

**Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования Первый Московский государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения
Российской Федерации (Сеченовский Университет)**

На правах рукописи

**ШАРИФОВА
ХЕЯЛЯ МУРШУД КЫЗЫ**

**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ОСТРОЙ
ТОНКОКИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ**

(экспериментальное исследование)

14.03.01. - анатомия человека

ДИССЕРТАЦИЯ

**на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
МИЛЮКОВ Владимир Ефимович**

Москва – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1. Проблемы лечения больных острой тонкокишечной непроходимостью.....	14
1.2. Синдром полиорганной недостаточности при острой тонкокишечной непроходимости	21
1.3.Морфофункциональные изменения печени при острой тонкокишечной непроходимости, осложненной перитонитом.....	26
1.4. Современные представления о морфофункциональной организации гемоциркуляторного русла печени	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	44
2.1. Объект исследования.....	44
2.2. Методы исследования.....	48
2.2.1. Методика постановки экспериментов. Моделирование разных видов кишечной непроходимости.....	48
2.2.2. Методы исследования печени.....	52
2.2.2.1. Гистологические методики исследования	52
2.2.2.2. Морфометрия.....	52
2.2.2.3. Гистохимические методики исследования.....	56
2.2.2.4. Количественная оценка результатов цитохимических реакций.....	58
2.3. Статистическая обработка и корреляционный анализ полученных результатов.....	59
ГЛАВА 3. ОРГАНИЗАЦИЯ ГЕМОЦИРКУЛЯЦИИ В ПЕЧЕНИ И УРОВЕНЬ ОБМЕННЫХ ПРОЦЕССОВ В НОРМЕ.....	63
ГЛАВА 4. МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПЕЧЕНИ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ОСТРОЙ СТРАНГУЛЯЦИОННОЙ ТОНКОКИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ.....	68
4.1.Макроскопические изменения печени при моделировании острой странгуляционной тонкокишечной непроходимости.....	68
4.2.Морфофункциональное состояние кровеносного сосудистого русла печени при моделировании острой странгуляционной тонкокишечной непроходимости.....	69
4.3. Изменения уровня энергетического обмена печени при моделировании острой странгуляционной тонкокишечной непроходимости.....	75
4.4. Изменения уровня пластических процессов в печени при моделировании острой странгуляционной тонкокишечной непроходимости.....	78
4.5. Корреляционная связь морфофункциональных изменений сосудистого русла печени (междольковых вен, междольковых артерий, центральных вен долек) с	

изменениями уровня энергетического обмена и изменениями уровня пластических процессов на разных сроках развития острой странгуляционной тонкокишечной непроходимости.....	84
РЕЗЮМЕ.....	90
ГЛАВА 5. МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ОСТРОЙ ОБТУРАЦИОННОЙ ТОНКОКИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ.....	92
5.1.Макроскопические изменения печени при моделировании острой обтурационной тонкокишечной непроходимости.....	92
5.2.Морфофункциональное состояние кровеносного сосудистого русла печени при моделировании острой обтурационной тонкокишечной непроходимости.....	93
5.3. Изменения уровня энергетического обмена печени при моделировании острой обтурационной тонкокишечной непроходимости.....	99
5.4. Изменения уровня пластических процессов в печени при моделировании острой обтурационной тонкокишечной непроходимости.....	102
5.5.Корреляционная связь морфофункциональных изменений сосудистого русла печени (междольковых вен, междольковых артерий, центральных вен долек) с изменениями уровня энергетического обмена и изменениями уровня пластических процессов на разных сроках развития острой обтурационной тонкокишечной непроходимости.....	108
РЕЗЮМЕ.....	111
ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	114
ВЫВОДЫ.....	122
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	127
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	128
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	129

ВВЕДЕНИЕ

На современном этапе развития медицины актуальными являются вопросы лечения больных с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости, в том числе и острой тонкокишечной непроходимости (ОТКН), осложнившейся перитонитом и острой печеночной недостаточностью. По данным современной литературы, ОТКН составляет 1,2-14,2% всех неотложных заболеваний органов брюшной полости [9,11,34,33,35,36,55,57,78], а летальный исход наблюдается у 10,7 - 64,7% больных и не имеет тенденции к снижению за последние годы [34,35,36,43,44,48,57,145]. При осложнении ОТКН перитонитом летальность составляет 25-70%, но в терминальной стадии, при развитии токсико-септического шока (ТСШ) и синдрома полиорганной недостаточности (СПОН), летальность достигает 85-100% [7,32,34,35,36,55,57,102,180,181,182].

Печень - один из наиболее значимых органов регуляции жизненно важных процессов, она является «химической лабораторией», в которой регулируются практически все виды обмена веществ в организме человека [25,38,131,132,133,134]. Она играет центральную роль в многочисленных реакциях обмена углеводов, является органом, в котором осуществляются основные катаболические и анаболические процессы [25,38]. Признано, что ведущая роль в обмене липидов также принадлежит печени [25]. Важнейшей функцией печени является детоксицирующая функция, которую некоторые авторы также называют барьерной, а нарушение детоксицирующей функции печени при ОТКН сопровождается прорывом инфекционных и токсических агентов в общий кровоток и с усугублением синдрома полиорганной недостаточности [180,181,182,242,255]. Таким образом, при стойком снижении или полном выпадении одной, нескольких или всех функций печени,

развивается печеночная недостаточность, которая приводит к нарушению жизнедеятельности всего организма.

При ОТКН именно печень оказывается первым органом-мишенью, на который приходится основной удар токсинемии в виде массивного попадания в притекающую по воротной вене кровь биологически активных веществ и токсических продуктов, образующихся в результате изменения и/или распада тканей патологически измененного участка тонкой кишки[38,55,118,180]. Итогом этого является развитие печеночной недостаточности разной степени выраженности[130,131,132,133,142]. Проявления острой печеночной недостаточности при ОТКН клинически отмечаются, по данным литературы, только на поздних стадиях развития этого осложнения, когда изменения становятся необратимыми, а лечебные мероприятия запоздалыми[130,131,132,133,142,257].

Возникновение и развитие острой печеночной недостаточности(ОПечН) является причиной гибели 43-71% больных с распространенным гнойным перитонитом[12,53,37,50,119,130,133,170,179]. При перитоните и СПОН, вызванном ОТКН, изменяется проницаемость стенок сосудов, вследствие чего в общий кровоток проникают микробы и токсины, вызывая эндотоксинемию [6,20,21,27,29,71,163,179].

Острая печеночная недостаточность (ОПечН)-это жизнеугрожающее состояние, причиной которого является, в основном, массивный гепатоцеллюлярный некроз при отсутствии предшествующего заболевания печени [38,50,100,119,142,207, 210,219,256,259,257]. В основе патогенеза ОПечН лежат процессы некроза, апоптоза и некроапоптоза гепатоцитов[19,40,200,245].

При печеночной недостаточности нарушение белковосинтетической, детоксицирующей и других функций печени приводит к развитию таких осложнений как: желтуха, печеночная энцефалопатия, отек головного мозга,

коагулопатия, инфекционные осложнения, нарушение функции почек, системная артериальная гипотензия, легочные осложнения (респираторный дистресс-синдром, отек легких), острый геморрагический панкреатит и панкреонекроз [38,50,132,197,199,200,207,213,251]. Несмотря на использование современных методов лечения, летальность при ОПечН достигает 80%[12,53,37,50,130,133,179,259]. ОПечН, может приводить к склеротическим и цирротическим процессам в органе, которые, в свою очередь, ведут к прогрессирующему нарушению функций печени. Это приводит к ухудшению качества жизни больных и их ивалидации даже после успешного излечения основного заболевания[50,152].

В норме морфофункциональная организация печени изучена на достаточно хорошем уровне, имеется довольно большой список литературы, который освещает этот вопрос.

Однако, динамика морфофункциональных преобразований печени в пределах нормы и границы перехода в патологию при развитии острой тонкокишечной непроходимости, осложненной перитонитом, и СПОН исследованы недостаточно, что создает проблемы в обосновании патогенетического подхода к профилактике печеночных осложнений и лечению пациентов данной категории.

Изучение морфофункциональных изменений печени при острой тонкокишечной непроходимости на клиническом материале, выполняя ее биопсию в динамике развития заболевания, не представляется возможным.

Следовательно, необходимость экспериментального анатомо-морфометрического анализа характера и масштаба изменений печени, определения границ морфофункциональных реакций органа в пределах нормы и перехода в патологию вытекает из запросов клиники. Эти исследования необходимы для раскрытия наиболее выраженных факторов в развитии острой

печеночной недостаточности и жизнеугрожающих осложнений при одном из тяжелейших хирургических заболеваний органов брюшной полости - острой тонкокишечной непроходимости.

Цель исследования

Цель работы: выявить закономерности изменений морфофункциональной организации сосудистого русла и связь этих изменений с уровнем энергетического обмена и пластических процессов в печени в динамике развития разных видов острой тонкокишечной непроходимости.

Задачи исследования:

- Определить закономерности организации гемососудистого русла, уровня энергетического обмена и пластических процессов в печени в норме.
- Установить закономерности изменений морфофункциональной организации гемососудистого русла в печени и связь этих изменений с уровнем энергетического обмена и пластических процессов в печени в динамике развития острой странгуляционной тонкокишечной непроходимости.
- Установить закономерности изменений морфофункциональной организации гемососудистого русла в печени и связь этих изменений с уровнем энергетического обмена и пластических процессов в печени в динамике развития острой обтурационной тонкокишечной непроходимости.
- Определить различия морфофункциональных изменений в печени при разных видах острой тонкокишечной непроходимости.

Научная новизна

В результате проведенного экспериментального анатомо-морфометрического исследования впервые с на достаточно большом материале в эксперименте на животных исследованы морфофункциональные изменения печени в динамике развития заболевания при острой странгуляционной тонкокишечной и острой низкой обтурационной тонкокишечной непроходимости.

Результатом данного исследования является определение динамики и связь изменений гемоциркуляторного русла с изменениями энергетического обмена и пластических процессов в печени при острой странгуляционной и обтурационной тонкокишечной непроходимости.

Показано, что в норме площадь междольковых вен больше площади междольковых артерий в 33,6 раза, площадь центральных вен (система нижней поллой вены) больше площади междольковых артерий в 37,2 раза. Это соответствует соотношению показателя расчётного сосудистого компонента системы воротной вены и системы печеночной артерии 5,8:1, системы нижней поллой вены и системы печеночной артерии 6:1. Следовательно, основная роль в обеспечении кровоснабжения печени принадлежит сосудам портальной системы, а объем центральных вен долики - сосудов бассейна нижней поллой вены является суммарным объемом поступления крови как по портальному, так и по артериальному руслу, что подтверждает литературные данные о организации гемодинамики печени.

Выявленные нами изменения гемоциркуляторного русла в печени при моделировании странгуляционной ОТКН характеризуются развитием вазодилатации артериального и веноулярного звена гемоциркуляторного русла (ГЦР) и уменьшением уровня гликогена на начальных сроках (через 3 часа) и в конце эксперимента (через 24 часа). Это обусловлено, по нашему мнению,

стрессорным воздействием на брыжейку тонкой кишки на начальных сроках развития заболевания и увеличением поступления по воротной вене венозной крови, насыщенной токсическими продуктами на поздних сроках эксперимента при развитии некроза ущемленной петли и перитонита, что требует повышения энергетических затрат в гепатоцитах для выполнения детоксицирующей функции. Также на этих же сроках наблюдалось уменьшение уровня содержания нуклеопротеидов в гепатоцитах, характеризующее угнетение репаративных процессов в печени. Нами установлена сильная корреляционная связь между изменением площади сосудистого русла и уровнем энергетического обмена и нуклеопротеидного обмена.

При обтурационной ОТКН на 3 сутки площадь центральных вен резко уменьшалась в 3,15 раз по сравнению с нормой. На этом же сроке эксперимента наблюдалось увеличение площади междольковых вен в 1,49 раз по сравнению с нормой. По нашему мнению, это может свидетельствовать о раскрытии не функционирующих в норме порто-кавальных анастомозов, изменению направленности оттока крови из системы воротной вены, минуя внутриорганный печеночный кровоток.

В связи с тем, что данный механизм перераспределения кровотока обеспечивает генерализацию поступления токсических веществ также и к другим органам и системам, создаются условия для развития СПОН.

Уровень гликогена и нуклеопротеидов при формировании обтурационной ОТКН на всех сроках эксперимента оставался значительно сниженным, что свидетельствует о выраженном нарушении энергетического обмена и пластических процессов в печени.

Теоретическое и практическое значение

Исследования, проведенные нами, выявили динамику морфофункциональных преобразований в печени при развитии острой странгуляционной и обтурационной тонкокишечной непроходимости. Выявлена закономерность и последовательность изменений гемоциркуляторного русла, энергетического обмена и пластических процессов в печени при странгуляционной и обтурационной тонкокишечной непроходимости во временном аспекте, а также их различия в зависимости от вида ОТКН.

Установлена корреляционная связь между стадиями морфофункциональных изменений ГЦР печени и изменениями уровня обменных процессов.

Наши исследования имеют теоретическое и практическое значение для неотложной хирургии, анестезиологии и реаниматологии, поскольку установление закономерностей динамики морфофункциональных изменений в печени и корреляционных связей этих изменений, позволяют обосновать патогенетический подход к профилактике печеночных осложнений и СПОН при ОТКН, лечению пациентов данной категории.

Проведенные исследования, позволяют повысить точность и информативность раннего послеоперационного выявления печеночных осложнений острой тонкокишечной непроходимости, установить возможность обратимости морфофункциональных изменений печени и восстановления функций печени для прогноза вероятности развития печеночных осложнений в течении раннего и позднего послеоперационного периода после устранения острой тонкокишечной непроходимости, помогают в сокращении времени и материальных затрат на этапе диагностики полиорганной недостаточности и выбора рациональной лечебной тактики. Результаты нашего исследования могут быть использованы в практическом здравоохранении, в клинической и

лабораторной диагностике печеночной недостаточности в качестве самостоятельного метода после устранения острой тонкокишечной непроходимости для оптимизации проводимого лечения и прогнозирования развития послеоперационных осложнений в раннем и позднем послеоперационном периоде.

Полученные нами данные являются теоретическим фундаментом для изучения патологических процессов в печени при острых хирургических заболеваниях, могут быть включены в курс лекций по анатомии и хирургии для студентов медицинских ВУЗов, для врачей на курсах усовершенствования на факультетах постдипломного обучения, а также могут быть использованы в учебниках по анатомии и хирургии.

Реализация результатов исследования

Основные положения работы используются в учебном процессе на кафедре анатомии человека ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, а также в лекционных материалах на кафедре неотложных состояний и онкологии ВМедА им.С.М.Кирова (филиал), кафедре общей хирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедре факультетской хирургии №1 ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова».

Положения, выносимые на защиту

1. Основой печеночных осложнений при острой тонкокишечной непроходимости являются нарушения гемоциркуляции в печени.
2. Морфофункциональные изменения гемоциркуляторного русла печени влекут за собой и коррелируют с изменениями энергетического обмена и пластических процессов при острой тонкокишечной непроходимости.

3. Направленность и степень выраженности изменений морфофункциональной организации гемососудистого русла, уровня энергетического обмена и пластических процессов в печени, являющихся основой развития печеночной недостаточности, зависит от вида острой тонкокишечной непроходимости и длительности развития заболевания.

Апробация диссертации:

Основные положения диссертации доложены на: VI Всероссийской научно- практической конференции «Успенские чтения» по вопросам истории и современного состояния хирургии, Тверь, 2012; VII Международной (XVII Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых, Москва, 2013; Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых учёных с международным участием «Актуальные вопросы медицинской науки», посвящённой 85-летию профессора Е.Н. Дормидонтова, Ярославль, 2013; X конференции с международным участием «Актуальные вопросы герниологии», г. Москва, 2013; Всероссийском ежегодном межрегиональном конгрессе «Балтийский медицинский форум», Санкт-Петербург, 2014; Конференции, посвященной 250-летию кафедры анатомии человека Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, 2014; XVIII Тихоокеанской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной, профилактической и клинической медицины», Владивосток, 2017 г.; VIII Конференция молодых ученых РМАНПО с международным участием «ГОРИЗОНТЫ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ», г. Москва, 2017 г.; LXXI Международной научно- практической конференции студентов и молодых учёных «Актуальные проблемы современной медицины и фармации – 2017»

г.Минск, 2017; XII научно-практической конференции молодых учёных и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием «Роль молодёжи в развитии медицинской науки», Душанбе, 2017 г.; Межрегиональной заочной научно-практической Интернет-конференции, посвященной 90-летию со дня рождения первого заведующего кафедрой анатомии с курсом оперативной хирургии и топографической анатомии, профессора А.В. Краева, г.Киров, 2018 г.; Московском отделении Научного медицинского общества анатомов, гистологов и эмбриологов, г. Москва, 2018.

Апробация диссертации состоялась на совместном заседании кафедры анатомии человека ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и Научного медицинского общества анатомов, гистологов и эмбриологов Московского отделения.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 33 научные работы, из них 9 – в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, 2 - включены в базу Scopus, 3 – в зарубежных издательствах.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 159 страницах машинописного текста и состоит из введения, 6 глав (обзор литературы, описание материала и методов исследования, собственные результаты и их обсуждение), выводов, практических рекомендаций и списка литературы из 260 источников (194 отечественных и 66 зарубежных авторов). Работа иллюстрирована 41 рисунками и 3 таблицами.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Проблемы лечения больных острой тонкокишечной непроходимостью

Проблема лечения больных острой кишечной непроходимостью (ОКН) остается актуальной несмотря на все достижения в области хирургии и реаниматологии. Заболеваемость ОКН в России составляет 5 человек на 100 тыс. населения [117], 1,2-14,2% от всех острых хирургических заболеваний органов брюшной полости [9,11, 34, 33, 35, 36,48, 55, 57,78, 187,195,196], возникает в любом возрасте, как у мужчин, так и у женщин [10,117].

Тонкокишечная непроходимость составляет более 60% всех случаев ОКН, толстокишечная - около 40% [117,176]. В 70%-80% случаев причиной непроходимости тонкой кишки являются спайки, 30% составляют более редкие причины: новообразования – 5%, рубцовые сужения – 23%, желчные конкременты и фитобезоары – 2% [48,95,103,117,193]. Летальность при острой тонкокишечной непроходимости(ОТКН) по сей день остается высокой и по данным различных авторов составляет от 10,7 до 64,7% [34,35,36,48,57,78,93,145]. При осложнении ОТКН перитонитом летальность составляет 25-70%, а в терминальной стадии при развитии токсико-септического шока (ТСШ) и синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) летальность достигает 85-100% [16,32,34,35,36,55,57,102,180,181,182].

Острая непроходимость кишечника (ileus) - заболевание, характеризующееся нарушением прохождения (пассажа) содержимого по кишечнику, обусловленного обтурацией, сдавлением или функциональными нарушениями [10,101,129,231,250].

Впервые термин «ileus» применил Гиппократ в своих трудах еще в IV вв. до н.э. (от древнегреческого eileo - вращать, скручивать; eileos - заворот,

закупорка) [10,129]. Классификации кишечной непроходимости многообразны, но в основе большинства из них лежит принцип E.Wahі (1889). Он выделил два основных вида механической кишечной непроходимости, используемые и сегодня: странгуляционную (strangulation-сдавление) и обтурационную (obturation-закупорка) [10,28,101,110,129,231].

Обтурация просвета тонкой кишки не происходит мгновенно: некоторое время после уменьшения диаметра просвета тонкой кишки пассаж кишечного содержимого по кишке возможен (в клинической практике такое состояние называют «частичной тонкокишечной непроходимостью»), брыжейка при обтурационной тонкокишечной непроходимости в патологический процесс не вовлекается. Когда уменьшение просвета кишки достигает определенного критического уровня, происходит резкий спазм ее стенок с последующим проявлением клинических симптомов острой кишечной непроходимости [57,117,129,156,173,176,189,252].

Манифестация клинических симптомов острой странгуляционной тонкокишечной непроходимости происходит практически сразу же с момента формирования странгуляции, т.к. в патологический процесс вовлекается брыжейка тонкой кишки, которая содержит как сосуды, так и большое количество нервных окончаний [57,69,117,129,149,173,176,189,195].

А также среди механических форм непроходимости кроме странгуляционной и обтурационной выделяют смешанную (инвагинация и спаечная непроходимость).

По локализации механического препятствия принято выделять тонкокишечную (высокая - препятствие в тощей кишке, низкая - препятствие в подвздошной кишке) и толстокишечную непроходимость [10,117,129,156,206].

Взяв за основу классификации А.Г.Земляного (1973) и О.С.Кочнева (1984), выделяют следующие стадии клинического течения острой кишечной непроходимости:

1 стадия – стадия ишемии;

ведущим клиническим синдромом является боль, патофизиологической основой которой служит нарушение гемоциркуляции в стенке кишки.

2 стадия – стадия волевических расстройств;

основным клиническим синдромом является потеря жидкости, проявляющаяся рвотой, наличием симптома Матье-Склярова («шум плеска»), наличием свободной жидкости в брюшной полости.

3 стадия клинического течения ОКН – стадия интоксикации и перитонита;

ведущими клиническими синдромами являются обезвоживание организма, признаки эндотоксикоза и перитонита.

Патофизиологическая основа этой стадии – формирование на фоне обезвоживания трех источников эндотоксикоза. Вследствие развития симбиотного пищеварения и изменения градиента аллохтонной флоры в дистально-проксимальном направлении, накопления жидкости и газов в приводящем отделе кишки формируется внутрикишечный – первый источник интоксикации. Вторым источником интоксикации является стенка кишки, из тканей которой в кровеносное русло поступают лизосомальные ферменты, оказывающие повреждающее действие, которые определяют различной степени выраженности изменения со стороны всех органов и систем. В этой стадии происходит быстрое инфицирование первоначально геморрагического экссудата в брюшинной полости, развитие гнойного перитонита – третьего источника

эндотоксикоза. Клинически это манифестируется как токсическая или терминальная стадия перитонита.

4 стадия – стадия полиорганной недостаточности, которая регистрируется как до операции, так и в послеоперационном периоде, когда с помощью интенсивной терапии удается сохранить функции жизненно важных органов и систем на уровне компенсации и субкомпенсации. Наиболее частыми клиническими синдромами на фоне 2 или 3 стадии и перенесенной токсической фазы перитонита является нестабильная гемодинамика, печеночная, почечная, кишечная недостаточность, токсическая энцефалопатия, респираторный дистресс-синдром взрослых. Летальность больных в этой стадии достигает 64,7%.

5 стадия – стадия кишечной (ферментативной) недостаточности, которая проявляется на этапе выздоровления и реабилитации и требует консервативного лечения.

На современном этапе развития медицины, в связи с увеличением количества и объема операций, выполняемых на органах брюшной полости, растет частота спаечной болезни. Грозным осложнением спаечной болезни является острая тонкокишечная непроходимость. По данным литературы, после первой лапаротомии спайки развиваются в 12,4-20,5% случаев, а после третьей - в 84-96% [5,14,51,110,149,154,238]. По поводу спаечной непроходимости выполняется 3,3% экстренных операций от общего числа лапаротомий[154]. Этиологические факторы спайкообразования после оперативных вмешательств на органах брюшной полости чрезвычайно разнообразны. Среди них авторы традиционно выделяют механические и физические повреждения серозных покровов, ишемию органов брюшной полости вследствие нарушения кровотока, попадание инородного материала в брюшинную полость и инфекционное воспаление брюшины [14,16,48,94,95,103,115,154,164]. Несмотря на

многообразие этиологических причин в патогенезе спайкообразования имеется один общий универсальный механизм – прорастание соединительной тканью фибрина, образовавшегося из экссудата в брюшинной полости в ответ на повреждения брюшины «склеивание поверхности органов брюшной полости» и развитие острой спаечной тонкокишечной непроходимости [14,48,95,103,154]. Спаечная непроходимость составляет до 70-80% всех форм острой тонкокишечной непроходимости (ОТКН) [14, 48, 81, 82, 85, 95, 97, 98, 103, 154, 157, 174].

Спаечную непроходимость относят к смешанным формам механической непроходимости, которая несет в себе черты как странгуляционной непроходимости (сдавление штрانгом кишки вместе с брыжейкой), так и обтурации (сдавление просвета кишки извне, перегиб кишки в виде «двустволки») [48,81,95,103,190].

Для возникновения острой спаечной кишечной непроходимости наибольшее значение имеют изолированные межкишечные, кишечно-париетальные, а также париетально-сальниковые сращения, образующие в брюшинной полости грубые тяжи и «окна», что может явиться причиной странгуляции (внутреннего ущемления) подвижных сегментов кишечника) [48,95,98,103,147,169,190,191]. Не менее опасными в клиническом плане могут быть плоские межкишечные, кишечно-париетальные и кишечно-сальниковые сращения с образованием кишечных конгломератов, приводящих к обтурационной непроходимости при функциональной перегрузке кишечника. Спаечная болезнь брюшной полости, по данным литературы, в 7 – 10% наблюдений приобретает прогрессирующий характер, обуславливая клиническую картину рецидивирующего стойкого болевого абдоминального синдрома [81,82,95,97,98,103,191,214]. За последние десятилетия предложено множество способов профилактики образования сращений в брюшинной

полости, однако до сих пор в современной хирургии нет достаточно эффективных средств для предотвращения спайкообразования в послеоперационном периоде.

Огромную роль в проблемах лечения больных с острой тонкокишечной непроходимостью играют диагностические и тактические ошибки, допускаемые врачами скорой медицинской помощи на догоспитальном этапе и несвоевременное обращение больных, что приводит к необратимым изменениям в органах с развитием СПОН на фоне перитонита [78,150,161,163,176,196]. Важно отметить, что больше всего диагностические ошибки допускаются при наличии у больных низкой обтурационной непроходимости кишечника, когда отсутствуют основные симптомы болезни: схваткообразные боли в животе и рвота [171,176].

Таким образом, различие форм кишечной непроходимости, трудности диагностики характерных признаков заболевания, сложность патогенетических механизмов, а также ограниченность сроков установления диагноза и выработки тактического решения определяют высокие цифры летальности больных с ОКН. К сожалению, невзирая на весь современный арсенал способов лечения больных с ОКН, послеоперационная летальность при осложненных формах достигает 17,7-71,2% [9,74,102,206]. Гнойно-воспалительные осложнения после операций, выполненных на фоне ОКН составляют 38 – 80% [74,88,102]. Проблемы в лечении ОКН связаны не только с тяжестью течения самого заболевания, но и с осложнениями, которые развиваются в послеоперационном периоде. Очевидно, что необходимо дальнейшее изучение патогенеза ОКН и его осложнений, что в свою очередь, позволит снизить летальность и улучшить результаты лечения пациентов данной категории.

При бесспорной значимости проблемы, в современной литературе, многие вопросы патогенеза, диагностики и лечения ОТКН остаются до конца не

решенными или спорными. Клинико-лабораторные критерии ОТКН многообразны и подвержены изменениям. В связи с этим, непрерывно идет поиск новых методов диагностики. Проблемы возникают у оперирующих хирургов при определении зоны резекции измененной кишки и определении области наложения анастомоза. К нерешенным проблемам лечения ОТКН относится оценка жизнеспособности кишечной трубки при ее ишемии. Таким образом, нет однозначности в выборе метода и объема хирургического вмешательства, методов ведения предоперационного и послеоперационного периода. В связи с отсутствием решения ряда вопросов патогенеза ОТКН и осложнений со стороны других органов и систем, летальность остается стабильно высокой.

На наш взгляд, для четкого представления патогенеза осложнений ОТКН, необходимо изучение морфофункциональных изменений других органов и тканей, т.к. непосредственной причиной смерти больных при ОТКН является развитие перитонита в сочетании с синдромом полиорганной недостаточности, который включает в себя острую недостаточность печени, почек, легких и других органов. Суммируя вышеизложенное, можно прийти к выводу, что необходимы более глубокие знания характера и динамики морфофункциональных преобразований, протекающих в различных органах, для объективного обоснования и качественного улучшения патогенетической терапии больных с ОТКН.

1.2. Синдром полиорганной недостаточности при острой тонкокишечной непроходимости

В терминальной стадии всех острых хирургических заболеваний органов брюшной полости, в том числе и ОТКН, выявляется синдром полиорганной недостаточности (СПОН). Осложнения, характеризующиеся сочетанием недостаточности функций различных органов и систем, развиваются у 30 % больных острой тонкокишечной непроходимостью [43,44,45,47]. В синдром полиорганной недостаточности с одинаковой частотой вовлекаются сердечно-сосудистая система (60,2%), ЦНС - центральная нервная система (60,2%), почки (60,2%) и печень (56,1%) [43,44,45,47,112,253]. Число летальных исходов у больных при СПОН коррелирует с количеством вовлеченных в патологический процесс органов и стадийностью их поражения, составляя от 30 до 100% [56,77,86,139,176]. При нарушении функции двух органов летальность составляет 30-40%, а четырех и более 90-100% [165].

Первые сообщения о СПОН, как выделенной нозологии, появились около 35 лет назад [143,253]. Термин «полиорганная недостаточность» впервые применил A.S. Ваие в 1975 г. в своей работе «Множественная, прогрессирующая или последовательная системная недостаточность. Синдром 70-х» [62,80,90,96,125,141]. По определению ACCP/SCCM, клинико-лабораторные признаки СПОН – это дисфункция по двум и более системам органов. В настоящее время в синдром полиорганной недостаточности принято включать недостаточность таких органов, как: печень (острая печеночная недостаточность, холестаз), легкие (респираторный дистресс синдром), почки (острая почечная недостаточность, токсическая нефропатия), ЦНС (дисциркуляторная и токсическая энцефалопатия), иммунный аппарат (иммунодепрессия), сердечно-сосудистая система (кардиомиопатия, острая сердечная недостаточность) [43,44,45,47,112,141,143,253]. СПОН может развиваться как в ходе самого

патологического процесса, так и в послеоперационном периоде, даже после устранения причины заболевания. Наличие полиорганной недостаточности значительно ухудшает прогноз лечения больных с ОТКН.

Проблема профилактики и лечения СПОН возникла на фоне развития современных реанимационных технологий, позволяющих продлевать жизнь пациентов на период времени, достаточный для развития полиорганных поражений [166]. Почти 90% случаев СПОН имеют инфекционную природу [7,47,62,66,112,143]. Тяжесть местной и системной воспалительной реакции при ОТКН определяется синдромом энтеральной недостаточности (патологический симптомокомплекс нарушений двигательной, всасывательной, секреторной и барьерной функций кишечника), который является главной причиной эндогенной интоксикации, развития синдрома системного воспалительного ответа, абдоминального сепсиса, септического шока и СПОН [30,72,126,188]. Главным компонентом «сепсиса кишечного происхождения» является «бактериальная транслокация», при которой происходит переход через стенку кишки эндогенной микрофлоры из ее просвета в брюшинную полость [1,34,35,36,87,127]. Термин «бактериальная транслокация» впервые применил R. D. Berg в 1979 г. [87,148]. R.D. Berg и S.K. Kakkos определяют транслокацию как прохождение жизнеспособных бактерий и их токсинов из желудочно-кишечного тракта через слизистую оболочку в кровь, лимфу и в экстраинтестинальные участки макроорганизма [128]. Нарушение барьерной функции кишечной стенки при ОТКН приводит к транслокации бактерий из просвета кишечной трубки в брюшинную полость, порталый и системный кровотоки с развитием перитонита и синдрома полиорганной недостаточности [34,35,36,63,145]. По данным литературы, распространенный перитонит уже через 6 часов приводит к генерализации интраабдоминальной инфекции [63,70,75]. Формирующаяся гипоксия тканей приводит к прогрессивному торможению всех энергозависимых

процессов. Дефицит кровоснабжения и нарушение циркуляции в органах - мишенях приводит к нарушению транспортной функции клеточных мембран, повышению их проницаемости и возрастанию энергетических потребностей клеток. Нарушения системной и внутриорганной циркуляции крови, дисрегуляция кислородного обмена между кровью и тканями, возникают при всех критических состояниях. Даже после устранения или отграничения источника инфицирования, самой тщательной санации поверхности брюшины, активного дренирования и массивной антибактериальной терапии у 30-50% больных в различные сроки послеоперационного периода развивается резистентный септический шок и полиорганная недостаточность, а летальность увеличивается до 60% и более [75,90,135].

Таким образом, патогенез эндотоксикоза и СПОН при ОТКН прежде всего связан с нарушением барьерной функции кишечной стенки, что приводит к транслокации бактерий из просвета кишечной трубки в брюшинную полость, порталый и системный кровоток, а также с деструктивными процессами, которые сопровождаются накоплением продуктов распада тканей и их проникновением вместе с плазмой и форменными элементами крови в просвет кишечной трубки и в брюшинную полость с развитием перитонита и синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) [34,35,36,57,58,59].

Ведущую роль в развитии СПОН отводят синдрому системной воспалительной реакции (CCBP) (Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)) [7,58,59,62,80,90,96,125,141,144]. ССВР - патологическое состояние, обусловленное одной из форм хирургической инфекции или альтерации ткани неинфекционной природы. Это понятие определено классификацией АССР/СССВ. Так, ССВР (SIRS) характеризуется наличием более чем одного из следующих основных клинических признаков: гипертермия или гипотермия (температура выше 38 °С или ниже 36°С), тахикардия (частота сердечных

сокращений больше 20 в 1 минуту), тахипноэ (частота дыхания больше 20 в 1 мин или PaCO_2 меньше 32 мм Нг), лейкоцитоз (больше $12 \cdot 10^9/\text{л}$) или лейкопения (меньше $4 \cdot 10^9/\text{л}$) или число незрелых(палочкоядерных) форм больше 10% [144]. При ССВР происходит неконтролируемый выброс эндогенных молекулярных веществ (медиаторы ПОН – цитокины, эйкозаноиды, медиаторные амины, оксид азота, кинины, фибронектин и др.), провоцируемое инфекцией, и недостаточность механизмов, ограничивающих их эффект [46,59,79,122,183]. Одно из главных мест, среди факторов повреждения, ведущих к запуску ССВР, при ОТКН отводится эндотоксину.

Эндотоксин грамотрицательных микробов, представляющий собой липополисахаридную субстанцию (LPS), токсический эффект которой обусловлен входящим в ее состав липидом А, является одним из главных факторов инициации СПОН [42,73,106,124,158]. Эндотоксины обладают чрезвычайно высокой биологической активностью: пирогенное действие, активация свертывания крови и внутрисосудистого тромбообразования, нарушение гемодинамики, усиление гуморального иммунного ответа, активация системы комплемента, гемолиз эритроцитов [42,46,158].

Известно, что эндотоксины способны оказывать прямое патологическое воздействие на ткани и органы, но все же большинство их эффектов обусловлено стимуляцией различных клеток (моноциты/макрофаги, нейтрофилы, Т-лимфоциты), и высвобождением ряда активных медиаторов и провоспалительных цитокинов [26,41,146]. Чрезмерная активация клеток, продуцирующих цитокины ведет к развитию ССВР [26,41,73,116,125,146,158,183]. Эндотоксины (LPS) грамотрицательных бактерий освобождаясь из бактерий, поступают в кровяное русло, где образуют комплекс с LPS - связывающим белком. Далее этот комплекс взаимодействует с CD14 рецептором нейтрофилов и макрофагов, что в свою очередь, сопровождается

бесконтрольным выделением цитокинов, таких как: фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа), интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-12, ИЛ-8, ИЛ-6). Взаимодействуя с Т-лимфоцитами способствует выделению ИЛ-2, гамма интерферона, ИЛ-1, ФНО-альфа [26,41,116,125,146,158]. По литературным данным, цитокины вместе с другими медиаторами воспаления из факторов иммунной защиты организма превращаются в факторы агрессии, оказывая деструктивное действие на ткани и эндотелий сосудов [125,146,184]. При повреждении эндотелия сосудов резко повышается проницаемость сосудистой стенки, нарушается микроциркуляция, возникают микротромбозы, развивается гипоксия тканей. Формирующаяся гипоксия тканей приводит к прогрессивному торможению всех энергозависимых процессов. В связи с нарушением кровоснабжения жизненно важных органов, возникает их дисфункция, которая, переходит в необратимую полиорганную недостаточность [184].

В современной литературе СПОН рассматривают как наиболее тяжелую степень ССВР - генерализованное воспаление, вызывающее повреждение органов мишеней [138,143]. Септический вариант СПОН, возникающий при ОТКН, можно рассматривать как классическую вторичную органную недостаточность, проявление крайне тяжелого системного ответа на инфекционную инвазию [56,138,143]. Патогенетическую основу септического варианта СПОН составляют нарушение микроциркуляции, ухудшение перфузии жизненно важных органов, тяжелые повреждения системы гомеостаза, которые развиваются на фоне гиповолемии, микробной инвазии, продолжающейся токсемии и системных нарушений, характерных для разлитого гнойного перитонита [56,62,107].

Однако, в современной литературе недостаточно, на наш взгляд, освещаются особенности изменения морфологии некоторых органов и тканей организма в динамике развития СПОН при ОТКН. Таким образом, можно

прийти к выводу, что необходимы более глубокие знания характера и динамики морфофункциональных преобразований, протекающих в органах-мишенях. Без этого не может быть объективного обоснования и качественного улучшения патогенетической терапии больных с полиорганной недостаточностью, осложняющей течение многих острых хирургических заболеваний органов брюшной полости, в том числе, и острой тонкокишечной непроходимости.

1.3. Морфофункциональные изменения печени при острой тонкокишечной непроходимости, осложненной перитонитом

Печень представляет собой железистый орган и является одним из основных органов жизнеобеспечения в организме человека [38,99,204,242].

Чрезвычайно важна роль печени в обмене веществ [17,38,64,99,204,242]. Печень играет важнейшую роль в пищеварении, гемокоагуляции, кроветворении [113,114,120,130,131,132,133,197,199].

Важнейшей функцией печени является детоксицирующая, которую также называют барьерной [17,64,227,255]. Печень утилизирует яды и токсины, которые постоянно образуются в результате обменных процессов, является основным органом, в котором метаболизируются лекарственные средства, и, следовательно, любое патологическое состояние печени отражается на фармакокинетике и фармакодинамике препаратов [83,130,131,132,133,172].

Как известно, ведущая роль в метаболизме белков, углеводов, обмене липидов также принадлежит печени [25,61,67,76,105,121,153,162,260].

Печень участвует в обмене почти всех витаминов, в синтезе ферментов.

При ОТКН печень оказывается первым органом-мишенью, на который приходится основной удар токсинемии в виде массивного поступления по воротной вене с кровью биологически активных веществ и токсических продуктов, образующихся в результате ишемии и/или некроза тканей

патологически измененного участка тонкой кишки [38,55,118,180]. Токсины оказывают прямое повреждающее действие на клетки печени, повреждают мембранные структуры гепатоцитов и нарушают процесс трансмембранного транспорта водорода и других субстратов, что, в свою очередь, приводит к дискоординации обменных процессов и, в дальнейшем, к гибели клетки. Итогом всего этого является развитие перитонита и печеночной недостаточности разной степени выраженности [130,131,132,133,142].

По литературным данным, возникновение и развитие острой печеночной недостаточности (ОПечН) является причиной гибели 43-71% больных с распространенным гнойным перитонитом [12,53,37,50,119,130,133,170,179]. При перитоните, вызванном ОТКН, изменяется проницаемость стенок сосудов, вследствие чего в общий кровоток проникают микробы и токсины, вызывая эндотоксинемию [6,20,21,27,29,71,163,179]. По данным ряда авторов развитие и прогрессирование эндотоксикоза связаны с несоответствием между образованием токсических субстанций и способностью органов, входящих в функциональную систему детоксикации (печень – в первую очередь, а также – легкие, почки, желудочно-кишечный тракт и иммунная система) трансформировать и элиминировать их [31,41,55,218].

Печень первая принимает на себя «токсический удар» в виде метаболитов, транспортирующихся от места развития ишемических изменений тканей стенок тонкой кишки [50,1130,132,36,197,243,255]. Более 90% фагоцитарного комплекса ретикулоэндотелиальной системы (РЭС) локализовано в клетках печени [180,182,242,255]. РЭС в печени – это внутрисосудистая фагоцитарная система или «центральный васкулярный фильтр», состоящий из клеток Купфера, так называемых «звездчатых» клеток, и эндотелиальных клеток синусоидов печени [143,180,181,182,242,255]. Эти клетки участвуют в фагоцитозе и защищают гепатоциты от многих токсических влияний; они часто содержат

фрагменты эритроцитов, микроорганизмы и пигментированные гранулы, образующиеся в результате разложения гемоглобина. Благодаря своим многочисленным функциям клетки Купфера являются уникальным барьером, выполняющим функцию защиты гепатоцитов не только от бактерий и токсических агентов, но и от ряда других факторов, в том числе – иммунологических [180,181,182,242,255]. Важнейшим фактором регуляции деятельности РЭС печени при перитоните являются эндотоксины. Под воздействием эндотоксина клетки Купфера начинают выделять большие порции простагландина Е, протеаз, лизоцима, интерферона, коллагеназу, прокоагулянты, тромбосаны, лейкотриены, регуляторы гемопоза и интерлейкин-1. Фибронектин – высокомолекулярный гликопротеин, синтезируемый клетками Купфера и эндотелиальными клетками, является важнейшим медиатором фагоцитоза, участвует в регуляции процессов межклеточного взаимодействия, индуцирует адгезию клеток к другим клеткам и межклеточному матриксу, стимулирует бактерицидные процессы в фагосомах клеток РЭС. Гипофибронектинемия приводит к недостаточности барьерной функции печени. При нарушении фагоцитарной активности клеток Купфера происходит прорыв инфекционных и токсических агентов в общий кровоток [182,211,242,255]. Бактериальные токсины и продукты аутолиза тканей, поступающие при ОТКН в кровоток из тонкой кишки, оказывают повреждающее действие на органы мишени, развивается ТСШ и СПОН [29,56,106,143,180,181,182].

Под острой печеночной непроходимостью понимают клинический синдром, развивающийся в результате массивного некроза печеночных клеток, вызванного различными причинами и проявляющегося внезапными тяжелыми нарушениями функции печени [3,34,35,36,52,55,123,132,211,245,251]. «Недостаточность» – это «состояние, при котором имеется несоответствие

между требованиями, предъявляемыми организмом к органу, и возможностями органа» [143,186]. Острая печеночная недостаточность (ОПечН) - это жизнеугрожающее состояние, причиной которого является, в основном, массивный гепатоцеллюлярный некроз при отсутствии предшествующего заболевания печени [38,50,100,119,142,210,219,256,259,257]. В основе патогенеза ОПечН лежат процессы некроза, апоптоза и некроапоптоза гепатоцитов [19,40,200, 207, 245]. Внезапное нарушение белковосинтетической, детоксицирующей и других функций печени приводит к развитию таких осложнений как желтуха, печеночная энцефалопатия, отек головного мозга, коагулопатия (международное нормализованное отношение $\geq 1,5$), инфекционные осложнения, нарушение функции почек, системная артериальная гипотензия, легочные осложнения (респираторный дистресс-синдром, отек легких), острый геморрагический панкреатит и панкреонекроз [38,50,132,197,199,200,207,213,251]. Несмотря на использование современных методов лечения, летальность при ОПечН достигает 80% [12,53,37,50,130,133,179,259]. ОПечН, может приводить к склеротическим и цирротическим процессам в органе, которые, в свою очередь, ведут к прогрессирующему нарушению функций печени. Это приводит к ухудшению качества жизни больных и их ивалидизации даже после успешного излечения основного заболевания [50,152].

Ряд авторов под печеночной недостаточностью понимают, как собственно печеночные, так и вторичные церебральные расстройства (печеночная энцефалопатия), проявляющиеся изменением интеллекта, психики и моторно-вегетативной деятельности [2,52,65,137,159,172,208,221,239,247]. Печеночная энцефалопатия (ПЭ) - потенциально обратимое нарушение функции головного мозга вследствие массивного гепатонекроза [52,172,208,221,222,239,247]. Ключевую роль в патогенезе ПЭ играет нарушение утилизации аммиака с его

накоплением в системной циркуляции [99,111,151,221,22,232,239,247]. Основные механизмы действия аммиака при энцефалопатии заключаются в прямом воздействии на мембраны нейронов и в опосредованном нарушении функций нейронов в результате влияния на глутаматергическую систему [2,65,137,151,232,239]. Клиническая картина представляет собой комплекс различных синдромов и включает неврологические и психические нарушения: изменение личности; нарушение сознания с расстройством сна; расстройство интеллекта; «хлопающий» тремор (астериксис) [2,65,92,159,172,208,221]. Следует отметить, что возникновение печеночной энцефалопатии у больных с острой печеночной недостаточностью характерно при ее молниеносном течении и связано с высоким риском летального исхода, а также появлением таких осложнений, как отек мозга и внутричерепная артериальная гипертензия [65,159,172,208,221]. Наиболее тяжелым проявлением функциональной печеночно-клеточной и/или сосудистой недостаточности печени является печеночная кома, характеризующаяся токсическим поражением центральной нервной системы с глубокими нервно-психическими нарушениями, судорогами, потерей сознания и расстройством жизнедеятельности организма [2,65,159,172,208,221].

В зарубежной литературе в последние годы ОПечН получила название фульминантной печеночной недостаточности [188,199,241,248]. Термин «фульминантная печеночная недостаточность» был впервые использован С. Trau и L. Davidson в 1970 г. применительно к клиническому синдрому, характеризующемуся тяжелой дисфункцией печени вследствие массивного некроза гепатоцитов при отсутствии исходного поражения органа [235,236]. Наиболее частыми причинами смерти при развитии ОПечН, являются отек мозга, сепсис и полиорганная недостаточность [130,131,241, 172,208,221].

По данным литературы, у наиболее тяжелой категории больных с ОПечН развиваются глубокие нарушения печеночного метаболизма, несмотря на адекватную компенсацию дыхательных и гемодинамических расстройств. У таких больных формируется метаболический дистресс-синдром, характеризующийся нарушением окисления углеводов, жиров, развитием инсулинорезистентной гипергликемии, формированием «протеинзависимого» энергетического обмена, нарушением синтеза белка (структурных белков жизненно важных органов), аминокислотного дисбаланса вследствие нарушения утилизации ряда аминокислот, в первую очередь – ароматических [13,23,25,38,49]. Данные нарушения обмена веществ при ОТКН осложненной перитонитом и ОПечН, приводят к прогрессированию синдрома полиорганной недостаточности и сепсиса [38,39,233].

К сожалению, лабораторные тесты мало информативны как при диагностике острой печеночной недостаточности, так и в прогностическом плане. Общепринятые лабораторные показатели функции печени - «печеночные пробы», не коррелируют ни с уровнем ее метаболической активности, ни с объемом и характером повреждения печеночной ткани [53,37,50,130,133,179,224,259]. По данным современной литературы, при острой тонкокишечной непроходимости, осложненной перитонитом, происходит увеличение в плазме крови токсических продуктов азотистого обмена. Вследствие снижения функции печени в общий кровоток попадает большое количество токсических веществ. Наблюдается повышение уровня глюкозы в крови и снижение общей и эффективной концентрации альбумина. Развивается инсулинорезистентная гипергликемия [25,37,155]. При этом степень повышения концентрации глюкозы прямо пропорциональна тяжести заболевания. Снижение синтеза белка в печени при перитоните приводит к гипопроотеинемии, прежде всего гипоальбуминемии [38,50,180]. В условиях стресса меняется и характер

продукции белков, начинают преобладать белки острой фазы («реактанты острой фазы»). Также при ОТКН, на фоне перитонита, значительно изменяются характеристики липидного спектра в мембранах гепатоцитов (уменьшается уровень фосфатидилхолина, фосфатидилинозита, повышается уровень лизофосфатидилхолина и 1,2-диацилглицерола) [38]. Все перечисленные перестройки в спектре липидов связаны с нарушением метаболической активности печени. Функциональные пробы печени оказываются значительно нарушенными и свидетельствуют о тяжелом поражении печени, однако, по мнению многих авторов, не могут служить четкими критериями определения начала, течения и прогноза печеночной недостаточности при ОТКН.

Клинические проявления ОПечН возникают, как правило, на поздних стадиях ОТКН, когда изменения становятся необратимыми, а лечебные мероприятия запоздалыми [233,246].

ОПечН, которая возникает как элемент развития СПОН при ОТКН, может, в зависимости от степени выраженности, приводить к склеротическим и цирротическим процессам в органе, которые, в свою очередь, ведут к прогрессирующему нарушению функций печени. Это приводит к инвалидизации и ухудшению качества жизни больных даже после успешного излечения основного заболевания.

Важнейшим направлением в поиске путей снижения летальности при ОТКН, осложненной перитонитом и синдромом полиорганной недостаточности, является профилактика, раннее выявление и коррекция печеночной недостаточности. Имеется довольно большой список литературы, освещающий вопрос морфофункциональной организации печени в норме. Однако динамика и взаимосвязь морфофункциональных преобразований в стенках тонкой кишки и в печени в пределах нормы и границы перехода в патологию при развитии острой тонкокишечной непроходимости, осложненной перитонитом и СПОН, не

исследованы, что создает проблемы в обосновании патогенетического подхода к профилактике печеночных осложнений и лечению пациентов данной категории.

Необходимость экспериментально-анатомического анализа характера и масштаба изменений в печени, определения границ морфофункциональных реакций органа в пределах нормы и перехода в патологию при ОТКН вытекает из запросов клиники. Изучение морфофункциональных изменений печени при острой тонкокишечной непроходимости на клиническом материале, выполняя ее биопсию в динамике развития заболевания, не представляется возможным. Экспериментальное моделирование различных видов острой тонкокишечной непроходимости позволят исследовать морфофункциональные преобразования в печени в динамике развития заболевания, определить стадийность этих изменений и, соответственно, на основе полученных данных обосновать профилактическую и лечебную тактику в предоперационном и раннем послеоперационном периоде. Эти исследования необходимы для раскрытия наиболее выраженных патогенетических факторов в развитии острой печеночной недостаточности при одном из тяжелейших хирургических заболеваний органов брюшной полости - острой тонкокишечной непроходимости.

1.4. Современные представления о морфофункциональной организации гемоциркуляторного русла печени

Уровень функциональной активности абсолютно всех органов и тканей в организме человека определяется достаточностью их кровоснабжения, поскольку именно движение крови в кровеносной сосудистой системе обеспечивает доставку питательных веществ к органам и тканям (углеводы, аминокислоты, жиры, промежуточные продукты метаболизма, необходимые для поддержания обмена веществ и синтеза высокоэнергетических соединений, витамины, минеральные вещества), кислорода, который транспортируется из легких в ткани, где утилизируется для окислительного обмена веществ [77].

Система кровообращения также обеспечивает удаление из органов и тканей продуктов обмена и доставку их к другим органам, обеспечивающим детоксицирующую и выделительную функции [77,104].

Таким образом, именно организация сосудистого русла и постоянная и адекватная циркуляция крови обеспечивает и поддерживает необходимую концентрацию веществ в тканях - гомеостаз, который определяет нормальное течение обменных процессов и функциональную активность органов и тканей на клеточном уровне.

В координировании метаболических процессов в печени определяющую роль играет гемососудистое русло [109,140,185,212,227]. Особенностью кровоснабжения печени является то, что кровь к ней приносится двумя сосудами: воротной веной (несет венозную кровь от всех непарных органов брюшной полости - кишечника, селезенки, желудка, поджелудочной железы) и собственной печеночной артерией, несущими кровь в общие печеночные капилляры - синусоиды, формирующие систему сосудов, обеспечивающих обменные процессы [91,212,227]. Из капилляров-синусоидов, в свою очередь, кровь поступает в центральную вену дольки печени, являющаяся притоком

бассейна нижней полой вены. Благодаря такой системе осуществляется принцип функционального раздвоения кровотока, когда по артерии в печень поступает богатая кислородом кровь, необходимая для обеспечения жизнедеятельности гепатоцитов и для их функциональной «работы», а по воротной вене поступают вещества, которые всосались в кровь в стенках желудочно-кишечного тракта, нуждающиеся в переработке печеночными клетками [38,109,140,185,212,227].

Существует два варианта деления печени на сегменты по «портальному» и «кавальному» признакам, однако в клинической практике наибольшую распространенность получила схема сегментарного деления печени по портальной системе по Куино (Couinaud С, 1954) [113,205]. Работы, опубликованные в 1954 г. Клодом Куино (Claude Couinaud), который выделил восемь сегментов печени, произвели революционный переворот в представлениях о сегментарном строении печени [54]. Автор выделил в печени 2 доли (правую и левую), 5 секторов и 8 сегментов [38,205]. Сегменты, группируясь по радиусам вокруг ворот печени, входят в более крупные самостоятельные участки органа, называемые секторами. Под сектором понимают участок печени, кровоснабжаемый ветвью воротной вены второго порядка и ветвью собственной печеночной артерии, также второго порядка [38]. Сегментом печени является участок печени, соответствующий ветви воротной вены третьего порядка [38]. Нумерация сегментов на висцеральной поверхности печени проводится в направлении от борозды нижней полой вены по часовой стрелке. В левой доле печени располагаются 1-4-ый сегменты, в правой доле -5-8-й сегменты [38,205,113]. Благодаря открытию сегментарной анатомии печени произошло совершенствование принципов хирургического вмешательства на печени, обеспечившее снижение летальности после резекций органа с 15% в 1960-х гг. до 2—3% в 1990-х [54].

Деление печени на сегменты по «кавальной» системе производится соответственно трем основным печеночным венам: верхней правой, средней и левой основной, которые дренируют строго обособленные участки печени. Соответственно печень разделяется на три крупные доли (так называемые кавальные): правую, среднюю и левую [38,54,113,205]. Квадратная и хвостатая доли дренируются собственными печеночными венами и не входят в состав указанных долей. Деление печени на кавальные сегменты не нашло широкого применения в практике [38].

Воротная вена и собственная печеночная артерия входят в печень через углубление, называемое воротами печени, которое располагается на нижней (висцеральной) поверхности правой доли ближе к ее заднему краю [38,91]. В ворота печени кроме воротной вены и собственной печеночной артерии входят нервы, выходят - общий печеночный проток и лимфатические сосуды [38].

Практический интерес для оперативных вмешательств в гепатобилиарной зоне представляет знание вариантов формирования артерий печени [8,15,203]. По данным современной литературы, типичная анатомия, при которой от чревного ствола отходит общая печеночная артерия, отдает гастродуоденальную артерию и затем, продолжаясь как собственная печеночная, делится на правую и левую печеночные артерии, наблюдается в 29-85% случаев [8,15,203,229,230]. Длина собственной печеночной артерии колеблется от 0,5 до 3 см, диаметр-от 3 до 6 мм [38]. Артерии, не отходящие от собственной печеночной артерии, но принимающие участие в кровоснабжении печени, называются абберантными [8,15]. Их называют добавочными, если есть ветвь от собственной печеночной артерии, идущая к этой же доле печени, либо замещающими, если такая ветвь отсутствует[8,15].

Важным вкладом в изучение строения артерий печени является работа E.Z. Browne [1940], основанная на изучении 280 трупов [8]. В своей работе автор

впервые дал определение таким терминам как «общая» и «собственная» печеночные артерии. Он отметил, что под общей печеночной артерией следует понимать часть печеночной артерии от места ее отхождения от чревного ствола до места отхождения гастродуоденальной артерии [8,18]. Часть печеночной артерии от гастродуоденальной артерии до места деления на правую и левую печеночные ветви следует рассматривать как собственную печеночную артерию.

Впервые классификация артериального кровоснабжения печени была предложена в 1966 г. N.A. Michels, согласно которой было выделено 10 основных вариантов артериального кровоснабжения печени, основанных на 200 аутопсиях [15,18,140,203,225,249,226]. Классификация вариантов артериального кровоснабжения N. Michels разрабатывалась для хирургов, выполнявших вмешательства на желудке, желчных протоках и поджелудочной железе, а также она разрабатывалась с учетом деления печени на анатомические доли, при котором левая доля включала только II и III сегменты, что в свою очередь не соответствует современным представлениям о строении печени, согласно которым она делится на две примерно одинаковые половины (или функциональные доли), каждая из которых состоит из 4 сегментов в соответствии с делением ветвей воротной вены третьего порядка [8,15,203,230,231].

За последние десятилетия в современной литературе описано множество вариантов артериального кровоснабжения печени. Стремительное развитие и широкое внедрение в практическое здравоохранение различных рентгенэндоваскулярных методов, позволило *in vivo* изучить артериальное кровоснабжение печени на больших группах пациентов [15,203,240,249].

Венозное кровообращение в печени представлено системой воротной вены, приносящей кровь в орган, а также системой печеночных вен, отводящих кровь в нижнюю полую вену [38].

История изучения анатомии как самой воротной вены, так и ее системы началась в XVIII веке [91]. Было установлено, что воротная вена собирает кровь из всех непарных органов брюшной полости [25,91]. Воротная вена образуется при слиянии верхней брыжеечной и селезеночной вен. Место формирования воротной вены, находится позади головки поджелудочной железы [38]. Длина воротной вены колеблется в пределах от 2 см до 8 см [38]. На расстоянии 1-1,5 см от ворот печени или внутри них вена делится на две ветви, более широкую - правую, вступающую в правую долю, и более узкую - левую, идущую в поперечном направлении от ворот печени влево и несущую кровь к левой и квадратной долям [38,18,91]. В ряде случаев перед вступлением в печень воротная вена делится на три, а иногда и на четыре ветви [91]. Кровообращение в системе воротной вены в клинической практике принято обозначать портальным кровообращением [38,91]. Воротная вена, собирая венозную кровь от органов пищеварения, поджелудочной железы и селезенки, направляется к воротам печени. Эта вена несет до 90% крови, поступающей в печень [91,108]. Установлено, что в нормальных условиях от 70 до 75 % крови из ствола воротной вены попадает в правую ее ветвь и лишь 25 – 30 % – в левую ветвь и, соответственно, в левую половину печени [91,108]. По литературным данным, в системе портального кровообращения происходит снижение давления поступающей в капилляры крови со 110–120 до 10–15 мм рт. ст. [24,108]. В воротной вене давление составляет 5–10 мм рт. ст., а в печеночных венах – 0–5 мм рт. ст. [24]. Таким образом, разность давлений в начальном и конечном отделах портального русла свыше 100 мм рт. ст., что обеспечивает поступательное движение крови [24].

В организации венозной части сосудистой сети печени выделяют 2 группы анастомозов: гепатофугальные(порто-кавальные) и гепатопетальные (порто-портальные) [38,91]. Гепатофугальные анастомозы соединяют воротную вену с

системой полых вен, минуя печень, гепатопетальные анастомозы – несут кровь непосредственно в печень. К гепатопетальным анастомозам относят многочисленные, заложенные в связках печени, венозные стволы, наиболее крупные из них известны под названием добавочных воротных вен (вены Sappey) [91].

Нарушения портального кровообращения запускает каскад вегетативных, нейрогуморальных и метаболических реакций, обуславливающих изменения центральной гемодинамики, что усугубляет расстройства внутрипеченочного кровотока с развитием спланхнического полнокровия и приводит к полиорганным внепеченочным нарушениям [15,185,242,228 ,258].

Система оттока крови от печеночных долек начинается центральными венами, которые при выходе из печеночных долек впадают в поддольковые вены[38]. Поддольковые вены, сливаясь, образуют печеночные вены, которые в свою очередь являются эфферентной сосудистой системой печени [38]. Печеночные вены являются последними ветвями, которые принимает нижняя полая вена в брюшной полости [38,228,258]. Они выходят из печени в области борозды нижней полой вены и тотчас впадают в нижнюю полую вену [15,185,258]. Количество вен печени, впадающих в нижнюю полую вену, сильно варьирует, достигая иногда 25 сосудов [38]. В большинстве случаев имеется три крупных постоянно встречающихся ствола: правый, средний и левый [38,185,242,228]. Правая печеночная вена несет кровь из правой доли печени, средняя печеночная вена - из квадратной и хвостатой доли, и левая печеночная вена несет кровь из левой доли печени [38,258]. Нижняя полая вена на уровне впадения печеночных вен образует ампулярное расширение. Вторыми (кавальными) печеночными воротами принято называть участок печени, соответствующий прохождению нижней полой вены и месту выхода печеночных вен [38].

В 1950—1954 гг. американскими исследователями был введен термин микроциркуляция [4,177]. Развитие этого направления привело к представлениям о микроциркуляции как о сложной системе, объединяющей деятельность трех подсистем (отсеков, или компартментов): гемомикроциркуляторной, лимфоциркуляторной и интерстициальной [4,38,177]. Микроциркуляция в дословном переводе обозначает «кровообращение в микроскопически мелких сосудах» [38,228,258]. В понятие «микроциркуляция» некоторые авторы включают также течение лимфы по мельчайшим лимфатическим сосудам и перемещение жидкости по межклеточным пространствам в тканях [4,38,228,258].

Внимание исследователей к мельчайшим кровеносным сосудам, связующим артерии и вены, приковано с 1661 года, когда М. Мальпиги впервые под микроскопом наблюдал капилляры на препарате легких лягушки [4,38,228,258]. Детальное изучение капилляров и прилежащих к ним мельчайших сосудов, на которые приходится до 90% площади всего кровеносного русла, берет начало с классических работ Ю. Конгейма (1867), установившего основные закономерности движения крови по сосудам. [4,38,177,244]. Классический тип строения терминального сосудистого русла — сеть капилляров, отходящих от приносящего ствола (артериолы) и образующих густую сеть анастомозов, а затем сливающихся в отводящий ствол (венулы) [212]. Система гемомикроциркуляции (ГМЦ) включает в себя 4 звена: 1- звено притока артериальной крови (артериолы, прекапилляры); 2 - обменное звено, состоящее из капиллярных сетей; 3 - звено оттока венозной крови (посткапилляры, вены); 4 - звено, содержащее коллатерали и соустья (анастомозы) [4,3,198,201,234,244]. Гемато-тканевый обмен является главной функцией системы ГМЦ. Каждый капилляр начинается прекапиллярным сфинктером и заканчивается посткапиллярным сфинктером [104]. Именно эти

сфинктеры и регулируют кровоток в капиллярах [104,201,202]. Также, кровоток в обменных сосудах, регулируют артерио-венозные шунты (артериоло-венулярные анастомозы), соединяющие артериолы и венулы, минуя капилляры, интенсивность кровотока в которых непосредственно влияет на интенсивность транскапиллярного обмена [24,202,234,244]. Расширение и сужение артериоло-венулярных шунтов оказывает влияние на скорость кровотока в обменных микрососудах [4,15,24,202,217,234,237].

Все структурные элементы гемомикроциркуляторной системы (артериолы, прекапилляры, капиллярные сети, посткапилляры, венулы, артериоловенулярные анастомозы) неразрывно связаны между собой и функционируют как единый механизм, в котором все подчинено созданию гемодинамических условий для нормального протекания обменных и трофических процессов в органах и тканях [4,15,217,234,237].

В сосудах микроциркуляторного русла происходят процессы транскапиллярного обмена, обеспечивающие тканевой метаболизм [24]. Транскапиллярный обмен происходит непосредственно в капиллярах и возможен благодаря их особому строению. Капилляры являются самыми тонкими и многочисленными сосудами, их диаметр равен 7-8 мкм [67]. Стенка капилляра обладает двухсторонней проницаемостью, которая обеспечивается рядом механизмов: пассивный транспорт (диффузия, фильтрация, абсорбция), активный транспорт и микропиноцитоз [4,24,67]. Скорость кровотока в капиллярах обычно не превышает 1 мм/с, причем эритроциты движутся несколько быстрее плазмы [4].

Основную функцию микроциркуляторной системы в печени— транскапиллярный обмен, осуществляет эндотелий синусоидов, на клеточном уровне снабжая клетки питательными веществами, кислородом и удаляя продукты обмена [212,215,227,228,242]. Стенки синусоидов в норме не имеют

базальной мембраны и образованы плоскими эндотелиальными клетками с большими межклеточными промежутками, что облегчает перенос белковосвязанных веществ из синусоидов - вначале в пространство Диссе, расположенное между эндотелиальными клетками и гепатоцитами, а затем и в сами гепатоциты, а также ускоряет экскрецию липопротеинов и других веществ из гепатоцитов в синусоиды [109,215,216,212,227]. Кровь из синусоидов поступает в центральную дольковую вену, а затем в собирательные и печеночные вены, которые впадают в нижнюю полую вену [227].

Нарушениям микроциркуляции в печени (кровообращению в синусоидах) придается огромное значение. Затруднения прохождения крови через синусоиды ведут к развитию синусоидальной портальной гипертензии [17]. Так, при циррозе печени в синусоидах активизируется образование коллагеновых волокон, что приводит к закрытию межклеточных промежутков и появлению базальной мембраны – капилляризации синусоидов [84,109,204,215,240,242,254]. Коллаген откладывается в перисинусоидных пространствах Диссе, в результате развивается перисинусоидный фиброз, узлы регенерации и фиброзные септы сдавливают и нарушают нормальный ход синусоидов, что еще больше затрудняет кровоток по ним [17,227]. Итогом фиброзирования печеночной ткани является выраженное сужение микроциркуляторного русла и, как следствие, значительное повышение внутрипеченочного сосудистого сопротивления [109,216,227,258].

Согласно современным представлениям о системе микроциркуляции, гемодинамика на микроуровне закономерно подчиняется метаболическим потребностям тканей, зависит от гомеостаза и воздействует на него. По мнению большинства исследователей, метаболические расстройства являются следствием нарушений гемодинамики, они нередко вызываются и затем поддерживаются тканевой гипоксией. Вместе с тем, ряд экспериментаторов

считает, что тканевой обмен нарушается в ранней стадии шока еще до наступления циркуляторных расстройств. Однако вне зависимости от того, первичными или вторичными являются метаболические расстройства, они тесно связаны с нарушениями микроциркуляции.

Функциональное состояние органа определяется степенью достаточности его кровообращения. Современные представления о морфофункциональной организации сосудистого русла печени необходимы врачам практического лечебного дела, занимающимся как диагностикой степени изменений, так и лечением органов гепато-гастро-дуоденальной области. Изменения морфофункциональной организации сосудистого русла печени при острой хирургической патологии, действии гепатотоксических веществ и терапевтических заболеваниях, приводящих к развитию острой печеночной недостаточности, которая может быть обусловлена развитием несостоятельности кровообращения печени, изучено недостаточно, что требует детального исследования на основе объективного представления о границах анатомической нормы.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Объект исследования

В клинической практике изучить динамику морфофункциональных изменений в печени при острой тонкокишечной непроходимости, выполняя ее биопсию в разные сроки от начала заболевания, не представляется возможным. В связи с этим, основой нашей работы стало экспериментальное моделирование различных видов острой тонкокишечной непроходимости (странгуляционной и низкой обтурационной).

В качестве объекта исследования были выбраны собаки, так как анатомическое строение, функции печени и пищеварительного тракта, строение сосудистой системы (артериального, венозного и гемомикроциркуляторного русла) в целом и в печени в частности у человека и у собаки сходны [60,68]. Достаточно высокое положение в филогенетическом ряду собаки и человека обуславливает однотипность протекания реакций. Кроме того, большинство предшествующих работ по изучению коллатерального и внутриорганного кровообращения, также проведено на собаках.

Все это, в совокупности, дает возможность экстраполяции полученных экспериментальных результатов на человека в клинике.

Экспериментальная часть работы выполнена в соответствии с такими документами как: «Руководство по уходу и использованию лабораторных животных Национального института здравоохранения (National Institute of Health — NIH, Бетесда, США)» и «Правила проведения работ с экспериментальными животными», одобрена комитетом по этике при федеральном государственном казенном учреждении «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации и

локальным комитетом по этике ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова. [60,68,178].

На 33 взрослых беспородных собаках обоего пола весом 17-20 кг моделировали разные виды тонкокишечной непроходимости.

На 2 интактных собаках, служивших первым контролем, выполнено изучение морфологии печени в норме.

У животных второй группы (12 животных) выполнено моделирование странгуляционной тонкокишечной непроходимости на срок наблюдения 3, 6, 12 и 24 часа.

У 12 животных третьей группы выполнено моделирование низкой обтурационной тонкокишечной непроходимости на срок наблюдения 1, 2, 3 и 6 суток.

Четвертую, контрольную группу, составили 7 животных, у которых было выполнено изучение морфологии печени после лапаротомии без вмешательства на сосудах и органах брюшной полости через 3, 6, 12 и 24 часа, а также через 2, 3 и 6 суток.

Сравнение результатов исследования во второй и третьей группе с четвертой группой позволяет выявить изменения в печени, обусловленные именно острой тонкокишечной непроходимостью, но не являющиеся последствиями лапаротомии при моделировании заболевания.

Основанием для данного выбора сроков наблюдения являются особенности клинических проявлений разных видов тонкокишечной непроходимости.

Выраженные клинические проявления острой странгуляционной тонкокишечной непроходимости происходят практически сразу же с момента развития ущемления тонкой кишки, т.к. брыжейка тонкой кишки, содержащая

большое количество сосудов и нервных окончаний вовлекается в патологический процесс.

При обтурационной тонкокишечной непроходимости нарушение проходимости тонкой кишки происходит не сразу: некоторый период времени после уменьшения диаметра просвета тонкой кишки пассаж кишечного содержимого (небольшое количество газа и жидкости) по кишке может сохраняться, в клинической практике такое состояние называют «частичной тонкокишечной непроходимостью»). При развитии обтурационной тонкокишечной непроходимости брыжейка в патологический процесс не вовлекается. При достижении уменьшения просвета тонкой кишки критического уровня, ее стенки резко спазмируются с развитием клинических проявлений кишечной непроходимости. Основные сведения о количестве экспериментальных животных и их распределении по сериям и срокам наблюдения представлено в таблице 2.1.

Таблица 2.1 -Распределение животных по сериям экспериментов

Группа	Характер эксперимента	Кол-во животных	№ /№ животных	Продолжительность эксперимента
1	Изучение морфологии печени (норма)	2	1-2	
2	Изучение морфологии печени после моделирования странгуляционной тонкокишечной непроходимости	3	3-4	3ч
		3	6-8	6ч
		3	9-11	12ч
		3	12-14	24ч
3	Изучение морфологии печени после моделирования низкой обтурационной тонкокишечной непроходимости	3	15-17	1 сут
		3	18-20	2 сут
		3	21-23	3 сут
		3	24-26	6 сут
4	Контроль.	1	27	3ч
	Изучение морфологии печени при лапаротомии без вмешательства на сосудах и органах брюшной полости.	1	28	6ч
		1	29	12ч
		1	30	24ч
		1	31	2 сут
		1	32	3 сут
		1	33	6 сут
	Всего	33		

2.2. Методы исследования включали в себя:

1 – экспериментальное моделирование острой странгуляционной и обтурационной тонкокишечной непроходимости.

2 – методы исследования морфологии печени.

В условиях нормы и после формирования тонкокишечной непроходимости применялись одни и те же методы исследования морфологии печени.

В гистологических препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином оценивали изменение объема сосудистого русла по степени изменения площади отделов гемососудистого бассейна (междольковых артерий, междольковых вен, центральных вен) на квадрате площадью $600 \times 10^3 \text{ мкм}^2$.

Определяли уровень содержания гликогена в печени по результатам количественной оценки продуктов ШИК-реакции (PAS-Periodic Acid Schiff reaction) в центральных и периферических отделах долек.

Определяли уровень содержания суммарных и цитоплазматических нуклеопротеидов по Эйнарсону для оценки пластических процессов в центральных и периферических отделах долек. Последнюю группу методов составил статистический анализ полученных данных.

2.2.1. Методика постановки экспериментов. Моделирование разных видов тонкокишечной непроходимости

Экспериментальная часть проведена с соблюдением асептики и антисептики и под наркозом. Собакам для обеспечения наркоза вводили 2,5% раствор тиопентала натрия из расчета 0,4-0,5 мл на 1 кг массы тела животного. В ходе эксперимента выполнялось моделирование различных видов острой тонкокишечной непроходимости (рис.2.1)

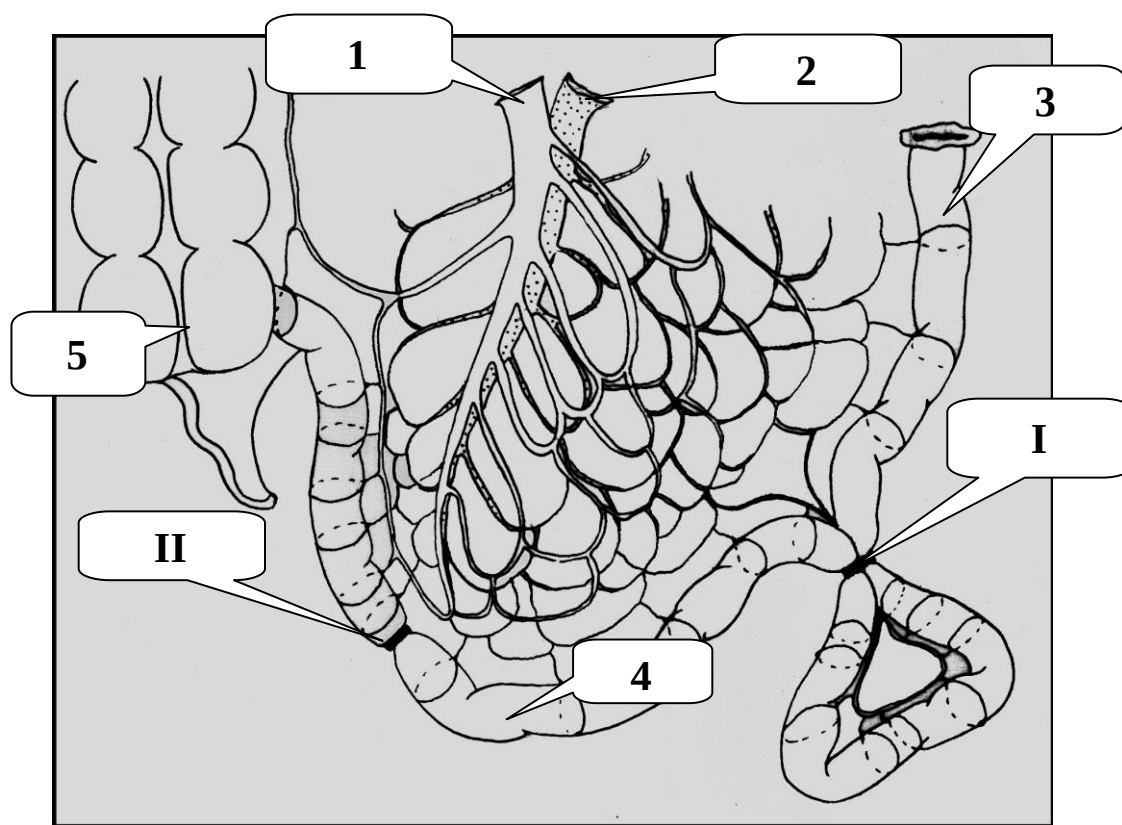


Рисунок 2.1. Схема моделирования различных видов кишечной непроходимости

I -Странгуляционная тонкокишечная непроходимость

II -Низкая обтурационная тонкокишечная непроходимость

1-Верхняя брыжеечная артерия

2-Верхняя брыжеечная вена

3-Начальный отдел тощей кишки

4-Подвздошная кишка

5-Слепая кишка

Обработав кожные покровы, срединным разрезом вскрывали брюшинную полость и накладывали лигатуру капроновой нитью № 5 на петлю тонкой кишки длиной 15 см в среднем ее отделе на 100 см проксимальнее подвздошно-слепокишечного перехода, таким образом мы формировали острую странгуляционную тонкокишечную непроходимость (рис. 2.2, 2.3).

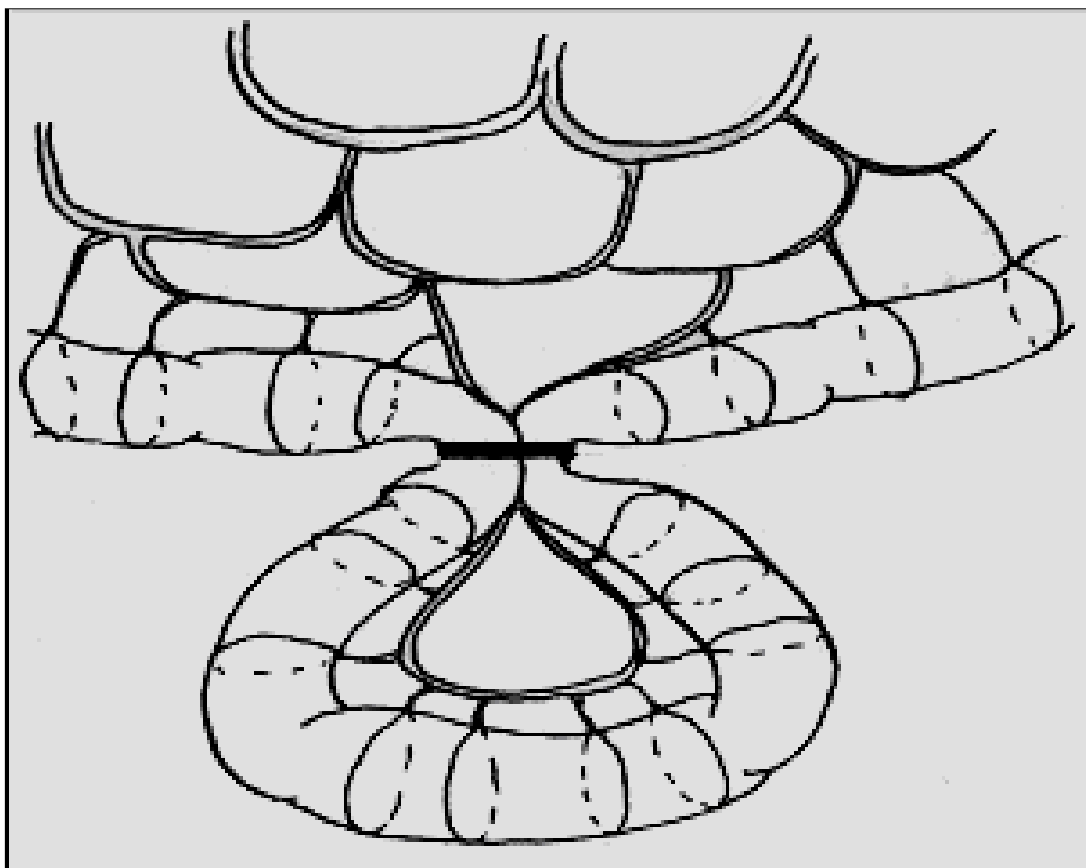


Рисунок 2.2. Модель острой странгуляционной тонкокишечной непроходимости.



Рисунок 2.3. Модель острой странгуляционной тонкокишечной непроходимости (интраоперационная макроскопическая картина).

Накладывая капроновую лигатуру на тонкую кишку без сдавления брыжейки кишки на 100 см проксимальнее подвздошно-слепокишечного угла мы формировали низкую обтурационную кишечную непроходимость (рис. 2.4, 2.5)

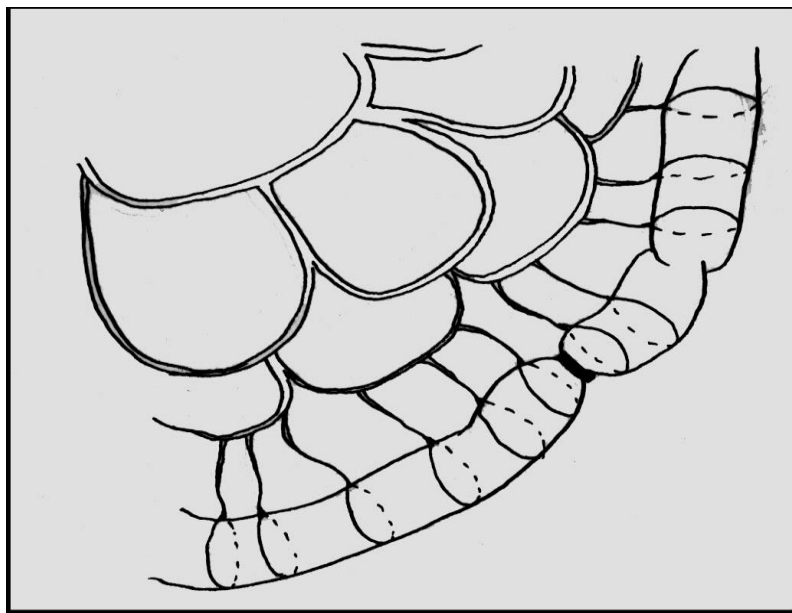


Рисунок 2.4. Модель острой обтурационной тонкокишечной непроходимости.



Рисунок 2.5. Модель острой низкой обтурационной тонкокишечной непроходимости (интраоперационная макроскопическая картина).

Моделирование странгуляционной тонкокишечной непроходимости выполнено со сроками наблюдения 3, 6, 12 и 24 ч и низкой обтурационной со сроками наблюдения 1, 2, 3 и 6 суток с последующим выведением животных из эксперимента (по 12 собак на каждый блок).

2.2.2. Методы исследования печени

2.2.2.1. Гистологические методики исследования

Для изучения морфологии печени в норме, при моделировании ОТКН и в контрольной группе сразу же после выведения животного из эксперимента для приготовления гистологических препаратов иссекали участок ткани печени из переднего края правой доли размером 2*3 см. Кусочки фиксировали в жидкости Корнуа, а затем – в 12% нейтральном формалине и, после соответствующей проводки по спиртам восходящей концентрации, заливали в парафин. Из материала, залитого в парафин, готовили срезы толщиной 5-7 мкм. Срезы окрасили гематоксилином и эозином, по Эйнарсону, методом ШИК-реакции.

2.2.2.2. Морфометрия

При помощи микроскопа «Axioplan 2 Imaging» (Carl Zeiss), с цифровой камерой (на увеличении в 400, 640 раз) мы изучали готовые микропрепараты печени. Такого типа микроскоп, вместе с одним из графических редакторов «AxioVision Rel 40», позволяет преобразовать получаемое изображение в цифровой вариант (переносить изображение на монитор компьютера). Превод изображения в цифровой вариант производился по такому алгоритму: Workarea=> Scaling (40*1388) => MosaiX=> Acquisition=> Columns10, Rows 10, Overlap(%)-15=> Start. Далее MosaiX=> Stitching=> SobelSize(High)=> Start. Последним этапом в переводе фотографии в цифровой вариант являлось

сохранение фотографии в формате jpeg, для этого применяли алгоритм: Convert The Image=> New image(off)=> Out put=> Zoom(100) => название фотографии=> Apply=> OK.

Для морфометрического исследования сосудов гемомикроциркуляторного русла печени применяли графический редактор «Adobe Photoshop CS3 Extended RUS», и морфометрическую программу «ImagePro 6.0».

После загрузки исследуемого изображения (разрешение 150 пикс/дюйм) в графическом редакторе Adobe Photoshop CS3 Extended RUS, дополнительно загружали изображение с готовым квадратом (размер изображения: высота и ширина-по 195 мм, разрешение 150 пикс/дюйм). При помощи инструмента “Перемещение” перетаскивали квадрат на исследуемое изображение. С помощью этого квадрата-рамки на срезе в ручном режиме выделялись интересующие области. После в столбце «слой» выбирали пункт «выполнить сведение», далее в столбце «файл» выбирали «сохранить как» и сохраняли изображение в отдельной папке.

Применяли морфометрический метод оценки изменения объема сосудистого русла по степени изменения площади (междольковых артерий, междольковых вен, центральных вен) в гистологическом препарате на квадрате площадью 600×10^3 мкм. Для этого применялась морфометрическая программа «ImagePro 6.0». Загружалось изображение с сохраненными квадратами определенной площадью (600×10^3 мкм²). Проводили горизонтальную линию на изображении исследуемого материала, для определения стороны квадрата, нажав и не отпуская левую кнопку мыши (предварительно выбрав «линейку 40x1388» в столбце «Apply»). Необходимо следить, чтобы линия была строго горизонтальная, об этом можно судить по нулевым показателям высоты и угла («В:», «У:» на панели «линейки»). Удостоверившись в правильности размеров квадрата, начинали подсчет площади сосудов. На препаратах одной серии для каждого звена микроциркуляторного русла производили не менее 50-ти измерений. При выделении сосуда программа автоматически высчитывала его

площадь. В столбце «Measurements» выбирали инструмент «Trace» и считали площадь интересующих нас сосудов.

Коэффициент соотношения объема сосудистого русла воротной системы, системы собственной печеночной артерии и системы печеночных вен (центральных вен долек печени) рассчитывается на основе сравнения расчетной величины общего радиуса сосудистого русла на основе применения формулы

$$S=\pi r^2,$$

где S-площадь сосудистого русла в выбранной стандартной площади препарата.

Расчетная величина общего радиуса сосудистого русла междольковых вен (междольковых артерий, центральных вен долек) печени основана на заключении об однотипном строении и организации ветвления сосудистой системы воротной вены и системы собственной печеночной артерии, являющихся сосудами-спутниками, имеющими, соответственно, общую длину магистралей и ветвей, но имеющими разный диаметр (радиус) просвета сосудов и, следовательно, разный объем сосудистого русла (бассейна).

Для оценки пластических процессов применяли метод выявления суммарных нуклеопротеидов по Эйнарсону. Морфометрия производилась с помощью программы «Adobe Photoshop CS3 Extended RUS», «Image3,0». На препаратах одной серии производили не менее 30-ти измерений.

После загрузки исследуемого изображения (разрешение 150 пикс/дюйм) в графическом редакторе Adobe Photoshop CS3 Extended RUS, дополнительно загружали изображение с готовым квадратом-рамкой (размер изображения: высота и ширина- по 8 см, разрешение 150 пикс/дюйм). При помощи инструмента “Перемещение” перетаскивали квадрат на исследуемое изображение. С помощью этого квадрата - рамки на срезе в ручном режиме выделялись интересующие области. После в столбце «слой» выбирали пункт «выполнить сведение», далее выбирали инструмент «ластик» и удаляли не нужные нам клетки (лейкоциты, клетки Купфера, эндотелиальные клетки) для

достоверности результатов. Далее нажав на инструмент «прямоугольная область» вырезали обработанный квадрат с необходимым изображением и перемещали его на чистую страницу в формате JPEG, изображение сохраняли в формате JPEG.

Для измерения площади которую занимают продукты цитохимической реакции имеющих определенную интенсивность окраски на ед. площади 7500 мкм^2 применялась морфометрическая программа «Image3,0». В программе «Image3,0» загружали исследуемое изображение. На первом этапе изображение преобразовывалось в черно-белый режим. Производится выделение соответствующего цветового диапазона и подсчитывается количество пикселей данного цвета на заданной площади. Нажав на инструмент «Автоопределение объектов» выбирали цветовую границу (80 пикс), далее нажав на инструмент «Конфигурация» выбирали параметры: - выделять прямоугольником, - выводить номера объектов, - не учитывать размеры на площади меньше, чем 1 точка, - учитывать цвета слева от указателя. Последним этапом, выбрав инструмент «Вычислить объекты», в автоматическом режиме вычислялись все необходимые объекты. Автоматически на экран выводилась таблица с рассчитанными данными, которые сохранялись в программе EXEL.

Оценку содержания гликогена в печени определяли по результатам количественной оценки продуктов ШИК – реакции (PAS-Periodic Acid Schiff reaction). Морфометрия производилась с помощью программы «Adobe Photoshop CS3 Extended RUS», «Image3,0». На препаратах одной серии производили не менее 30-ти измерений. После загрузки исследуемого изображения (разрешение 150 пикс/дюйм) в графическом редакторе Adobe Photoshop CS3 Extended RUS, дополнительно загружали изображение с готовым квадратом-рамкой (размер изображения: высота и ширина - по 12 см т.к. калибр 640x1388, разрешение 150 пикс/дюйм). При помощи инструмента “Перемещение” перетаскивали квадрат на исследуемое изображение. После в столбце «слой» выбирали пункт «выполнить сведение», далее выбирали инструмент «ластик» и удаляли не

нужные нам клетки (ядра гепатоцитов, лейкоциты, клетки Купфера, эндотелиальные клетки) для достоверности результатов. Далее нажав на инструмент «прямоугольная область» вырезали обработанный квадрат с необходимым изображением и перемещали его на чистую страницу в формате JPEG, изображение сохраняли в формате JPEG.

Для измерения площади, которую занимают продукты цитохимической реакции, имеющие определенную интенсивность окраски, на ед. площади 7500 мкм^2 , применялась морфометрическая программа «Image3,0». В программе «Image3,0» загружали исследуемое изображение. На первом этапе изображение преобразовывалось в черно-белый режим. Производится выделение соответствующего цветового диапазона и подсчитывается количество пикселей данного цвета на заданной площади. Нажав на инструмент «Автоопределение объектов» выбирали цветовую границу (135 пикс), далее нажав на инструмент «Конфигурация» выбирали параметры: - выделять прямоугольником, - выводить номера объектов, - не учитывать размеры на площади меньше, чем 1 точка, - учитывать цвета слева от указателя. Последним этапом, выбрав инструмент «Вычислить объекты», в автоматическом режиме вычислялись все необходимые объекты. Автоматически на экран выводилась таблица с рассчитанными данными, которые сохранялись в программе EXEL.

2.2.2.3. Гистохимические методики исследования

Гистохимические методы исследования являются одними из фундаментальных методов цитохимии, широко используемых в медицине. Они основаны на использовании реакций, с помощью которых выявляют химические вещества в клетках тканей и органов. Зная о том, как распределяются в печени белки, жиры, углеводы, ферменты и другие вещества в норме и при ОТКН, можно будет судить о направленности метаболических процессов в печени. Выявление этих веществ основано на специфичности реакций между

химическим реактивом и субстратом, входящим в состав клеточных и тканевых структур, и на выделении продуктов химических реакций в виде окрашенных осадков. С помощью различных гистохимических методов исследования можно выявить вещества, показывающие функциональную активность клеток печени. Применение гистохимических методик продиктовано необходимостью изучения состояния обменных процессов в печени после моделирования ОТКН в различные сроки. Современные гистохимические методы обнаруживают в клетках аминокислоты, белки, нуклеиновые кислоты, углеводы, липиды, витамины, минеральные и другие вещества, определяют активность различных ферментов, например, в цикле Кребса. Чтобы повысить специфичность реакций, часто применяют метод ферментативного контроля. Так, например, для выявления ДНК и РНК используют галлоцианин - хромовые квасцы, окрашивающие нуклеиновые кислоты в серовато-синий (темно-синий) цвет, цитоплазму в серый, остальные клеточные структуры бесцветные. При значениях рН от 1,5 до 1,7 специфичность связывания красителя с нуклеиновыми кислотами достаточно велика. Данный метод выявляет одновременно ДНК и РНК. Для оценки уровня метаболизма производили определение содержания суммарных нуклеиновых кислот по методу Эйнарсона – реакции с галлоцианин - хромовыми квасцами. Сравнение уровня нуклеопротеидного обмена гепатоцитов с нормой будет характеризовать напряженность обменных процессов печени. Окраску проводили на парафиновых срезах после фиксации материала в жидкости Карнуа.

Результаты реакций оценивали количественно с помощью количественной цитоспектрофотометрии и компьютерных программ, позволяющих оценить площадь, которую занимают продукты цитохимической реакции имеющих определенную интенсивность окраски на единицу площади.

Гистохимическим методом выявления гликогена в печени является реакция с Шифф-йодной кислотой (ШИК-реакция). В состав реактива Шиффа входит красный краситель (основной фуксин), благодаря ему ШИК-положительные

соединения (гликоген) избирательно окрашиваются в красновато-лиловые тона. Относительное определение продуктов гистохимической реакции на единицу площади ткани печени позволяет выявить изменение содержания гликогена по сравнению с нормой.

2.2.2.4.Количественная оценка результатов цитохимических реакций

Цитоспектрофотометрия (цитофотометрия) – является спектральным методом как количественного так, и качественного изучения химических веществ клетки в зависимости от ее избирательного поглощения видимых, ультрафиолетовых и инфракрасных лучей. Спектр поглощения клетки прежде всего определяется составом клетки, теми компонентами, из которых она состоит. Спектр несет информацию о состоянии клетки, так как при изменении состояния клетки изменяется ее состав и, соответственно, оптический спектр.

Применив эту методику можно установить содержание белков, углеводов и других элементов клетки. Метод основан на принципе абсорбции спектрофотометрии. Например, сухую массу можно оценить с помощью интерферометрии, а также концентрацию плотных веществ как в живой, так и в фиксированной клетке.

Поскольку реакции между исследуемым субстратом, который входит в состав клеток и тканей и химическим реактивом высокоспецифичны, продукты цитохимических реакций, выделенных в виде окрашенных осадков, также отличаются высокой специфичностью.

Учитывая, что доля пигментов на единицу площади нами исследуемых объектов характеризует количество продуктов цитохимической реакции в данной же площади, следовательно, площадь, которую занимают продукты цитохимической реакции на единицу площади гистологического среза в объектах исследования, будет пропорциональна количеству субстрата, который вступает в реакцию. Она будет характеризовать количество химического

вещества в структурных компонентах клеток тканей и органов, которые мы изучаем. Измерив площадь с определенной цветовой границей, соответствующей цветовой границе примененного гистохимического маркера, можно получить относительную количественную характеристику химического субстрата. В динамике развития заболевания, проследив за этими процессами в тканях и органах, можно достоверно определить направленность этих изменений.

Для измерения площади можно применять любую морфометрическую программу, позволяющую проводить сегментацию объекта. В нашем исследовании использовалась программа «Image-3,0», и графический редактор Adobe Photoshop CS3 Extended RUS. Фотосъемка препаратов производилась на микроскопе «Axioplan 2 Imaging» (Carl Zeiss), с цифровой камерой (на увеличении в 400, 640 раз). Такого типа микроскоп, вместе с одним из графических редакторов «AxioVision Rel 40», позволяет преобразовать получаемое изображение в цифровой вариант (переносить изображение на монитор компьютера).

2.3. Статистическая обработка и корреляционный анализ полученных результатов

Статистическую обработку и корреляционный анализ результатов проводили методами вариационной статистики в программах «Statistica 6.0. (StatSoft Inc., США)», «AtteStat». Перед проведением статистического анализа полученные количественные данные проверили на характер распределения случайных величин с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Дальнейшая обработка данных проводилась с помощью непараметрических методов. Для этого в программе «Statistica 6.0. (StatSoft Inc., США)» на панели инструментов для создания документа выбирали «New-новый», далее выбирали «Number-

числовой», после создания документа, скопировав таблицу с результатами исследования вставляли ее в этот документ нажав на правую кнопку мыши «paste-вставить». Для статистического анализа данных в графе «Statistics-анализ» выбирали пункт «basic statistics-основные статистические таблицы», далее выбирали пункт «descriptive statistics –описательная статистика», далее «ОК», на экране появлялась таблица, выбрав графу «Advanced-дополнительно», ставили галочки напротив необходимых нам пунктов: «Valid-N-число наблюдений», «Median-медиана», «Lower and upper quartiles- нижний и верхний квартиль». Нажав на графу «Quick-быстрый» в этой же таблице, выбирали «Variable- переменные» с 1 по 5. Для анализа данных в этой же таблице выбирали графу «Summary: Descriptive Statistics-подробная статистика». Для сохранения полученных данных в программе «Exel» нажимали на таблицу правой кнопкой мыши и выбирали пункт «Copy with Headers». Для создания графика к полученным данным, необходимо нажать графу «Descriptive Statistics-описательная статистика». При появлении коробчатых диаграмм, нажав левой кнопкой мыши на экран, выбирали графу «Box and whisker plotfor all variable-диаграмма размаха», далее выбирали графу «Box/Whister-диаграмма размаха». Для того, чтобы в диаграммах были медианы выбирали графу «Median», далле для удобства перемещали названия (Median; 25%-75%; Non-Outlier Range) в середину экрана, нажав на правую кнопку мыши выбрав «Convert to floating text-плавающий текст»,далее «Convert To Title-конвертировать в заголовок», «Convert to Subtitle-конвертировать в подзаголовок». Для обозначения печеменных в таблице нажимали на «Var 1», далее выбирали графу «Custom Units» и к каждой переменной вписывали название (норма, через 3 часа, через 6 часов и т.д.). Для сохранения диаграммы нажимали правой кнопкой мыши на экран и выбирали «Save Graph», давали имя файлу, и выбирали тип файла «JPEG».

Статистические показатели приведены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха: Me (25L;75U) и сравнивались с помощью критерия Коновера.

Для множественного сравнения загружали программу «AtteStat» в программу «Exel». Открыв программу «Exel», выбирали графу «Надстройки», далее выбирали «AtteStat», из предложенно списка выбирали «Дисперсионный анализ», на экране появлялась таблица, в которой необходимо выбрать нужные нам параметры. Нажав левой кнопкой мыши на графу «Интервал данных или 1 выборки для множественных сравнений» мы выделяли необходимые данные в документе для множественного сравнения и нажимали «ОК». Далее нажав на графу «Интервал вывода», выбирали любую пустую ячейку под таблицей в нашем документе для дальнейшего вставления полученных данных дисперсионного анализа и нажимали «ОК». В таблице для дисперсионного анализа выбирали «Критерий Коновера» и для расчета данных «Выполнить расчет». В пустой ячейке, которую мы выделяли, появлялись результаты множественных сравнений. Результаты считались статистически достоверными (статистически значимыми) при $p < 0,05$ (95% точности).

Связь числовых показателей друг с другом изучали при помощи корреляционного анализа. Для этого использовали программу «Statistica 6.0. (StatSoft Inc., США)». Загружали необходимые данные для расчета коэффициента корреляции Спирмена, оценивающего связь изменения показателей ГЦР (общей площади сосудистого русла, площади междольковых вен, междольковых артерий, центральных вен) в печени с уровнем гликогена, уровнем сум.НП, нуклеопротеидов цитоплазы в центральных и периферических отделах долек при разных видах ОТКН. Нажав левой кнопкой мыши на графу «Statistics» выбирали пункт «Nonparametrics», т.к. результаты нашего исследования непараметрические. Далее для анализа наших данных выбирали «Correlations (Spearman Kendell tau, gamma), в появившейся таблице нажимали на графу «Variables» тем самым выбирали переменные «Var 1» и «Var

2», далее «OK» и «Quick», для корреляционного анализа наших данных выбирали графу «Spearman rank R». Последним этапом было сохранение результатов. Связь между исследуемыми признаками считалась прямой если данные были с "+" значением, если с "-", то обратная. Теснота (сила) связи оценивалась в зависимости от того, на сколько данные приближались к единице: меньше 0,3-слабая связь; от 0,31 до 0,5-умеренная; от 0,51 до 0,7-значительная; от 0,71 до 0,9 тесная; от 0,91 до 1 очень тесная.

Для комплексной оценки функциональной активности печени и для изучения морфологии печени был применен комплекс методик, которые позволили объективно оценить характер и динамику морфофункциональных преобразований, протекающих в печени при ОТКН; разработать рекомендации по улучшению диагностики стадии морфофункциональных изменений и степени выраженности печеночной недостаточности в динамике развития острой тонкокишечной непроходимости; повысить точность и информативность раннего послеоперационного выявления печеночных осложнений острой тонкокишечной непроходимости; установить возможность обратимости морфофункциональных изменений в печени и восстановления функций печени для прогноза вероятности развития печеночных осложнений в течении раннего и позднего послеоперационного периода после устранения острой тонкокишечной непроходимости.

ГЛАВА 3

ОРГАНИЗАЦИЯ ГЕМОЦИРКУЛЯЦИИ В ПЕЧЕНИ И УРОВЕНЬ ОБМЕННЫХ ПРОЦЕССОВ В НОРМЕ

В норме площадь междольковых вен больше площади междольковых артерий в 33,6 раза, площадь центральных вен (система нижней полой вены) больше площади междольковых артерий в 37,2 раза, что соответствует соотношению показателя расчётного сосудистого компонента системы воротной вены и системы печеночной артерии 5,8:1, системы нижней полой вены и системы печеночной артерии 6:1. Следовательно, основная роль в обеспечении кровоснабжения печени принадлежит сосудам портальной системы, а объем центральных вен долики - сосудов бассейна нижней полой вены является суммарным объемом поступления крови как по портальному, так и по артериальному руслу.

Статистические показатели приведены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха: Me (25L;75U).

Площадь сосудов ГЦР печени (междольковых артерий, междольковых вен, центральных вен) на единицу площади ($600 \times 10^3 \text{ мкм}^2$) в норме: площадь междольковых артерий- 0,011(0,007;0,018); площадь междольковых вен - 0,37(0,26;0,53); площадь центральных вен - 0,41(0,28;0,73).

Общая площадь сосудистого русла печени на единицу площади ($600 \times 10^3 \text{ мкм}^2$) в норме 0,93(0,68;1,09).

Уровень содержания сум.НП (площадь, которую занимают продукты цитохимической реакции имеющих определенную интенсивность окраски) на единицу площади (7500 мкм^2) в норме в центральных отделах долек 3,56(2,43;5,31).

Уровень содержания сум.НП (площадь, которую занимают продукты цитохимической реакции имеющих определенную интенсивность окраски) на

единицу площади ($7500 \mu\text{m}^2$) в норме в периферических отделах долек 5,58(4,18;9,02).

Уровень содержания цитоплазматических НП (площадь, которую занимают продукты цитохимической реакции имеющих определенную интенсивность окраски) на единицу площади ($7500 \mu\text{m}^2$) в норме в центральных отделах долек 0,82(0,50;1,47).

Уровень содержания цитоплазматических НП (площадь, которую занимают продукты цитохимической реакции имеющих определенную интенсивность окраски) на единицу площади ($7500 \mu\text{m}^2$) в норме в периферических отделах долек 1,62(0,49;3,62).

Уровень содержания гликогена (площадь, которую занимают продукты цитохимической реакции имеющих определенную интенсивность окраски) на ед. площади ($7500 \mu\text{m}^2$) в норме в центральных отделах долек 5,84(4,79;7,85).

Уровень содержания гликогена (площадь, которую занимают продукты цитохимической реакции имеющих определенную интенсивность окраски) на ед. площади ($7500 \mu\text{m}^2$) в норме в периферических отделах долек 9,10(7,18;10,84).

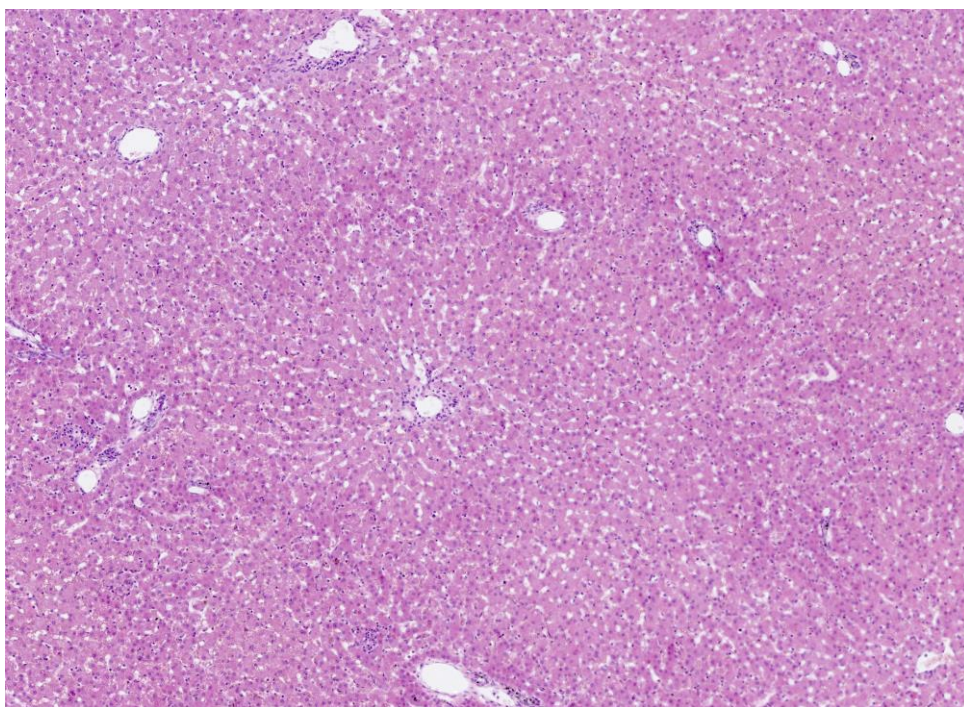


Рисунок 3.1. Гистологический препарат печени собаки. Норма. Окр. гематоксилином и эозином. Увеличение x100.

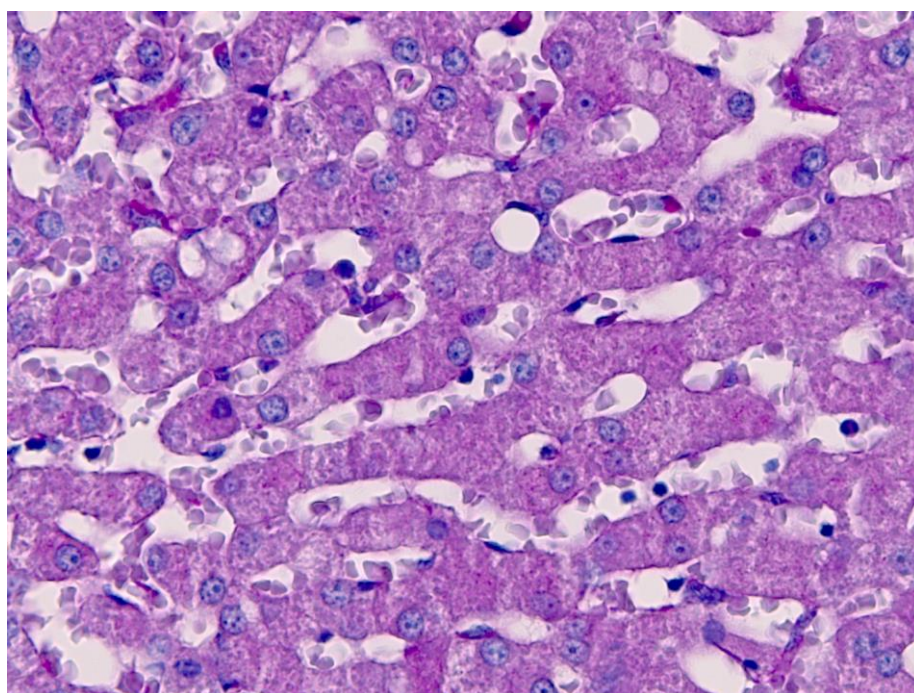


Рисунок 3.2. Гистологический препарат печени собаки. Норма. Центральный отдел дольки. ШИК-реакция. Увеличение x640.

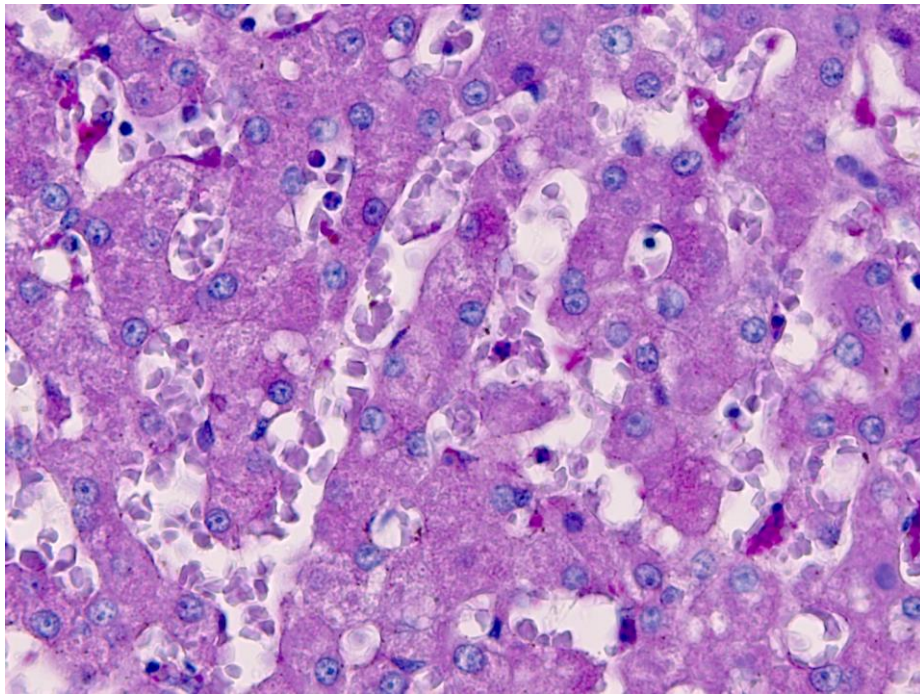


Рисунок 3.3. Гистологический препарат печени собаки. Норма. Периферический отдел дольки. ШИК-реакция. Увеличение x640.

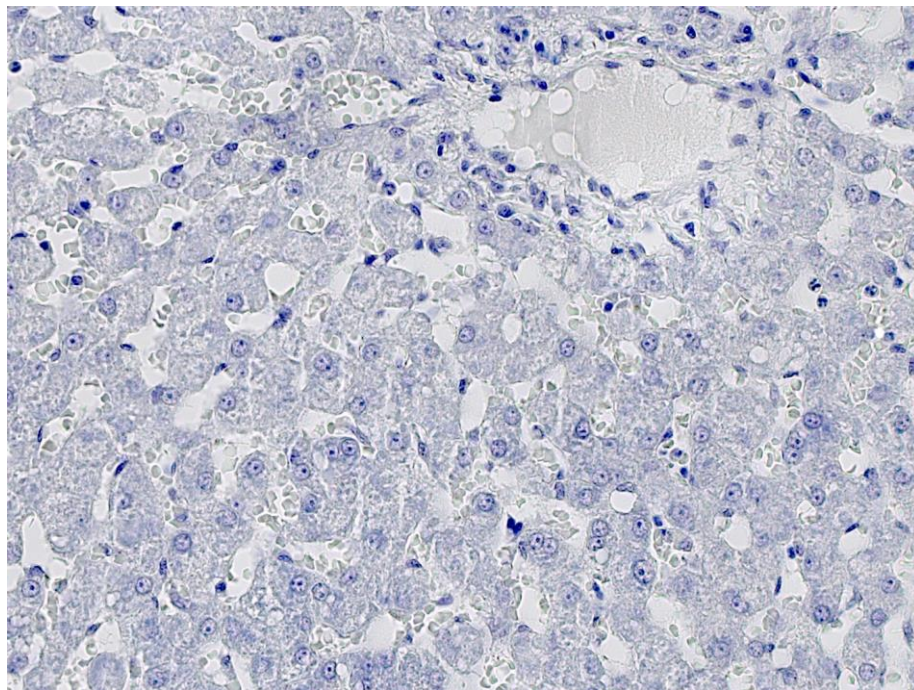


Рисунок 3.4. Гистологический препарат печени собаки. Норма. Центральный отдел дольки. Окраска по Эйнарсону. Увеличение x400.

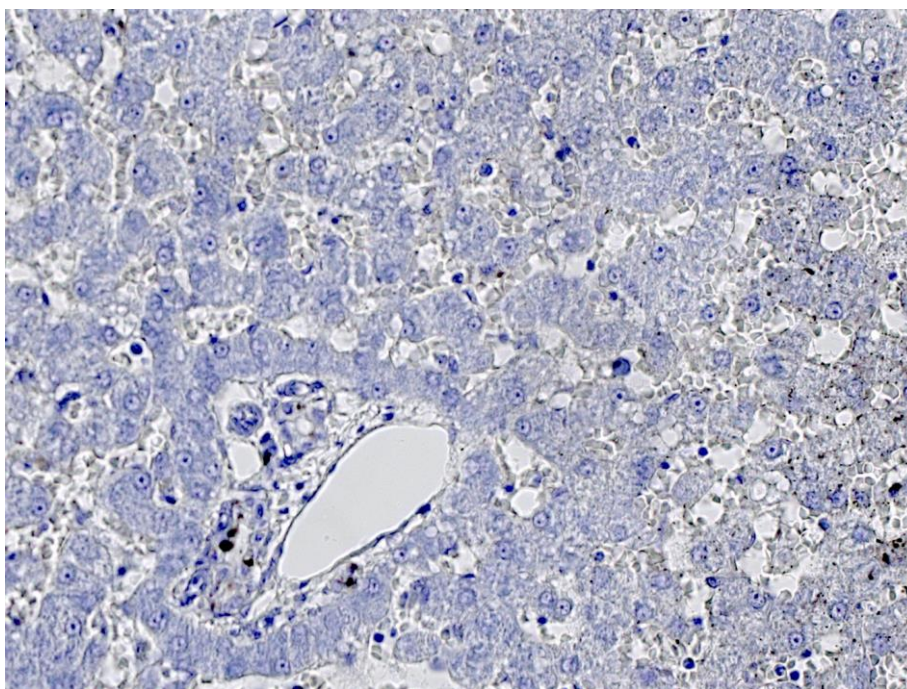


Рисунок 3.5. Гистологический препарат печени собаки. Норма. Периферический отдел дольки. Окраска по Эйнарсону. Увеличение x400.

ГЛАВА 4

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПЕЧЕНИ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ОСТРОЙ СТРАНГУЛЯЦИОННОЙ ТОНКОКИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ

4.1. Макроскопические изменения печени при моделировании острой странгуляционной тонкокишечной непроходимости

После моделирования острой странгуляционной тонкокишечной непроходимости (модели заворота петли тонкой кишки) петля тонкой кишки в ущемленном участке приобретала синюшный оттенок.

Через 3 часа после формирования странгуляционной ОТКН (модели заворота петли тонкой кишки) перитонеальная воспалительная реакция отсутствовала. В брюшинной полости выявлялось 20-30 мл прозрачного серозного выпота желтоватого цвета без запаха.

Через 3 часа после создания острой странгуляционной кишечной непроходимости печень не увеличена в объеме, полнокровна (кирпично-красного цвета), упругой консистенции. На разрезе паренхима не выбухает за пределы капсулы. В желчном пузыре небольшое количество желчи желтовато-зеленого цвета. Проподимость желчного протока не нарушена.

Через 6-часов после формирования странгуляционной ОТКН (модели заворота петли тонкой кишки) в брюшинной полости выявлялось 100-150 мл серозного мутноватого выпота, без запаха и с незначительным геморрагическим окрашиванием. Со стороны париетальной брюшины воспалительных проявлений не отмечалось.

Печень макроскопически не увеличена в размерах, коричневого цвета, плотно-эластической консистенции. На разрезе паренхима не выбухает за пределы капсулы. В желчном пузыре не большое количество желчи желтовато-зеленого цвета. Проподимость желчного протока не нарушена.

Через 12 часов после моделирования странгуляционной ОТКН, в брюшинной полости выявлялось 150-200 мл геморрагической жидкости с

гнилостным запахом, выявляются макроскопические изменения печени – она не увеличена в размерах, не отечная, коричневого цвета, но менее плотной консистенции, чем в норме и на предыдущих сроках эксперимента. На разрезе паренхима слегка выбухает за пределы капсулы. В желчном пузыре не большое количество желчи желтовато зеленого цвета. Проприодимость желчного протока не нарушена.

Через 24 часа после моделирования острой странгуляционной тонкокишечной непроходимости в брюшинной полости выявлялось 150-200 мл геморрагической жидкости, мутной и с гнилостным запахом. Участки кровоизлияний и участки наложений фибрина наблюдались на гиперемированной и туской париетальной брюшине.

Печень макроскопически не увеличена в размерах, полнокровна (пестрая окраска кирпично-красного цвета), дрябловатй консистенции. На разрезе паренхима не выбухает за пределы капсулы. Поверхность органа с очаговыми геморрагиями и наложениями фибрина. Желчный пузырь умеренно заполнен желчью желто-зеленого цвета, проходимость желчных путей сохранена.

4.2.Морфoфункциональное состояние кровеносного сосудистого русла печени при моделировании острой странгуляционной тонкокишечной непроходимости

После формирования странгуляционной ОТКН уже на ранних сроках нами выявлены изменения гемоциркуляторного русла в печени. **Через 3 часа** после формирования непроходимости на микропрепаратах наблюдается полнокровие центральных и междольковых вен, синусоидные капилляры расширены со стазом крови и склеиванием эритроцитов в гомогенные “монетные” столбики. **Через 6 часов** после формирования странгуляционной ОТКН наблюдалось полнокровие центральных и междольковых вен, стаз и «сладж-феномен» в синусоидах. Вместе с этим наблюдалось повышение сосудистой проницаемости приводящей к выходу богатой белком жидкости - экссудацией, что в дальнейшем приводило к увеличению доли интерстиция за счет отека. При

микроскопическом исследовании **через 12 часов** после формирования непроходимости выявлялось нарастание как сосудистых, так и тканевых изменений по сравнению с предыдущим сроком эксперимента. Наблюдалось более выраженное полнокровие центральных вен, междольковых вен со стазом и «сладж-феноменом». В просвете отдельных синусоидов наблюдалось скопление нейтрофильных лейкоцитов. Самые выраженные сосудистые и тканевые изменения при микроскопическом исследовании выявлены **через 24 часа** после формирования непроходимости (рис 4.1.). Наблюдалось резко выраженное полнокровие центральных вен, междольковых вен со стазом и «сладж-феноменом». Синусоидные капилляры в центре долек расширены и полнокровны, отмечался стаз, сладж и скопление нейтрофильных лейкоцитов. Балочное строение печени сохранено. Ядра гепатоцитов круглой формы, светлые, встречаются несколько увеличенные в размерах и гиперхромные, местами встречались двоядерные гепатоциты.

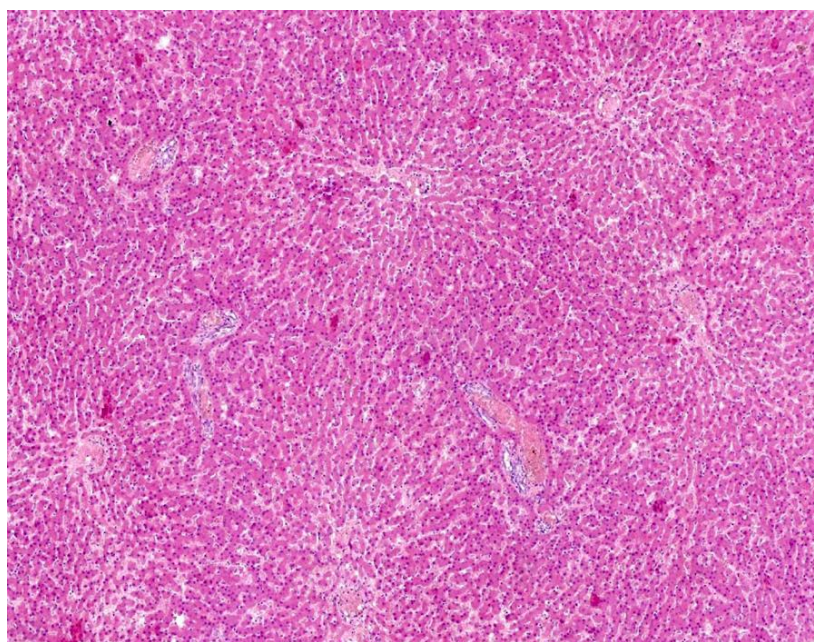


Рисунок 4.1. 24 часа экспериментальной странгуляционной тонкокишечной непроходимости. Резко выраженное полнокровие центральных и междольковых вен. Отек стромы. Окр. гематоксилином и эозином. Увеличение x100

Через 3 часа после моделирования острой странгуляционной тонкокишечной непроходимости статистически достоверно по сравнению с

нормой увеличивается площадь междольковых вен в 1,62 раза и междольковых артерий в 2,82 раза, что соответствует расчётному сосудистому компоненту системы воротной вены и системы печеночной артерии 4,39:1. Следовательно, наблюдается относительное уменьшение поступления в печень крови, оттекающей от органов брюшной полости, в том числе и от патологически измененного участка тонкой кишки, что может представлять собой компенсаторный механизм.

На этом сроке эксперимента площадь центральных вен статистически достоверно увеличивается по сравнению с нормой в 2,68 раз, расчётный сосудистый компонент системы нижней полой вены и системы печеночной артерии становится 5,95:1.

Через 3 часа после формирования стагуляционной ОТКН наблюдается статистически достоверное увеличение общей доли сосудистого русла на единицу площади $600 \times 10^3 \text{ мкм}^2$ в 2,28 раз (рис.4.2).

Через 6 часов от начала эксперимента отмечается вазодилатация артериального звена ГЦР, наблюдается статистически достоверное увеличение площади междольковых артерий в 4 раза при сравнении с нормой. При этом, отмечается статистически не значимое уменьшение площади междольковых вен в 1,06 раз при сравнении с нормой и статистически достоверное уменьшение площади междольковых вен в 1,71 раза по сравнению с предыдущим сроком эксперимента (рис.4.4), что соответствует расчётному сосудистому компоненту системы воротной вены и системы печеночной артерии 2,82:1. Следовательно, наблюдается, при увеличении артериальной части кровообращения, еще более значимое уменьшение поступления в печень крови, оттекающей от органов брюшной полости, в том числе и от патологически измененного участка тонкой кишки.

Площадь центральных вен статистически достоверно уменьшалась в 2,73 раза по сравнению с нормой и в 7,33 раза по сравнению с предыдущим сроком эксперимента. (рис.4.5), а расчётный сосудистый компонент системы нижней полой вены и системы печеночной артерии становится 1,85:1.

Общая площадь сосудов на единицу площади $600 \times 10^3 \text{ мкм}^2$ уменьшается в 1,63 раза по сравнению с нормой и в 3,72 раза по сравнению с предыдущим сроком эксперимента, в основном за счет снижения кровоснабжения по портальной системе(рис.4.2).

Уменьшение притока крови по системе воротной вены возникает в связи со спазмом сосудов шокового органа (тонкой кишки), при этом центральная гемодинамика сохраняется и, соответственно, происходит компенсаторное увеличение артериального кровоснабжения. Также мы предполагаем, что снижение кровоснабжения печени по портальной системе на этом сроке эксперимента обусловлено морфофункциональным перераспределением артериального и венозного кровоснабжения печени, что приводит к уменьшению поступления токсинов в печень из патологически измененного участка тонкой кишки.

Через 12 часов после формирования странгуляционной острой тонкокишечной непроходимости (ОТКН) площадь междольковых артерий статистически достоверно увеличивается в 1,55 раза при сравнении с нормой, а при сравнении с предыдущим сроком эксперимента площадь междольковых артерий уменьшается в 2,59 раз, что свидетельствует о генерализованом спазме сосудов большого круга кровообращения, с распространением на сосуды чревного ствола(рис.4.3). Площадь междольковых вен на этом сроке эксперимента по сравнению с нормой уменьшается в 1,09 раза, по сравнению с предыдущим сроком статистически значимо не меняется(рис.4.4), что соответствует расчётному сосудистому компоненту системы воротной вены и системы печеночной артерии 4,45:1.

На этом сроке эксперимента площадь центральных вен по сравнению с нормой статистически достоверно увеличивается в 1,54 раза, а по сравнению с предыдущим сроком эксперимента увеличивается в 4,2 раза (рис.4.5)., при этом, расчётный сосудистый компонент системы нижней полой вены и системы печеночной артерии сохраняется, как и при норме 6,08:1.

Отмечается статистически достоверное постепенное увеличение общей доли сосудистого русла на единицу площади $600 \times 10^3 \text{ мкм}^2$ в 1,61 раз по сравнению с предыдущим сроком эксперимента, практически достигая нормы(рис.4.2) за счет увеличения поступления артериальной крови. Это может являться гемодинамической основой развивающегося полнокровия и последующего отека печени.

Через 24 часа после формирования странгуляционной ОТКН отмечается вазодилатация артериального коллектора, более вероятно, обусловленная токсическим поражением центрального регуляторного сосудистого механизма, и увеличению венозного притока по воротной системе, что приводит к увеличению венозного оттока и по центральным венам. Площадь междольковых артерий при сравнении с нормой статистически достоверно увеличивается в 3,63 раза, а по сравнению с предыдущим сроком эксперимента площадь междольковых артерий увеличивается в 2,35 раз(рис.4.3). Площадь междольковых вен на этом сроке эксперимента по сравнению с нормой статистически достоверно увеличивается в 1,92 раза, по сравнению с предыдущим сроком статистически достоверно увеличивается в 2,09 раз(рис.4.4), что соответствует расчётному сосудистому компоненту объема системы воротной вены и системы печеночной артерии 4,22:1. Следовательно, наблюдается относительное увеличение органного кровенаполнения как за счет артериального притока, так и за счет поступления в печень крови, оттекающей от органов брюшной полости, в том числе и от патологически измененного участка тонкой кишки.

Площадь центральных вен по сравнению с нормой статистически достоверно увеличивается в 2,59 раза, а по сравнению с предыдущим сроком эксперимента увеличивается в 1,68 раза (рис.4.5), а расчётный сосудистый компонент системы нижней полой вены и системы печеночной артерии становится 5,15:1.

При этом, общая площадь сосудов увеличивается в 2,01 раза по сравнению с нормой и в 2,03 раза по сравнению с предыдущим сроком эксперимента (рис.4.2), что свидетельствует о нарастании кровенаполнения и отека печени.

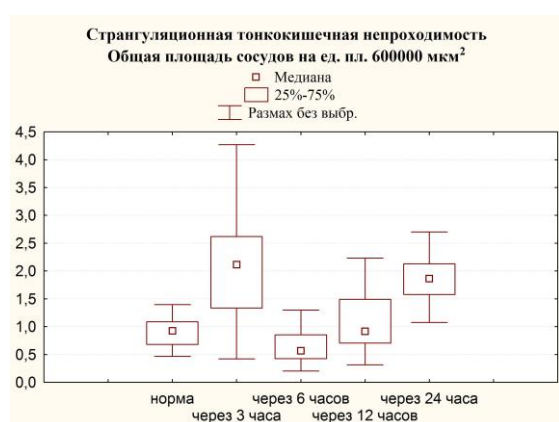


Рисунок 4.2.

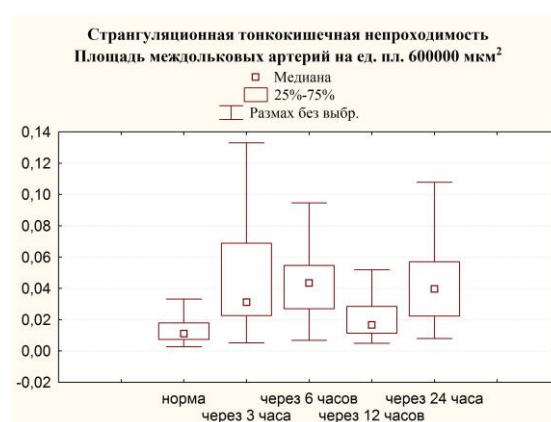


Рисунок 4.3.

Рисунок 4.2.,4.3. Показатели общей площади сосудистого русла (Рис.4.2.), площади междольковых артерий (Рис.4.3.) на единицу площади $600 \times 10^3 \text{ мкм}^2$ при острой странгуляционной тонкокишечной непроходимости.

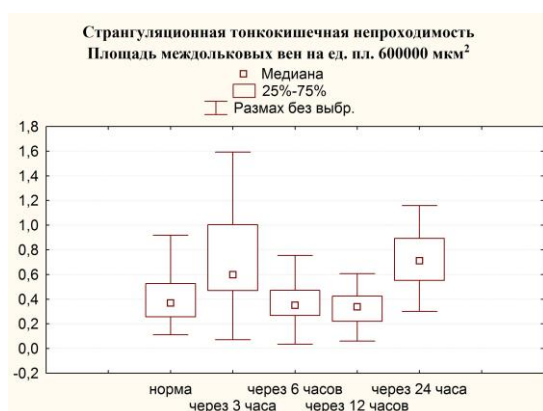


Рисунок 4.4

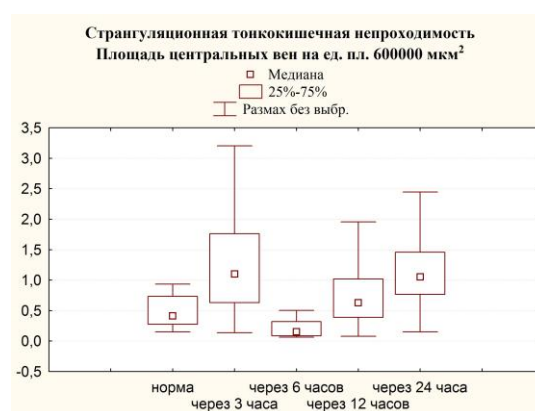


Рисунок 4.5.

Рисунок 4.4.,4.5. Показатели площади междольковых вен (рис.4.4.), площади центральных вен (рис.4.5.) на единицу площади $600 \times 10^3 \text{ мкм}^2$ при острой странгуляционной тонкокишечной непроходимости.

4.3. Изменения уровня энергетического обмена печени при моделировании острой странгуляционной тонкокишечной непроходимости

При микроскопическом исследовании через 3 часа после формирования непроходимости отмечалась слабая ШИК- положительная реакция, через 6 часов умеренная ШИК- положительная реакция. Через 12 часов после формирования странгуляционной ОТКН больше гликогена отмечалось в центральных отделах долек, в периферических отмечалась слабая ШИК-положительная реакция. В конце эксперимента отмечалась умеренная ШИК-положительная реакция(рис.4.6, 4.7).

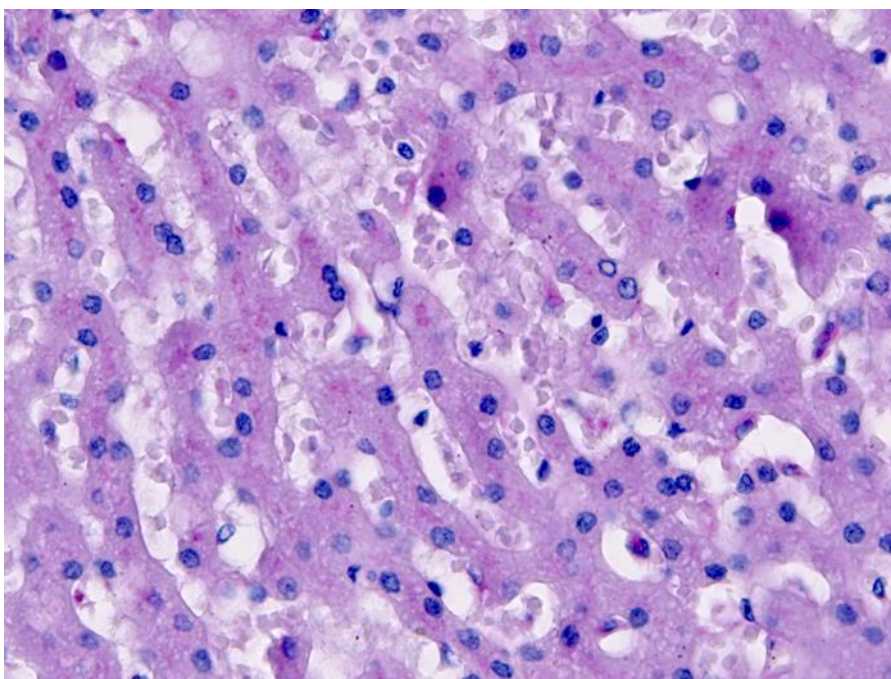


Рисунок 4.6. 24 часа экспериментальной странгуляционной тонкокишечной непроходимости. Центральные отделы долек. ШИК-реакция. Увеличение x640

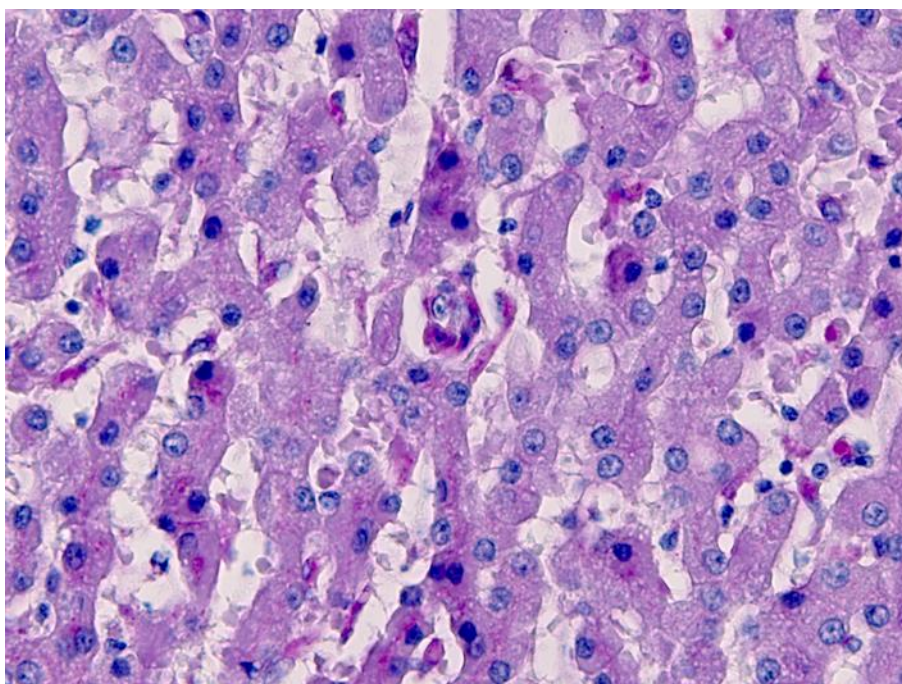


Рисунок 4.7. 24 часа экспериментальной странгуляционной тонкокишечной непроходимости. Периферические отделы долек. ШИК-реакция. Увеличение х640

Через 3 часа после формирования страгуляционной ОТКН нами выявлено уменьшение уровня содержания гликогена в гепатоцитах как в центральных, так и в периферических отделах долек (рис.4,8,4,9). В центральных отделах печеночных долек отмечается статистически достоверное уменьшение уровня содержания гликогена в 2,98 раза по сравнению с нормой. В периферических отделах долек так же отмечается статистически достоверное уменьшение уровня содержания гликогена в 4,16 раза по сравнению с нормой.

Через 6 часов от начала эксперимента наблюдается статистически достоверное повышение уровня содержания гликогена в центральных отделах в 1,37 раз, по сравнению с нормой и статистически достоверное повышение уровня содержания гликогена в центральных отделах долек в 4,09 раз по сравнению с предыдущим сроком эксперимента (рис.4.8). Уровень содержания гликогена в периферических отделах долек по сравнению с нормой статистически значимо не менялся, а по сравнению с предыдущим сроком

эксперимента статистически достоверно повышался в 4,07 раз, практически достигая нормы (рис.4.9).

Через 12 часов после формирования странгуляционной ОТКН уровень содержания гликогена в центральных отделах долек при сравнении с нормой повышается в 1,43 раза, при сравнении с предыдущим сроком эксперимента статистически значимо не меняется, а в периферических отделах долек достигает нормы и при сравнении с предыдущим сроком эксперимента статистически значимо не меняется (рис.4.8, 4.9).

Через 24 часа наблюдается статистически достоверное уменьшение уровня содержания гликогена в центральных отделах долек при сравнении с нормой в 1,11раз, и при сравнении с предыдущим сроком эксперимента статистически достоверное уменьшение в 1,59 раз. В периферических отделах долек наблюдается статистически достоверное снижение уровня содержания гликогена при сравнении с нормой в 1,45 раз, а при сравнении с предыдущим сроком эксперимента статистически достоверное снижение в 1,50 раз (рис.4.8, 4.9).

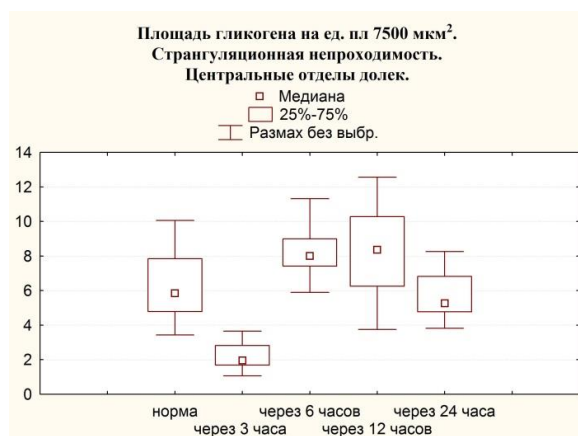


Рисунок 4.8.

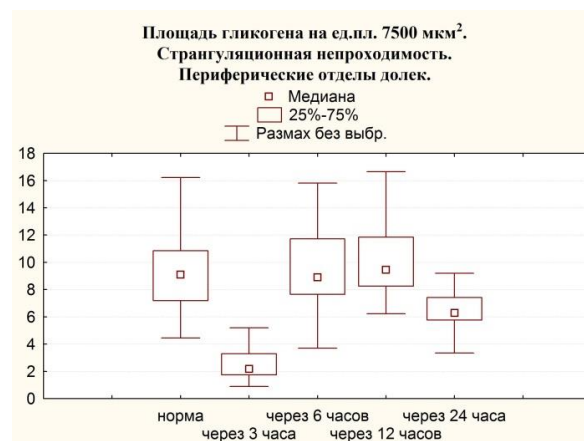


Рисунок 4.9.

Рисунок 4.8.,4.9. Показатели площади гликогена на единицу площади 7500 мкм² при острой странгуляционной тонкокишечной непроходимости в центральных отделах долек (рис.4.8), в периферических отделах долек (рис 4.9).

4.4. Изменения уровня пластических процессов в печени при моделировании острой странгуляционной тонкокишечной непроходимости

Анализ морфологических исследований печени уже через 6 часов после формирования странгуляционной ОТКН, свидетельствует о поражении печени. Это подтверждается белковой дистрофией печени, проявляющейся на микропрепаратах в виде зернистой дистрофии цитоплазмы гепатоцитов. Через 12 часов от начала эксперимента отмечалось увеличение размеров гепатоцитов, появление грубой белковой зернистости в цитоплазме с уменьшением ее базофилии. Впервые на данном сроке эксперимента наблюдался мелкоочаговый некроз печени. Через 24 часа от начала эксперимента отмечалось увеличение размеров гепатоцитов, впервые на данном сроке наблюдалась мелковакуольная субтотальная дистрофия. Выявлялся мелкоочаговый некроз печени, фиброз портальных трактов.

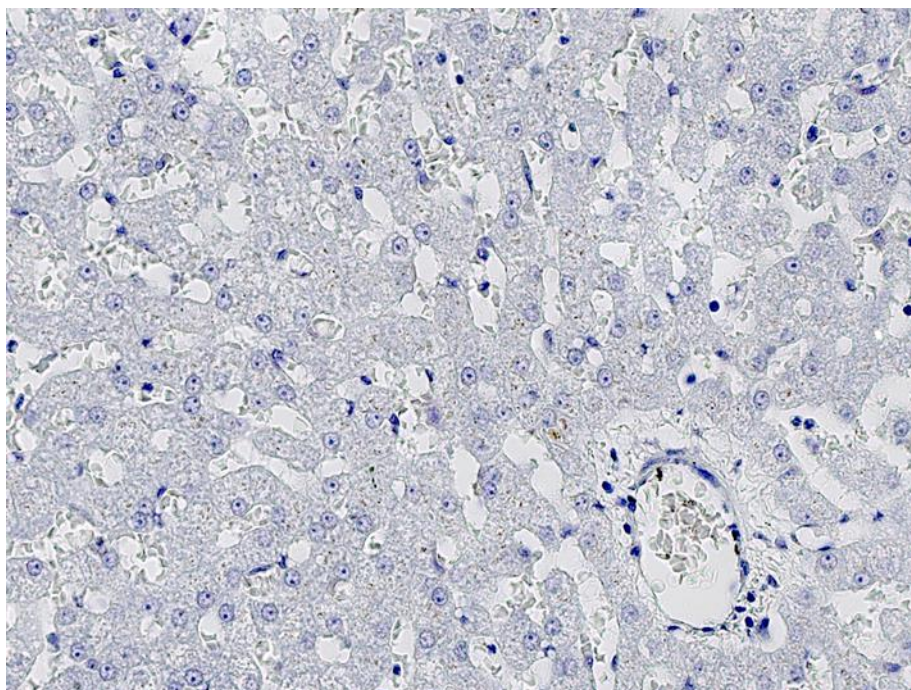


Рисунок 4.10. 12 часов экспериментальной странгуляционной тонкокишечной непроходимости. Центральные отделы долек. Окраска по Эйнарсону. Увеличение x400

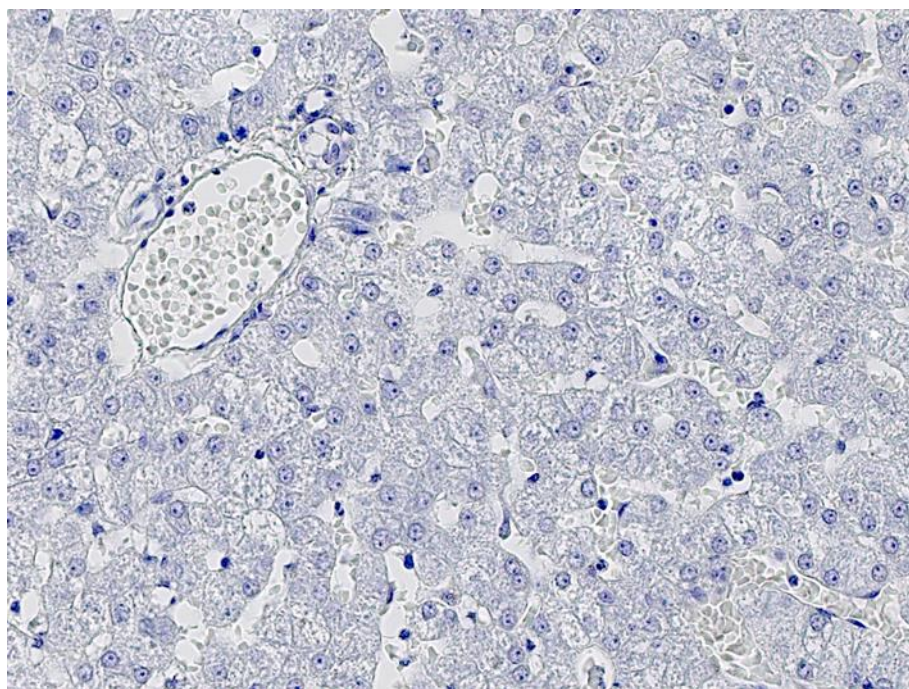


Рисунок 4.11. 12 часов экспериментальной странгуляционной тонкокишечной непроходимости. Периферические отделы долек. Окраска по Эйнарсону. Увеличение x400.

Через 3 часа после формирования странгуляционной ОТКН уровень пластических процессов уменьшался, наблюдалось статистически достоверное снижение уровня содержания суммарных нуклеопротеидов (сум.НП) в центральных отделах долек в 1,52 раз, в периферических отделах долек статистически значимых изменений не наблюдалось (рис.4.12, 4.13). Через 3 часа после формирования странгуляционной ОТКН мы наблюдаем статистически достоверное резкое падение уровня содержания нуклеопротеидов в цитоплазме, как в центральных отделах долек в 6,31 раз, так и в периферических отделах долек в 3,31 раз (рис. 4.14, 4.15).

Уровень пластических процессов **через 6 часов** не достигает нормы, в центральных отделах долек наблюдается снижение уровня содержания сум.НП в 1,19 раз, а по сравнению с предыдущим сроком эксперимента повышается в 1,28

раз (рис.4.12). В периферических отделах долек уровень содержания сум.НП снижается в 1,56 раз, а по сравнению с предыдущим сроком эксперимента снижается в 1,29 раз(рис.4.13).

Через 6 часов от начала эксперимента в центральных отделах долек статистически значимых изменений уровня содержания нуклеопротеидов цитоплазмы по сравнению с нормой не наблюдалось, а по сравнению с предыдущим сроком эксперимента наблюдалось статистически достоверное повышение уровня содержания нуклеопротеидов цитоплазмы в 7,92 раза(рис.4.14). В периферических отделах долек наблюдалось статистически достоверное снижение уровня содержания нуклеопротеидов цитоплазмы в 2,79 раз по сравнению с нормой, а по сравнению с предыдущим сроком эксперимента статистически значимых изменений не наблюдалось(рис.4.15).

Через 12 часов после формирования странгуляционной ОТКН уровень обменных процессов остается угнетенным, в центральных отделах долек уровень содержания сум.НП по сравнению с нормой снижается в 1,45 раз, а по сравнению с предыдущим сроком эксперимента снижается в 1,22 раза(рис.4.12). В периферических отделах уровень содержания сум.НП по сравнению с нормой снижается в 1,5 раз, а по сравнению с предыдущим сроком эксперимента статистически значимых изменений не наблюдается(рис.4.13).

Уровень содержания нуклеопротеидов цитоплазмы, через 12 часов после формирования странгуляционной ОТКН, в центральных отделах долек по сравнению с нормой статистически достоверно снижается в 1,95 раз, по сравнению с предыдущим сроком эксперимента снижается в 2,45 раз (рис.4.10,4.14). В периферических отделах по сравнению с нормой уровень содержания нуклеопротеидов цитоплазмы снижается в 4,5 раза, а по сравнению с предыдущим сроком эксперимента снижается в 1,61 раз (рис.4.11,4.14).

Через 24 часа после формирования ОТКН уровень содержания сум.НП в центральных отделах долек незначительно превышает норму в 1,23 раза, а по сравнению с предыдущим сроком эксперимента наблюдается статистически

достоверное повышение в 1,79 раз. В периферических отделах долек уровень содержания сум.НП возвращается к показателям нормы, а по сравнению с предыдущим сроком эксперимента повышается в 1,5 раз (рис.4.12, 4.13).

Через 24 часа после формирования странгуляционной ОТКН уровень содержания нуклеопротеидов цитоплазмы продолжает снижаться. В центральных отделах долек по сравнению с нормой статистически достоверно снижается в 2,73 раза, а по сравнению с предыдущим сроком эксперимента статистически достоверно снижается в 1,4 раза. В периферических отделах долек по сравнению с нормой происходит резкое снижение в 7,04 раза, а по сравнению с предыдущим сроком значимо не меняется (рис. 4.14; 4.15).

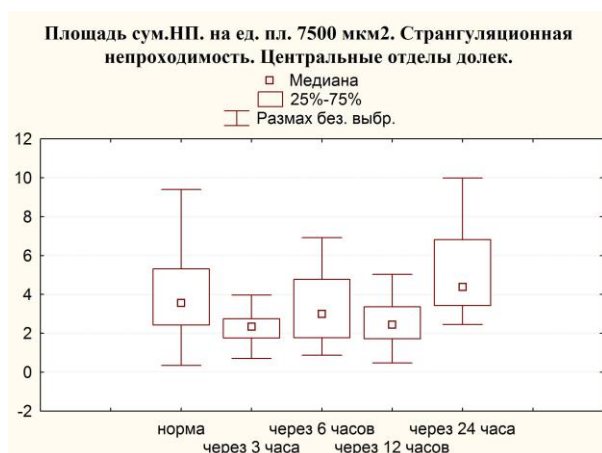


Рисунок 4.12.

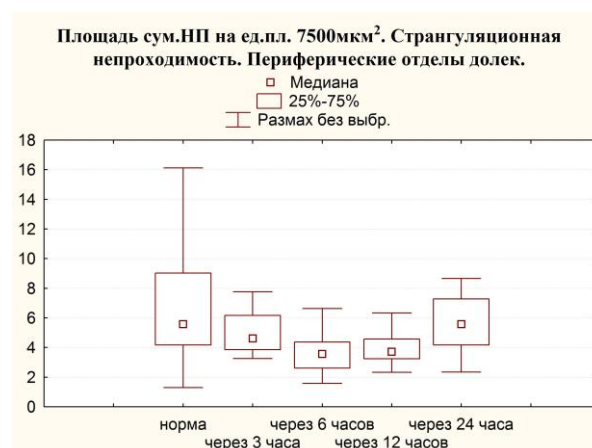


Рисунок 4.13.

Рисунок 4.12,4.13. Показатели площади сум.НП на единицу площади 7500 мкм² при острой странгуляционной тонкокишечной непроходимости в центральных отделах долек (рис.4.12), в периферических отделах долек (рис. 4.13).

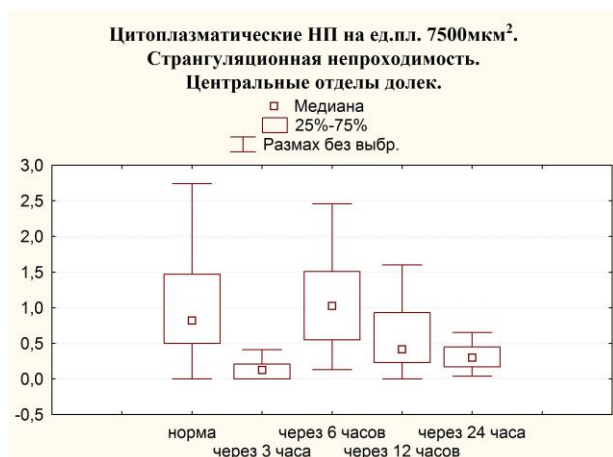


Рисунок 4.14.

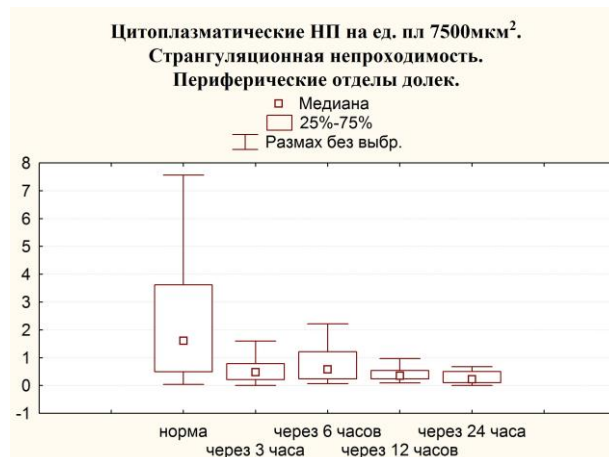


Рисунок 4.15.

Рисунок 4.14.,4.15. Показатели площади цитоплазматических нуклеопротеидов на единицу площади 7500 мкм² при острой странгуляционной тонкокишечной непроходимости в центральных отделах долек (рис.4.14), в периферических отделах долек (рис. 4.15).

Таблица 4.1.-Морфофункциональные изменения печени при острой странгуляционной тонкокишечной непроходимости

Исследуемые параметры		Единицы измерения	Норма	Эксперимент			
				3ч	6ч	12ч	24ч
Общая доля сосудистого русла печени на ед. площади ($600 \times 10^3 \mu\text{m}^2$)	Междольковые артерии	%	0,93(0,68;1,09)	2,12(1,33;2,62)	0,57(0,42;0,85)	0,92(0,70;1,49)	1,87(1,58;2,13)
	Междольковые вены Центральные вены						
Доля сосудистого русла печени на ед. площади ($600 \times 10^3 \mu\text{m}^2$)	Междольковые артерии	%	0,011(0,007;0,018)	0,031(0,023;0,069)	0,044(0,027;0,055)	0,017(0,011;0,029)	0,040(0,022;0,057)
	Междольковые вены	%	0,37(0,26;0,53)	0,60(0,47;1,00)	0,35(0,27;0,47)	0,34(0,22;0,43)	0,71(0,55;0,89)
	Центральные вены	%	0,41(0,28;0,73)	1,10(0,63;1,76)	0,15(0,09;0,32)	0,63(0,39;1,02)	1,06(0,77;1,46)
Площадь сум.НП на ед. площади ($7500 \mu\text{m}^2$) *	центральные отделы долек	Пиксел	3,56(2,43;5,31)	2,34(1,76;2,75)	3,00(1,77;4,78)	2,45(1,72;3,36)	4,39(3,43;6,82)
	периферические отделы долек	Пиксел	5,58(4,18;9,02)	4,61(3,85;6,16)	3,58(2,61;4,38)	3,72(3,24;4,57)	5,58(4,18;7,28)
Площадь цитоплазматических НП на ед. площади ($7500 \mu\text{m}^2$) *	центральные отделы долек	Пиксел	0,82(0,50;1,47)	0,13(0,00;0,21)	1,03(0,55;1,51)	0,42(0,23;0,93)	0,30(0,17;0,45)
	периферические отделы долек	Пиксел	1,62(0,49;3,62)	0,49(0,21;0,79)	0,58(0,24;1,21)	0,36(0,24;0,54)	0,23(0,10;0,50)
Площадь гликогена на ед. площади ($7500 \mu\text{m}^2$) *	центральные отделы долек.	Пиксел	5,84(4,79;7,85)	1,96(1,68;2,82)	8,01(7,42;8,99)	8,37(6,25;10,28)	5,26(4,78;6,82)
	периферические отделы долек.	Пиксел	9,10(7,18;10,84)	2,19(1,74;3,30)	8,91(7,65;11,73)	9,46(8,26;11,85)	6,29(5,76;7,41)

*Площадь, которую занимают продукты цитохимической реакции имеющих определенную интенсивность окраски на ед. площади $7500 \mu\text{m}^2$.

4.5. Корреляционная связь морфофункциональных изменений сосудистого русла печени (междольковых вен, междольковых артерий, центральных вен долек) с изменениями уровня энергетического обмена и изменениями уровня пластических процессов на разных сроках развития острой странгуляционной тонкокишечной непроходимости

Для оценки связи изменения показателей ГЦР (общей площади сосудистого русла, площади междольковых вен, междольковых артерий, центральных вен) в печени с уровнем гликогена, уровнем сум.НП, нуклеопротеидов цитоплазмы в центральных и периферических отделах долек при странгуляционной ОТКН установлен коэффициент корреляции Спирмена (r). Зависимость всех признаков считалась статистически значимой, если $p < 0,05$. Если связь между исследуемыми признаками "+"-то она считается прямой, если "-" -связь считается обратной. Теснота (сила) связи: меньше 0,3-слабая связь; от 0,31 до 0,5-умеренная; от 0,51 до 0,7-значительная; от 0,71 до 0,9 тесная; от 0,91 до 1 очень тесная.

При оценке связи изменения показателей общей площади сосудистого русла в печени с уровнем гликогена в центральных отделах долек установлен коэффициент корреляции Спирмена (r) равен -0,9 ($p < 0,05$). Связь между исследуемыми признаками – обратная, теснота (сила) связи – тесная, зависимость признаков статистически значима ($p < 0,05$).

При оценке связи изменения показателей общей площади сосудистого русла в печени в динамике развития заболевания с уровнем гликогена в периферических отделах долек установлен коэффициент корреляции Спирмена (r) равен -0,7 ($p < 0,05$). Связь между исследуемыми признаками – обратная, теснота (сила) связи – значительная, зависимость признаков статистически значима ($p < 0,05$).

При сравнении связи между отдельными компонентами ГЦР (междольковые артерии, междольковые вены, центральные вены) и уровнем

гликогена в центральных и периферических отделах долек, нами установлено, что наибольшую зависимость уровень содержания гликогена как в центральных, так в периферических отделах долек, имеет от площади междольковых вен, а, следовательно, от морфофункциональной организации портального кровотока. С увеличением площади междольковых вен, уровень гликогена понижался, и наоборот.

При оценке связи изменения показателей площади междольковых вен в печени в динамике развития заболевания с уровнем гликогена в центральных отделах долек установлен коэффициент корреляции Спирмена (r) равен $-0,9$ ($p < 0,05$). Связь между исследуемыми признаками – обратная, теснота (сила) связи – сильная, зависимость признаков статистически значима ($p < 0,05$).

При оценке связи изменения показателей площади междольковых вен в печени в динамике развития заболевания с уровнем гликогена в периферических отделах долек установлен коэффициент корреляции Спирмена (r) равен $-0,8$ ($p < 0,05$). Связь между исследуемыми признаками – обратная, теснота (сила) связи – тесная, зависимость признаков статистически значима ($p < 0,05$).

При оценке связи изменения показателей площади центральных вен в печени в динамике развития заболевания с уровнем гликогена в центральных отделах долек установлен коэффициент корреляции Спирмена (r) равен $-0,7$ ($p < 0,05$). Связь между исследуемыми признаками – обратная, теснота (сила) связи – значительная, зависимость признаков статистически значима ($p < 0,05$).

При оценке связи изменения показателей площади центральных вен в печени в динамике развития заболевания с уровнем гликогена в периферических отделах долек установлен коэффициент корреляции Спирмена (r) равен $-0,6$ ($p < 0,05$). Связь между исследуемыми признаками – обратная, теснота (сила) связи – значительная, зависимость признаков статистически значима ($p < 0,05$).

При оценке связи изменения показателей площади междольковых артерий в печени в динамике развития заболевания с уровнем гликогена в центральных отделах долек установлен коэффициент корреляции Спирмена (r) равен $-0,1$

($p < 0,05$). Связь между исследуемыми признаками – обратная, теснота (сила) связи – слабая, зависимость признаков статистически значима ($p < 0,05$), а при сравнении с уровнем гликогена в периферических отделах долек установлен коэффициент корреляции Спирмена (r) равен $-0,5$ ($p < 0,05$). Связь между исследуемыми признаками – обратная, теснота (сила) связи – умеренная, зависимость признаков статистически значима ($p < 0,05$).

При оценке связи изменения показателей общей площади сосудистого русла в печени с уровнем сум.НП в центральных отделах долек установлен коэффициент корреляции Спирмена (r) равен $-0,1$ ($p < 0,05$). Связь между исследуемыми признаками – обратная, теснота (сила) связи – слабая, зависимость признаков статистически значима ($p < 0,05$).

При оценке связи изменения показателей общей площади сосудистого русла в печени в динамике развития заболевания с уровнем сум.НП в периферических отделах долек установлен коэффициент корреляции Спирмена (r) равен $0,6$ ($p < 0,05$). Связь между исследуемыми признаками – прямая, теснота (сила) связи – значительная, зависимость признаков статистически значима ($p < 0,05$).

При сравнении связи между отдельными компонентами ГЦР (междольковые артерии, междольковые вены, центральные вены) и уровнем сум.НП в центральных и периферических отделах долек, нами установлено, что наибольшую зависимость уровень содержания сум.НП как в центральных, так в периферических отделах долек, имеет от площади междольковых вен, а, следовательно, от морфофункциональной организации портального кровотока.

При оценке связи изменения показателей площади междольковых вен в печени в динамике развития заболевания с уровнем сум.НП в центральных отделах долек установлен коэффициент корреляции Спирмена (r) равен $0,4$ ($p < 0,05$). Связь между исследуемыми признаками – прямая, теснота (сила) связи – умеренная, зависимость признаков статистически значима ($p < 0,05$).

При оценке связи изменения показателей площади междольковых вен в печени в динамике развития заболевания с уровнем сум.НП в периферических отделах долек установлен коэффициент корреляции Спирмена (r) равен 0,6 ($p<0,05$). Связь между исследуемыми признаками – прямая, теснота (сила) связи – значительная, зависимость признаков статистически значима ($p<0,05$).

При оценке связи изменения показателей площади центральных вен в печени в динамике развития заболевания с уровнем сум.НП в центральных отделах долек установлен коэффициент корреляции Спирмена (r) равен -0,3 ($p<0,05$). Связь между исследуемыми признаками – обратная, теснота (сила) связи – умеренная, зависимость признаков статистически значима ($p<0,05$).

При оценке связи изменения показателей площади центральных вен в печени в динамике развития заболевания с уровнем сум.НП в периферических отделах долек установлен коэффициент корреляции Спирмена (r) равен 0,3 ($p<0,05$). Связь между исследуемыми признаками – прямая, теснота (сила) связи – умеренная, зависимость признаков статистически значима ($p<0,05$).

При оценке связи изменения показателей площади междольковых артерий в печени в динамике развития заболевания с уровнем сум.НП в центральных отделах долек установлен коэффициент корреляции Спирмена (r) равен 0,1 ($p<0,05$). Связь между исследуемыми признаками – прямая, теснота (сила) связи – слабая, зависимость признаков статистически значима ($p<0,05$), а при сравнении с уровнем гликогена в периферических отделах долек установлен коэффициент корреляции Спирмена (r) равен -0,6 ($p<0,05$). Связь между исследуемыми признаками – обратная, теснота (сила) связи – значительная, зависимость признаков статистически значима ($p<0,05$).

При оценке связи изменения показателей общей площади сосудистого русла в печени с уровнем НП цитоплазмы в центральных отделах долек установлен коэффициент корреляции Спирмена (r) равен -0,9 ($p<0,05$). Связь между исследуемыми признаками – обратная, теснота (сила) связи – сильная, зависимость признаков статистически значима ($p<0,05$).

При оценке связи изменения показателей общей площади сосудистого русла в печени в динамике развития заболевания с уровнем НП цитоплазмы в периферических отделах долек установлен коэффициент корреляции Спирмена (r) равен $-0,3(p<0,05)$. Связь между исследуемыми признаками – обратная, теснота (сила) связи – умеренная, зависимость признаков статистически значима ($p<0,05$).

При сравнении связи между отдельными компонентами ГЦР (междольковые артерии, междольковые вены, центральные вены) и уровнем НП цитоплазмы в центральных и периферических отделах долек, нами установлено, что наибольшую зависимость уровень содержания НП цитоплазмы как в центральных, так в периферических отделах долек, имеет от площади междольковых вен и, следовательно, от морфофункциональной организации портального кровотока.

При оценке связи изменения показателей площади междольковых вен в печени в динамике развития заболевания с уровнем НП цитоплазмы в центральных отделах долек установлен коэффициент корреляции Спирмена (r) равен $-0,6 (p<0,05)$. Связь между исследуемыми признаками – обратная, теснота (сила) связи – значительная, зависимость признаков статистически значима ($p<0,05$).

При оценке связи изменения показателей площади междольковых вен в печени в динамике развития заболевания с уровнем НП цитоплазмы в периферических отделах долек установлен коэффициент корреляции Спирмена (r) равен $-0,3 (p<0,05)$. Связь между исследуемыми признаками – обратная, теснота (сила) связи – значительная, зависимость признаков статистически значима ($p<0,05$).

При оценке связи изменения показателей площади центральных вен в печени в динамике развития заболевания с уровнем НП цитоплазмы в центральных отделах долек установлен коэффициент корреляции Спирмена (r)

равен -0,1 ($p < 0,05$). Связь между исследуемыми признаками – обратная, теснота (сила) связи – слабая, зависимость признаков статистически значима ($p < 0,05$).

При оценке связи изменения показателей площади центральных вен в печени в динамике развития заболевания с уровнем НП цитоплазмы в периферических отделах долек установлен коэффициент корреляции Спирмена (r) равен -0,6 ($p < 0,05$). Связь между исследуемыми признаками – обратная, теснота (сила) связи – значительная, зависимость признаков статистически значима ($p < 0,05$).

При оценке связи изменения показателей площади междольковых артерий в печени в динамике развития заболевания с уровнем НП цитоплазмы в центральных отделах долек установлен коэффициент корреляции Спирмена (r) равен 0,1 ($p < 0,05$). Связь между исследуемыми признаками – прямая, теснота (сила) связи – слабая, зависимость признаков статистически значима ($p < 0,05$), а при сравнении с уровнем гликогена в периферических отделах долек установлен коэффициент корреляции Спирмена (r) равен -0,3 ($p < 0,05$). Связь между исследуемыми признаками – обратная, теснота (сила) связи – умеренная, зависимость признаков статистически значима ($p < 0,05$).

Коэффициент корреляции Спирмена (r) при оценке связи изменения показателей уровня гликогена с уровнем сум.НП, нуклеопротеидов цитоплазмы при странгуляционной ОТКН, показывает слабую связь, либо равную 0. Единственным исключением является связь показателей уровня гликогена в центральных отделах долек печени с уровнем нуклеопротеидов цитоплазмы в центральных отделах долек, она является значительной (0,7).

Таким образом при оценке связи изменения показателей ГЦР (общей площади сосудистого русла, площади междольковых вен, междольковых артерий, центральных вен) в печени с уровнем гликогена, уровнем сум.НП, нуклеопротеидов цитоплазмы в центральных и периферических отделах долек при странгуляционной ОТКН установлено, что наибольшую зависимость уровень гликогена, сум.НП, НП цитоплазмы как в центральных, так в

периферических отделах долек, имеет от площади междольковых вен, а следовательно, от морфофункциональной организации портального кровотока. Корреляционная связь между уровнем гликогена и нуклеопротеидами слабая, за исключением нуклеопротеидов в центральных отделах долек.

РЕЗЮМЕ

При странгуляционной ОТКН в связи с вовлечением в патологический процесс брыжейки тонкой кишки, в которой находится большое число сосудов и нервов, а также, выраженным болевым синдромом, что является мощным стрессорным воздействием, мы наблюдаем в печени уменьшение притока по системе воротной вены и трофические нарушения на самых ранних сроках развития заболевания.

При острой странгуляционной тонкокишечной непроходимости отмечается уменьшение притока крови по системе воротной вены, наиболее значимое через 6 часов. Соотношение расчётного сосудистого компонента системы воротной вены и системы печеночной артерии составляет 2,82:1, при норме 5,8:1. Изменение кровотока в бассейне нижней полой вены коррелирует с направленностью и уровнем изменений в системе воротной вены.

Уровень гликогена в печени при формировании странгуляционной ОТКН уменьшался на начальных сроках (через 3 часа) и в конце эксперимента (через 24 часа), что связано с поступлением венозной крови по портальной системе, насыщенной токсическими продуктами и биологически активными веществами, которое, в свою очередь, требовало повышения энергетических затрат для выполнения детоксицирующей функции.

При формировании странгуляционной ОТКН, отмечается статистически достоверное уменьшение уровня как суммарных нуклеопротеидов, так и цитоплазматических нуклеопротеидов, лишь в конце эксперимента уровень сум.НП достигает нормы и незначительно превышает ее в центральных отделах долек. Более выраженное угнетение обменных процессов наблюдается в

цитоплазме. Содержание цитоплазматических нуклеопротеидов как в центральных, так и в периферических отделах долек значительно снижается в динамике развития странгуляционной ОТКН.

Установлено, что наибольшая корреляционная зависимость уровня гликогена, сум.НП и НП цитоплазмы как в центральных, так в периферических отделах долек, имеется от площади междольковых вен (уровень корреляции достигает -0,9). Зависимость признаков статистически достоверна, связь между признаками обратная, сила связи тесная.

Мы полагаем, что уменьшение поступления венозной крови по портальной системе на ранних сроках развития заболевания связано стрессорным генерализованным спастическим поражением артериального русла пищеварительного тракта, т.е. - с уменьшением притока крови к пораженному участку тонкой кишки. Уменьшение артериального притока влечет за собой уменьшение объема оттекающей крови по венозной части гемососудистого русла, уменьшению потока токсинов и продуктов распада тканей тонкой кишки и биологически активных веществ в печень.

По нашему мнению, наблюдаемая на более поздних сроках после формирования странгуляционной ОТКН вазодилатация артериального коллектора более вероятно обусловлена токсическим поражением центрального регуляторного сосудистого механизма. Увеличение венозного притока по воротной системе приводит к увеличению венозного оттока и по центральным венам. Следовательно, наблюдается относительное увеличение органного кровообращения как за счет артериального притока, так и за счет поступления в печень крови, оттекающей от органов брюшной полости, в том числе и от патологически измененного участка тонкой кишки.

Корреляционная связь между уровнем гликогена и нуклеопротеидами при странгуляционной ОТКН слабая, либо равна нулю в связи с тем, что весь гликоген при странгуляционной ОТКН практически полностью расходуется на детоксицирующую функцию, а не на обменные процессы.

ГЛАВА 5

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ОСТРОЙ ОБТУРАЦИОННОЙ ТОНКОКИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ

5.1.Макроскопические изменения печени при моделировании острой обтурационной тонкокишечной непроходимости

Через 1 сутки после формирования низкой обтурационной тонкокишечной непроходимости в брюшинной полости скапливается серозный выпот, прозрачный, желтого цвета и без запаха, 20-30 мл.

Печень макроскопически не увеличена в размерах, полнокровна (пестрая окраска кирпично-красного цвета), плотно-эластической консистенции. На разрезе паренхима не выбухает за пределы капсулы. Поверхность органа с очаговыми геморрагиями. Желчный пузырь умеренно заполнен желчью желто-зеленого цвета, проходимость желчных путей сохранена.

Через 2 суток от после моделирования низкой обтурационной тонкокишечной непроходимости в брюшинной полости скапливается мутный серозный выпот соломенно-желтого цвета, без запаха, 50-80 мл.

Печень макроскопически не увеличена в размерах, полнокровна (пестрая окраска кирпично-красного цвета), дрябловатой консистенции. На разрезе паренхима не выбухает за пределы капсулы. Поверхность органа с очаговыми геморрагиями. Желчный пузырь умеренно заполнен желчью желто-зеленого цвета, проходимость желчных путей сохранена.

Через 3 суток от начала формирования низкой обтурационной тонкокишечной непроходимости в брюшинной полости определяется 100-150 мл серозного мутного геморрагически окрашенного выпота без запаха.

Размеры печени, по сравнению с размерами на момент моделирования заболевания и предыдущими сроками наблюдения незначительно увеличены, паренхима органа отечная, более дряблой консистенции, полнокровна (пестрая окраска кирпично-красного цвета). На разрезе паренхима слегка выбухает за

пределы капсулы. В желчном пузыре не большое количество желчи желтовато зеленого цвета. Проподимостъ желчного протока не нарушена.

Через 6 суток от после моделирования низкой обтурационной тонкокишечной непроходимости в брюшинной полости скапливалось 150-200 мл геморрагического выпота мутного и с гнилистным запахом.

Размеры печени, по сравнению с размерами на момент моделирования заболевания и предыдущими сроками наблюдения увеличены, печень отечная, дряблой консистенции, полнокровна (пестрая окраска кирпично-красного цвета). На разрезе паренхима слегка выбухает за пределы капсулы. В желчном пузыре не большое количество желчи желтовато-зеленого цвета. Проподимостъ желчного протока не нарушена.

5.2. Морфодункциональное состояние кровеносного сосудистого русла печени при моделировании острой обтурационной тонкокишечной непроходимости

После формирования обтурационной ОТКН через 1 сутки на микропрепаратах наблюдаются выраженные сосудистые нарушения. Венозные сосуды печени (центральные вены) расширенны и полнокровны. Синусоиды в центре долек расширенны, полнокровны, отмечался стаз, сладж, отмечается стояние нейтрофилов. В венозных сосудах отмечались гиалиновые тромбы. Балочное строение печени в отдельных участках было нарушено на всех сроках эксперимента, и оно прогрессировало. Ядра гепатоцитов круглой формы, светлые, встречаются несколько увеличенные в размерах и гиперхромные, встречались двудерные гепатоциты. Местами отмечался мелкоочаговый некроз гепатоцитов.

Через 2 суток наблюдались более выраженные изменения сосудистого русла по сравнению с предыдущим сроком эксперимента. Венозные сосуды были резко полнокровны. Синусоидные капилляры расширенны и полнокровны

в центральных отделах долек. Отмечалась полосовидная инфильтрация вокруг сосудов, некроз гепатоцитов без наличия макрофагов.

Через 3 суток после формирования непроходимости наблюдается вазодилатация междольковых вен на фоне сужения центральных вен (рис. 5.1.). отмечался некроз гепатоцитов со скоплением макрофагов.

В конце эксперимента, на 6 сутки развития заболевания, венозные сосуды были полнокровны, синусоиды были расширены в их просве много нейтрофилов, отмечается увеличение количества клеток Купфера и эндотелиальных клеток. Отмечался некроз гепатоцитов с фиброзом (скопление фибробластов). Развивался холестаз.

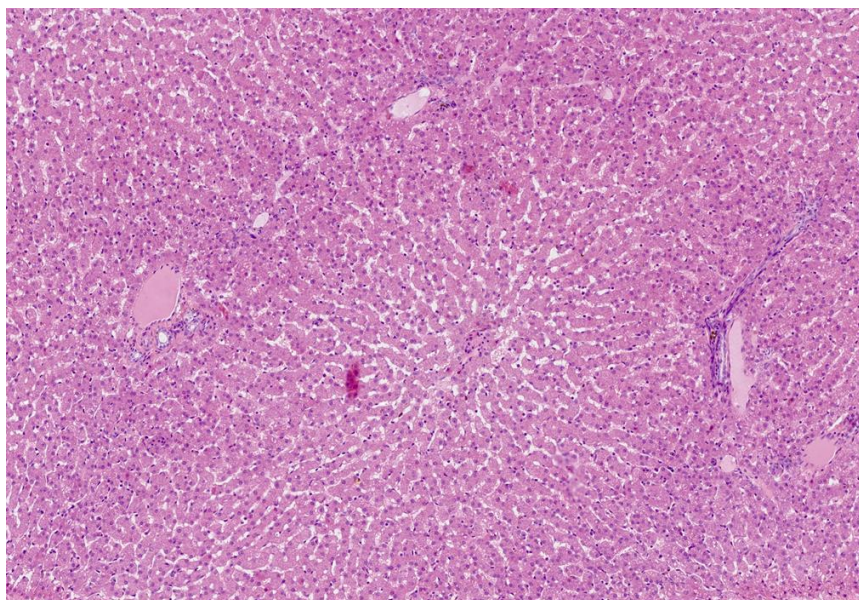


Рисунок 5.1. 3 сутки экспериментальной низкой обтурационной тонкокишечной непроходимости. Резко выраженное полнокровие междольковых вен. Отек стромы. Окр. гематоксилином и эозином. Увеличение x100.

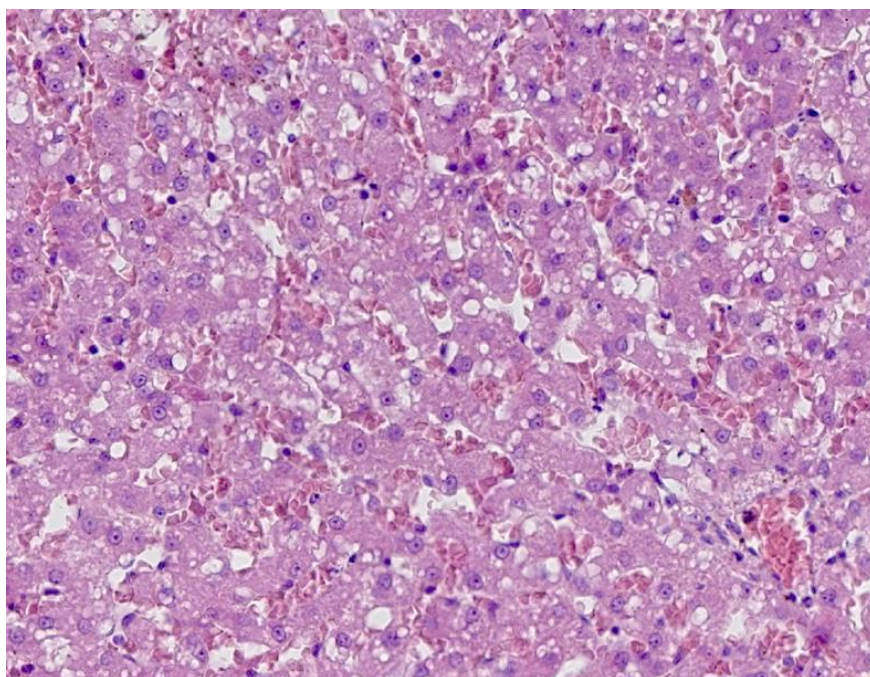


Рисунок 5.2. 6 сутки экспериментальной низкой обтурационной тонкокишечной непроходимости. Крупновакуольная и балонная дистрофия печени. Резко выраженное полнокровие центральных вен. Отек стромы. Окр. гематоксилином и эозином. Увеличение x400.

Через 1 сутки после моделирования обтурационной ОТКН при сравнении с нормой статистически не значимо увеличивалась площадь междольковых вен в 1,19 раз, междольковых артерий в 1,18 раз, что соответствует расчётному сосудистому компоненту системы воротной вены и системы печеночной артерии 5,82:1. (рис. 5.4,5.5).

Площадь центральных вен на данном сроке эксперимента при сравнении с нормой статистически не значимо уменьшалась в 1,17 раз (рис.5.6), расчётный сосудистый компонент системы нижней полой вены и системы печеночной артерии становится 5,19:1.

Общая площадь сосудов статистически не значимо уменьшалась по сравнению с нормой в 1,11 раз(рис.5.3).

Через 2 суток после моделирования острой обтурационной тонкокишечной непроходимости статистически достоверно по сравнению с

нормой уменьшается площадь междольковых артерий в 1,38 раза, при сравнении с предыдущим сроком эксперимента статистически достоверно уменьшается в 1,63 раза. Площадь междольковых вен по сравнению с нормой статистически достоверно уменьшается в 1,48 раз, при сравнении с предыдущим сроком эксперимента статистически достоверно уменьшается в 1,76 раз, что соответствует расчётному сосудистому компоненту системы воротной вены и системы печеночной артерии 5,61:1.

На этом сроке эксперимента площадь центральных вен статистически не значимо увеличивается по сравнению с нормой в 1,15 раз, и статистически значимо увеличивается по сравнению с предыдущим сроком эксперимента в 1,34 раза (рис.5.6), а расчётный сосудистый компонент системы нижней полой вены и системы печеночной артерии становится 7,71:1.

При этом, общая площадь сосудов уменьшается в 1,21 раза по сравнению с нормой и в 1,09 раза по сравнению с предыдущим сроком эксперимента (рис. 5.3).

Через 3 суток от начала эксперимента площадь междольковых артерий статистически достоверно увеличивается в 1,55 раза при сравнении с нормой, а при сравнении с предыдущим сроком эксперимента площадь междольковых артерий увеличивается в 2,13 раз (рис.5.4). Площадь междольковых вен на этом сроке эксперимента по сравнению с нормой статистически достоверно увеличивается в 1,49 раз, при сравнении с предыдущим сроком эксперимента статистически достоверно увеличивается в 2,2 раза(рис.5.5), что соответствует расчётному сосудистому компоненту системы воротной вены и системы печеночной артерии 5,68:1.

Площадь центральных вен через 3 суток от начала эксперимента статистически достоверно резко уменьшается по сравнению с нормой в 3,15 раз, а по сравнению с предыдущим сроком эксперимента в 3,62 раза (рис.5.6), при

этом, расчётный сосудистый компонент системы нижней полой вены и системы печеночной артерии становится 2,76:1.

Общая площадь сосудов через 3 суток после формирования обтурационной ОТКН по сравнению с нормой уменьшается в 1,27 раз, а по сравнению с предыдущим сроком эксперимента практически не меняется (рис.5.3).

Через 6 суток после формирования обтурационной ОТКН наблюдается статистически достоверное увеличение площади междольковых артерий в 1,27 раз по сравнению с нормой, а по сравнению с предыдущим сроком эксперимента статистически значимо не меняется (рис.5.4). Максимальное статистически достоверное уменьшение площади междольковых вен по сравнению с нормой возникает на этом сроке эксперимента в 4,11 раза, при сравнении с предыдущим сроком эксперимента статистически достоверно уменьшается в 6,11 раза (рис.5.5), что соответствует расчётному сосудистому компоненту объема системы воротной вены и системы печеночной артерии 2,54:1.

Площадь центральных вен через 6 суток от начала эксперимента статистически достоверно уменьшается по сравнению с нормой в 1,37 раз, а по сравнению с предыдущим сроком эксперимента статистически достоверно увеличивается в 2,31 раза (рис.5.6), а расчётный сосудистый компонент системы нижней полой вены и системы печеночной артерии становится 4,62:1. Общая площадь сосудов через 6 часов после формирования обтурационной ОТКН по сравнению с нормой уменьшается в 2,32 раза, а по сравнению с предыдущим сроком эксперимента статистически достоверно уменьшается в 1,83 раза (рис.5.3).

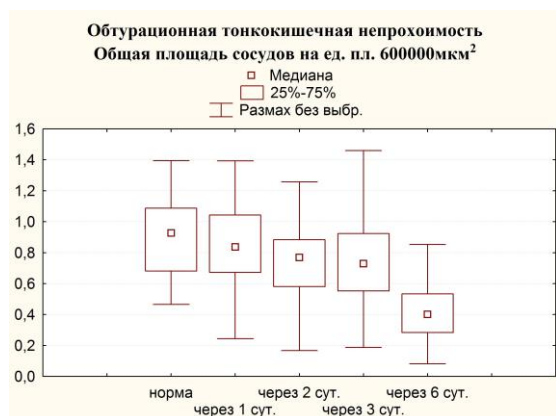


Рисунок 5.3.

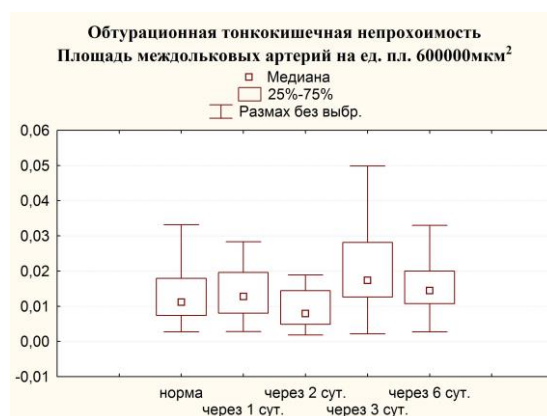


Рисунок 5.4.

Рисунок 5.3.,5.4. Показатели общей площади сосудистого русла (Рис.5.3.), площади междольковых артерий (Рис. 5.4.) на единицу площади $600 \times 10^3 \text{ мкм}^2$ при острой обтурационной тонкокишечной непроходимости.

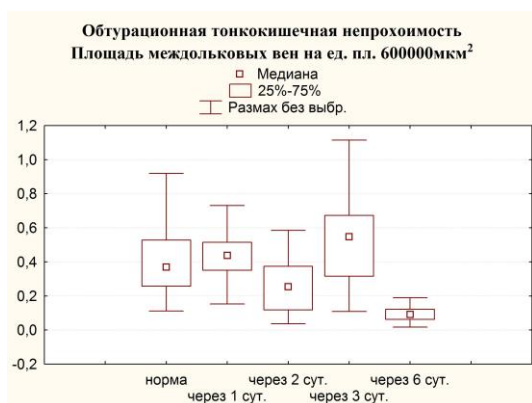


Рисунок 5.5.

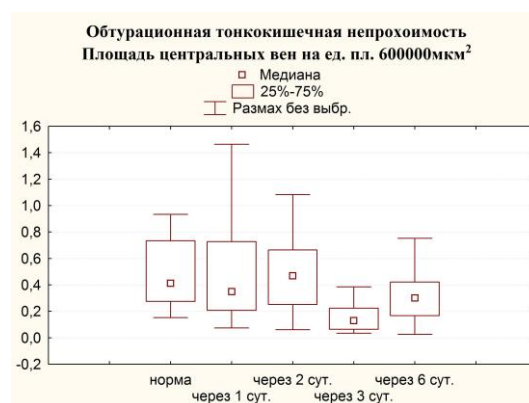


Рисунок 5.6.

Рисунок 5.5.,5.6. Показатели площади междольковых вен (рис.5.5.), площади центральных вен (рис.5.6.) на единицу площади $600 \times 10^3 \text{ мкм}^2$ при острой обтурационной тонкокишечной непроходимости.

5.3. Изменения уровня энергетического обмена печени при моделировании острой обтурационной тонкокишечной непроходимости

На всех сроках наблюдения после моделирования низкой обтурационной непроходимости отмечалась слабая ШИК- положительная реакция (рис. 5.7.,5.8.).

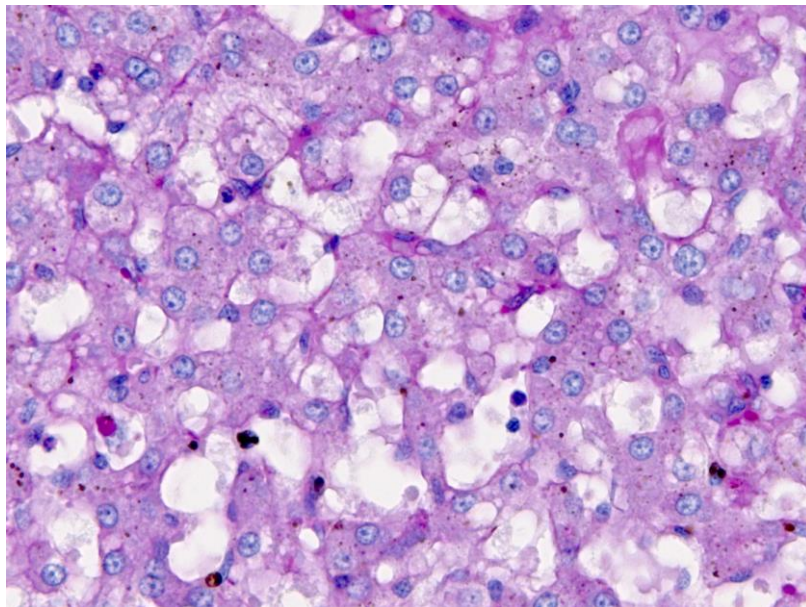


Рисунок 5.7. 6 сутки экспериментальной низкой обтурационной тонкокишечной непроходимости. Центральные отделы долек. ШИК-реакция. Увеличение x640

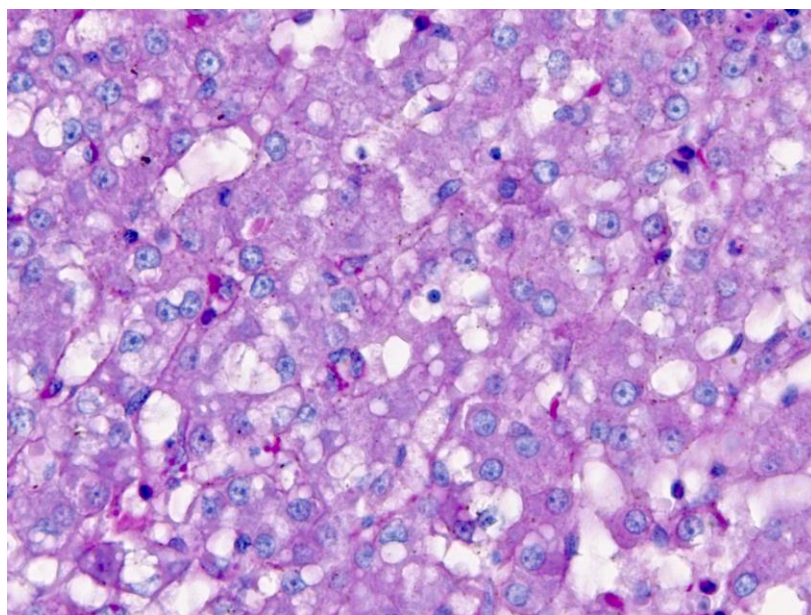


Рисунок 5.8. 6 сутки экспериментальной низкой обтурационной тонкокишечной непроходимости. Периферические отделы долек. ШИК-реакция. Увеличение x640

Через 1 сутки после моделирования обтурационной ОТКН нами выявлено максимальное уменьшение уровня содержания гликогена в гепатоцитах как в центральных, так и в периферических отделах долек (рис. 5.9, 5.10). В центральных отделах печеночных долек отмечается статистически достоверное резкое уменьшение уровня содержания гликогена в 25,39 раза по сравнению с нормой. В периферических отделах долек так же отмечается статистически достоверное резкое уменьшение уровня содержания гликогена в 22,75 раза по сравнению с нормой.

Через 2 суток от начала эксперимента изменение организации кровообращения приводит к уменьшению содержания уровня гликогена в ткани печени, наблюдается статистически достоверное уменьшение уровня содержания гликогена в центральных отделах в 9,57 раз, по сравнению с нормой и статистически достоверное повышение уровня содержания гликогена в центральных отделах долек в 2,65 раз по сравнению с предыдущим сроком эксперимента(рис.5.9). Уровень содержания гликогена в периферических отделах долек по сравнению с нормой статистически достоверно уменьшался в 11,82 раза, а по сравнению с предыдущим сроком эксперимента статистически достоверно повышался в 1,93 раза(рис.5.10).

Через 3 суток после моделирования обтурационной ОТКН наблюдается статистически достоверное уменьшением уровня содержания гликогена в центральных отделах в 1,46 раз, по сравнению с нормой и статистически достоверное повышением уровня содержания гликогена в центральных отделах долек в 6,57 раз по сравнению с предыдущим сроком эксперимента (рис.5.9). Уровень содержания гликогена в периферических отделах долек по сравнению с нормой статистически достоверно уменьшался в 4,08 раза, а по сравнению с

предыдущим сроком эксперимента статистически достоверно повышался в 2,89 раза (рис.5.10).

Через 6 суток после формирования обтурационной ОТКН наблюдается статистически достоверное уменьшение уровня содержания гликогена в центральных отделах в 4,26 раз, по сравнению с нормой и статистически достоверное уменьшение уровня содержания гликогена в центральных отделах долек в 2,93 раза по сравнению с предыдущим сроком эксперимента (рис.5.9). Уровень содержания гликогена в периферических отделах долек по сравнению с нормой статистически достоверно уменьшался в 11,97 раз, а по сравнению с предыдущим сроком эксперимента статистически достоверно уменьшался в 2,93 раза (рис.5.10).

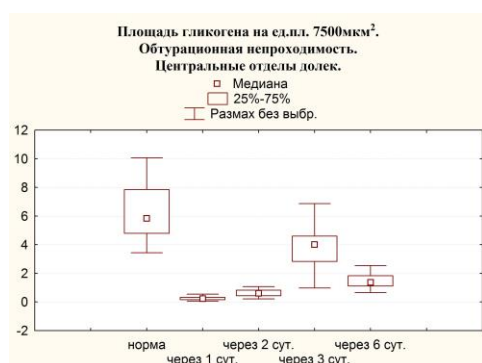


Рисунок 5.9.

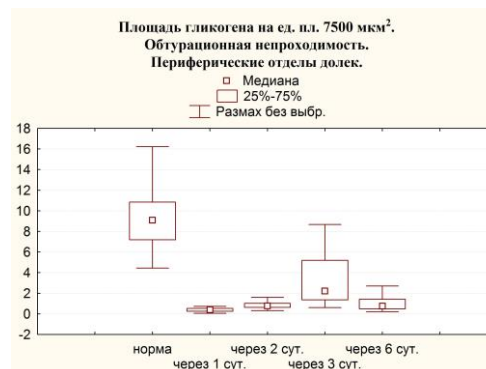


Рисунок 5.10.

Рисунок 5.9., 5.10. Показатели площади гликогена на единицу площади 7500 мкм² при острой обтурационной тонкокишечной непроходимости в центральных отделах долек (рис.5.9), в периферических отделах долек (рис 5.10.).

5.4. Изменения уровня пластических процессов в печени при моделировании острой обтурационной тонкокишечной непроходимости

Морфологические изменения печени после формирования низкой обтурационной ОТКН свидетельствует о тяжелом поражении органа. Это подтверждается белковой дистрофией печени, проявляющейся на микропрепаратах на ранних сроках в виде вакуольной дистрофии цитоплазмы гепатоцитов. Гепатоциты увеличены в объеме, их цитоплазма кажется оптически пустой. В конце эксперимента помимо крупновacuольной дистрофии отмечалось появление балонной дистрофии, которая на высоте развития необратима, что свидетельствует о переходе процесса в колликативный некроз.

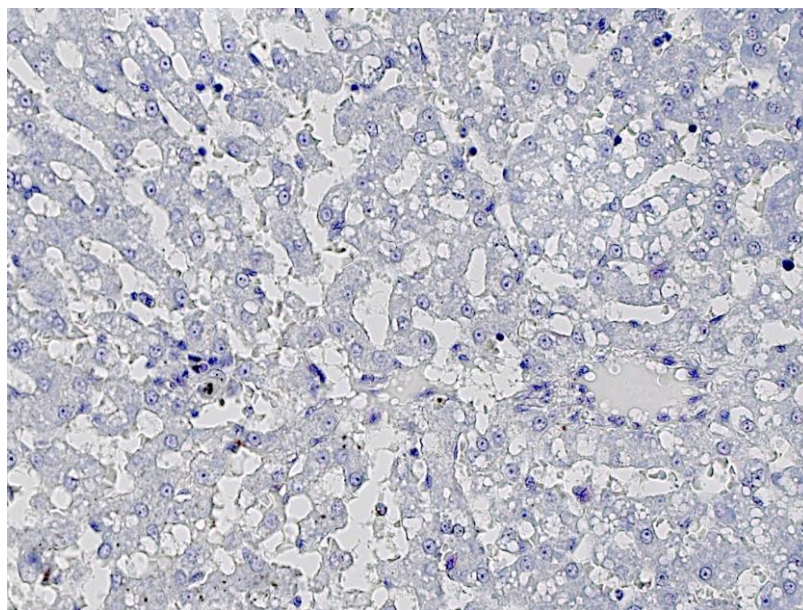


Рисунок 5.11. 6 суток экспериментальной низкой обтурационной тонкокишечной непроходимости. Центральные отделы долек. Окраска по Эйнарсону. Увеличение x400.

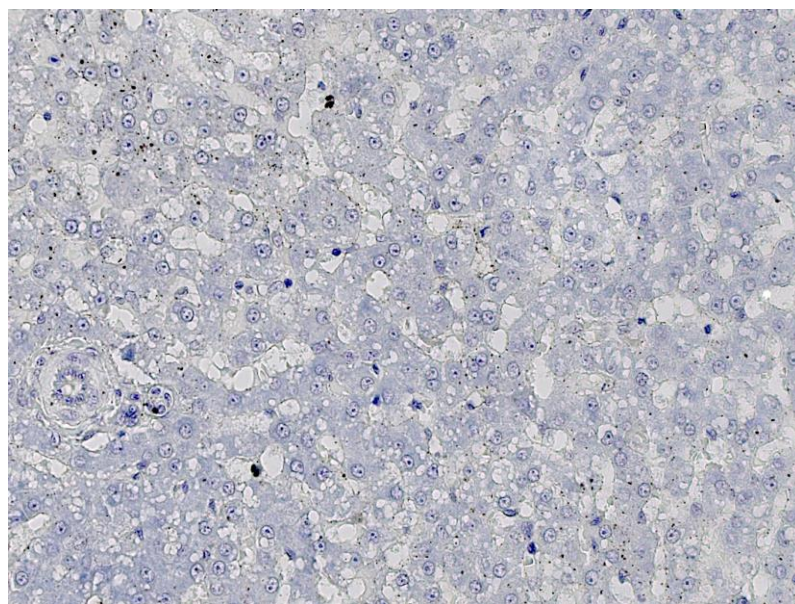


Рисунок 5.12. 6 суток экспериментальной низкой обтурационной тонкокишечной непроходимости. Периферические отделы долек. Окраска по Эйнарсону. Увеличение x400.

Через 1 сутки после формирования острой обтурационной тонкокишечной непроходимости уровень обменных процессов уменьшался, наблюдалось резкое снижение содержания суммарных нуклеопротеидов, как в центральных отделах долек в 2,1 раз, так и в периферических отделах долек в 3,42 раза (рис. 5.13, 5.14).

Через 1 сутки после формирования острой обтурационной тонкокишечной непроходимости мы отмечаем статистически достоверное уменьшение уровня содержания нуклеопротеидов в цитоплазме, как в центральных отделах долек в 2,65 раз, так и в периферических отделах долек в 7,04 раз, что свидетельствует о резком угнетении репаративной функции печени (рис. 5.15, 5.16).

Через 2 суток от начала эксперимента наблюдается статистически достоверное снижение уровня содержания сум.НП в центральных отделах долек в 1,76 раз по сравнению с нормой, по сравнению с предыдущим сроком эксперимента статистически значимых изменений не наблюдается. В периферических отделах долек по сравнению с нормой статистически значимых изменений в уровне содержания сум.НП мы не наблюдаем, а по сравнению с

предыдущим сроком эксперимента наблюдается статистически достоверное повышение уровня содержания сум.НП в 2,88 раз (рис. 5.13, 5.14).

На этом сроке эксперимента статистически значимых изменений уровня содержания нуклеопротеидов цитоплазмы центральных отделов долек по сравнению с нормой мы не наблюдаем, а по сравнению с предыдущим сроком эксперимента наблюдаем статистически достоверное повышение в 2,35 раз. Статистически значимых изменений уровня содержания нуклеопротеидов цитоплазмы периферических отделов долек по сравнению с нормой мы не наблюдаем, а по сравнению с предыдущим сроком эксперимента наблюдается статистически достоверное повышение в 6,87 раз (рис. 5.15, 5.16).

Через 3 суток от начала эксперимента по сравнению с нормой статистически значимых изменений в уровне содержания сум.НП в центральных отделах долек не наблюдается, по сравнению с предыдущим сроком эксперимента наблюдается повышение в 2,13 раз. В периферических отделах долек по сравнению с нормой мы отмечаем статистически достоверное снижение уровня содержания сум.НП в 1,29 раз, а по сравнению с предыдущим сроком эксперимента статистически значимых изменений не наблюдается. (рис. 5.13, 5.14).

На этом сроке эксперимента статистически значимых изменений уровня содержания нуклеопротеидов цитоплазмы центральных отделов долек по сравнению с нормой и с предыдущим сроком эксперимента мы не наблюдаем. Уровень содержания нуклеопротеидов цитоплазмы периферических отделов долек по сравнению с нормой статистически достоверно уменьшается в 2,08 раз, а по сравнению с предыдущим сроком эксперимента наблюдается статистически достоверное снижение в 2,03 раза (рис. 5.15, 5.16).

Через 6 суток после формирования обтурационной ОТКН наблюдается статистически достоверное повышение уровня содержания сум.НП в центральных отделах долек по сравнению с нормой в 1,40 раз (рис. 5.11), а по сравнению с предыдущим сроком эксперимента статистически значимых

изменений не наблюдается. В периферических отделах долек по сравнению с нормой наблюдается статистически достоверное снижение уровня содержания сум.НП в 1,20 раз (рис.5.12), а по сравнению с предыдущим сроком эксперимента статистически значимых изменений не наблюдается (рис. 5.13, 5.14).

На этом сроке эксперимента статистически значимых изменений уровня содержания нуклеопротеидов цитоплазмы центральных отделов долек по сравнению с нормой мы не наблюдаем, а по сравнению с предыдущим сроком эксперимента наблюдаем повышение в 1,26 раз. В периферических отделах долек статистически значимых изменений уровня содержания нуклеопротеидов цитоплазмы по сравнению с нормой мы не наблюдаем, а по сравнению с предыдущим сроком эксперимента наблюдаем повышение в 1,23 раза (рис. 5.15, 5.16).

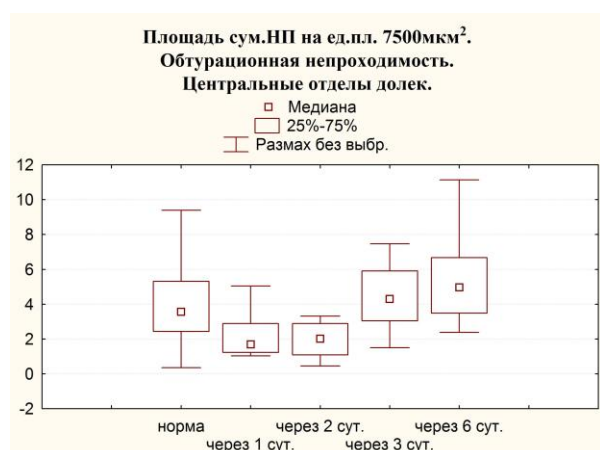


Рисунок 5.13.

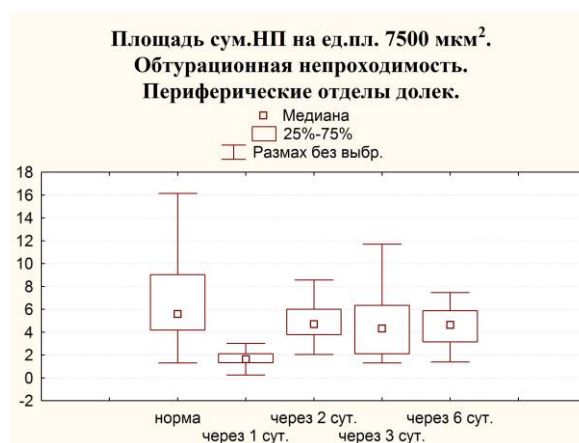


Рисунок 5.14.

Рисунок 5.13.,5.14. Показатели площади сум.НП на единицу площади 7500 мкм² при острой обтурационной тонкокишечной непроходимости в центральных отделах долек (рис.5.13), в периферических отделах долек (рис. 5.14).

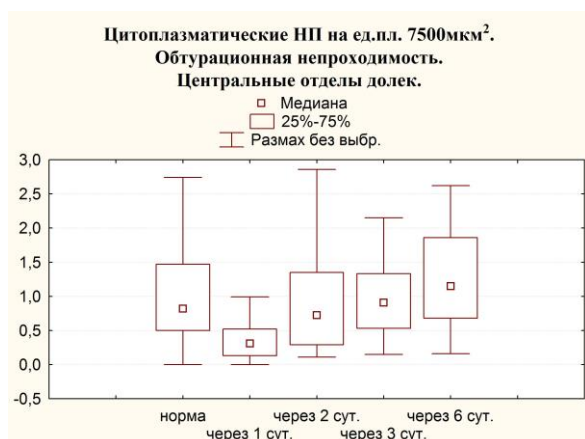


Рисунок 5.15.

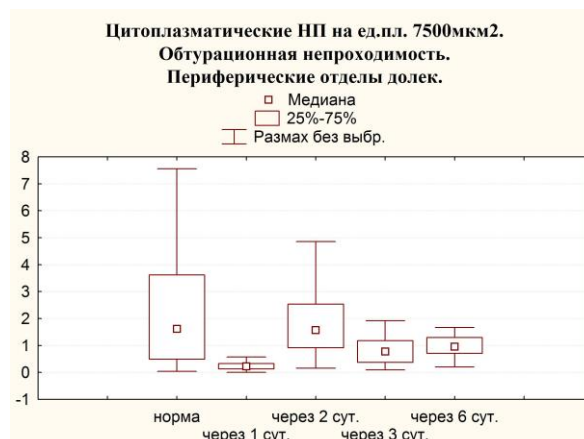


Рисунок 5.16.

Рисунок 5.15., 5.16. Показатели площади цитоплазматических нуклеопротеидов на единицу площади 7500 мкм² при острой обтурационной тонкокишечной непроходимости в центральных отделах долек (рис. 5.15), в периферических отделах долек (рис.5.16).

Таблица 5.1-Морфофункциональные изменения печени при острой обтурационной тонкокишечной непроходимости

Исследуемые параметры		Единицы измерения	Норма	Эксперимент			
				1 сутки	2 суток	3 суток	6 суток
Общая доля сосудистого русла печени на ед. площади ($600 \times 10^3 \mu\text{m}^2$)	Междольковые артерии	%	0,93(0,68;1,09)	0,84(0,67;1,04)	0,77(0,58;0,88)	0,73(0,55;0,92)	0,40(0,28;0,53)
	Междольковые вены Центральные вены						
Доля сосудистого русла печени на ед. площади ($600 \times 10^3 \mu\text{m}^2$)	Междольковые артерии	%	0,011(0,007;0,018)	0,013(0,08;0,020)	0,008(0,005;0,014)	0,017(0,013;0,028)	0,014(0,011;0,020)
	Междольковые вены	%	0,37(0,26;0,53)	0,44(0,35;0,51)	0,25(0,12;0,37)	0,55(0,32;0,67)	0,09(0,06;0,12)
	Центральные вены	%	0,41(0,28;0,73)	0,35(0,21;0,73)	0,47(0,25;0,66)	0,13(0,06;0,22)	0,30(0,17;0,42)
Площадь сум.НП на ед. площади ($7500 \mu\text{m}^2$)	центральные отделы долек	Пиксел	3,56(2,43;5,31)	1,69(1,23;2,89)	2,02(1,09;2,89)	4,30(3,05;5,91)	4,97(3,48;6,67)
	периферические отделы долек	Пиксел	5,58(4,18;9,02)	1,63(1,32;2,10)	4,70(3,79;6,01)	4,32(2,10;6,35)	4,64(3,14;5,88)
Площадь цитоплазматических НП на ед. площади ($7500 \mu\text{m}^2$) *	центральные отделы долек	Пиксел	0,82(0,50;1,47)	0,31(0,13;0,52)	0,73(0,29;1,35)	0,91(0,53;1,33)	1,15(0,68;1,86)
	периферические отделы долек	Пиксел	1,62(0,49;3,62)	0,23(0,13;0,33)	1,58(0,92;2,53)	0,78(0,37;1,18)	0,96(0,71;1,30)
Площадь гликогена на ед. площади ($7500 \mu\text{m}^2$) *	центральные отделы долек.	Пиксел	5,84(4,79;7,85)	0,23(0,16;0,33)	0,61(0,44;0,82)	4,01(2,84;4,61)	1,37(1,12;1,83)
	периферические отделы долек.	Пиксел	9,10(7,18;10,84)	0,40(0,26;0,54)	0,77(0,63;1,03)	2,23(1,37;5,19)	0,76(0,49;1,42)

*Площадь которую занимают продукты цитохимической реакции имеющих определенную интенсивность окраски на ед. площади $7500 \mu\text{m}^2$.

5.5. Корреляционная связь морфофункциональных изменений сосудистого русла печени (междольковых вен, междольковых артерий, центральных вен долек) с изменениями уровня энергетического обмена и изменениями уровня пластических процессов на разных сроках развития острой обтурационной тонкокишечной непроходимости

Для оценки связи изменения показателей ГЦР (общей площади сосудистого русла, площади междольковых вен, междольковых артерий, центральных вен) в печени с уровнем гликогена, уровнем сум.НП, нуклеопротеидов цитоплазмы в центральных и периферических отделах долек при низкой обтурационной ОТКН определялся коэффициент корреляции Спирмена (r). Зависимость всех признаков считалась статистически значимой, если $p < 0,05$. Если связь между исследуемыми признаками "+"-то она считается прямой, если "-" -связь считается обратной. Теснота (сила) связи: меньше 0,3-слабая связь; от 0,31 до 0,5-умеренная; от 0,51 до 0,7-значительная; от 0,71 до 0,9 тесная; от 0,91 до 1 очень тесная.

При оценке связи изменения показателей общей площади сосудистого русла печени с уровнем гликогена в печени в динамике развития заболевания в центральных отделах долек установлен коэффициент корреляции Спирмена (r) равен 0,1 ($p < 0,05$). Связь между исследуемыми признаками – прямая, теснота (сила) связи – слабая, зависимость признаков статистически значима ($p < 0,05$), а при сравнении с уровнем гликогена в периферических отделах долек установлен коэффициент корреляции Спирмена (r) равен 0,3 ($p < 0,05$). Связь между исследуемыми признаками – прямая, теснота (сила) связи – слабая, зависимость признаков статистически значима ($p < 0,05$).

При сравнении связи между отдельными компонентами ГЦР (междольковые артерии, междольковые вены, центральные вены) и уровнем гликогена в центральных и периферических отделах долек, нами установлено, что зависимость между уровнем содержания гликогена как в центральных, так в периферических отделах долек слабо коррелирует с изменениями площади

отдельных компонентов ГЦР печени, т.к. максимальный значение коэффициента корреляции Спирмена при сравнении было равно 2, что в свою очередь является слабой зависимостью.

При оценке связи изменения показателей общей площади сосудистого русла печени с уровнем сум.НП в печени в динамике развития заболевания в центральных отделах долек установлен коэффициент корреляции Спирмена (r) равен -0,7 ($p < 0,05$). Связь между исследуемыми признаками – обратная, теснота (сила) связи – значительная, зависимость признаков статистически значима ($p < 0,05$), а при сравнении с уровнем сум.НП в периферических отделах долек установлен коэффициент корреляции Спирмена (r) равен 0,3 ($p < 0,05$). Связь между исследуемыми признаками – прямая, теснота (сила) связи – слабая, зависимость признаков статистически значима ($p < 0,05$).

При оценке связи изменения показателей междольковых вен печени с уровнем сум.НП в печени в динамике развития заболевания в центральных отделах долек установлен коэффициент корреляции Спирмена (r) равен -0,3 ($p < 0,05$). Связь между исследуемыми признаками – обратная, теснота (сила) связи – слабая, зависимость признаков статистически значима ($p < 0,05$), а при сравнении с уровнем сум.НП в периферических отделах долек установлен коэффициент корреляции Спирмена (r) равен -0,5 ($p < 0,05$). Связь между исследуемыми признаками – обратная, теснота (сила) связи – умеренная, зависимость признаков статистически значима ($p < 0,05$).

При оценке связи изменения показателей центральных вен печени с уровнем сум.НП в печени в динамике развития заболевания в центральных отделах долек установлен коэффициент корреляции Спирмена (r) равен -0,6 ($p < 0,05$). Связь между исследуемыми признаками – обратная, теснота (сила) связи – значительная, зависимость признаков статистически значима ($p < 0,05$), а при сравнении с уровнем сум.НП в периферических отделах долек установлен коэффициент корреляции Спирмена (r) равен 0,6 ($p < 0,05$). Связь между

исследуемыми признаками –прямая, теснота (сила) связи – значительная, зависимость признаков статистически значима ($p<0,05$).

При оценке связи изменения показателей междольковых артерий печени с уровнем сум.НП в печени в динамике развития заболевания в центральных отделах долек установлен коэффициент корреляции Спирмена (r) равен 0,6 ($p<0,05$). Связь между исследуемыми признаками – прямая, теснота (сила) связи – значительная, зависимость признаков статистически значима ($p<0,05$), а при сравнении с уровнем сум.НП в периферических отделах долек установлен коэффициент корреляции Спирмена (r) равен -0,6 ($p<0,05$). Связь между исследуемыми признаками –обратная, теснота (сила) связи – значительная, зависимость признаков статистически значима ($p<0,05$).

При оценке связи изменения показателей ГЦ русла печени (междольковые вены, центральные вены, междольковые артерии) с уровнем НП цитоплазмы центральных и периферических отделов долек в динамике развития обтурационной ОТКН, все расчетные данные совпадали с изменениями между показателями ГЦ русла печени и сум.НП.

Коэффициент корреляции Спирмена (r) при оценке связи изменения показателей уровня гликогена в центральных и периферических отделах долек печени с уровнем сум.НП, нуклеопротеидов цитоплазмы в центральных и периферических отделах долек при обтурационной ОТКН, показывает значительную связь (0,6; 0,7).

Таким образом при обтурационной ОТКН отмечается менее выраженная корреляционная связь между уровнем содержания гликогена и изменением площади сосудистого руса (максимальный уровень корреляции достигает- 0,3-слабая связь).

Отмечается значительная корреляционная связь уровня содержания нуклеопротеидов с изменением площади сосудистого русла печени (максимальный уровень корреляции достигает- 0,6-значительная связь) и особенно с уровнем содержания гликогена (уровень корреляции 0,7-тесная

связь), т.е., с уровнем энергетического обеспечения обменных – белковосинтетических процессов в гепатоцитах.

РЕЗЮМЕ

При обтурационной ОТКН механизм гемодинамических нарушений в печени иной, нежели чем при странгуляционной ОТКН.

Повышение внутрипросветного - в тонкой кишке, и внутрибрюшного давления (компармент - синдром) приводят к сдавлению сначала внутривенных вен тонкой кишки с сохранением притока крови по артериальным сосудам и последующим нарушением барьерной функции стенки тонкой кишки, развитием токсинемии, которая приводит к поражению как самого органа, так и его гемоциркуляторной системы, а также - к нарушению гемодинамики центрального генеза.

Через 2 суток от начала эксперимента при моделировании обтурационной тонкокишечной непроходимости наблюдаемое снижение притока крови по системе воротной вены и по междольковым артериям свидетельствует об ишемии органа. Увеличение площади центральных вен, учитывая снижение притока крови по артериальному звену ГЦР и по воротной вене, может свидетельствовать о повышении гипертензии в бассейне сосудов нижней полой вены из-за присоединения компармент-синдрома – повышения внутрибрюшного давления.

Через 3 суток от начала эксперимента при моделировании обтурационной тонкокишечной непроходимости отмечается значительное уменьшение кровотока по системе нижней полой вены. По нашему мнению, резкое уменьшение площади центральных вен на фоне вазодилатации междольковых артерий и междольковых вен является следствием раскрытия не функционирующих в норме внеорганных (гепатофугальных) порто-кавальных анастомозов и изменения направленности оттока крови из системы воротной вены. Этот механизм перераспределения гемоциркуляции также может быть

результатом развивающегося при ОТКН компартмент – синдрома (синдрома интраабдоминальной гипертензии) с гипертензией в системе нижней полой вены. В связи с тем, что данный механизм перераспределения кровотока обеспечивает генерализацию поступления токсических веществ также к другим органам и системам, минуя детоксикацию в печени, создаются условия для развития СПОН, и вазодилатация артериального и венозного коллектора, более вероятно, может быть обусловлена токсическим поражением центрального регуляторного сосудистого механизма.

Через 6 суток после формирования обтурационной ОТКН наблюдается значительное уменьшение притока крови по системе воротной вены. Учитывая то, что именно по системе воротной вены поступает около 90% крови в печень, значительное уменьшение кровотока по этой системе, говорит об ишемии печени с последующим нарушением ее функций.

Уровень содержания гликогена при формировании обтурационной ОТКН на всех сроках эксперимента оставался значительно сниженным, что свидетельствует о выраженном нарушении энергетического обмена в печени. Максимальное уменьшение уровня содержания гликогена как в центральных отделах долек (уменьшение в 25,39 раз), так и в периферических отделах (уменьшение в 22,75 раз) наблюдалось в первые сутки после формирования обтурационной ОТКН, не смотря на статистически не значимое увеличение площади междольковых вен, что говорит о выраженном токе токсинов и биологически активных веществ по воротной вене с кровью, образующихся в результате ишемии и некроза тканей патологически измененного участка тонкой кишки.

При формировании обтурационной ОТКН, отмечается значительное снижение уровня содержания как суммарных нуклеопротеидов, так и цитоплазматических нуклеопротеидов (в центральных и периферических отделах долек) особенно в начале развития обтурационной ОТКН (через 1 сутки), далее уровень нуклеопротеидов как суммарных, так и

цитоплазматических, остается сниженным, за исключением уровня сум. НП в центральных отделах долек в конце эксперимента (незначительно повышается в 1,40 раз). При обтурационной ОТКН отмечается менее выраженная корреляционная связь между уровнем содержания гликогена и изменением площади сосудистого руса (максимальный уровень корреляции достигает- 0,3-слабая связь). Отмечается значительная корреляционная связь нуклеопротеидов с изменением площади сосудистого русла печени (максимальный уровень корреляции достигает- 0,6-значительная связь).

Корреляционная связь между уровнем гликогена и нуклеопротеидами при обтурационной ОТКН значительная (уровень корреляции 0,7-тесная связь), что свидетельствует о том, что гликоген расходуется не только на детоксицирующую функцию, но и на обменные процессы.

ГЛАВА 6

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Острая тонкокишечная непроходимость представляет высокую угрозу жизни пациентов, составляя при этом 1,2-14,2% случаев от всех острых хирургических заболеваний органов брюшной полости [32,34,35,36,55,57,102,180,181,182]. При осложнении ОТКН перитонитом летальность составляет 25-70%, а в терминальной стадии перитонита, при развитии токсико-септического шока (ТСШ) и синдрома полиорганной недостаточности, летальность достигает 100% [32, 34, 35, 36, 55, 57, 102, 180, 181, 182].

У пациентов с острой хирургической патологией органов брюшной полости, в частности острой тонкокишечной непроходимостью (ОТКН), ОПечН остаётся грозным осложнением и летальность при этом достигает 90% [179,233]. Так как непосредственной причиной смерти больных при ОТКН является развитие перитонита в сочетании с синдромом полиорганной недостаточности, который включает в себя острую недостаточность функции печени, почек, легких и других органов, для четкого представления патогенеза осложнений ОТКН и определения лечебной тактики необходимо изучение морфофункциональных изменений этих органов в динамике развития заболевания. Ежегодно количество пациентов с полиорганной недостаточностью (ПОН) при поражениях печени в отделениях интенсивной терапии достигает нескольких миллионов человек, при этом использование стандартных терапевтических приемов не позволяет достичь удовлетворительных результатов [43,44,45,47,53,112,141,143,253].

Запоздалая диагностика ОПечН не является редкостью, по разным причинам, в частности, из-за отсутствия ярких маркеров доклинической фазы, сложной клинической картины, трудностей в дифференциальной диагностике с терминальной стадией болезни печени и определении необходимости и

целесообразности конкретных терапевтических вмешательств, выраженности доминирующих симптомов непосредственно острой хирургической патологии органов брюшной полости [130,131,132,133,179,194]. Наиболее частыми причинами смерти при развитии ОПечН, являются отек мозга, сепсис и полиорганная недостаточность [197,223,241].

При ОТКН печень оказывается первым органом-мишенью, на который приходится основной удар токсинемии в виде массивного поступления по воротной вене с кровью биологически активных веществ и токсических продуктов, образующихся в результате ишемии и/или некроза тканей патологически измененного участка тонкой кишки [220,255]. Токсины оказывают прямое повреждающее действие на клетки печени, повреждают мембранные структуры гепатоцитов и нарушают процесс трансмембранного транспорта водорода и других субстратов, что, в свою очередь, приводит к дискоординации обменных процессов и, в дальнейшем, при прогрессировании заболевания, к гибели клетки. Итогом этого процесса, по данным литературы, является развитие печеночной недостаточности разной степени выраженности [233,246,255].

Имеется довольно много исследований морфофункциональной организации печени у здорового человека. Однако, в опубликованной за последнее десятилетие литературе приводится неоправданно мало исследований, посвященных морфофункциональным изменениям в печени при острой тонкокишечной непроходимости.

В связи с высокой смертностью среди людей молодого и трудоспособного возраста и недостаточной эффективностью существующих методов лечения ОТКН, мы сочли необходимым проведение экспериментально-морфологического анализа характера и масштаба изменений в печени в динамике развития ОТКН [256].

В своем исследовании мы применяли морфометрический метод оценки изменения объема сосудистого русла в печени (артериальная часть

гемомикроциркуляторного русла печени, капиллярная и венозная часть) на препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином. Оценку содержания гликогена в печени определяли по результатам количественной оценки продуктов ШИК-реакции (PAS-Periodic Acid Schiff reaction). Применяли метод выявления суммарных нуклеопротеидов по Эйнарсону для оценки пластических процессов.

Таким образом, целью нашей работы явилось выявление закономерностей изменений морфофункциональной организации сосудистого русла печени, связь с изменениями уровня энергетического обмена, пластических процессов в печени на разных сроках развития острой странгуляционной и обтурационной тонкокишечной непроходимости. Изучить эти изменения в печени при острой странгуляционной и обтурационной тонкокишечной непроходимости на клиническом материале, выполняя биопсию в динамике развития патологического процесса, не представляется возможным, поэтому основой нашей работы стало экспериментальное моделирование этого заболевания.

Объектом исследования нашей работы служили собаки. При выборе объекта исследования мы руководствовались тем, что анатомия, физиология и морфологическое строение печени собаки и человека наиболее близки между собой [60,89,209]. Строение и функции пищеварительного тракта, основные источники кровообращения и пути оттока крови, строение артериального и венозного русла, а, следовательно, и гемомикроциркуляторного русла органов желудочно-кишечного тракта у собаки и человека сходны [89]. Достаточно высокое положение в филогенетическом ряду собаки и человека обуславливает однотипность протекания реакций. Большинство предшествующих работ по изучению коллатерального и внутриорганный кровообращения, также проведено на собаках. Это дает возможность экстраполяции полученных данных на человека в клинике.

Экспериментальная часть проведена в соответствии с руководящими документами, такими как «Руководство по уходу и использованию

лабораторных животных Национального института здравоохранения (National Institute of Health — НИИ, Бетесда, США)» и «Правила проведения работ с экспериментальными животными», одобрена комитетом по этике при федеральном государственном казенном учреждении «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации и локальным комитетом по этике Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Таким образом, выявленные нами изменения морфофункциональной организации сосудистого русла, нуклеопротеидного и энергетического обмена при моделировании острой обтурационной тонкокишечной непроходимости характеризуют выраженное снижение репаративных возможностей ткани печени. Энергетический дефицит приводит к снижению детоксицирующей, метаболической, выделительной, белоксинтетической и др. функций печени. Дисфункция печени, в свою очередь, является основой системной интоксикации, способствует поражению других органов и систем организма, нарушению белкового, липидного, ферментного, минерального, водного обмена, дискоординации защитных и компенсаторных реакций на уровне организма.

Результатом нашего исследования является определение сроков максимальных изменений организации сосудистого русла печени, нуклеопротеидного и энергетического обмена в печени в динамике развития острой тонкокишечной непроходимости в зависимости от ее вида.

Выявлена последовательность и степень выраженности изменений морфофункциональной организации сосудистого русла печени, пластических процессов и энергетического обмена как в центральных, так и в периферических отделах долек печени и их взаимосвязь при острой странгуляционной и острой низкой обтурационной тонкокишечной непроходимости в динамике развития заболевания.

В результате нашего исследования выявлены существенные различия в динамике гемоциркуляторных изменений в печени при странгуляционной и обтурационной ОТКН.

Так, при странгуляционной ОТКН, в связи с вовлечением брыжейки тонкой кишки в патологический процесс, являющимся мощным стрессорным воздействием, изменение гемоциркуляторного русла в печени характеризуется развитием паралитической вазодилатации на всех сроках эксперимента.

Через 3 часа после моделирования острой странгуляционной тонкокишечной непроходимости наблюдается уменьшение соотношения поступления в печень крови, оттекающей от органов брюшной полости, в том числе и от патологически измененного участка тонкой кишки, что может представлять собой компенсаторный механизм.

Через 6 часов от начала эксперимента отмечается, при увеличении артериальной части кровообращения, еще более значимое уменьшение поступления в печень крови, оттекающей от органов брюшной полости, в том числе и от патологически измененного участка тонкой кишки. Снижение кровоснабжения печени по портальной системе на этом сроке эксперимента связано с морфофункциональным перераспределением артериального и венозного кровоснабжения печени, что обеспечивает уменьшение поступления токсинов в печень из тонкой кишки.

На более поздних сроках после формирования странгуляционной ОТКН отмечается вазодилатация артериального коллектора, более вероятно, обусловленная токсическим поражением центрального регуляторного сосудистого механизма, и увеличение венозного притока по воротной системе, что приводит к увеличению венозного оттока и по центральным венам. Следовательно, наблюдается относительное увеличение органного кровообращения как за счет артериального притока, так и за счет поступления в печень крови, оттекающей от органов брюшной полости, в том числе и от патологически измененного участка тонкой кишки.

При обтурационной ОТКН механизм гемодинамических нарушений в печени иной. Повышение внутрипросветного - в тонкой кишке, и внутрибрюшного давления (компармент синдром) приводят к сдавлению сначала внутривенных вен тонкой кишки с сохранением притока крови по артериальным сосудам и последующим нарушением барьерной функции стенки тонкой кишки, развитием токсинемии, которая приводит к поражению как самого органа, так и его гемоциркуляторной системы, а также - к нарушению гемодинамики центрального генеза.

Через 2 суток от начала эксперимента при моделировании обтурационной тонкокишечной непроходимости наблюдаемое снижение притока крови по системе воротной вены и по междольковым артериям свидетельствует об ишемии органа. Увеличение площади центральных вен, учитывая снижение притока крови по артериальному звену ГЦР и по воротной вене, может свидетельствовать о повышении гипертензии в бассейне сосудов нижней полой вены из-за присоединения компармент-синдрома — повышения внутрибрюшного давления.

Через 3 суток от начала эксперимента при моделировании обтурационной тонкокишечной непроходимости отмечается значительное уменьшение кровотока по системе нижней полой вены. По нашему мнению, резкое уменьшение площади центральных вен на фоне вазодилатации междольковых артерий и междольковых вен является следствием раскрытия не функционирующих в норме внеорганных (гепатофугальных) порто-кавальных анастомозов и изменения направленности оттока крови из системы воротной вены. Этот механизм перераспределения гемоциркуляции также может быть результатом развивающегося при ОТКН компармент – синдрома (синдрома интраабдоминальной гипертензии) с гипертензией в системе нижней полой вены. В связи с тем, что данный механизм перераспределения кровотока обеспечивает генерализацию поступления токсических веществ также и к другим органам и системам, создаются условия для развития СПОН, а вазодилатация

артериального и венозного коллектора, более вероятно, обусловлена токсическим поражением центрального регуляторного сосудистого механизма.

Через 6 суток после формирования обтурационной ОТКН наблюдается значительное уменьшение притока крови по системе воротной вены. Учитывая то, что именно по системе воротной вены поступает около 90% крови в печень, значительное уменьшение кровотока по этой системе, говорит об ишемии печени с последующим нарушением ее функций.

Полученные нами данные о морфофункциональных изменениях гемоциркуляторного русла при странгуляционной и обтурационной острой тонкокишечной непроходимости позволяют говорить, о том, что наиболее неблагоприятные сосудистые изменения в печени развиваются при формировании обтурационной ОТКН.

При развитии странгуляционной ОТКН, в связи с быстрым развитием клинических симптомов не отмечается значимых изменений сосудистого русла и углеводного обмена, пластических процессов.

При формировании обтурационной ОТКН на всех сроках эксперимента уровень гликогена и нуклеопротеидов оставался значительно сниженным, что свидетельствует о выраженном нарушении энергетического обмена и пластических процессов в печени. Отмечалась значительная корреляционная связь уровня содержания нуклеопротеидов с изменением площади сосудистого русла печени (максимальный уровень корреляции достигает- 0,6-значительная связь) и особенно уровнем гликогена (уровень корреляции 0,7-тесная связь). Выполнение детоксицирующей функции и белковосинтетической функции требует энергетических затрат, соответственно недостаток энергетических компонентов приводит к снижению белковосинтетической функции и детоксицирующей функции, что в итоге приводит к развитию печеночной недостаточности разной степени выраженности.

Данные о нарушении кровоснабжения печени необходимо учитывать при лечении странгуляционной и обтурационной ОТКН, для профилактики такого

грозного осложнения как острая печеночная недостаточность с развитием перитонита и синдрома полиорганной недостаточности (СПОН).

ВЫВОДЫ

1. В норме площадь междольковых вен больше площади междольковых артерий в 33,6 раза, площадь центральных вен (система нижней полой вены) больше площади междольковых артерий в 37,2 раза, что соответствует соотношению показателя расчётного сосудистого компонента системы воротной вены и системы печеночной артерии 5,8:1, системы нижней полой вены и системы печеночной артерии 6:1. Следовательно, основная роль в обеспечении кровоснабжения печени принадлежит сосудам портальной системы, а объем центральных вен долики - сосудов бассейна нижней полой вены является суммарным объемом поступления крови как по портальному, так и по артериальному руслу, что подтверждает литературные данные о организации гемодинамики печени.

2. Изменения гемоциркуляторного русла в печени при моделировании странгуляционной ОТКН характеризуются развитием вазодилатации артериального и веноулярного звена гемомикроциркуляторного русла (ГЦР) с уменьшением уровня гликогена на начальных сроках (через 3 часа) и в конце эксперимента (через 24 часа). Наблюдается уменьшение уровня содержания нуклеопротеидов, характеризующее угнетение репаративных процессов.

Площадь междольковых артерий - через 3 часа увеличивается - в 2,82 раза, через 6 часов - в 4 раза, через 12 часов - 1,55 раз, через 24 - в 3,63 раза, что является показателем развития вазодилатации артериальных сосудов на фоне стрессорного воздействия на брыжейку тонкой кишки.

Площадь междольковых вен - через 3 часа - увеличивается в 1,62 раза, через 12 часов - уменьшается в 1,09 раза, через 24 часа - увеличивается в 1,92 раза. Площадь центральных вен - через 3 часа - увеличивается в 2,68 раз, через 6 часов - уменьшалась в 2,73 раза, через 12 часов - увеличивается в 1,54 раза, через 24 часа - увеличивается в 2,59 раза.

Общая площадь сосудов- через 3 часа- увеличивается в 2,28 раз, через 6 часов- уменьшается в 1,63 раза, через 12 часов- увеличивается в 1,61 раз, через 24 часа- увеличивается в 2,01 раза.

Соотношение расчётного сосудистого компонента системы воротной вены и системы печеночной артерии через 3 часа-4,39:1, через 6 часов -2,82:1, через 12 часов-4,45:1, через 24 часа-4,22:1. Соотношение расчётного сосудистого компонента системы нижней полой вены и системы печеночной артерии через 3 часа-5,95:1, через 6 часов -1,85:1, через 12 часов-6,08:1, через 24 часа-5,15:1.

Наблюдается изменение уровня энергетического обмена при моделировании острой странгуляционной тонкокишечной непроходимости. Через 3 часа в центральных отделах долек отмечается уменьшение уровня содержания гликогена в 2,98 раза по сравнению с нормой; через 6 часов-повышение уровня содержания гликогена в центральных отделах в 1,37 раз; через 12 часов уровень содержания гликогена повышается в 1,43 раза, а через 24 часа - уменьшается в 1,11раз. В периферических отделах долек через 3 часа наблюдалось уменьшение уровня содержания гликогена в 4,16 раза по сравнению с нормой; через 24 часа- снижение уровня содержания гликогена при сравнении с нормой в 1,45 раз.

При моделировании острой странгуляционной тонкокишечной непроходимости через 3 часа отмечается снижение уровня содержания суммарных нуклеопротеидов (сум.НП) в ЦОД-в 1,52 раза; снижение уровня цитоплазматических нуклеопротеидов (цит.НП) в ЦОД-в 6,31 раз, в ПОД-в 3,31 раз. Через 6 часов отмечается снижение уровня содержания сум.НП в ЦОД в 1,19 раз, в ПОД-1,56 раз; снижение уровня содержания цит.НП в ПОД в 2,79 раз. Через 12 часов отмечается снижение уровня содержания сум.НП в ЦОД в 1,45 раз, в ПОД-в 1,5 раз; снижение уровня содержания цит.НП в ЦОД-в 1,95 раз, в ПОД-в 4,5 раза. Через 24 часа отмечается снижение уровня содержания цит.НП в ЦОД-в 2,73 раза, в ПОД-в 7,04 раза.

Выявлена сильная корреляционная связь между изменением площади сосудистого русла и уровнем энергетического обмена и нуклеопротеидного обмена. Установлено, что наибольшую зависимость уровня гликогена, сум.НП и НП цитоплазмы как в центральных, так в периферических отделах долек, имеется от площади междольковых вен (уровень корреляции достигает -0,9).

3. При моделировании обтурационной ОТКН площадь междольковых артерий через 2 сут-уменьшается в 1,38 раз, через 3 сут.-увеличивается в 1,55 раза, через 6 сут.-увеличивается в 1,27раз. Площадь междольковых вен- через 2 сут-уменьшается в 1,48 раз, через 3 сут-увеличивается в 1,49 раз, черз 6 сут-максимальное уменьшение в 4,11 раз. Площадь центральных вен- через 3 сут-уменьшается в 3,15раз, через 6 сут-уменьшается в 1,37 раз. Общая площадь сосудов- через 2 суток- уменьшается в 1,21, через 3 сут-уменьшается в 1,27 раз, через 6 сут – уменьшается в 2,32.

Соотношение расчётного сосудистого компонента системы воротной вены и системы печеночной артерии через 1 сутки-5,82:1, через 2 суток-5,61:1, через 3 суток-5,68:1, через 6 суток-2,54:1. Соотношение расчётного сосудистого компонента системы нижней полой вены и системы печеночной артерии через 1 сутки-5,19:1, через 2 суток-7,71:1, через 3 суток-2,76:1, через 6 суток-4,62:1. Данное нарушение соотношения может свидетельствовать о перераспределении кровотока в систему нижней полой вены минуя печеночный кровоток по порто-кавальным анастомозам.

Уровень гликогена и нуклеопротеидов при формировании обтурационной ОТКН на всех сроках эксперимента оставался значительно сниженным, что свидетельствует о выраженном нарушении энергетического обмена и пластических процессов в печени.

Так, при моделировании острой обтурационной тонкокишечной непроходимости в центральных отделах долек через 1 сутки наблюдается

уменьшение уровня содержания гликогена в 25,39 раза по сравнению с нормой, через 2 суток- уменьшение уровня содержания гликогена в 9,57 раз, через 3 суток- уменьшением уровня содержания гликогена в 1,46 раз, через 6 суток- уменьшение уровня содержания гликогена в 4,26 раз. В периферических отделах долек: через 1 сутки- уменьшение уровня содержания гликогена в 22,75, через 2 суток- уменьшение в 11,82 раза, через 3 суток- уменьшение в 4,08 раза, через 6 суток- уровень содержания гликогена уменьшался в 11,97 раз.

Через 1 сутки при моделировании острой обтурационной тонкокишечной непроходимости наблюдается снижение уровня содержания сум.НП в ЦОД-в 2,1 раз, в ПОД- в 3,42 раза; снижение уровня содержания цит.НП в ЦОД-в 2,65, раз в ПОД-в 7,04 раза.

Через 2 суток наблюдается снижение уровня содержания сум.НП в ЦОД-в 1,76 раз.

Через 3 суток отмечается снижения уровня содержания сум.НП в ПОД в 1,29 раз; снижение уровня содержания цит.НП в ПОД в 2,08 раз.

Через 6 суток наблюдается снижение уровня содержания сум.НП в ПОД в 1,20 раз.

Отмечается значительная корреляционная связь уровня содержания нуклеопротеидов с изменением площади сосудистого русла печени (максимальный уровень корреляции достигает- 0,6-значительная связь) и особенно уровнем гликогена (уровень корреляции 0,7-тесная связь).

4. При развитии странгуляционной ОТКН при быстром развитии клинических симптомов не отмечается значимых изменений сосудистого русла, энергетического обмена и пластических процессов, а при формировании обтурационной ОТКН, не смотря на отсутствие манифестирующих клинических проявлений острой кишечной непроходимости, отмечается уже с 3-х суток резкое уменьшение площади центральных вен в 3,15 раз по сравнению с нормой на фоне увеличения

площади междольковых вен в 1,49 раз по сравнению с нормой и увеличения площади междольковых артерий в 1,55 раза при сравнении с нормой. Уровень гликогена и нуклеопротеидов при формировании обтурационной ОТКН на всех сроках эксперимента оставался значительно сниженным, что свидетельствует о выраженном нарушении энергетического обмена и пластических процессов в печени и создает морфофункциональную основу для развития СПОН.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Данные о нарушении кровоснабжения печени необходимо учитывать при лечении странгуляционной и обтурационной ОТКН для профилактики острой печеночной недостаточности и синдрома полиорганной недостаточности (СПОН).
2. Наиболее неблагоприятные сосудистые изменения в печени развиваются при формировании обтурационной ОТКН, что, не смотря на отсутствие манифестирующих клинических проявлений острой кишечной непроходимости, уже с 3-х суток является основой для развития СПОН и требует интенсивной предоперационной подготовки и послеоперационного лечения.
3. При развитии странгуляционной ОТКН, в связи с быстрым развитием клинических симптомов на основе стресса, не отмечается значимых изменений организации гемодинамики в печени, что в большей степени ориентирует направленность предоперационной подготовки пациентов данной категории на проведение противошоковых мероприятий.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

ГМЦР-гемоциркуляторное русло

ГЦР-гемоциркуляторное русло

ГМЦ-гемоциркуляция

ОКН- острая кишечная непроходимость

ОТКН-острая тонкокишечная непроходимость

ОПечН-острая печеночная недостаточность

ПОН-полиорганная недостаточность

ПЭ-печеночная энцефалопатия

СПОН-синдром полиорганной недостаточности

ССВР-синдром системной воспалительной реакции

РЭС-ретикулоэндотелиальная система

ТСШ-токсико-септический шок

LPS-липополисахарид

ФНО-фактор некроза опухоли

ИЛ-интерлейкины

НП-нуклеопротеиды

Сум.НП-суммарные нуклеопротеиды

АССР/SCCM- конференция Американского колледжа пульмонологов и

Общество специалистов критической медицины

NIH-National Institute of Health (Национальный институт здоровья)

PAS-Periodic Acid Schiff reaction (ШИК-реакция Шиффа йодная кислота)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуфатаев Т.А., Азизов Б. Д., Рофиев Р.Р. Лечение синдрома энтеральной недостаточности у детей с перитонитом//Научно-практический журнал ТИППМК.-2013.-№1.-С.5-8.
2. Адаменко Е.И. Печеночная энцефалопатия: практическое руководство (2014)//Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал.-2015.-№2(42).-С.17-24.
3. Александрова И.В. Экстракорпоральная гемокоррекция в лечении печеночной недостаточности// Трансплантология.-2009.-№2.-С.35-40.
4. Андриянова Е.Н., Рывкин А.И. Гемомикроциркуляция и гемореология: характеристика, клиническое значение, методы исследования//Вестник Ивановской медицинской академии. -2008.-Т.13.-№1-2.-С. 80-85.
5. Анюшинова Н.И., Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г. и др. Современные подходы к профилактике спаечного процесса в брюшной полости//Сибирский медицинский журнал.-2011.-№6.-С.16-20.
6. Анисимов А.Ю., Галимзянов А.Ф., Галяутдинов Ф.Ш. и др. Диагностическая и лечебная тактика у больных распространенным перитонитом// Практическая медицина.-2007.-№21.-С.35-43.
7. Анисимова Л.В., Харченко В.З., Федосов М.И. и др. Система протеолиза крови в формировании синдрома полиорганной недостаточности//Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины.-2016.-Т.6.-№1.-С.4-7.
8. Антропова Е.Г., Якимов А.А. Кровоснабжение печени из систем чревного ствола и верхней брыжеечной артерии (описание случая)//Ученые записки СПбГМУ им. Акад. И.П. Павлова.-2011-Т.18.-№2.-С.23.
9. Ахметов И.Х., Хасанов А.Г., Суфияров И.Ф. Диагностика и лечение острой обтурационной кишечной непроходимости// Клиническая и

экспериментальная хирургия. Электронный науно-практический журнал.- 2012.-С.77.-82.

- 10.Ачкасов Е.Е., Негребов М.Г., Александров Л.В. и др. История и перспективы развития классификационных подходов при кишечной непроходимости//Сборник научных трудов по материалам международной заочной научно-практической конференции актуальные направления научных исследований XXI века: теория и практика.-2013.-№1.-С.12-15.
- 11.Ашрафов Р.А., Лычкова А.Э. Гистологические и гистохимические изменения тонкой кишки при перитоните//Фундоментальные исследования.-2012.-№4.-С.22-24.
- 12.Бахтин В.А., Янченко В.А., Кучеров А.А. Профилактика и лечение острой послеоперационной печеночной недостаточности при резекции цирротически измененной печени//Современные проблемы науки и образования. -2012.-№3.- С.61-70.
- 13.Багмут И.Ю. Подострое воздействие олигоэфиров на показатели нуклеинового и белкового обмена в печени экспериментальных животных. Свет медицины и биологии.-2014-Т.10.-№4(47).-С.83-86.
- 14.Бадасян А.Н., Сысолятин А.А., Штарберг М.А. и др. Сравнительный анализ влияния антиоксидантов на течение спаечного процесса в брюшной полости в условиях эксперимента//Бюллетень физиологии и патологии дыхания.-2011.№41.-С.65-68.
- 15.Балахнин П.В., Таразов П.Г. Классификация вариантов артериального кровоснабжения печени для рентгенэндоваскулярных вмешательств: анализ результатов 3756 ангиографий// Анналы хирургической гепатологии.-2014-Т.19-№2.-С.24-41.
- 16.Бенедикт В.В. Некоторые патогенетические аспекты двигательных нарушений кишечника у больных острым распространенным

- перитонитом// Современная медицина: актуальные вопросы.-2013.-№24.-
С. 38-44.
- 17.Белова Я.В., Алтуфьев Ю.В. Механизмы развития патологических процессов в печени//Естественные науки.-2009.-№3.-С.114-120.
- 18.Бельченко Д.И., Есипова А.В. Кривошеина Е.Л. Активация межклеточных взаимодействий в циркулирующей крови и микроциркуляция// Регионарное кровообращение и микроциркуляция. -2005-Т.4.-№2.-С53-57.
- 19.Бивалькевич Н.В. Морфологические изменения ткани печени при экспериментальной дислипидемии// Бюллетень восточно-сибирского научного центра СО РАМН. -2010.-Т.30.-№1.-С.48-52.
- 20.Борисов Р.Н., Белобородов В.А. Оценка эффективности лечения больных с распространенным гнойным перитонитом//Сибирский медицинский журнал.-2011.-Т.100.-№1.-С.20-22.
- 21.Будашеев В.П., Гармаев Б.Г., Содномов Ч.В. Факторы риска гнойно-септических инфекций при распространенном гнойном перитоните// Бюллетень восточно-сибирского научного центра СО РАМН.-2012.-№4(86).-С.27.
- 22.Буданцев А.Ю., Основы гистохимии: Учебное пособие (компьютерный вариант). -Пушино: Пущинский гос. ун-т, 2008. — 58 с.
- 23.Бурдина Е.Г., Сергеева Е.А., Юринова С.В. Дифференциальная диагностика синдрома холестаза в амбулаторно-поликлинической практике//Кремлевская медицина. Клинический вестник.-2012.-№1.-С.42-48.
- 24.Бурякина С.А., Кармазановский Г.Г. Клиническое значение контрастных исследований. Часть 1.Периферическое кровообращение. Основы понятия физиологии и биомеханики// Медицинская визуализация.-2011.-№2.-С.125-134.

- 25.Вакараева М.М. Механизмы регуляции уровня сахара в организме человека// Интеллектуальный потенциал XXI века: ступени познания. - 2016-№36.-С.7-11.
- 26.Ватазин А.В., Фомин А.М., Кошелев Р.В. и др. Эффективность селективной экстракорпоральной сорбции эндотоксина грамотрицательных бактерий при хирургическом сепсисе//Вестник трансплантологии и искусственных органов.-2008.-№3(41).-С.40-43.
- 27.Волков Д.В., Тарасенко В.С., Чукина О.В. и др. Влияние процессов липопероксидации на течение энтеральной недостаточности и их коррекция при экспериментальном перитоните//Медицинский вестник Башкортостана.-2012.-Т.7.-№6.-С.80-83.
- 28.Великанов А.В., Цап Н.А., Огарков И.П. и др. Странгуляционная непроходимость кишечника, обусловленная дивертикулом Меккеля// Медицинский вестник северного кавказа.-2009.-№1.-С.31.
- 29.Винник А.А., Якимов С.В., Теплякова О.В. Возможности дренирования брюшной полости при перитоните// Вестник экспериментальной и клинической хирургии.-2012.-Т.5.-№3.-С.114-117.
- 30.Власов А.П., Зеленцов П.В., Власова Т.И. Факторы прогрессирования эндогенной интоксикации при остром перитоните//Фундаментальные исследования.-2013.-№3.-С.260-264.
- 31.Власов А.П., Тарасова Т.В. Пути повышения возможностей естественных механизмов детоксикации при остром перитоните// Кубанский научный медицинский вестник.-2010.-№2.-С.17-22.
- 32.Власов А.П., Шибитов В.А., Гераськин В.С. Особенности развития энтеральной недостаточности при паралитической кишечной непроходимости панкреатического происхождения// Фундаментальные исследования. -2012.- № 2.-С. 271-275.

33. Воробей А.В., Шулейко А.Ч., Хулуп Г.Я. Оценка факторов, влияющих на результаты резекций тонкой кишки, у больных с тонкокишечной непроходимостью// Новости хирургии.-2008.-Т.16.-№2.-С.22-33.
34. Галеев Ю.М. Попов М.В., Салато О.В. и др. Роль резорбтивной функции брюшины в развитии бактериемии при перитоните и странгуляционной непроходимости кишечника //Бюллетень восточно-сибирского научного центра СО РАМН.-2006.-№5(51).-С.219-223.
35. Галеев Ю.М., Попов М.В., Салато О.В. Методы исследования распространения бактериальных клеток//Сибирский медицинский журнал.-2011.-№3.-С.18-21.
36. Галеев Ю.М., Лишманов Ю.Б., Апарцин К.А. и др. Морфофункциональная оценка тонкой кишки при механической непроходимости кишечника// Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии.-2008.-Т.18.-№5.-С.45-53
37. Гальперин Э.И. Раннее восстановление функции и усиление регенерации печени и некоторых других органов (экспериментальное исследование)//Анналы хирургической гепатологии.-2006.-Т.11.-№2.-С.26-33.
38. Гальперин Э.И., Семендяева М.И., Неклюдова Е.А. Недостаточность печени.- М.: Медицина,1978.- 326 с.
39. Гостищев В.К, Афанасьев А.Н., Круглянский Ю.М. Бактериальная транслокация в условиях острой непроходимости кишечника// Вестник РАМН.-2006-№9-10.-С.34-38
40. Готье С.В., Шагидулин М.Ю., Онищенко Н.А., Ильинский И.М., Севастьянов В.И. Влияние природы матрикса на функциональную эффективность биомедицинского клеточного продукта для регенерации поврежденной печени (экспериментальная модель острой печеночной

- недостаточности)//Вестник трансплантологии и искусственных органов.-2017.-Т.19.-№2.-С.78-89.
- 41.Грачев С.В., Юринская М.М., Тихоненко С.А. и др. Механизмы регуляции апоптоза нейтрофилов человека при действии эндотоксинов и индукторов апоптоза//Вестник новых медицинских технологий.-2013.-Т.20.-№2.-С.18-20
- 42.Григорьев Е.В., Плотников Г.П., Шукевич Д.Л., Головкин А.С. Персистирующая полиорганная недостаточность//Патология кровообращения и кардиохирургия. -2014.-№ 3.-С.- 82-86.
- 43.Гринев М.В., Гринев К.М. Клинические эквиваленты патогенетически обусловленных нарушений микроциркуляторного русла при критических состояниях в неотложной хирургии//Регионарное кровообращение и микроциркуляция.-2009.-Т.8.-№4(32).-С.35-40.
- 44.Гринев М.В., Курыгин А.А., Ханевич М.Д. Острая кишечная непроходимость как проблема неотложной хирургии. // Вестн. хир.-1992.-№5.-С.130-138.
- 45.Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н. Системное воспаление-синдром или нечто большее?//Вестник интенсивной терапии.-2008.-№2.-С.3-8.
- 46.Дац А.В. Роль гиповолемии в развитии синдрома полиорганной недостаточности//Скорая медицинская помощь.-2013.-Т.14.-№1.-С.53-58.
- 47.Дементьева А.И., Морозов Ю.А. Современные лабораторные биомаркеры диагностики дисфункций органов мишеней при синдроме полиорганной недостаточности//Клиническая физиология кровообращения.-2015.-№1.-С.5-13.
- 48.Доброквашин С.В., Волков Д.Е., Измайлов А.Г. Результаты лечения и пути профилактики гнойно-септических осложнений у больных острой тонкокишечной непроходимостью// Практическая медицина.-2013.-

№2(67).-С. 35-37.

- 49.Дибиров М.Д., Костюченко М.В. Коррекция белово-энергетического метаболизма при гепаторенальной дисфункции у хирургических больных//Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.-2009.-№6.-С.77-81.
- 50.Думанский Ю.В., Кабанова Н.В., Верхулецкий И.Е. Симпозиум «острая печеночная недостаточность» // Медицина неотложных состояний. -2012.-№6(45).-С.85-95.
- 51.Емельянов С.С. Оптимизация лечения больных с острой спаечной обтурационной непроходимостью// Сибирское медицинское обозрение.-2009.-Т.50.-№2.-С.16-19.
- 52.Ершов К.Г., Веронский Г.И. Изучение эффективности гепатопротекторов у больных с печеночной недостаточностью при синдроме желтухи// Вестник Новосибирского государственного университета.-2011.-Т.9.-№4.-С.172-177.
- 53.Ермеева Л.Ф., Бердников А.П., Мусаева Т.С и др. Прогнозирование летальности при острой печеночной недостаточности//Анестезиология и реаниматология.-2013.-№6.-С.14-16.
- 54.Ермолов А.С., Чжао А.В., Чугунов А.О. История развития хирургии печени// Бюллетень сибирской медицины. -2007-Т.6-№3.С.8-15.
- 55.Жадкевич М.М., Ретикулоэндотелиальная система печени у больных перитонитом (Обзор литературы)// Вестник хирургии имени Грекова.-1989.-Т.143.-№9.-С.138-143.
- 56.Закирова И.А., Хусаинов И.Р., Хабибулина И.А. и др. Нутритивная поддержка больных с синдромом полиорганной дисфункции-недостаточности// Общественное здоровье и здравоохранение.-2007.-№1.-с.85-88.

57. Загайнов Е.А. Анализ причин послеоперационной летальности при острой кишечной непроходимости. Научн.-практ. конф. посвящ. 75-летию Респ. больницы.- Марийская респ. больница: Сб. научн. тр.- Йошкар-Ола.- 1994.- С. 76-78.
58. Захаров М.В., Бельских А.Н., Реутский И.А. и др. Детоксикационная функция легких при проведении продленной гемофильтрации у хирургических больных с полиорганной недостаточностью// Вестник Российской военно-медицинской академии.-2010.-Т.2.-С.60-63.
59. Зайцев А.В., Зайцева О.Б., Фадеев Б.М. Методы профилактики и интенсивной терапии синдрома энтеральной недостаточности у больных абдоминальным сепсисом// Вестник новых медицинских технологий.- 2008.-Т.15.-№1.-С.204-207.
60. Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захарня Е.А., Западнюк Б.В., Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. // Киев: Вища школа. -1983-382с.
61. Затолокин В.Д., Перьков А.А., Лунева Н.В. Особенности изменения белкового обмена в зависимости от объема резекции печени// Вестник экспериментальной и клинической хирургии.-2011-Т.4.-№2.-С.340-343.
62. Здитовецкий Д.Э., Борисов Р.Н., Бердников Д.С. Динамика системного воспаления при этапном хирургическом лечении больных распространенным гнойным перитонитом в зависимости от способа временного закрытия брюшной полости// Вестник новых медицинских технологий.-2012.-Т.19.-№3.-С.67-70.
63. Зубрицкий В.Ф., Забелин М.В., Осипов И.С. Синдром внутрибрюшной гипертензии у больных перитонитом// Военно-медицинский журнал.-2010.-№2.-С.31-34.
64. Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н., Маевская М.В., и др. Клинические

- рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза//Российский журнал гастроэнтерологии гепатологии и колопроктологии.-2015.-№2.-С.42-57.
- 65.Ивашкин В.Т. Надинская М.Ю., Буеверов А.О. Печеночная энцефалопатия и методы ее метаболической коррекции//Рецепт.-2008.-Т.2.-№58.-С.147-150.
- 66.Кемеров С.В. Основные аспекты лечения полиорганной недостаточности//Казанский медицинский журнал.-2012.-Т.93.-№2.-С.366-368.
- 67.Керимова Р.Д. Гараев Г.Ш. Изменение некоторых показателей белкового обмена в условиях хронической интоксикации в зависимости от длительности ишемии печени// Украинский журнал клинической и лабораторной медицины. -2013-Т.8.-№4.-С.139-144.
- 68.Копаладзе Р.А. Работа с лабораторными животными в контексте биоэтики-история, современность, перспективы. Успехи физиологических наук.- 2004.-Т.35.-№2.-С. 92-109.
- 69.Косенко П.М. Оценка клинической эффективности периферической электрогастроэнтерографии в диагностике острой тонкокишечной непроходимости//Бюллетень восточно-сибирского научного центра СО РАМН.-2007.-№1.-С.179-180.
- 70.Косинец В.А. Синдром энтеральной недостаточности: патогенез, современные принципы диагностики и лечения//Новости хирургии.-2008.-Т.16.-№2.-С.130-138.
- 71.Косинец В.А. Изменения в системе иммунитета при распространенном гнойном перитоните и возможности их коррекции//Новости хирургии.-2012.-Т.20.-№3.-С.36-42.

72. Косинец В.А., Самсонова И.В. Структурные изменения внутренних органов при экспериментальном гнойном перитоните// Вестник ВГМУ. - 2007.-Т.6.-№4.С.1-13
73. Костюченко К.В., Рыбачков В.В. Динамика предикторных свойств критериев абдоминального сепсиса и полиорганной дисфункции при хирургическом лечении распространенного перитонита// Современные наукоемкие технологии.-2007.-№5.-С.70.
74. Корик В.Е., Трухан А.П., Жидков С.А. и др. Прямая оксиметрия при экспериментальной кишечной непроходимости// Новости хирургии.-2012.-Т.20.-№2.-С.3-8.
75. Корабельников А.И., Федотова Е.Н., Салехов С.А. и др. Профилактика бактериально-токсического шока при экспериментальном перитоните// Вестник Кыргызско-Российского славянского университета.-2013.-Т.13.-№6.-С.145-147.
76. Коровина А.В., Захарова И.Н., Малова Н.Е. Синдром холестаза у детей// Вопросы современной педиатрии. -2005.-Т.9.-№3.-С.39-43.
77. Козлов В.К., Малыш И.Р., Згржебловская. Профиль цитокинов и их продукция мононуклеарными клетками у пострадавших с сочетанной механической травмой//Вестник Российской военно-медицинской академии.-2006.-Т.1.- С. 26-34.
78. Кочнев О.С. Экстренная хирургия желудочно-кишечного тракта.- Издательство Казанского университета, 1984.-288с.
79. Краснов М.В., Краснов В.М. Сепсис у детей раннего возраста: современные критерии диагноза и принципы лечения//Практическая медицина.-2010.-№40.-С.28-39.
80. Кубышкин А.В., Фомочкина И.И. Патогенетическая взаимосвязь синдрома системной воспалительной реакции и шока//Вестник Санкт-

Петербургского университета.-2011.-№3.-С.69-75

- 81.Курбонов К.М., Гулов М.К., Нурназаров И.Г. Комплексная диагностика и хирургическое лечение острой спаечной тонкокишечной непроходимости//Вестник хирургии им. И.И. Грекова.-2006.-Т.165.-№3.-С.54-57.
- 82.Курбонов К.М., Джонов Б.Н. Современные технологии в диагностике и лечении спаечной тонкокишечной непроходимости//Научно-медицинский журнал «Вестник Авиценны».-2012.-№4.-С.35-38.
- 83.Кутепов Д.Е. Оценка эффективности лечения пациентов с печеночной энцефалопатией//Казанский медицинский журнал.-2014.-Т.95.-№4.-С.496-501.
- 84.Кунц Т.А., Ефремов А.В., Овсянко Е.В., Пустоветова М.Г. Динамика морфофункциональных показателей сосудистой системы печеночной доли крыс с карциносаркомой WALKER 256//Бюллетень СО РАМН.-2013.-Т.33.-№5.-С.5-9.
- 85.Лаврешин П.М., Гобеджишвили В.К., Гобеджишвили В.В. и др. Прогнозирование и профилактика избыточного спайкообразования у пациентов с острой кишечной непроходимостью неопухолевого генеза//Вестник экспериментальной и клинической хирургии.-2012.-Т.5.-№1.-С.65-70.
- 86.Лазанович В.А, Смирнов Г.А, Ищенко В.Н. Динамика цитокинов как один из факторов патогенеза хирургического лечения сепсиса с синдромом полиорганной недостаточности// Тихоокеанский медицинский журнал.-2005.-№4.-С.50-52.
- 87.Лазебник Л.Б., Винницкая Е.В. Спонтанный бактериальный перитонит: проблемы патогенеза// Терапевтический архив.-2009.-Т.81.-№2.-С.83-87.
- 88.Ларичев А.Б., Покровский Е.Ж., Джугурян А.С. и др. Об определении

- показаний к этапной санации брюшной полости при распространенном гнойном перитоните// Вестник экспериментальной и клинической хирургии.-2013.-Т.6-№3.-С.334-341.
- 89.Лебедева Е.И., Мяделец О.Д. Гистохимия гликогена в печени крыс при экспериментальном циррозе// Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации.-2015-С. 198-199.
- 90.Левит А.Л., Малкова О.Г., Галимзянов Ф.В. и др. Интенсивная терапия больных с тяжелым абдоминальным сепсисом и полиорганной недостаточностью// Уральский медицинский журнал.-2007.-№10.-С.29-32
- 91.Левенец С.В. История изучения анатомической изменчивости системы воротной вены(обзор литературы)// Загальна патологія та патологічна фізіологія.-2014.-Т.9.-№2.-С.5-11.
- 92.Лопатина Т.Н., Танашук Е.Л. Печеночная энцефалопатия в реальной клинической практике: диагностика и принципы лечения//Медицинский совет.-2013.-№1-2.-С.32-37.
- 93.Лукоянычев Е.Е., Рябков М.Г., Кудыкин М.Н. Экспериментальное обоснование лаважа тонкой кишки осмотически активным раствором при острой кишечной непроходимости, осложненной интраабдоминальной гипертензией//Современные технологии в медицине.-2011.-№2.-С.146-149.
- 94.Лубянский В.Г., Жариков А.Н., Власов К.Е. Организация хирургической помощи больным с послеоперационным распространенным перитонитом// Медицина в Кузбассе.-2012.-№3.-С.11-14.
- 95.Ляхова А.В. Пути профилактики послеоперационного спайкообразования брюшной полости// Вестник экспериментальной и клинической хирургии.- 2010.- Т.3.№1.С.72-81
- 96.Мареев Д.В., Чернов В.Н. Принципы лечения больных абдоминальным сепсисом на основе новых данных патогенеза заболевания//Кубанский

- научный медицинский вестник.-2009.-№4.-С.127-130.
- 97.Магомедов М.М., Алигаджиев Д.М., Магомедова Д.М. Сравнительная характеристика оперативного лечения острой спаечной кишечной непроходимости// Сибирский медицинский журнал.-2007-Т.22.-№2.-С.21-24.
- 98.Магомедов М.А., Абдулгалиев В.С. , Дамадаев Д.М. Интраоперационная профилактика спаечного процесса в брюшной полости//Современные проблемы науки и образования.-2017.- №3.- С.72
- 99.Малов А.А., Мухомедова Т.В. Печеночная недостаточность: основные аспекты патогенеза, диагностики и терапии// Патология кровообращения и кардиохирургия.-2002.-№3.-С.58-63.
100. Матушевская В.Н. Нутриционная поддержка при острой печеночной недостаточности// Высокотехнологическая медицина.-2015.-Т.2.-№1.-С.28-41
101. Меньков А.В., Гаврилов С.В. Острая кишечная непроходимость неопухолевого генеза: современное состояние проблемы//Современные технологии в медицине.-2013.-Т.5.-№3.-С.109-115.
102. Медоев В.В., Тотиков В.З., Тотиков З.В. и др. Некоторые вопросы диагностики странгуляционной непроходимости// Кубанский научный медицинский вестник.-2013.-№3(138).-С.90-92.
103. Мидленко В.И., Кожевников В.В. Применение ретроплевральной блокады в лечении острой спаечной кишечной непроходимости // Медицинский альманах.-2011.-№2.-С. 91-93.
104. Михневич К.Г., Курсов С.В. Острая недостаточность кровообращения. Шок//Медицина неотложных состояний.-2014.-Т.1-№56.С.13-28.
105. Миннебаев М.М., Мухутдинова Ф.И., Бойчук С.В. Патология

белкового обмена:Казань;2006.20 с.

106. Мишнев О.Д., Щеголев А.И., Салахов И.М. Сравнительное морфофункциональное состояние ацинусов печени при перитоните различного генеза//Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.-1998.-Т.126.-№10.-С.464-466.
107. Млинник Р.А.,Военнов О.В., Тезяева С.А. Сочетанное использование плазмафереза и инфузии гипохлорита натрия у больных с распространенным перитонитом, осложненным синдромом полиорганной недостаточности//Современные технологии в медицине.-2011.-№4.-С.84-88.
108. Моисеева Е.О., Борсуков А.В. Клинические возможности режима 3D сосудов головного мозга и портальной системы у больных диффузными заболеваниями печени и проявлением печеночной энцефалопатии// Вестник новых медицинских технологий.-2011.-Т.18.-№1.-С.128-132
109. Морозова Т.С., Гришина И.Ф., Постникова Т.Н., Гурикова И.А. Ультразвуковая диагностика синдрома портальной гипертензии у больных хроническими диффузными заболеваниями печени(обзор литературы)// Уральский медицинский журнал.-2013.-Т.07.-№112.-С.118-128.
110. Мурадов А.М.,Абдулмажитзода А.,Абдуллоев Ф.М. Фармакологическая коррекция свободнорадикальных нарушений и эндотоксикоза у больных с острой странгуляционной кишечной непроходимостью в послеоперационном периоде// Научно-медицинский журнал «Вестник Авиценны».-2012.-№4.-С.62-65.
111. Мухин Н. А. Возможности изменения прогноза у больных с острой печеночной недостаточностью//Врач.-2009.-№4.-С.17-21.
112. Найтарлаков М.А., Гвоздик Т.П., Ткаченко В.Н. и др. Коррекция печеночной недостаточности в комплексном лечении больных с инфицированным панкреонекрозом// Медицинский вестник

Башкортостана.-2010.-Т.5.-№5.С.6-10

113. Намазов Ф.У., Казаковцев Д.В., Журавлев В.А. Особенности портального кровоснабжения задненижних сегментов печени. Вятский медицинский вестник.2006;2:93-95.
114. Натальский А.А.,Тарасенко С.В., Зайцев О.В. Современные представления о печеночной недостаточности в хирургии//Российский медико-биологический вестник им. Академика И.П. Павлова.-2014.-№4.-С.138-147.
115. Насонов С.Ю., Ларионова С.В., Гутман Д.А. Взаимообусловленность изменений системы гомеостаза и органных дисфункций при перитоните//Практическая медицина.-2007.-№2(21).-С.32-34.
116. Нехаев С.Г., Григорьев Ю.И. Роль некоторых белков острой фазы в развитии интоксикационного синдрома//Российский медико-биологический вестник им Академика И.П. Павлова.-2009.-№2.-С.38-42
117. Негребов М.Г., Ачкасов Е.Е., Александров Л.В. и др. Эволюция подходов к классификационным критериям кишечной непроходимости//Хирургическая практика.-2013.-№1.-С.24-29.
118. Недогода С.В., Почепцов Д.А., Санина Т.Н. Неотложные состояния в гепатологии//Лекарственный вестник.-2011.-Т.6.-№2(42).-С.4-17.
119. Николаев А.Ю. Острая почечно-печеночная недостаточность: этиология, патогенез и заместительная терапия// Эффективная фармакотерапия.-2013-№46.-С.22-24
120. Никитюк Н.Ф., Обухов Ю.И., Гаврилов Н.А. Саяпина Л.В. Плазменные факторы свертывания крови: характеристика, оценка эффективности и безопасности//Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. -2016.-№8.-С.171-175.
121. Никонов В.В., Курсов С.В., Нудьга А.Н. Стрессиндуцированная

- гипергликемия: возможные пути коррекции// Медицина неотложных состояний.- 2016-Т.1.-№72.-С.53-56.
122. Нурмагомедова П.М., Магомедова З.А., Магомедов М.М. Эффективность эндолимфатической лекарственной терапии при различной степени выраженности системного ответа на воспаление//Сибирский медицинский журнал.-2011.-Т.26.-№4.-С.113-118.
123. Осиков М.В., Макарова Е.А. Патофизиологические аспекты моделирования острой печеночной недостаточности// Вестник Южно-Уральского государственного университета. -2010.-№6.-С.105-110.
124. Осипенко А.Н., Марочков А.В., Акулич Н.В. Дисфункция пероксисом как одна из возможных причин развития синдрома полиорганной недостаточности// Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН.-2012.-№4.-С.96-100.
125. Останин А.А., Леплина О.Ю., Тихонова М.А. Цитокин-опосредованные механизмы развития системной иммуносупрессии у больных с гнойно-хирургической патологией// Цитокины и воспаление.- 2002.-Т.1.-№1.-С.38-45.
126. Паршин Д.С., Топчиев М.А. Лечение синдрома кишечной недостаточности у больных с разлитым перитонитом//Вестник Тамбовского университета.-2013.-Т.18.-№1.-С.296-298.
127. Парахонский А.П. Роль бактериальной транслокации в развитии хирургического сепсиса//Успехи современного естествознания.-2007.-№7.- С.45-46.
128. Пашков С.А., Плечев В.В., Мурысева Е.М. Итраперитонеальная транслокация бактерий и антибиотикотерапия при острой спаечной тонкокишечной непроходимости// Казанский медицинский журнал.-2004.- Т.85.-№5.-С.346-350.

129. Петров В.П., Ерюхин И.А. Кишечная непроходимость. М.: Медицина, 1989. 448 с.
130. Плеханов А.Н., Соболева Н.И. Новые подходы к исследованию иммунологического дисбаланса при печеночной недостаточности// Медицинская иммунология. -2007.-Т.9.-№6.-С.563-568.
131. Плеханов А.Н. Некоторые аспекты лечения острой печеночной недостаточности//Клиническая медицина.- 2013.-Т.91.-№9.-С.16-21.
132. Плеханов А.Н. Острая печеночная недостаточность-проблемы и перспективы их решения//Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.-2012.-№5.-С.150-159.
133. Плеханов А.Н., Монголов Х.П. К вопросу о лечении печеночной недостаточности(обзор литературы)//Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.-2009.-№2(66).-С.179-185.
134. Плеханов А.Н., Товаршинов А.И. Современные подходы к диагностике и лечению печеночной недостаточности// Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.-2016.-Т.1.-№4.-С.150-159.
135. Плоткин Л.Л. Диагностика печеночной недостаточности у больных с абдоминальным сепсисом// Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова.- 2007.-№12.-С.30-33.
136. Плоткин Л.Л., Бордуновский В.Н., Базарова Е.Н. Защита печени у больных разлитым гнойным перитонитом, осложненным сепсисом//Анестезиология и реаниматология.-2008.-№4.-С.-39-40.
137. Полунина Т.Е., Маев И.В. Печеночная энцефалопатия: выбор тактики лечения//Медицинский совет.-2011.-№5-6.-С.101-105.
138. Пузанов С.Ю., Трофимов В.А., Сальникова Е.Н. Влияние антиоксидантов на липиды ткани печени белых крыс при экспериментальном перитоните// Современные наукоемкие технологии.-

2006.-№1.-С.46-48.

139. Румянцева С.А. Неврологические расстройства при синдроме полиорганной недостаточности//Нервные болезни.-2003.-№2.-С.2-6.
140. Руммо О.О. Коротков С.В., Щерба А.Е., Зайцев Ю.В.,Юрлевич Д.И., Федорук А.М. и др. Анатомия печеночной артерии: клиническое значение при трансплантации печени// Анналы хирургической гепатологии.-2011.-Т.16.-№3.-С.72-78
141. Руднов В.А.,Вишницкий Д.А. Сепсис на пороге XXI века:основные итоги, новые проблемы и ближайшие задачи//Анестезиология и реаниматология.-2000.-№3.-С.64-69.
142. Рудаков В.С., Восканян С.Э., Еремин И.И. Экспериментальные модели острой печеночной недостаточности// Российский медико-биологический вестник им. Академика И.П. Павлова.-2015.-№4.-С.138-144.
143. Саенко В.Ф., Дестятерик В.И., Перцева Т.А. и др. Сепсис и полиорганная недостаточность.-Кривой рог: Минерал.-2005.-466с.
144. Савельева В.С., Гельфанда Б.Р. Сепсис: классификация,клинико-диагностическая концепция, лечение.-М.:Медицинское информационное агенство, 2010.-352с.
145. Салато О.В. Исследование транслокаций бактерий при механической непроходимости кишечника//Бюллетень восточно-сибирского научного центра СО РАМН.-2008.-№4(62).-С.76-79.
146. Самсонов К.В. Бактериальный эндотоксикоз, роль лимфатической системы в развитии эндотоксикоза(обзор литературы)//Бюллетень физиологии и патологии дыхания.-2009.-№33.-С.44-48.
147. Самарцев В.А., Кузнецова М.В., Гаврилов В.А., Кузнецова М.П., Паршаков А.А. Противоспаечные барьеры в абдоминальной хирургии:

- современное состояние проблемы//Пермский медицинский журнал.-2017.-
Т. 34.-№ 2.-С.87-93
148. Семенихина О.В., Пластинина В.А. Роль неклостридиальных анаэробных бактерий в этиологии и патогенезе перитонитов//Вятский медицинский вестник.-2009.-№1.-С.107.
149. Седов В.М., Смирнов Д.А. Микроциркуляторный кровоток в кишечной стенке при острой кишечной непроходимости//Регионарное кровообращение и микроциркуляция.-2002.-Т.1.-№2.-С.50-56.
150. Сипливый В.А., Гринченко С.В., Горголь Н.И. и др. Морфометрическое исследование гемомикроциркуляторного русла кишечника при остром перитоните//Украинский журнал хирургии.-2013.-№3(22).-С.166-171.
151. Сидельников Ю.Н., Запорожский И.А., Широбоков А.А. Опыт выведения больного из острой печеночной недостаточности с клиникой комы II//Дальневосточный журнал инфекционной патологии.-2013.-№22(22).-С.75-79.
152. Сергеева А.С., Пивоваров Ю.И., Курильская Т.Е. Клеточная терапия в лечении острой печеночной недостаточности// Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.-2005.-№7(45).-С.119-124.
153. Сергеева Е.А., Бурдина Е.Г., Минушкин О.Н. Синдром холестаза//Кремлевская медицина. Клинический вестник.-2013.-№4.-С.84-90.
154. Суковатых Б.С., Божин А.И., Липатов В.А. и др. Клиническая эффективность внутрибрюшной имплантации противоспаечного средства «МЕЗОГЕЛЬ»// Вестник новых медицинских технологий.-2010.-Т.17.-№3.С.16-18
155. Сорокина Е.Ю. Острые нарушение функции печени у пациентов

- отделения интенсивной терапии и методы метаболической терапии//Медицина неотложных состояний.-2015.-№8(71).-С.35-45
156. Стойко Ю.М., Зубрицкий В.Ф., Забелин М.В. и др. Профилактика и лечение абдоминального компартмент- синдрома у больных с острой кишечной непроходимостью//Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова.-2010.-Т.5.-№4.-С.73-75.
157. Тараканов В.А., Колесников Е.Г., Стрюковский А.Е. и др. Состояние вопроса диагностики и лечение поздней спаечной кишечной непроходимости у детей//Кубанский научный медицинский вестник.-2012.-№6.-С.109-113.
158. Терещенко О.А., Боташев А.А., Помещик Ю.В. и др. Синдром эндогенной интоксикации и системной воспалительной реакции при желчном перитоните, осложненным абдоминальным сепсисом//Вестник экспериментальной и клинической хирургии.-2012.-Т.5.-№4.-С.722-726.
159. Трухан Д.И. Синдром печеночной энцефалопатии// Актуальные аспекты диагностики и лечения.-2016.-№14.-С.80-86.
160. Туйсин С.Р. Лабораторные маркеры развития гнойно-септических осложнений в хирургии//Современные наукоемкие технологии.-2012.-№4.-С.21-23.
161. Урман М. Г., Синдром «острого живота» в клинической практике// Пермский медицинский журнал. - 2008. - Т. 25, № 2. - С. 123-128.
162. Усенко Л.В., Муслин В.П., Мосенцев Н.Ф., Мосенцев Н.Н. Способ нивелирования стресс-индуцированной гипергликемии при тяжелых критических состояниях// Медицина неотложных состояний.-2013.-№1(48).-С.103-114.
163. Фастова И.А., Смирнов А.В., Кириченко Л.Н. Морфологические изменения печени при обтурационной кишечной непроходимости//

- Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН. -2008.-№4.-С. 26-29.
164. Федосыина Е.А., Маевская М.В., Павлов Ч.С. Спонтанный бактериальный перитонит//Лечебное дело.-2007.-№1.-С.12-18.
165. Федосеев А.В., Корвякова Е.Р., Леонченко С.В. Коррекция микрофлоры у больных непроходимостью кишечника// Российский медико-биологический вестник имени И. П. Павлова.-2001.-№3-4.-С.60-66.
166. Федосеев А.В., Муравьев С.Ю., Бударев В.Н. и др. К вопросу диагностики ранних признаков полиорганной дисфункции у больных с синдромом энтеральной недостаточности//Вестник экспериментальной и клинической хирургии.-2012.Т.5.-№1.-С.60-64.
167. Фомин А.М., Кошелев Р.В., Ватазин А.В. и др. Морфометрические критерии эффективности гемофильтрации при полиорганной недостаточности у больных хирургическим сепсисом// Альманах клинической медицины.-2009.-№21.-С.52-57.
168. Фомочкина И.И., Кубышкин А.В. Патогенетическое значение протеиназ-ингибиторной системы в развитии локальной и системной патологии//Патология.-2012.-№2(25).-С.50-54.
169. Филенко Б.П., Земляной В.П., Котков П.А. Лечение и профилактика острой спаечной кишечной непроходимости// Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета. -2017.- Т. 9.- № 1. -С. 68-72.
170. Хазанов А.И., Плюсин С.В., Васильев А.П. и др. Различные формы большой печеночной недостаточности: клинические особенности и исходы// Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии.-2008.-Т.18.-№2.-С.45-53.
171. Хасанов А.Г., Суфияров И.Ф., Ахметов И.Х. Хирургическая тактика при острой обтурационной кишечной непроходимости// Клиническая и

- экспериментальная хирургия. Электронный науно-практический журнал.- 2012.-С.83.-90.
172. Халилулин Т.Р., Гармаш И.В, Малая И.П. Клинико-фармакологические исследования у пациентов с нарушенной функцией печени//Клиническая фармакология и терапия.- 2012-Т.21.-№2.-С.30-33.
173. Хмара М.Б., Козлов В.В., Горфинкель И.В. Неопухолевая обтурационная тонкокишечная непроходимость//Бюллетень медицинских интернет-конференций.-2013.-Т.3.-№2.-С.419.
174. Холматов П.К., Назаров Ш.К., Джонов Б.Н. Диагностика, лечение и профилактика спаечной болезни брюшины// Научно-медицинский журнал «Вестник Авиценны».-2012.-№1.-С.155-160.
175. Хорошилов С.Е., Половников С. Г., Асташев В.Л. и др. Острая (молниеностная) и острая/хроническая печеночная недостаточность: возможности коррекции альбуминовым диализом на аппарате MARS// Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии.- 2007.-Т.17.-№2.-С.57-62
176. Хунафин С.Н., Гаттаров И.Х., Ахмеров Д.Р. Актуальные вопросы диагностики и лечения больных с острой непроходимостью кишечника//Международный журнал экспериментального образования.- 2012.-№5.-С. 148-149.
177. Хугаева В. К. Легенды и реальные закономерности микроциркуляции//Патогенез. -2013.- Т.11.- №2.-С.- 32-41.
178. Чадаев В.Е. Этические принципы при работе с лабораторными животными// Вестник проблем биологии и медицины.-2012.-Т.1.-2.-С.113-115.
179. Чанчиев З.М. Особенности течения острой печеночной недостаточности в неотложной абдоминальной хирургии//Современные

проблемы науки и образования.-2015.-№6.-С.155

180. Чернов В.Н., Ефанов С.Ю. Комплексная коррекция макрофагальной печеночной недостаточности и эндотоксикоза при распространенном перитоните// Известия Южного федерального университета. Технические науки.-2009.-Т.98.-№9.-С.190-195.
181. Чернов В.Н. Очаги внедрения инфекции и печеночная недостаточность при распространенной абдоминальной инфекции//Кубанский научный медицинский вестник.-2013.-№3.-С.135-138.
182. Чернов В.Н., Мареев Д.В. К вопросу о патогенезе абдоминального сепсиса//Медицинский вестник северного кавказа.-2010.-№4.-С.20-23.
183. Черданцев Д.В., Винник Ю.С., Первова О.В. и др. Коррекция синдрома системной воспалительной реакции при распространенном гнойном перитоните// Сибирское медицинское обозрение.-2009.-Т.60.-№6.-С. 27-32.
184. Черных Е.Р., Леплина О.Ю., Тихонова М.А. и др. Цитокиновый баланс в патогенезе системного воспалительного ответа: новая мишень иммунотерапевтических воздействий при лечении сепсиса//Медицинская иммунология.-2001.-Т.3.-№3.-С.415.-429.
185. Чистякова М.В., Говорин А.В., Радаева Е.В. Гемодинамические нарушения у больных с вирусным циррозом печени.Современные проблемы науки и образования.2014.№2.С.363
186. Шагидулин М.Ю., Онищенко Н.А., Шумаков В.И. Современные методы лечения печеночной недостаточности в клинике перед трансплантацией печени// Вестник трансплантологии и искусственных органов.-2006.-Т.8.-№3.-С.54-55.
187. Шибитов В.А., Царьков И.В., Власов А.П. и др. Оптимизация

- терапии острой кишечной непроходимости//Медиаль.-2012.-№1.-С.23-25
188. Шибитов В.А, Власова Т.И., Полозова Э.И. и др. Патогенетические основы энтеральной недостаточности// Фундаментальные исследования. - 2012.- №4.- С.152-156.
189. Шулейко А.Ч., Воробей А.В., Хулуп Г.Я. Регионарная гемодинамика тонкой кишки при экспериментальной тонкокишечной непроходимости// Новости хирургии.-2008.-Т.16.-№1.-С.8-16.
190. Шеянов С.Д., Харитонов Е.А., Зухраева З.И. Диагностика спаечной кишечной непроходимости методом измерения внутрибрюшного давления// Вестник Санкт-Петербургского университета.-2010.-№2.-С.146-160.
191. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Зубрицкий В.Ф. К вопросу о дренировании брюшной полости при перитоните//Вестник экспериментальной и клинической хирургии.-2010.-Т.3.-№4.-С.376-379.
192. Щербик В.В.,Бучацкий Л.П. Векторно-диаграммный метод исследования репликации ДНК, РНК и транскрипции ДНК// Проблемы экологической и медицинской генетики и клиническая иммунология.- 2010.-Т.6.-№102.-С.104-112.
193. Юдин А.Б., Демко А.Е., Чуприс В.Г. Ранняя энтеральная терапия у больных оперированных по поводу спаечной тонкокишечной непроходимости //Военно-медицинский журнал.- 2008.-№ 6.- С. 60–61.
194. Яроцкая Н.Н.Сравнительная морфометрическая оценка изменений печени при экспериментальном гнойном перитоните на фоне применения метаболической коррекции// Вестник ВГМУ.-2015.-Т.14-№6.-С.25-31.
195. Adhikari Souvik, Mohammed Zahid Hossein, Das Amitabha, Mitra Nilanjan, Ray Udipta. Etiology and Outcome of Acute Intestinal Obstruction: A Review of 367 Patients in Eastern India. Saudi J Gastroenterol. 2010 Oct; 16(4):

285–287.

196. Akçay MN, Capan MY, Gündogdu C, Polat M, Oren D. Bacterial translocation in experimental intestinal obstruction// *J Int Med Res.*-1996.Vol.24.-N.1.-P.17-26.
197. Ali Canbay, Guido Gerken. Acute liver failure: a dangerous and challenging syndrome// *European medical journal hepatology.*-2014.-№1.-P.91-98.
198. Ahlgren A., Knutsson L., Wirestam R. et al. Quantification of microcirculatory parameters by joint analysis of flow-compensated and non-flow-compensated intravoxel incoherent motion (IVIM) data// *NMR Biomed.*-2016. -Vol. 29.- №5. -P. 640-9.
199. Bates C.M., Davidson S.S., Simpson K.J. Acute liver failure in Scotland-thirteen year observational study// *J. Hepatol.*-2006. Vol. 44.-N. 2-P. 57.
200. Best J, Dollé L, Manka P, Coombes J, van Grunsven LA, Syn WK. Role of liver progenitors in acute liver injury// *Front Physiol.*-2013.-N.4.-P.258.
201. Bersini S., Yazdi I.K., Talò G. et al. Cell-microenvironment interactions and architectures in microvascular systems//*Biotechnol Adv.* -2016. -Vol. 34. -№6.- P.1113-30.
202. Bocchi L., Evangelisti A., Barrella M. et al. Shape analysis of the microcirculatory flow wave// *Physiol Meas*- 2015.-Vol.36. -№10. -P.2147-58.
203. Catalano O.A., Singh A.H., Uppot R.N., et al. Vascular and biliary variants in the liver: Implications for liver surgery// *RadioGraphics.* -2008.-Vol. 28.-N.2.-P.359–378.
204. Cerniy V., Turek Z., Parizkova R. In situ assessment of the liver microcirculation in mechanically ventilated rats using sidestream dark-field imaging// *Physiol. Res.* -2009.-N.58.-P. 49-55.
205. Couinaud C. Liver anatomy: portal(and suprahepatic) or biliary

- segmentation// Digestive Surgery.- 1999-N.16.-P.459–467.
206. Costa RI, Rasslan R, Koike MK, Utiyama EM, Montero EFS. Bacterial translocation and mortality on rat model of intestinal ischemia and obstruction// Acta Cir Bras.- 2017-Vol.32.N.8.-P.641-647.
 207. Charles Panackel, Rony Thomas, Benoy Sebastian, and Sunil K. Mathai. Recent advances in management of acute liver failure// Indian J Crit Care Med.- 2015-Vol. 19.-N.1.-P. 27–33.
 208. Dileep K Atluri, Ravi Prakash, Kevin D Mullen. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of hepatic encephalopathy//Journal of Clinical and Experimental Hepatology.-2011.-Vol.1.-№2.-P.77–86
 209. Engin A, Ferahköşe Z, Ozdemir E, Altan N. Liver glycogen in gangrenous intestinal obstruction//Res Exp Med (Berl). -1988.Vol.188-N.4.-P.299-303.
 210. Faria L.C., Ychai P., Saliba F. et al. Etiology, outcome and early causes of death in 427 patients with acute liver failure (ALF): A 20 year single-center experience// J. Hepatol.-2006.- Vol. 44.- N. 2-P.61.
 211. Fernando Mendes Paschoal Jr, Ricardo Carvalho Nogueira, Karla De Almeida Lins Ronconi, Marcelo de Lima Oliveira, Manoel Jacobsen Teixeira et al. Multimodal brain monitoring in fulminant hepatic failure// World Journal of Hepatology.-2016.-Vol.8.-№22.-P. 915–923.
 212. Fernandez-Iglesias A., Gracia-Sancho J. How to face chronic liver disease: the sinusoidal perspective// Front Med (Lausanne). -2017.-N4.-P.7.
 213. Francesca Cainelli, Bruno Nardo, Dmitriy Viderman, Bartholomew Dzudzor, Kenneth Tachi, Sandro Vento. Treatment of acute liver failure in resource-constrained settings without transplantation facilities can be improved// Frontiers in Medicine.-2016.-№ 3.-P. 31.
 214. Gordeeva A.E., Sharapov M.G., Tikhonova I.V. et al. Vascular pathology

- of ischemia/reperfusion injury of rat small intestine// *Cells Tissues Organs*. - 2017.- Vol.203. -№ 6.-P. 353-364.
215. Griffin CT, Gao S. Building discontinuous liver sinusoidal vessels// *J Clin Invest*. -2017.-Vol.127-N.3.-P.790-792.
 216. Guo CW, Shen SD, Zhang Y, et al. Perfusion computed tomography evaluation of partial hepatic ischemia reperfusion in a rabbit model// *Acad Radiol*.- 2011.-Vol.18-N.10.-P.1311-1317.
 217. Hamlin S.K., Parmley C.L., Hanneman S.K. Microcirculatory oxygen transport and utilization// *Crit Care NursClin North Am*. -2014. -Vol. 2.-№3.-P.311-24.
 218. Hashmi S.K., Baranov E., Gonzalez A. et al. Genomics of liver transplant injury and regeneration// *Transplant Rev (Orlando)*.- 2015. -Vol.29.-№1. -P.23-32.
 219. Heike Bantel, Klaus-Osthoff. Mechanisms of cell death in acute liver failure//*Frontiers in Physiology*.-2012.-Vol.79.-P.56-64.
 220. Jackson PG, Raiji MT. Evaluation and management of intestinal obstruction// *Am Fam Physician*. -2011.-Vol.83.-N.2.-P.159-65.
 221. Jong Mun Choi, Yoon Hee Kim, Sook Young Roh. Acute Hepatic Encephalopathy Presenting as Cortical Laminar Necrosis: Case Report//*Korean Journal Radiology*. -2013.- №14.-P.324–328.
 222. Juan Carlos Perazzo, Silvina Tallis, Amalia Delfante, Pablo Andrés Souto, Abraham Lemberg, Francisco Xavier Eizayaga et al. Hepatic encephalopathy: An approach to its multiple pathophysiological features// *World Journal of Hepatology*.-2012.-Vol.4-№3.-P.50-65
 223. Kamran Bagheri Lankarani, Kavus Eshraghian, Seyed Ali Malek-Hosseini. Outcomes of liver transplantation for patients with acute liver failure// *Archives of Iranian Medicine*.-2013.-Vol. 16.- №2.-P.64-67.

224. Kayaoğlu H.A., Ozkan N., Yenidoğan E. Effect of antibiotic lavage in adhesion prevention in bacterial peritonitis. Turkish Journal of Trauma and Emergency Surgery.-2013.-Vol.19.N.3.-P.189-194.
225. Kishi Y., Sugawara Y., Kaneko J. et al. Hepatic Arterial Anatomy for Right Liver Procurement From Living Donors//Liver Transpl.- 2004.- N.10.P.129–133.
226. Lorpez R. Lessons Learned From Anatomic Variants of the Hepatic Artery in 1,081 Transplanted Livers// Liver Transpl.- 2007.N.13.P.1401–1404.
227. Maronne G., Shah V.H., Gracia-Sancho J. Sinusoidal communication in liver fibrosis and regeneration// Journal of Hepatology.- 2016.-Vol.65.-N.3.- P.608-617.
228. Marlini M., Mabuchi A., Mallard BL. et al. Delayed liver regeneration in C3H/HeJ mice: possible involvement of haemodynamic and structural changes in the hepatic microcirculation// Experimental Physiology. -2016.-Vol.10.- N.12.-P.1492-1505.
229. Michels N.A. Blood supply and anatomy of the upper abdominal organs with a descriptive atlas. Philadelphia.:JB Lippincott Co., 1955;581p.
230. Michels N.A. Newer anatomy of the liver and its variant blood supply and collateral circulation//Amer. J. Surg. -1966.-Vol.112.-N.9.-P.337-347.
231. Miller G., Boman J., Shrier I. and Gordon P. H. Etiology of Small Bowel Obstruction // The American Journal of Surgery.- 2000.- Vol. 180.- P. 33-36.
232. Niranjani-Azadi AM, Araz F, Patel YA, Alachkar N, Alqahtani S, Cameron AM, Stevens RD, Gurakar A. Ammonia Level and Mortality in Acute Liver Failure: A Single-Center Experience//Annals of Transplantation.-2016.- №21.-P.479-483.
233. Nolan JP. The role of intestinal endotoxin in liver injury: a long and evolving history//Hepatology.- 2010.-Vol.52.-N.5.-P.1829-35.

234. Ovadia-Blechman Z., Meilin A., Rabin N. Noninvasive monitoring of peripheral microcirculatory hemodynamics under varying degrees of hypoxia// *Respir Physiol Neurobiol.* -2015.- Vol. 216.-P. 23-7.
235. O'Grady J G. Acute liver failure// *Postgrad Med J.*- 2005.-N.81.P.148–154.
236. Pan Zhao, Chunya Wang, Weiwei Liu, Gang Chen, Xinying Liu, Xi Wang et al. Causes and outcomes of acute liver failure in China// *PLoS One.* - 2013.-Vol.8.-№11.-P e80991.
237. Pan Q., Wang R., Reglin B. A one-dimensional mathematical model for studying the pulsatile flow in microvascular networks// *J Biomech Eng.*- 2014. - Vol.136. -№1. -P.011009.
238. Petrovic B, Nikolaidi P, Hammond N, Grant TH, Miller FH. Identification of adhesions on CT in small-bowel obstruction// *Emerg Radio.*- 2006.-N. 12.-P.88-95.
239. Praveen Sharma, Barjesh C. Sharmay. Management of Overt Hepatic Encephalopathy//*Journal of Clinical and Experimental Hepatology.*-2015.- Vol.5-№1.-P.82–87
240. Ralls P. Color Doppler sonography of the hepatic artery and portal venous system// *Am.J.Roentgenol.* -2003.-N.155.P.517-525.
241. Robert AFM Chamuleau, Kama A Wlodzimirow, and Ameen Abu-Hanna. Incorporating dynamics for predicting poor outcome in acute liver failure patients// *World J Gastrointest Surg.* -2012.-№4.-P.281-283
242. Sakamoto S. Involvement of Kupffer cells in the interaction between neutrophils and sinusoidal endothelial cells in rats// *Shock.* -2002.-Vol.18.-N.2.-P.152-157.
243. Samell S., Keesel M. et al. Microscopy of bacterial translocation during small bowel obstruction and ischemia in vivo – a new animal model// *BMC*

- Surg. – 2002. –Vol. 2.- №6. – P. 39–44.
244. Sand C.A., Starr A., Wilder C.D. et al. Quantification of microcirculatory blood flow: a sensitive and clinically relevant prognostic marker in murine models of sepsis// *J Appl Physiol* (1985). -2015.- Vol.118.-№3. -P.344-54.
 245. Sowa JP, Gerken G, Canbay A. Acute Liver Failure - It's Just a Matter of Cell Death// *Dig Dis*. -2016.-Vol.34.-N.4.-P.423-8.
 246. Skrypko VD, Klymenko AO, Honchar MH, Klymenko IuA. Correction of early liver dysfunction in patients with acute small bowel obstruction// *Klin Khir*. - 2014.-N.8.P.15-7.
 247. Suraweera D., Sundaram V., Saab S. Evaluation and Management of Hepatic Encephalopathy: Current Status and Future Directions// *Gut Liver*. -2016.-Vol.10.-№4.-P.509–519
 248. Singh T., Gupta N., Alkhouri N., Carey WD., Hanounieh IA. A guide to managing acute liver failure// *Cleve Clin J Med*. -2016.-Vol.83.-№6.-P.453-462.
 249. Stauffer J.A., Bridges M.D., Turan N. et al. Aberrant right hepatic arterial anatomy and pancreaticoduodenectomy: recognition, prevalence and management// *H.P.B.* -2009-N.11.-P.161–165.
 250. Stephan Samel, Michael Keese, Martha Kleczka, Sybille Lanig, Norbert Gretz, Mathias Hafner, Jörg Sturm, Stefan Post. Microscopy of bacterial translocation during small bowel obstruction and ischemia in vivo – a new animal model// *BMC Surg*. - 2002- N.2.-P. 6.
 251. Stravitz RT, Ellerbe C, Durkalski V, Schilsky M, Fontana RJ, Peterseim C, Lee WM. Acute Liver Failure Study Group. Bleeding Complications in Acute Liver Failure// *Hepatology*. 2017 Dec 1.
 252. Taylor MR, Lalani N. Adult small bowel obstruction// *Send to Acad Emerg Med*. - 2013.-Vol.20.-N.6.-P.528-44.
 253. Träger K., Schütz C., Fischer G., Schröder J., Skrabal C., Liebold A.,

- Reinelt H.. Cytokine Reduction in the Setting of an ARDS-Associated Inflammatory Response with Multiple Organ Failure// Case Rep Crit Care.- 2016.-Vol.2016.-P.4
254. Vollmar B., Menger M.D. The Hepatic micro- circulation: mechanistic contributions andtherapeutic targets in liver injury and repair// Physiol. Rev.- 2009.-N.89.-P.1269–1339.
255. Wohlleber D., Knolle PA. The role of liver sinusoidal cells in local hepatic immune surveillance// Clin Transl Immunology. -2016-Vol.5.-N.12.- P.e117.
256. William Bernal, Julia Wendon. Acute Liver Failure//N Engl J Med. - 2013.-N. 369.-P.2525-34.
257. Xiaojing Wang, Qin Ning. Review article: immune mediated liver failure//EXCLI Journal Experimental and Clinical Sciences.-2014.-№13.- P.1131-1144.
258. Zhang YF, Li H, Zhang BH. Effects of Contrast-Enhanced Ultrasonography in Monitoring Hepatic Microcirculation After Rat Liver Ischemia-Reperfusion Injury// Exp Clin Transplant. -2016.-Vol.14.N.3.-P.323-328.
259. Zhi Zhang, Yi-Chao Zhao, Yuan Cheng, Guo-Deng Jian, Ming-Xin Pan, and Yi Gao. Hybrid bioartificial liver support in cynomolgus monkeys with D-galactosamine-induced acute liver failure// World J Gastroenterol.- 2014-Vol. 20.-N.46.-P.17399–17406.
260. Zollner G., Trauner M. Mechanisms of cholestasis // Clinics Liver Disease.-2008.- №12(1).-P.1-26.