] / В.И. Павлова, О.И. Фролова, Н.М. Ясков [и др.] // Сиб. онкол. журнал. – 2011. – № 5 (47). – С. 35–39.

113. Оценка степени интоксикации и прогноз по уровню интегрального индекса интоксикации при некоторых инфекционных заболеваниях [Текст] / М.Ю. Маржохова, М.М. Нагоева, М.М. Афашагова [и др.] // Архивъ внутренней медицины. – 2016. – № 2 (28). – С. 46–50.

114. Оценка степени эндогенной интоксикации при гриппе [Текст] / И.В. Сергеева, О.И. Киселев, Е.П. Тихонова [и др.] // Научное обозрение. – 2015. – № 19. – С. 195–200.

115. Оценка токсических эффектов лекарственного препарата кабази-таксел / О.И. Авдеева, Е.В. Щекунова, А.А. Мужикян [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2018. – № 1. – С. 174–179.

116. Оценка динамики уровня лактоферрина сыворотки крови в послеоперационном мониторинге больных, прооперированных по поводу распространенного перитонита [Текст] / В.Ю. Михайличенко, П.С. Трофимов, Э.А. Кчибеков [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2018. – Т. 21. – № 1. – С. 98–103.

117. Павелкина, В.Ф. Клинико-патогенетические аспекты эндогенной интоксикации и ее коррекция при заболеваниях вирусной и бактериальной этиологии [Текст] / В.Ф. Павелкина // Здоровоохранение. Медицинские науки. – 2010. – № 1. – С. 48.
118. Парахонский, А.П. Патогенез клинических проявлений синдрома эндогенной интоксикации [Текст] / А.П. Парахонский // Заметки ученого. – 2015. – № 1–1. – С. 188–195.
119. Парменова, Л.П. Инновационные технологии в диагностике заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта у детей [Текст] / Л.П. Парменова // Инновации в образовании и медицине. – 2015. – С. 246–248.
120. Пато- и морфогенез синдрома эндогенной интоксикации при экспериментальном перитоните [Текст] / Н.А. Кирьянов, Г.С. Иванова, Е.Л. Баженов [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – № 5. – С. 24–26.
121. Патогенез и лечение дисфункции эндотелия при гнойном холангите [Текст] / У.Х. Гаюров, К.М. Курбонов, Ф.И. Махмадов [и др.] // Вестник Авиценны. – 2014. – № 4(61). – С. 38–44.
122. Патогенез синдрома эндогенной интоксикации при острой кишечной непроходимости [Текст] / В.А. Гольбрайх, С.С. Маскин, В.В. Матюхин [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2013. – № 3. – С. 8–12. Пермяков, П.Е. Маркеры эндогенной интоксикации в оценке развития послеоперационных осложнений у детей с острой кишечной непроходимостью [Текст] / П.Е. Пермяков, А.А. Жидовинов // Евразийский союз ученых. – 2016. – № 2-2 (23). – С. 83–84.
123. Перцева, Т.А. Выраженность системных воспалительных реакций у больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / Т.А. Перцева, Н.А. Санина // Пульмонология. – 2013. – № 1. – С. 38-41.
124. Повреждения ДНК и процессы клеточной гибели лейкоцитов у пострадавших с тяжелой травмой [Текст] / В.В. Мороз, Е.А. Мягкова, А.К. Жанатаев [и др.] // Общая реаниматология. – 2014. – № 4. – С. 11–36.

125. Показатели крови и лейкоцитарный индекс интоксикации при оценке тяжести течения и определении прогноза воспалительных, гнойных и гнойно – деструктивных заболеваний органов брюшной полости и легких [Текст] / В.К. Островский, С.В. Макаров, Д.М. Янголенко [и др.] // Ульяновский медико–биологический журнал. – 2011. – № 1. – С. 73–78.
126. Показатели эндогенной интоксикации – критерии энтеральной недостаточности при остром перитоните [Текст] / А.П. Власов, С.П. Тимошкин, С.В. Абрамова [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10–6. – С. 1066–1070.
127. Полякова, Л.В. Регенерация печени и почек при хронической эндогенной интоксикации [Текст] / Л.В. Полякова, С.А. Калашникова // Астраханский медицинский журнал. – 2012. – № 4. – С. 210–211.
128. Попова, О.В. Окислительная модификация белков и клеточная патология. Перспективы использования антиоксидантов [Текст] / О.В. Попова, А.И. Рыбакова // Современные проблемы медицины и естественных наук. – 2016. – С. 20–24.
129. Портнова, М.М. Нарушения сердечной деятельности при эндотоксикозе [Текст] / М.М. Портнова // II Всероссийская научно–практическая олимпиада студентов и молодых ученых по медицине катастроф. – 2015. – С. 39–40.
130. Применение и эффективность «Спленопида» и «Ронколейкина» в лечении гнойно-воспалительных и иммунодефицитных заболеваний [Текст] / С.Н. Стяжкина, В.А. Ситников, А.В. Леднева, М.Н. Климентов, А.А. Акимов // Пермский медицинский журнал. 2016. Т. 33, № 1. С. 66-70.
131. Прогностические критерии эндотоксикоза по энтеральной недостаточности [Текст] / А.П. Власов, В.А. Болотских, О.Ю. Рубцов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 3. – С. 45.
132. Прогностические факторы и патогенетическое лечение панкреатогенного эндотоксикоза [Текст] / М.Д. Дибиров, М.В. Костюченко, Ю.И. Рамазанова [и др.] // Инфекции в хирургии. – 2011. – № 2. – С. 32–37.

133. Профилактика и лечение ишемического эндотоксикоза при синдроме длительного сдавления [Текст] / А.С. Попов, В.Ю. Рыбников, Ш.А. Байрамов [и др.] // Военно–медицинский журнал. – 2017. – № 10. – С. 24–30.
134. Пути повышения возможностей естественных механизмов детоксикации при остром перитоните [Текст] / А.П. Власов, Т.В. Тарасова, И.Г. Козлов [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. – № 2(116). – С. 17–22.
135. Роль гипоксии и процессов перекисного окисления в патогенезе гипертонической болезни и воспалительных заболеваний пародонта [Текст] / И.А. Горбачева, Л.Ю. Орехова, Ю.А. Сычева [и др.] // Пародонтология. – 2010. – № 3(56). – С. 6–8.
136. Роль ендотоксемії та ендотоксिनowego імунітету в патології [Текст] / Д.К. Шмойлов, І.З. Карімов, А.І. Гордієнко [и др.] // Інфекційні хвороби. – 2011. – № 3. – С. 79–84.
137. Роль метаболической эндотоксемии в развитии сердечно-сосудистых и обменных заболеваний [Текст] / Д.А. Костина, Т.Г. Покровская, О.В. Мартынова [и др.] // Научный результат. – 2015. – № 3. – С. 164–171.
138. Роль оксида азота в процессах свободнорадикального окисления [Текст] / А.Г. Соловьева, В.Л. Кузнецова, С.П. Перетягин [и др.] // Вестник Российской военно–медицинской академии. – 2016. – № 1(53). – С. 228–233.
139. Роль органного липидного дистресс – синдрома в прогрессировании эндогенной интоксикации [Текст] / Т.И. Власова, А.П. Власов, В.А. Трофимов [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10–9. – С. 1699–1703.
140. Рябинин, И.А. Прогностический критерий в оценке течения послеоперационного периода [Текст] / И.А. Рябинин, И.М. Макашев, О.А. Харьков // Военно-медицинский журнал. – 1986. – № 1. – С. 52.

141. Садовникова, И.В. Клинические проявления эндогенной интоксикации и механизмы метаболической защиты организма при хронических гепатитах у детей [Текст] / И.В. Садовникова // Совр. технологии в медицине. – 2011. – № 3. – С. 168–170.
142. Синдром системной воспалительной реакции и риск развития полиорганной недостаточности у пациентов с острым некротическим панкреатитом [Текст] / Г.В. Родоман, Т.И. Шалаева, Д.В. Плоткин [и др.] // Вестник российского государственного медицинского университета. – 2012. – № 3. – С. 5–10.
143. Синдром эндогенной интоксикации в акушерстве часть 3. Современные принципы лечения синдрома эндогенной интоксикации (клиническая лекция)[Текст] / С.В. Чермных, Н.В. Гребельная, М.Г. Степанова [и др.] // Медико–социальные проблемы семьи. – 2018. – № 2. – С. 73–82.
144. Синдром эндогенной интоксикации и системной воспалительной реакции при желчном перитоните, осложненном абдоминальным сепсисом [Текст] / О.А. Терещенко, А.А. Боташев, Ю.В. Помещик, Э.А. Петросян, В.И. Сергиенко// Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2012. – Т. 5. – № 4. – С. 722-726.
145. Синдром энтеральной недостаточности у детей с перитонитом [Текст] / Б.Д. Азизов, Т.А. Абдуфатов, В.Г. Баиров [и др.] // Здоровоохранение Таджикистана. – 2013. – № 4(319). – С. 21–25.
146. Системная оценка эндогенной интоксикации при различных неотложных состояниях [Текст] / С.Б. Матвеев, Е.В. Клычникова, А.С. Богданова [и др.] // Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. – 2012. – № 4. – С. 17–21.
147. Системные маркеры тяжести острого панкреатита в асептическую фазу [Текст] / А.П. Власов, Т.И. Власова, Т.А. Муратова [и др.] // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2017. – № 1(41). – С. 5–17.

148. Ситдигов, И.И. Этиопатогенетические механизмы тромбогеморрагических расстройств при остром панкреатите и их коррекция [Текст] / И.И. Ситдигов, Аль-Кубайси Ш-А.С., А.В. Москалева // Материалы 80-го медицинского конгресса молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины». – Донецк, 2018. – С. 149–150.
149. Современные возможности санации брюшной полости при распространенном гнойном перитоните [Текст] / Д.В. Черданцев, О.В. Первова, В.Ю. Дятлов, В.А. Шапкина, А.А. Поздняков // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2013. № 10. С. 32–37.
150. Современные представления о роли цитокинов в патогенезе острого панкреатита [Текст] / И.П. Парфенов, В.А. Белоусов, А.Л. Ярош [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: медицина, фармация. – 2011. – № 16 (111). – С. 40–45.
151. Соколов, А.А. Острый эндотоксикоз [Текст] / А.А. Соколов, А.П. Костюченко, С.П. Казаков. – Санкт-Петербург, 2017. – 76 с.
152. Соломаха, А.А. Нейросетевые системы диагностики и прогнозирования осложнений у больных гнойно-деструктивными заболеваниями лёгких [Текст] / А.А. Соломаха // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2014. – Т. 13. – № 3. – С. 664–668.
153. Сорока, И.А. Иммунологическая реактивность и антиоксидантная защита в условиях экспериментального эндотоксикоза и его сорбционной коррекции [Текст] / И.А. Сорока // Медицина и образование в Сибири. – 2013. – № 2. – С. 36.
154. Состояние системы гемостаза при остром тяжелом перитоните на фоне терапии ремаксолом [Текст] / А.П. Власов, Ш.С. Аль-Кубайси, Т.И. Власова [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2019. – № 2. – С. 65–71.
155. Сравнительная оценка эффективности применения современных методов диагностики токсичных компонентов крови при эндотоксикозах [Текст] / М.Н. Туйчибоева, А.М. Мурадов, Т. Шукуров, [и др.] // Научно – практический журнал ТИППМК. – 2013. – № 3. – С. 68–79.

156. Сравнительная характеристика коэффициентов эндогенной интоксикации при тяжелом остром панкреатите [Текст] / С.Б. Матвеев, Е.В. Клычникова, А.В. Гришин [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. – № 5. – С. 5–7.
157. Стан ендогенної інтоксикації та динаміка змін клітинного складу лімфатичних вузлів при високій гострій кишковій непрохідності в експерименті [Текст] / В.І. Півторак, М.П. Булько, А.В. Вознюк [и др.] // Оригінальні дослідження. – 2010. – № 2. – С. 40–44.
158. Стец, В.В. Современные подходы к интенсивной терапии абдоминального сепсиса / В.В. Стец, Е.В. Крюков, А.Е. Шестопалов // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2017. – № 6 (23). – С. 106–115.
159. Суковатых, Б.С. Механизмы развития распространенного перитонита [Текст] / Б.С. Суковатых, Ю.Ю. Блинков, О.Г. Фролова // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2012. – № 2. – С. 469–477.
160. Танатогенетические аспекты морфологических нарушений внутренних органов при остром деструктивном панкреатите [Текст] / С.А. Алексеев, А.К. Усович, П.П. Кошевский [и др.] // Новости хирургии. – 2017. – № 3. – С. 250–256.
161. Тарасик, Л.В. Панкреатогенные кровотечения: современное состояние проблемы [Текст] / Л.В. Тарасик, Н.В. Завада, И.С. Якута // Экстренная медицина. – 2015. – № 3 (15). – С. 121–132.
162. Течение синдрома интоксикации у больных с острым панкреатитом на фоне энтеральной коррекции [Текст] / Х.Д. Таха, А.В. Федосеев, С.Ю. Муравьев [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2016. – № 2 (135). – С. 86–87.
163. Тотальный ортоградный сорбционный лаваж кишечника в комплексном лечении распространенного перитонита [Текст] / А.И. Шугаев, В.П. Земляной, А.Л. Луговой [и др.] // Вестник Северо–Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2013. – № 3. – С. 20–25.

164. Трегубова, Н.В. Роль перекисного окисления липидов при воспалении [Текст] / Н.В. Трегубова // Вестник Северо-Кавказского федерального университета. – 2013. – № 2 (35). – С. 101–105.
165. Туйчибоева, М.Н. Оценка современных методов лабораторных исследований токсичных компонентов крови в диагностике степени интоксикации больных эндотоксикозами [Текст] / М.Н. Туйчибоева // Научно – практический журнал ТИППМК. – 2011. – № 2. – С. 63–66.
166. Умеров, Э.Э. Изменение маркеров эндотоксикоза у больных с трофическими язвами и гнойно – некротическими ранами различного генеза на фоне местной терапии [Текст] / Э.Э. Умеров // Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник української медичної стоматологічної академії. – 2013. – № 4 (44). – С. 63–66.
167. Урсова, Н.И. Место энтеросорбентов в терапии синдрома эндогенной интоксикации [Текст] / Н.И. Урсова // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – № 6. – С. 26–31.
168. Устьянцева, И.М. Патогенетические факторы в развитии системного воспалительного ответа и синдрома полиорганной дисфункции при остром панкреатите [Текст] / И.М. Устьянцева, О.И. Хохлова // Политравма. – 2014. – № 1. – С. 61–65.
169. Фактор иммунологического контроля в тактике ведения пациентов с острой хирургической патологией [Текст] / А.В. Федосеев, Ф.Х. Абуварда, В.Н. Бударев [и др.] // Российский медико–биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2012. – № 2. – С. 202–207.
170. Факторы прогрессирования острого панкреатита [Текст] / А.П. Власов, В.А. Трофимов, Ш.С. Аль-Кубайси [и др.] // Современные проблем науки и образования. – 2018. – № 5. – С. 47.
171. Факторы прогрессирования эндогенной интоксикации при остром перитоните [Текст] / А.П. Власов, П.В. Зеленцов, Т.И. Власова [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 3–2. – С. 260–264.

172. Федоркив, М.Б. Проявления эндогенной интоксикации при остром панкреатит – ассоциированном легочном повреждении при коррекции цитофлавином в эксперименте [Текст] / М.Б. Федоркив, М.И. Яворский // Хирургия Восточная Европа. – 2013. – № 2 (06). – С. 62–67.
173. Фенотипический состав и функциональная активность моноцитов у больных острым панкреатитом [Текст] / А.А. Савченко, А.Г. Борисов, Д.Э. Здзитовецкий [и др.] // Медицинская иммунология. – 2017. – № 1. – С. 45–54.
174. Фомичёв, Е.В. Анализ этиологических факторов травматического остеомиелита нижней челюсти [Текст] / Е.В. Фомичев, М.В. Кирпичников, В.В. Подольский // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2010. – № 4. – С. 41–44.
175. Функционально – метаболическое состояние кишечника при остром панкреатите [Текст] / П.А. Власов, А.В. Суслов, С.А. Турыгина [и др.] // Наука и инновации в Республике Мордовия. – 2015. – С. 136–140.
176. Функциональное состояние печени при синдроме полиорганной недостаточности у больных острой тонкокишечной непроходимостью [Текст] / В.Е. Милюков, Е.Н. Долгов, Х.М. Муршудова [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2013. – № 2. – С. 264–270.
177. Функционально–системные реакции организма при эндотоксикозе и их коррекция / Н.Д. Бунятян, А.П. Власов, Э.И. Начкина [и др.] // Фармация. – 2011. – № 6. – С. 43–46.
178. Хабиров, Т. Ш. Уровень реактивного ответа нейтрофилов как показатель степени тяжести эндогенной интоксикации при абдоминальном сепсисе [Текст] / Т. Ш. Хабиров // Лабораторная диагностика. – 2012. – № 4. – С. 223–228.
179. Хабиров, Т. Ш. Уровень реактивного ответа нейтрофилов как показатель степени тяжести эндогенной интоксикации при абдоминальном сепсисе [Текст] / Т. Ш. Хабиров // Лаб. диагностика. – 2012. – № 4. – С. 223–228.

180. Халидов О.Х. Острое повреждение почек при тяжелом остром панкреатите (обзор литературы) [Текст] / О.Х. Халидов, Д.А. Гудков, В.С. Фомин // Хирургическая практика. – 2018. – № 1(33). – С. 57–64.
181. Характер изменений метаболического профиля плазмы и уровня АТФ лимфоцитов в периферической крови у жителей европейского севера России [Текст] / О.В. Зубаткина, И.С. Зубаткина, С.Н. Лейхтер [и др.] // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2014. – № 2. – С. 137–140.
182. Хирургический эндотоксикоз – концепция и принципы лечения [Текст] / Д.А. Демидов, С.И. Емельянов, Т.И. Демидова [и др.] // Вестник академии медико–технических наук. – 2010. – № 1. – С. 22–28.
183. Хирургический эндотоксикоз как проблема клинической гастроэнтерологии [Текст] / С.И. Емельянов, Б.С. Биркин, Д.А. Демидов [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – № 7. – С. 67–73.
184. Хорошилов, С.Е. Эфферентное лечение критических состояний [Текст] / С.Е. Хорошилов, А.В. Никулин // Общая реаниматология. – 2012. – № 4. – С. 30–41.
185. Хохлова, Н.И. Многофакторная клиничко–лабораторная оценка эндогенной интоксикации при хроническом гепатите В [Текст] / Н.И. Хохлова, Н.П. Толоконская, А.Б. Пупышев // Бюлл. сиб. медицины. – 2011. – № 3. – С. 139–144.
186. Чайковская, И. В. Синдром эндогенной интоксикации и его роль при патологических процессах [Текст] / И. В. Чайковская, Л. В. Яворская // Питання експериментальної та клінічної медицини. – 2012. – Випуск 16, том 1. – С. 144–151.
187. Чаленко, В.В. Эндогенная интоксикация в хирургии [Текст] / В.В. Чаленко, Ф.Х. Кутушев // Вестн. хирургии. – 1990. – № 4. – С. 3–8.

188. Чанчиев, З.М. Особенности течения острой печеночной недостаточности в неотложной абдоминальной хирургии [Текст] / З.М. Чанчиев // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6. – С. 155.
189. Чернядьев, С.А. Патогенетические аспекты развития пареза кишечника при перитоните [Текст] / С.А. Чернядьев, Э.И. Булаева, К.А. Кубасов // Проблемы стоматологии. – 2016. – № 4. – С. 84–89.
190. Что такое сепсис: 25-летний опыт развития концепции [Текст] / В.П. Сажин, А.Н. Карсанов, С.С. Маскин, О.В. Ремизов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2017. – № 1. – С. 82–87.
191. Шано, В.П. Синдром эндогенной интоксикации [Текст] / В.П. Шано, Е.А. Кучер // Интенсивная терапия. – 2011. – № 1. – С. 35–41.
192. Шаповалова, И.А. Клинико–биохимический синдром эндотоксикоза у больных с хроническим гепатитом, сочетанным с хроническим некалькулезным холециститом и ожирением, и его коррекция метаболитически активным препаратом гепадиф [Текст] / И.А. Шаповалова // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. – 2011. – № 1 (103). – С. 255–264.
193. Шевченко, С.С. Оценка уровня молекул средней и низкой массы и пептидов у детей раннего возраста при пневмонии и ОРВИ [Текст] / С.С. Шевченко, А.И. Грекова // Детские инфекции. – 2015. – № 1. – С. 9–12.
194. Шибитов, В.А. Энтеральный дистресс-синдром при острой кишечной непроходимости различного происхождения [Текст] / В.А. Шибитов // Автореф. дисс.... докт. мед. наук. – Пермь. – 2018. – 47 с.
195. Шмойлов, Д.К. Патогенетическая роль эндогенной интоксикации [Текст] / Д.К. Шмойлов, И.З. Каримов, Т.Н. Одинец // Лабораторная диагностика. – 2012. – № 2. – С. 65–69.
196. Элементы fast track интенсивной терапии при разлитом гнойном перитоните в хирургической практике [Текст] / В.Ю. Михайличенко, С.А. Самарин, Н.Э. Каракурсаков [и др.] // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2016. – Т. 1. – № 2. – С. 201–204.

197. Эндогенная интоксикация в патогенезе нефропатий [Текст] / Э.А. Юрьева, В.С. Сухоруков, Е.С. Воздвиженская [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. – № 3. – С. 22–25.
198. Эндогенная интоксикация в раннем послеоперационном периоде у больных сочетанной травмой живота с массивной кровопотерей [Текст] / С.Б. Матвеев, Н.В. Федорова, Е.В. Клычникова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – № 6. – С. 27–29.
199. Эндогенная интоксикация при распространенном перитоните и их взаимосвязь [Текст] / А. Аллниази, Х.Д. Таха, С.Ю. Муравьев [и др.] // Московский хирургический журнал. – 2015. – № 1(41). – С. 41–43.
200. Энтеральная недостаточность у детей с хирургической патологией брюшной полости [Текст] / Х. Ибодов, В.Р. Убайдуллоев, Т.Ш. Икромов [и др.] // Экопрофилактика, оздоровительные и спортивно–тренировочные технологии. – 2015. – С. 40–44.
201. Энтеральный дистресс-синдром в хирургии: понятие, патогенез, диагностика [Текст] / А.П. Власов, В.А. Трофимов, Т.И. Григорьева [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2016. – № 11. – С. 48–53.
202. Энтеральный дистресс-синдром и его коррекция у больных с механической кишечной непроходимостью [Текст] / А.К. Амаханов, А.В. Федосеев, С.Ю. Муравьев, В.Н. Бударев // Актуальные вопросы современной медицины: взгляд молодого специалиста. Материалы II Всероссийской научной конференции студентов и молодых специалистов. ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. 2016. – С. 247–248.
203. Энтеро- и гепатопротекторный эффект антиоксидантов при хирургическом эндотоксикозе [Текст] / Т.И. Власова, А.П. Власов, С.К. Гашимов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 2. – С. 330.
204. Энтеропротекторная терапия в купировании хирургического эндотоксикоза [Текст] / А.П. Власов, В.А. Шибитов, П.А. Власов [и др.] // Медицинский вестник Юга России. – 2015. – № 3. – С. 37–42.

205. Энтеросорбционная и экстракорпоральная коррекция гомеостатических нарушений в лечении острой абдоминальной хирургической патологии, осложненной эндотоксикозом [Текст] / М.Д. Дибиров, М.В. Костюченко, В.М. Елинсон [и др.] // *Фундаментальные исследования*. – 2012. – № 1. – С. 39–42.
206. Энтеросорбция и энтеросорбенты в лечении хирургического эндотоксикоза [Текст] / Т.И. Демидова, С.И. Емельянов, Д.А. Демидов, [и др.] // *Вестник академии медико–технических наук*. – 2010. – № 1. – С. 29–35.
207. Юлиш, Е.И. Метод энтеросорбции в лечении синдрома интоксикации [Текст] / Е.И. Юлиш, Б.И. Кривущев // *Здоровье ребенка*. – 2011. – № 4(31). – С. 76–81.
208. Юрьева, Э. А. Маркеры эндогенной интоксикации у детей с заболеваниями желудочно–кишечного тракта [Текст] / Э. А. Юрьева, З. М. Омарова, И. М. Османов // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2013. – № 1. – С. 50–56.
209. Ямышева, А.В. Метаболические нарушения при псориатическом артрите [Текст] / А.В. Ямышева // *Сибирский медицинский журнал*. – 2009. – № 2. – С. 25–28.
210. Ярема, И.В. Применение полигаммового лазерного излучения в комплексном лечении хирургического эндотоксикоза [Текст] / И.В. Ярема, Г.С. Сорокин, В.И. Ярема // *Хирург*. – 2015. – № 1. – С. 4–13.
211. Acute liver failure. Diagnosis and therapy [Text] / K.L. Streetz, F. Tacke, A. Koch [et al.] / *Med. Klin. Intensivmed Notfmed*. – 2013. – № 108 (8). – P. 639–645.
212. Aggarwal, A. Fluid resuscitation in acute pancreatitis [Text] [Text] / A. Aggarwal, M. Manrai, R. Kochhar [Text] / [Text] / *World J. Gastroenterol*. – 2014. – № 20(48). – P. 18092–18103.
213. Alterations of platelet function and coagulation parameters during acute pancreatitis [Text] / E. Akbal, A. Erdem, B. Demirci [et al.] // *Blood Coagul Fibrinolysis*. – 2013. – № 24(3). – P. 243–246.

214. Amalgamation of systemic inflammatory response syndrome score with C-reactive protein level in evaluating acute pancreatitis severity in children [Text] / W. Zheng, L. Zhang, G. Long [et al.] // *Scand J Gastroenterol.* – 2018. – № 53(6). – P. 755–759.
215. Association of Systemic Inflammatory and Anti-inflammatory Responses with Adverse Outcomes in Acute Pancreatitis: Preliminary Results of an Ongoing Study [Text] / D. Sharma, A. Jakkampudi, R. Reddy [et al.] // *Dig Dis Sci.* – 2017. – № 62 (12). – P. 3468–3478.
216. Balk, R.A. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS): where did it come from and is it still relevant today? [Text] / R.A. Balk // *Virulence.* – 2014. – № 5(1). – P. 20–26.
217. Blachov, N.Y. Optimization of treatment of acute pancreatitis in elderly and senile [Text] / N.Y. Blachov // *Adv. Gerontol.* – 2016. – № 29(3). – P. 502–506.
218. Boesjes, M. Metabolic effects of bile acids in the gut in health and disease [Text] / M. Boesjes, G. Brufau // *Curr. Med. Chem.* – 2014. – № 21(24). – P. 2822–2829.
219. Bone, R.S. Sepsis, sepsis syndrome and the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) [Text] / R.S. Bone // *JAMA.* – 1995. – № 2 (273). – P. 155–156.
220. Calycosin alleviates cerulean-induced acute pancreatitis by inhibiting the inflammatory response and oxidative stress via the p38 MAPK and NF- κ B signal pathways in mice [Text] / R. Ma, F. Yuan, S. Wang [et al.] // *Biomed. Pharmacother.* – 2018. – № 105. – P. 599–605.
221. Chang, Y.C. Is necrostomy obsolete for infected necrotizing pancreatitis is a paradigm shift needed [Text] / Y.C. Chang // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – № 20 (45). – P. 25–34.
222. Chronic liver diseases and the potential use of S-adenosyl-L-methionine as a hepatoprotector [Text] / S.I. Mora, J. Garcia-Roman, I. Gomez-Nanez [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol Hepatol.* – 2018. – № 30 (8). – P. 893–900.

223. Chronic pancreatitis and systemic inflammatory response syndrome prevent impact of chemotherapy with gemcitabine in a genetically engineered mouse model of pancreatic cancer [Text] / R.F. Knoop, S. Moritz, J. Waldmann [et al.] // *Neoplasia*. – 2014. – № 16 (6). – P. 463–470.
224. Cordeiro, R.M. Reactive oxygen species at phospholipid bilayers: distribution, mobility and permeation [Text] / R.M. Cordeiro // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2014. – № 1838. – P. 438–444.
225. de-Madaria, E. Fluid therapy in acute pancreatitis – aggressive or adequate? Time for reappraisal [Text] / E. de-Madaria, P.K. Garg // *Pancreatology*. – 2014. – № 14(6). – P. 433–435.
226. de-Madaria, E. Latest advances in acute pancreatitis [Text] / E. de-Madaria // *Gastroenterol. Hepatol.* – 2015.
227. Dose-dependent mortality and organ injury in a cecal slurry peritonitis model [Text] / M.J. Lee, K. Kim, Y.H. Jo [et al.] // *J. Surg. Res.* – 2016. – Dec. – Vol. 206 (2). – P. 427–434.
228. Effect of parenteral infusion of fish oil-based lipid emulsion on systemic inflammatory cytokines and lung eicosanoid levels in experimental acute pancreatitis [Text] / P. Garla, R. Garib, R. Torrinhas [et al.] // *Clin. Nutr.* – 2017. – № 36 (1). – P. 302–308.
229. Effects of low-level laser therapy on ROS homeostasis and expression of IGF-1 and TGF- β 1 in skeletal muscle during the repair process [Text] / L. Luo, Z. Sun, L. Zhang [et al.] // *Lasers Med. Sci.* – 2013. – № 28 (3). – P. 725–734.
230. Emile, S.H. Predictive Factors for Intestinal Transmural Necrosis in Patients with Acute Mesenteric Ischemia [Text] / S.H. Emile // *World J. Surg.* – 2018. – Aug. – Vol. 42(8). – P. 2364–2372.
231. Fong, ZV. Minimally Invasive Debrideent for Infrected Pancreatic Necrosis [Text] / ZV. Fong, PJ. Fagenholz // *J. Gastrointest. Surg.* – 2018. – № 10. – P. 18–25.
232. Forsmark, C.E. Acute pancreatitis [Text] / C.E. Forsmark, SS. Vege, C.M. Wilcox // *N. Engl. J. Med.* – 2016. – № 375 (20). – P. 1972–1981.

233. Fujimoto, K. Early induction of moderate hypothermia suppresses systemic inflammatory cytokines and intracellular adhesion molecule-1 in rats with caerulein-induced pancreatitis and endotoxemia [Text] / K. Fujimoto // *Pancreas*. – 2011. – № 37 (2). – P. 176–181.
234. Gebicki, J.M. Oxidative stress, free radicals and protein peroxides [Text] / J.M. Gebicki // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2016. – № 595. – P. 33–39.
235. Hemoadsorption in a Case of Severe Septic Shock and Necrotizing Fasciitis Caused by Nontraumatic Renal Rupture due to Pyelonephritis with Obstructive Uropathy [Text] / L. Kousoulas, U. Wittel, S. Fichtner-Feigl [et al.] // *Case Rep Crit Care*. – 2018. – Apr 29. – Vol. 2018.
236. Holzerova, E. Mitochondria: Much ado about nothing? How dangerous is reactive oxygen species production? [Text] / E. Holzerova, H. Prokisch // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2015. – № 63. – P. 16–20.
237. Human leukocyte antigen-DR expression on peripheral monocytes may be an early marker for secondary infection in severe acute pancreatitis [Text] / Z.Q. Lin, J. Guo, Q. Xia [et al.] // *Hepatogastroenterology*. – 2013. – № 60 (128). – P. 1896–1902.
238. Iakovlieva, I.I. Mechanisms of actoprotective action of succinic acid's derivatives [Text] / I.I. Iakovlieva // *Lik. Sprava*. – 2013. – № 3. – P. 78–85.
239. Inflammatory response and extracorporeal circulation [Text] / F. Kraft, C. Schmidt, H. Van Aken [et al.] // *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* – 2015. – № 29 (2). – P. 113–123.
240. Jin, Z. Early Enteral Nutrition Prevent Acute Pancreatitis From Deteriorating in Obese Patients [Text] / Z. Jin, Z. Wang., J. Wang // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2018. – № 10. – P. 11–17.
241. Johnstone, C. Pathophysiology and nursing management of acute pancreatitis [Text] / C. Johnstone // *Nurs Stand*. – 2018. – № 10. – P. 18–20.
242. Kambhampati, S. Pharmacologic therapy for acute pancreatitis [Text] / S. Kambhampati, W. Park, A. Habtezion // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – № 20 (45). – P. 16868–16880.

243. Kliuiko, D.A. Comparative experimental study of antioxidant efficiency in treatment of acute pancreatitis [Text] / D.A. Kliuiko, V.E. Korik, S.A. Zhidkov // *Eksp. Klin. Farmakol.* – 2011. – № 74(9). – P. 11–15.
244. Kopec A.K. Coagulation in liver toxicity and disease: role of hepatocyte tissue factor [Text] / A.K. Kopec, J.P. Luyendyk // *Thromb. Res.* – 2014. – № 133. – P. 57–59.
245. Kumar, A. Can the time course of systemic inflammatory response syndrome score predict future organ failure in acute pancreatitis [Text] / A. Kumar, S.T. Chari, S.S. Vege // *Pancreas.* – 2014. – № 43 (7). – P. 1101–1105.
246. Linton, K.J. Lipid flopping in the liver [Text] / K.J. Linton // *Biochem. Soc. Trans.* – 2015. – № 43 (5). – P. 1003–1010.
247. Lipinski, M. Immature granulocytes predict severe acute pancreatitis independently of systemic inflammatory response syndrome [Text] / M. Lipinski, G. Rydzewska // *Prz. Gastroenterol.* – 2017. – № 12 (2). – P. 140–144.
248. Lisman, T. Pathogenesis, prevention, and management of bleeding and thrombosis in patients with liver diseases [Text] / T. Lisman, R.J. Porte // *Res. Pract. Thromb. Haemost.* – 2017. – № 1 (2). – P. 150–161.
249. Lopez Martin, A. Oxidative stress and acute pancreatitis [Text] / A. Lopez Martin, A. Carrillo Alcaraz [et al.] // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* – 2011. – № 103 (11). – P. 559–562.
250. Low-level laser therapy (808 nm) contributes to muscle regeneration and prevents fibrosis in rat tibialis anterior muscle after cryolesion [Text] / L. Assis, A.L. Moretti, T.B. Abrahão [et al.] // *Lasers Med. Sci.* – 2013. – № 28(3). – P. 947–955.
251. Macrophage migration inhibitory factor antagonist (S,R)3-(4-hydroxyphenyl)-4,5-dihydro-5-isoxazole acetic acid methyl ester attenuates inflammation and lung injury in rats with acute pancreatitis in pregnancy [Text] / Y. Zhou, L. Zhao, F. Mei [et al.] // *Mol Med Rep.* – 2018. – № 17(5). – P. 6576 – 6584.
252. Mason, R.P. Imaging free radicals in organelles, cells, tissue, and in vivo with immuno-spin trapping [Text] / R.P. Mason // *Redox. Biol.* – 2016. – № 8. – P. 422–429.

253. Mast cells and inflammation [Text] / C.T. Theoharides, K.D. Alysandratos, A. Angelidou [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2012. – № 1822. – P. 21–33.
254. Mast cells are required in the proliferation and remodeling phases of micro-deformational wound therapy [Text] / G.J. Younan, Y.I. Heit, P. Dastouri [et al.] / *Plast. reconstr. surg.* – 2011. – № 6 (128). – P. 649–658.
255. MicroRNAs as key mediators of hepatic detoxification [Text] / Y. Chen, J. Xiao, X. Zhang [et al.] // *Toxicology.* – 2016. – № 368–369. – P. 80–90.
256. Mitochondrial DNA damage via augmented oxidative stress regulates endoplasmic reticulum stress and autophagy: crosstalk, links and signaling [Text] / L.V. Yuzefovych, S.P. LeDoux, G.L. Wilson [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – № 8 (12). – P. 833–849.
257. Oxidative stress, cardiolipin and mitochondrial dysfunction in nonalcoholic fatty liver disease [Text] / G. Paradies, V. Paradies, F.M. Ruggiero [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – № 20 (39). – P. 14205–14218.
258. Pena, D. Multiorgan Failure and Refractory Lactic Acidosis due to *Pasteurella multocida* Septicemia in a Patient with No Animal Exposure [Text] / D. Pena, Y. Santana, J. Perez Lara // *Case Rep Infect Dis.* – 2018. – Mar 22. – Vol. 2018. – P. 257–263.
259. Persistent Systemic Inflammatory Response Syndrome predicts the need for tertiary care in Acute Pancreatitis [Text] / B.J. John, S. Sambandam, P. Garg [et al.] / [Text] / *Acta Gastroenterol Belg.* – 2017. – № 80(3). – P. 377–380.
260. PGC-1 α expression is increased in leukocytes in experimental acute pancreatitis [Text] / F. Llimona, T.M. de Lima, A. Moretti [et al.] // *Inflammation.* – 2014. – № 37(4). – P. 1231–1239.
261. Phospholipases A-II (PLA2-II) induces acute pancreatitis through activation of the transcription factor NF- κ B [Text] / M.S. Zhang, K.J. Zhang, J. Zhang [et al.] / *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2014. – № 18 (8). – P. 1163–1169.
262. Pouvreau, S. Genetically encoded reactive oxygen species (ROS) and redox indicators [Text] / S. Pouvreau // *Biotechnol. J.* – 2014. – № 9 (2). – P. 282–293.

263. Prognostication of acute–pancreatitis–associated pulmonary injury based on determination of cytokines levels [Text] / M.B. Fedorkiv, I.M. Hudz, I.M. Shevchuk [et al.] // *Klin. Khir.* – 2013. – № 7. – P. 28–30.

264. Rebai, L. Necrotizing fasciitis of chest and right abdominal wall caused by acute perforated appendicitis: Case report [Text] / L. Rebai, A. Daghmouri, I. Bous-saidi // *Int. J. Surg. Case. Rep.* – 2018. – Vol. 53. – P. 32–34.

265. Regulation of coagulation factors during liver regeneration in mice: mechanism of factor VIII elevation in plasma [Text] / K. Tatsumi [et al.] // *Thromb. Res.* – 2011. – № 128 (1). – P. 54–61.

266. Reynolds, C. Quality Improvement in Gastroenterology: A Sistematic Review of Practical Interventions for Clinicians [Text] / C. Reynolds, E. Esrailian, D. Hommes // *Dig Dis Sci.* – 2018. – № 10. – P. 82–85.

267. Risk factors for prognosis of neonatal necrotizing enterocolitis: an analysis of 82 cases [Text] / L. Yu, B. Sun, P. Miao [et al.] // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* – 2013. – Dec. – Vol. 15 (12). – P. 1082–1085.

268. Rolfe, H.M. A review of nicotinamide: treatment of skin diseases and potential side effects [Text] / H.M. Rolfe // *J. Cosmet. Dermatol.* – 2014. – № 13 (4). – P. 324–328.

269. Staphylococcus aureus colonization and risk of surgical site infection in children undergoing clean elective surgery: A cohort study [Text] / S. Esposito, L. Ter-ranova, F. Macchini [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2018. – № 97(27). – P. 1097.

270. Surgical site infection prevention: time to move beyond the surgical care improvement program [Text] / M.T. Hawn, C.C. Vick, J. Richman [et al.] // *Ann. Surg.* – 2011. – № 254(3). – P. 494–501.

271. The effect of intestinal permeability and endotoxemia on the prognosis of acute pancreatitis [Text] / Y. Koh [et al.] // *Gut. Liver.* – 2012. – № 6 (4). – P. 505–511.

272. The role of Card9 overexpression in peripheral blood mononuclear cells from patients with aseptic acute pancreatitis [Text] / Z.W. Yang, C. Weng, J. Wang [et al.] // *J. Cell Mol. Med.* – 2016. – № 20 (3). – P. 441–449.

273. The Role of Macrophages in Acute and Chronic Wound Healing and Interventions to Promote Pro-wound Healing Phenotypes[Text] / P. Krzyszczyk, R. Schloss, A. Palmer, F. Berthiaume[Text] / [Text] / Front Physiol. – 2018. – № 9. – P. 419.

274. The usefulness of the Mannheim Peritonitis Index score in assessing the condition of patients treated for peritonitis [Text] / P. Budzyński, J. Dworak, M. Natkaniec [et al.] // Pol. Przegl. Chir. – 2015. – Jun. – Vol. 87 (6). – P. 301–306.

275. The Utility of the Systemic Inflammatory Response Syndrome Score on Admission in Children With Acute Pancreatitis [Text] / A.S. Grover, V. Kadiyala, P. Banks [et al.] // Pancreas. – 2017. – № 46 (1). – P. 106–109.

276. Torres, I.M. Acidosis exacerbates in vivo IL-1-dependent inflammatory responses and neutrophil recruitment during pulmonary *Pseudomonas aeruginosa* infection [Text] / I.M. Torres, Y.R. Patankar, B. Berwin // Am. J. Physiol. Lung. Cell Mol. Physiol. – 2018. – Feb 1. – Vol. 314 (2). – P. 225–235.

277. Towards biomimics of cell membranes: Structural effect of phosphatidylinositol triphosphate (PIP3) on a lipid bilayer [Text] / A. Luchini, A.N.O. Nzulumike, T.K. Lind [et al.] // Colloids Surf B Biointerfaces. – 2018. – № 173. – P. 202–209.

278. Vascular regeneration effect of adipose-derived stem cells with light-emitting diode phototherapy in ischemic tissue [Text] / I.S. Park, A. Mondai, P.S. Chung [et al.] // Lasers Med. Sci. – 2015. – № 30 (2). – P. 533–541.

279. Wlodzimirow, K.A. Acute liver failure: what is it? [Text] / K.A. Wlodzimirow // Hepatology. – 2012. – № 55 (4). – P. 1306–1307.