

Карагандинский государственный медицинский университет

УДК 616.381-008.718

На правах рукописи

МАТЮШКО ДМИТРИЙ НИКОЛАЕВИЧ

**Патофизиологические и патоморфологические изменения в
организме, ассоциированные с интраабдоминальной гипертензией**

6D110100 - Медицина

Диссертация на соискание степени доктора философии (PhD)

Научные руководители:
доктор медицинских наук, профессор
Тургунов Ермек Мейрамович;
научный консультант MD, доктор PhD
Александр Злотник

Республика Казахстан
Караганда, 2016

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Интраабдоминальная гипертензия и компартмент-синдром.....	13
1.2 Методы измерения интраабдоминального давления.....	17
1.3 Влияние интраабдоминальной гипертензии на системы, органы и ткани организма.....	19
1.4 Диагностика синдрома интраабдоминальной гипертензии	23
1.5 Современные представления о маркерах D-димер, sCD14, p-53, гемоксигеназа-1.....	25
2 СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ИНТРААБДОМИНАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В КАЗАХСТАНЕ.....	29
3 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	32
3.1 Характеристика материала экспериментального исследования.....	33
3.2 Характеристика методов экспериментального исследования.....	34
3.2.1 Метод измерения интраабдоминального давления.....	34
3.2.2 Исследование показателей свертывающей системы крови.....	34
3.2.3 Исследование маркера SCD14.....	37
3.2.4 Исследование гемоксигеназы-1	37
3.2.5 Исследование протеина p-53.....	37
3.2.6 Морфологические исследования.....	38
3.2.7 Статистическая обработка результатов исследования.....	39
3.3 Дизайн экспериментального исследования.....	40
4 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ИНТРААБДОМИНАЛЬ- НОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ.....	43
5 АППАРАТ ДЛЯ ИЗМЕРЕНИЯ ИНТРААБДОМИНАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ.....	46
6 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	52
6.1 Влияние интраабдоминальной гипертензии на свёртывающую систему крови.....	52
6.2 Влияние интраабдоминальной гипертензии на биомаркер пресептического состояния.....	62
6.3 Влияние интраабдоминальной гипертензии на биомаркер клеточного апоптоза.....	66
6.4 Влияние интраабдоминальной гипертензии на биомаркер оксидативного стресса.....	70
6.5 Влияние интраабдоминальной гипертензии на морфологические изменения внутренних органов.....	73
6.5.1 Морфологическое исследование миокарда.....	74
6.5.2 Морфологическое исследование тонкого кишечника.....	79
6.5.3 Морфологическое исследование легких.....	82
6.5.4 Морфологическое исследование печени.....	88
6.5.5 Морфологическое исследование состояния почек.....	94
6.5.6 Морфологическое исследование головного мозга.....	99

6.6 Оценка взаимосвязи между патоморфологическими изменениями внутренних органов и лабораторными показателям при интраабдоминальной гипертензии	106
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	109
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	111
ПРИЛОЖЕНИЕ А Свидетельства о государственной регистрации прав на объект авторского права.....	122
ПРИЛОЖЕНИЕ Б Акты внедрения результатов научно-исследовательской работы.....	124

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

1. Руководство Американской Ветеринарной Медицинской Ассоциации по эвтаназии животных: “AVMA Guidelines for the Euthanasia of Animals: 2013 Edition”;
2. Заключение этической комиссии КГМУ № 13 от 11.11.2013 года;
3. ГОСТ 7.32-2001 (изменения от 2006 г.). Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления;
4. ГОСТ 7.1-2003. Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

ANOVA – от англ. «Analysis of variance», одноранговый дисперсионный анализ
ARM – Advanced RISC Machine, микропроцессорная архитектура с сокращённым набором команд
CRC-16 – Cyclic redundancy check, алгоритм нахождения контрольной суммы, предназначенный для проверки
 δ^2 – дисперсия
НО-1 - гемоксигеназа-1
SD – стандартное отклонение
SPI – Serial Peripheral Interface, последовательный периферийный интерфейс для передачи данных
SQLite – формат базы данных для хранения информации
USART – Universal Asynchronous Receiver-Transmitter, универсальный асинхронный приёмопередатчик
USB - Universal Serial Bus, универсальная последовательная шина
АКС – абдоминальный компартмент-синдром
АПД - абдоминальное перфузионное давление
АЦП – аналого-цифровой преобразователь
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
ВД - внутрибрюшное давление
ИАГ – интраабдоминальная гипертензия
ИАД – интраабдоминальное давление
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИФА – иммуноферментный анализ
КГМУ - Карагандинский государственный медицинский университет
КС – компартмент-синдром
М – средняя величина, среднее значение
НИР - научно-исследовательская работа
ПВ – протромбиновое время
ПК – персональный компьютер
ПТИ – протромбиновый индекс
РФМК – растворимый фибринмономерный комплекс
ССК - свёртывающая система крови
СВ - сердечный выброс
СВБГ - синдром внутрибрюшной гипертензии
ФГ - фибриноген
ЦВД - центральное венозное давление

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Проблема интраабдоминальной гипертензии является темой междисциплинарного масштаба и широко обсуждается за рубежом: данные о частоте развития осложнения в литературе последних лет сильно варьируют [1, 2]. При панкреонекрозе, перитоните и другой острой хирургической патологии происходит повышение интраабдоминального давления в 30% случаев, а компартмент-синдром развивается у 5,5% таких пациентов [3, 4]. В публикациях Eddy и Morris (2007) при установленном компартмент-синдроме летальность составила 68% [5].

Первые упоминания о проблеме интраабдоминальной гипертензии относятся к концу XIX века: именно тогда исследователи Burt и Marey и [6] описали зависимость дыхательной недостаточности от степени напряженности мышц живота [7], что несомненно положило начало появлению множества исследований и публикаций по данной проблеме. Однако широкий интерес у исследователей проблема интраабдоминальной гипертензии вызвала лишь в 90-е годы XX века: именно с этих пор по сегодняшний день написано большинство научно-исследовательских работ, статей, проведены несколько международных согласительных конференций. Безусловно, что этому способствовал не только рост интереса к не до конца изученной проблеме, но и бурное развитие в этот период лапароскопической хирургии, обязательное условие которой – создание пневмоперитонеума [8], который является одним из вариантов интраабдоминальной гипертензии.

До 2008 года в доступной медицинской литературе встречаются лишь единичные публикации по интраабдоминальной гипертензии, тогда как в 2011-2015 г.г. отмечается повышение интереса учёных разных стран мира к этой проблеме. Проанализировав данные отечественной и зарубежной литературы можно сделать вывод, что интерес к проблеме интраабдоминальной гипертензии и компартмент-синдрома со стороны исследователей всего мира растёт из года в год, данный факт также подтверждает ответ на поиск в электронной базе Pubmed (US National Library of Medicine National Institutes of Health). На рисунке 1 приведены результаты по поиску ключевого слова «intraabdominal hypertension» с 2006 по 2015 годы (всего в базе обнаружено 1717 публикаций):

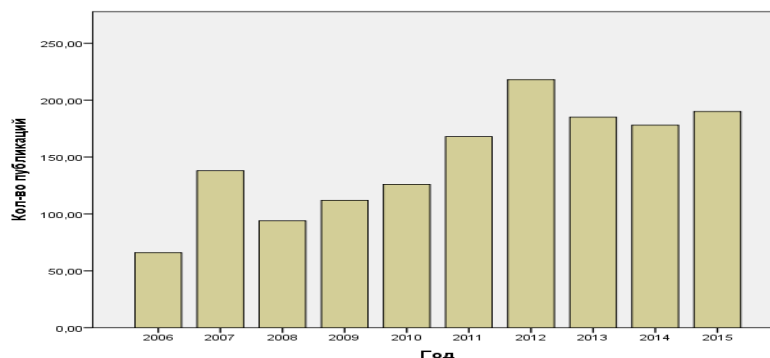


Рисунок 1 - Количество публикаций по ключевому слову «intraabdominal hypertension» в базе Pubmed 2006-2015 г.г.

Стоит заметить, что приведённое количество научных трудов за 2015 год является неполным в связи с тем, что ещё не все публикации имеются в базе данных.

Также хочется подчеркнуть, что:

- Из 1717 найденных работ не обнаружено ни одной публикации из Казахстана;

- При поиске словосочетания «intraabdominal hypertension AND biomarkers» (это основная идея данного научного исследования) было найдено лишь 46 ссылок, 80 % которых относятся в периоду 2011-2014 г.г., что ещё раз подтверждает рост интереса зарубежных исследователей всего мира к проблеме интраабдоминальной гипертензии в свете поиска биомаркеров данного патологического состояния и его осложнений, изучения патогенеза ИАГ.

В ходе более подробного изучения отечественной и зарубежной литературы нами было выявлено множество существующих на сегодняшний день нерешенных вопросов в понимании патологического состояния «интраабдоминальная гипертензия», которые требуют дальнейшего углубленного изучения.

Даже на первый взгляд простой вопрос о величине нормального интраабдоминального давления разделит мнения разных авторов, которые дают различные по своей сути определения: «в норме внутрибрюшное давление «несколько выше атмосферного» [9]; «отражает уровень внутриплеврального давления и равняется нулю или имеет слегка отрицательное значение (ниже атмосферного)» [10]; «составляет примерно 5 мм рт. ст.» [7]; «по-видимому, близко к 0 [11]; «нормальный уровень составляет 0-5 мм рт. ст. [12, 13].

В любом случае, если речь идёт о нулевых или столь малых цифрах нормальных значений, необходим надёжный и точный способ измерения интраабдоминального давления, который позволит с большей вероятностью распознать наличие или отсутствие интраабдоминальной гипертензии. В литературе последних лет описаны различные методики определения интраабдоминального давления, условно их можно разделить на прямые (пункционные, при лапароскопии, при лапаротомии) и непрямые (интраабдоминальное давление измеряют в различных полых органах и структурах (мочевой пузырь, бедренная вена, желудок и т. д.), отражающих интраабдоминальное давление [10, 14, 15]. Но всё же наибольшую популярность в мировом медицинском пространстве получил метод путём измерения давления в мочевом пузыре, став, по данным литературы, в настоящее время «золотым стандартом». Но и этот метод является крайне опосредованным, и результат такого измерения может зависеть от разных факторов, в связи с чем, не может использоваться для диагностики интраабдоминальной гипертензии.

В вопросах классификации исследователи расходятся во мнениях. А. Kirkpatrick и соавт. [16] выделяют три степени ИАД: менее 10 мм рт. ст. - нормальное, 10-15 мм рт. ст. - повышенное, более 15 мм рт. ст. - высокое [7, 16]. По версии М. Williams и Н. Simms повышенным ИАД считается только при цифрах более 25 мм рт. ст. [5, 7]. D. Meldrum выделял четыре степени

повышения интраабдоминального давления: первую - 10-15 мм рт. ст., вторую - 16-25 мм рт. ст., третью - 26-35 мм рт. ст., четвертую - более 35 мм рт. ст. [7, 17].

Не смотря на многообразие определений, встречаемых в литературе, всё же в 2004 году на первой согласительной международной конференции World Society of the Abdominal Compartment Syndrome (WSACS) было дано следующее определение: "интраабдоминальная гипертензия это устойчивое повышение интраабдоминального давления до 12 мм рт. ст. и более, которое регистрируется как минимум при трёх стандартных измерениях с интервалом 4-6 часов" [18, 19, 20]. На уже упомянутой выше согласительной конференции абдоминальный компартмент-синдром был определён как устойчивое или повторное патологическое повышение интраабдоминального давления до уровня 12 мм рт. ст. и выше [21]. Возникает вопрос – в чем разница этих двух состояний, где граница между ними? Ни официальное определение международной согласительной конференции, ни данные литературы не могут точно и однозначно ответить на этот вопрос.

В работах последних лет показано, что при повышении внутрибрюшного давления возникают: гипоксия и гиперкапния всех тканей организма; оксидативный стресс; нарушение перфузии и ишемия органов брюшной полости, а при купировании этих процессов - реперфузия органов брюшной полости; также описано ограничение легочной вентиляции, снижение сердечного выброса, угнетение функция почек, нарушение кровоснабжения внутренних органов, что обуславливает такую высокую летальность у больных с интраабдоминальной гипертензией [5, 22, 23, 24, 25, 26, 27].

Необходимо отметить, что многие практические хирурги не достаточно осведомлены о значении измерения внутрибрюшного давления у больных с острой хирургической патологией.

Таким образом, анализ отечественной и зарубежной литературы показывает, что остаются открытыми и являются предметами спора вопросы правильного и точного измерения внутрибрюшного давления, биохимических и патофизиологических процессов, сопровождающих данное состояние, поиска биомаркеров этих процессов, а также, чётких критериев, с помощью которых возможно осуществлять раннюю диагностику синдрома интраабдоминальной гипертензией и его осложнений.

Данная работа посвящена изучению лабораторных и морфологических показателей (биомаркеров), ассоциированных с интраабдоминальной гипертензией и её осложнениями.

Цель исследования: изучение зависимости уровня биомаркеров и патоморфологических изменений в органах от степени и продолжительности интраабдоминальной гипертензии.

Задачи исследования

1. Разработать экспериментальную модель интраабдоминальной гипертензии у лабораторных животных;
2. Разработать аппарат для измерения интраабдоминального давления;

3. Выявить зависимость между уровнем, продолжительностью интраабдоминальной гипертензии и показателями свёртывающей системы крови;

4. Исследовать зависимость между уровнем, продолжительностью интраабдоминальной гипертензии и биомаркером пресептического состояния;

5. Изучить зависимость между уровнем, продолжительностью интраабдоминальной гипертензии и биомаркерами клеточного апоптоза и оксидативного стресса;

6. Оценить патоморфологические изменения внутренних органов в зависимости от уровня и продолжительности интраабдоминальной гипертензии;

7. Провести корреляционный анализ между степенью патоморфологических изменений внутренних органов и уровнем содержания биомаркеров интраабдоминальной гипертензии в сыворотки крови.

Научная новизна

- Впервые в Казахстане проведено анкетирование специалистов хирургического профиля по проблеме интраабдоминальной гипертензии;

- Разработана новая, простая и быстро воспроизводимая экспериментальная модель интраабдоминальной гипертензии у крыс;

- Разработан новый метод измерения интраабдоминального давления в эксперименте;

- Впервые на экспериментальной модели выявлена зависимость между уровнем интраабдоминальной гипертензии и показателями свёртывающей системы крови, маркерами пресептического состояния, апоптоза, оксидативного стресса, морфологическими изменениями внутренних органов.

Основные положения, выносимые на защиту

- Разработанная экспериментальная модель интраабдоминальной гипертензии у лабораторных животных методом пневмоперитонеума, характеризуется простотой и быстротой выполнения, минимальными затратами, низкой степенью инвазивности;

- Разработанный аппарат для измерения интраабдоминального давления, характеризуется высокой точностью измерения, универсальностью и удобством работы путём подключения к любому компьютеру;

- Существует линейная прямая зависимость уровня фибриногена и РФМК от степени интраабдоминальной гипертензии. С увеличением длительности интраабдоминальной гипертензии наблюдаются разнонаправленные изменения показателей – в сторону гиперкоагуляции на протяжении 3-12 часов, а затем к 24 часам – в обратном направлении в сторону гипокоагуляции, что, возможно, связано с развитием органной дисфункции и коагулопатией потребления;

- Показатель D-димер имеет линейную прямую зависимость от уровня ИАГ с пиком содержания на 3 часа экспозиции.

- Протеин sCD14 может рассматриваться как ранний биомаркер пресептического состояния при интраабдоминальной гипертензии, свидетельствующий о появлении грамотрицательной флоры в крови, как следствие энтерогенной транслокации микроорганизмов в кровоток.

- Самая высокая апоптотическая активность организма отмечается уже через 3 часа при любой степени интраабдоминальной гипертензии. В дальнейшем через 12 часов и позднее содержание белка p-53 и соответственно апоптотическая активность резко падает, что свидетельствует о снижении репаративной активности и сопротивляемости организма, а также истощении антиоксидантной защиты;

- Интраабдоминальная гипертензия любой степени вызывает патоморфологические изменения внутренних органов (от незначительных патологических изменений через 3 часа по типу перичеллюлярного отека и полнокровия капилляров, до грубых изменений через 12 и 24 часа по типу очагов некроза в головном мозге, печени, почках, легких и сердца, при этом со стороны кишечника морфологических изменений при интраабдоминальной гипертензии выявлено не было;

- Существует прямая корреляционная зависимость между концентрацией маркера пресептического состояния sCD14 и показателя коагуляционной способности крови РФМК со степенью патоморфологических изменений внутренних органов.

Практическая значимость

Проведенные в диссертационной работе исследования расширяют имеющиеся представления о влиянии интраабдоминальной гипертензии на патофизиологические процессы и морфологические изменения в организме, а именно её влияние на свертывающую систему крови, на маркеры пресептического состояния, апоптоза, оксидативного стресса, а также морфологические изменения головного мозга, печени, почек, кишечника, легких и сердца.

Положительный опыт применения аппарата для измерения интраабдоминального давления позволит рекомендовать его к применению в клинической практике.

Определение содержания D-димера в плазме крови при интраабдоминальной гипертензии позволит своевременно диагностировать осложнения, ассоциированные с нарушением свёртывающей системы крови.

Определение концентрации маркера sCD14 в плазме крови при интраабдоминальной гипертензии позволит своевременно диагностировать пресептическое состояние до появления активной бактериемии.

Внедрение в практику

Получено свидетельство об интеллектуальной собственности № 0359 от 25.02.2016 года "Экспериментальная модель интраабдоминальной гипертензии у лабораторных животных", авторы Тургунов Е. М., Матюшко Д. Н., Койшибаев Ж. М., Мугазов М. М., Калиева Д. К. (Приложение А).

Получено свидетельство об интеллектуальной собственности № 0360 от 25.02.2016 года "Аппарат для измерения интраабдоминального давления", авторы Тургунов Е. М., Матюшко Д. Н., Колесников В. А., Байсагов Я. Ж. (Приложение А).

Разработанный аппарат для измерения интраабдоминального давления внедрен в практику Областной клинической больницы г. Караганды,

Областного перинатального центра г. Караганды, Регионального акушерско-гинекологического центра г. Караганды в виде внедрения результатов НИР "Диагностика интраабдоминальной гипертензии модифицированной методикой с помощью датчика" (Приложение Б).

Дана заявка на получение патента «Аппарат для измерения интраабдоминального давления», авторы Тургунов Е. М., Матюшко Д. Н., Колесников В. А., Байсагов Я. Ж.

Личный вклад автора

Диссертантом лично разработана анкета и проведен опрос 205 врачей практического здравоохранения из 9 областей Казахстана.

Совместно с руководителем диссертантом разработана новая экспериментальная модель создания интраабдоминальной гипертензии у лабораторных животных.

Совместно с коллективом института ионно-плазменных технологий и современного приборостроения при Карагандинском государственном медицинском университете имени Букетова диссертантом разработан аппарат для измерения интраабдоминального давления.

Самостоятельно проведены экспериментальные исследования на 100 лабораторных животных (создание экспериментальной модели, измерение интраабдоминального давления, взятие крови, выведение из эксперимента) по выявлению зависимости между уровнем интраабдоминальной гипертензии и показателями свёртывающей системы крови, оксидативного стресса, маркерами апоптоза и циркуляции грамотрицательной флоры в крови, цитокинами крови, морфологическим состоянием внутренних органов.

Диссертант являлся ответственным исполнителем научно-исследовательской работы с финансированием по гранту МОН РК № госрегистрации 0115РК00307 «Определение уровня значимости биомаркеров в прогнозировании развития осложнений, ассоциированных с интраабдоминальной гипертензией», в рамках которого проводилась научная работа.

Весь материал систематизирован, документирован и оформлен в виде диссертации лично автором.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены: международной научно-практической конференции молодых ученых «Мир науки и молодёжь: традиции и инновации» (г. Караганда, 2014 г.); международной научно-практической конференции молодых ученых «Мир науки и молодёжь: достижения и перспективы» (Караганда, 2015 г.); международном зарубежном конгрессе «46th World Congress of Surgery» (г. Бангкок, Тайланд, 2015 г.); международном зарубежном конгрессе «27th European Congress of Pathology» (г. Белград, Сербия, 2015 г.); международном зарубежном конгрессе «7th World Congress of the Abdominal Compartment» (г. Гент, Бельгия, 2015 г.); на международной зарубежной конференции «Critical surgical abdomen consensus conference» (г. Дублин, Ирландия, 2016 г.); в 81-ой всероссийской итоговой молодежной научной конференции с международным

участием «Вопросы теоретической и практической медицины» (г. Уфа, Россия, 2016 г.); в международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов (г. Астана, 2016 г.); международной конференции молодых ученых «Мир науки и молодёжь: новые пути развития» (г. Караганда, 2016 г.); на заседании кафедры хирургических болезней № 2 и патологической анатомии; на научно-экспертной комиссии хирургических дисциплин КГМУ.

Тема научно-исследовательской работы получила одобрение этического комитета КГМУ (протокол № 13 от 11.11.2013 г.). В рамках выполнения научно-исследовательской работы по программе грантового финансирования МОН РК № госрегистрации 0115РК00307 «Определение уровня значимости биомаркеров в прогнозировании развития осложнений, ассоциированных с интраабдоминальной гипертензией» в 2015 году результаты научной работы получили положительное экспертное заключение от АО «Научный центр государственной научно-технической экспертизы».

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 17 научных работ, из них: 3 в научных изданиях рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки МОН РК, 1 публикация в международном научном издании, входящий в информационную базу компании Thomson Reuters «Virchows Archiv» The European Journal of Pathology, 2 Scopus «Anaesthesiology Intensive therapy», «Georgian Medical News».

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, 6 разделов, заключения с выводами и практическими рекомендациями, списка использованных источников, представленного 168 источниками, из них 37 - на русском языке и 76 - на иностранном. Текст изложен на 126 страницах компьютерного набора с приложениями на 5 страницах, иллюстрирован 32 таблицами, 50 рисунками.

1 Обзор литературы

Первые упоминания о повышенном интраабдоминальном давлении (ИАД) появляются во второй половине XIX века, когда Burt и Marey [28] показали влияние повышенного данного патологического состояния на дыхательную и респираторную функции организма, описав прямую зависимость выраженности дыхательной недостаточности от напряжённости брюшной стенки [7]. Широкий интерес у исследователей проблема интраабдоминальной гипертензии (ИАГ) вызвала лишь в 90-е годы XX века: именно с этих пор по сегодняшний день написано большинство научно-исследовательских работ, статей, проведены несколько международных согласительных конференций [29]. Этому способствовало бурное развитие в этот период лапароскопической хирургии, обязательное условие которой – пневмоперитонеум, который неминуемо приводит к повышению внутрибрюшного давления [30, 31, 32].

1.1 Интраабдоминальная гипертензия и компартмент-синдром

Даже в таком, казалось бы, простом вопросе величины нормального ИАД мнения разных авторов разделились: в норме ИАД «несколько выше атмосферного» [9]; «отражает уровень внутриплеврального давления и равняется нулю или имеет слегка отрицательное значение (ниже атмосферного)» [10]; «составляет примерно 5 мм рт. ст.» [33]; «нормальный уровень составляет 0-5 мм рт. ст.» [6].

Все же большинство исследователей считают интраабдоминальное давление (ИАД) отражением внутриплеврального давления, то есть, равное нулю или слегка отрицательное (то есть ниже атмосферного давления). Умеренное повышение ИАД (от 3 до 15 мм рт. ст.) может регистрироваться в ранние сроки после операций, при ИВЛ, при различных формах ожирении [34].

Общепринято, что брюшную полость и все её содержимое следует рассматривать как условно несжимаемое пространство [7], которое подчиняется основным законам гидростатики. На ИАД влияют тонус мышц живота и диафрагма, а также выраженность наполненности желудочно-кишечного тракта [7]. Колебания интраабдоминального давления происходят постоянно, но в небольших пределах, например, в связи с непрерывной дыхательной функцией [3].

Установив зонд в желудок здоровым людям в положении стоя, исследователь Schreiber установил, что часто регистрируются отрицательные цифры -5, -15 см вод. ст. и т. д., и зависят от каких-то других статических условий, определяемых состоянием грудной клетки, грудных мышц, диафрагмы [35].

В исследованиях Б. Н. Эсперова описано, что в нижних этажах живота в горизонтальном положении ИАД чаще имеет отрицательные значения (0 - -2,5 см вод. ст.), а в верхних этажах брюшной полости чаще всего регистрируют положительное интраабдоминальное давление (обычно не более +1,5 см вод.

ст.). Также было установлено, что каждые 100 см³ какого-либо газа или воздуха, который вводят в брюшную полость, приводят к увеличению величины ИАД на 0,5 см вод. ст. Это можно наблюдать до наступления так называемого "предела растяжимости брюшной стенки", после чего цифры ИАД нарастают стремительно быстрее. Таким образом, в горизонтальном положении человека величина ИАД близка к атмосферному давлению, и колебания в норме обычно незначительны (от +1,5 до +2,5 см вод. ст.) [36, 37].

Наряду с этим, величина ИАД зависит от пространственного положения тела. Увеличение объема брюшной полости сразу приводит к уменьшению тонуса мышц передней брюшной стенки. Такой процесс компенсации исключает вероятность патологического повышения ИАД, это тем самым поддерживает примерно одинаковые соотношения ИАД при различных условиях [35].

Рост уровня ИАД также зависит от эластических свойств брюшной стенки, объема содержимого брюшной полости, в частности тонкого и толстого кишечника. При этом исследователи описывают отсутствие линейной зависимости ИАД [7] от объема брюшной полости. Например, растяжимость передней брюшной стенки падает при увеличивающемся объеме живота - это можно наблюдать при метеоризме, внутрибрюшном кровотечении, отеке кишечника. ИАД при этом возрастает непропорционально резко, хотя прирост объема одинаков. Величина подкожно-жировой клетчатки, состояние фасций и мышц брюшной полости также влияют на растяжимость передней брюшной стенки [3, 7].

Все же большинство исследователей считают интраабдоминальное давление (ИАД) отражением внутриплеврального давления, то есть, равное нулю или слегка отрицательное (ниже атмосферного). На настоящий момент нормальными значениями ИАД считают 0-5 мм рт. ст. (1 мм рт. ст. = 133,322 Па=1,36 см вод. ст.) [3]. Умеренное повышение ИАД (3-15 мм рт. ст.) можно наблюдать в раннем послеоперационном периоде, при ИВЛ, в при различных формах ожирения. По мнению большинства зарубежных специалистов, увеличение ИАД более 12 мм, рт. ст., считается уже повышенным и достаточным для запуска различных патологических механизмов [29, 35].

Здесь также нужно учитывать, что колебания показателей ИАД у больных после перенесенных на органах брюшной полости операций находятся в пределах 3-15 мм рт. ст. [35]. Во время же выполнения лапароскопических операций предельные значения пневмоперитонеума (по сути и есть интраабдоминальная гипертензия) в настоящее время нормированы - обычно не более 15 мм рт. ст. [37].

Не смотря на многообразие определений ИАГ, в 2004 году на первой согласительной конференции сообщества WSACS (World Society of Abdominal Compartment Syndrome), посвящённой проблемам абдоминального компартмент-синдрома (КС), ИАГ была определена как "устойчивое повышение ВД до 12 мм рт. ст. и более, которое регистрируется как минимум при трёх стандартных измерениях с интервалом 4-6 часов" [18, 19, 20].

В зарубежной литературе, особенно в последние годы, часто можно встретить термин «Abdominal Compartment Syndrome» («абдоминальный компартмент-синдром»), тогда как в литературе постсоветских стран больше общепринят термин «синдром интраабдоминальной гипертензии». ИАГ при этом рассматривается отдельно от КС, так как доказано, что далеко не во всех случаях она приводит к его развитию [38, 39]. Существует также множество синонимов: абдоминальный КС, синдром интраабдоминальной компрессии, абдоминально - экстензионный синдром, синдром внутрибрюшного сдавления, синдром брюшной полости, синдром внутрибрюшной гипертензии, синдром переполненной брюшной полости, синдром внутрибрюшного напряжения, внутрибрюшная клаустропатия, синдром замкнутого абдоминального пространства, синдром закрытого острого живота, абдоминальный краш-синдром, синдром повышенного внутрибрюшного давления, синдром абдоминальной компрессии, синдром высокого внутрибрюшного давления и др. [7]. Безусловно все они отражают суть одного патологического состояния, определяющего развитие полиорганной недостаточности вследствие повышенного ИАД [10, 40, 41, 42]. Гаин Ю. М. с соавторами считают, что для этой патологии более применим термин «синдром абдоминальной компрессии», поскольку он гораздо глубже отражает смысл и содержание этой нозологии [7, 10, 43].

В ежедневной хирургической, да и терапевтической, практике есть множество примеров развития КС или, как его называли выше, синдрома абдоминальной компрессии (САК) при самых различных патологических синдромах и заболеваниях. Но течение и общие проявления обычно однотипны: резкое увеличение давления в ограниченном пространстве брюшной полости [7] приводит к "нарушению кровообращения, гипоксии и ишемии расположенных в этом пространстве органов и тканей, тем самым способствуя выраженному нарушению их функций" [14, 44, 45].

На уже упомянутой выше согласительной конференции сообщества WSACS 2004 года абдоминальный компартмент-синдром был определён как "устойчивое или повторное патологическое повышение ВД до уровня 12 мм рт. ст. и выше" [21]. Если сравнить данное общепризнанное определение компартмент-синдрома с вышеописанным определением интраабдоминальной гипертензии (оба определения явились пунктами резолюции конференции WSACS 2004 года), то почти невозможно проследить разницу между двумя этими патологическими состояниями. Несомненно, это демонстрирует необходимость дальнейшего научного поиска теоретических и практических "границ" между интраабдоминальной гипертензией и компартмент-синдромом.

В вопросах классификации исследователи расходятся во мнениях. А. Kirkpatrick и соавт. [16] выделяют три степени ИАД: менее 10 мм рт. ст. - нормальное, 10-15 мм рт. ст. - повышенное, более 15 мм рт. ст. - высокое [7, 16]. По версии М. Williams и Н. Simms повышенным ИАД считается только при цифрах более 25 мм рт. ст. [5, 7]. D. Meldrum выделял четыре степени повышения интраабдоминального давления: первую - 10-15 мм рт. ст., вторую -

16-25 мм рт. ст., третью - 26-35 мм рт. ст., четвертую - более 35 мм рт. ст. [7, 17].

Необходимо подчеркнуть, что умеренное повышение уровня ИАД от 3-15 мм рт. ст. можно наблюдать в при асците, послеоперационном периоде, различных формах ожирения, искусственной вентиляции лёгких, беременности и др.,. Однако это совсем не означает обязательное развитие у этих пациентов компартмент-синдрома, хотя именно их и можно назвать группой риска [47, 48, 49, 50]. Абдоминальный компартмент возникает тогда, когда уровень давления в замкнутой брюшной полости превышает уровень нормального кровоснабжения кишечника и других органов брюшной полости [15, 17, 51]. По достижении цифр ИАД выше 25 мм рт. ст. наступают значительные нарушения кровоснабжения внутренних органов (не только органов брюшной полости, но и легких, сердца, головного мозга), что способствует развитию в первую очередь сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности, затем печеночно-почечной, и в последующем развитию синдрома полиорганной недостаточности [41, 42]. Важным показателем в развитии компартмент-синдрома является не только уровень ИАД, но и время существования абдоминальной гипертензии. Например, Гаин Ю. М. с соавторами описывает, что при первой степени ИАГ признаки полиорганной недостаточности регистрировались не ранее 12-16 часов, а при ИАГ третьей-четвертой степени она наблюдалась уже через 3-6 часов от начала заболевания [14].

В литературе описан перечень болезней и патологических состояний, приводящих к развитию синдрома интраабдоминальной гипертензии (компартмент-синдрома) [10, 17, 54]:

1. Послеоперационные осложнения [54] (или болезни, которые связаны с перенесенной абдоминальной операцией): а) кровотечение в брюшную полость (либо забрюшинное пространство); б) лапаротомия или герниотомия, которые сопровождаются усиленным стягиванием брюшной стенки во время её ушивания; в) перитонит (реже внутрибрюшные абсцессы); г) послеоперационная инфильтрация; д) пневмоперитонеум при видеолапароскопических операциях; е) кишечная непроходимость; ж) острое расширение желудка з) парез желудочно-кишечного тракта.

2. Болезни, связанные с травмой): а) внешнее сдавление; б) ожоги и политравма; в) посттравматическое внутрибрюшное (или забрюшинное) кровотечение; г) отёк внутренних органов после массивной инфузионной терапии.

3. Как осложнение внутренних болезней: а) массивная инфузионная терапия; б) длительный напряжённый асцит при циррозе печени; в) острый панкреатит (сопровождающийся парезом кишечника); г) острая кишечная непроходимость; д) разрыв аневризмы брюшной аорты.

Описаны и предрасполагающие к развитию КС факторы: а) гипотермия менее 33⁰ С.; б) ацидоз; в) большие объёмы гемотрансфузии; г) коагулопатия; д) сепсис [54, 55].

1. 2 Методы измерения интраабдоминального давления

В любом случае, если речь идёт о нулевых или столь малых цифрах нормальных и патологических значений ИАД, необходим надёжный и точный способ его измерения, позволяющий вовремя распознать наличие или отсутствие ИАГ. Регулярные измерения ИАД, а также его мониторинг во времени являются очень важными и во многих развитых странах стали уже обязательными у пациентов группы риска развития ИАГ [7, 56, 57].

В 1931 году исследователь Overholt предложил свой способ прямого измерения ИАД [58, 59]. В настоящее время среди прямых методов измерения ИАД безусловно наиболее распространён пункционный метод. Например, при лапароскопии, либо через имеющуюся лапаростомию, либо с использованием дренажных трубок, помещенных в брюшную полость. Конечно же, прямые методы не всегда оказываются применимыми в повседневной практике, поскольку всё же являются инвазивными. Например, у не оперированных пациентов с острой кишечной непроходимости, когда важно знать точный уровень ИАД на этапе диагностики заболевания [7, 60].

Позднее стали появляться непрямые методы. В 1947 году G. P. Bradley и S. E. Bradley предложили рассматривать живот человека как резервуар с жидкостью, в котором все подчинено гидростатическим законам Паскаля [7]. Согласно закону Паскаля, давление на поверхности жидкости, в том числе во всех ее отделах, является величиной постоянной (константой) [58, 61]. Исходя из этого закона, давление в брюшной полости может быть измерено в любом ее отделе, например, в прямой кишке, желудке, матке, нижней полой, бедренной венах и мочевом пузыре [62]. В виду этого закона были разработаны другие, непрямые методы измерения ИАД с помощью назогастрального и интестинального зонда в желудке и тонкой кишке, а также в нижней полой вене и в мочевом пузыре [63, 64].

Наибольшее распространение сейчас получила методика с использованием измерения ИАД в мочевом пузыре, став в настоящее время поистине «золотым стандартом» [34, 65, 66]. При объеме жидкости в мочевом пузыре от 50 до 100 мл стенки мочевого пузыря выполняют функцию пассивной мембраны, что позволяет измерить интраабдоминальное давление через уретральный катетер. Методика заключается в введении 10 мл физиологического раствора в пустой мочевой пузырь через обычный мочевой катетер (рисунок 2). Затем трубка катетера присоединяется к любому манометру (датчику измерения давления). Нулевой точкой принимается уровень лобкового симфиза [14, 67, 68]. В настоящее время имеются специальные заводские закрытые системы для измерения внутрипузырного давления, например, AbVizer™ (подключается к датчику давления и монитору), Unometer™ Abdo-Pressure™, Unomedical (полностью готовы к использованию без дополнительных аксессуаров) [7, 54]. При этом методе измерения стенка мочевого пузыря выступает в роли пассивной мембраны и точно отражает интраабдоминальное давление [7]. Как видно из описания, методика является достаточной простой в применении, не требует сложной

специальной аппаратуры, позволяет осуществить мониторинг ИАД на протяжении длительного срока лечения больного [7]. В литературе описано, что давление внутри полости мочевого пузыря наиболее точно отражает именно истинное ИАД только в том случае, если пациент лежит на спине. В позиции Тренделенбурга данные становятся менее точными [60].

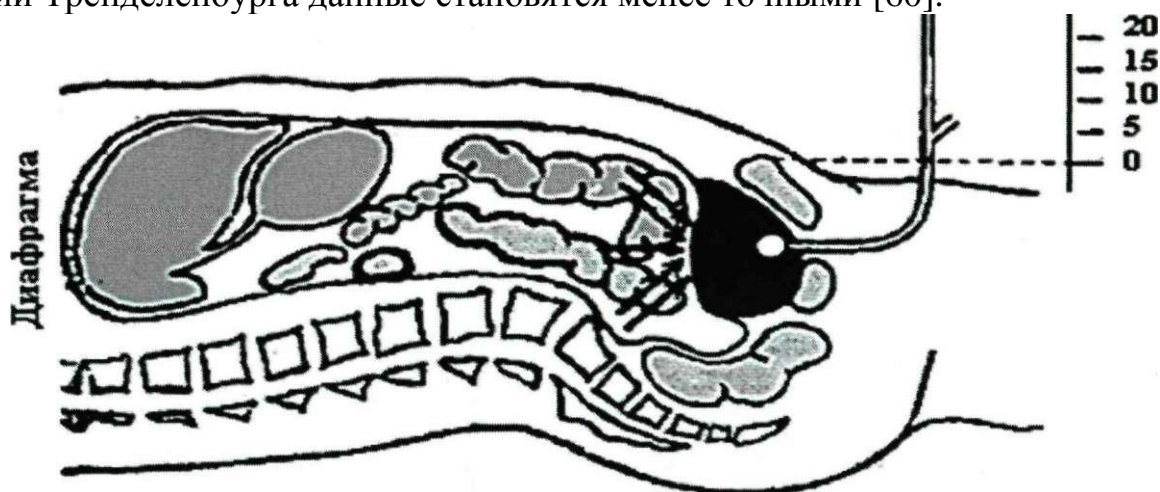


Рисунок 2 - Измерение ИАД с помощью мочевого катетера через мочевой пузырь

Несмотря на то, что данный метод является довольно точным, признан "золотым", иногда имеются ошибки измерения ИАД, например: выраженный спазм мочевого пузыря, существенное снижение эластичности стенки мочевого пузыря [69]. Поэтому при явных клинических проявлениях ИАГ «нормальные» показатели не дают нам права исключить существование имеющегося или развивающегося компартмент-синдрома [60]. В связи с этими обстоятельствами окончательное диагностическое заключение не должно строиться только на основании параметра (ИАД), а должно быть комплексным, учитывая другие признаки. Противопоказаниями к применению этого метода следующие: повреждение мочевого пузыря, сдавление его извне (например, гематомой, опухолью) [7, 70, 71]. Collee G. G. предложил методику измерения ИАД с помощью измерения давления внутри желудка [57]. Для этого в желудок устанавливается назогастральный зонд, через него желудок полностью опорожняется от содержимого. Затем через этот зонд в желудок вводят 200 мл физиологического раствора. Зонд пережимается ниже места измерения, и к нему присоединяют прозрачную стерильную трубочку (капилляр), например, от разовой системы для переливания кровезаменителей. Уровень ИАД измеряют по отношению к нулевой отметке, ею служит уровень грудины. Конечно же, для более точных измерений вместо прозрачного капилляра лучше использовать манометр, который используется для измерения артериального давления.

Безусловно описанный ряд методов имеет явно ориентировочный характер и лишь косвенно (опосредованно) позволяет судить о давлении в брюшной полости [34, 72].

1. 3 Влияние интраабдоминальной гипертензии на органы, системы и ткани организма

ИАГ воздействует не только на те или иные органы брюшной полости, но и дыхательную и сердечно-сосудистую системы, а также на весь организм в целом [5, 57, 58, 70, 72, 73, 74, 75, 76, 766]. Именно поэтому ИАГ может быть признана возможной причиной полиорганной недостаточности у пациентов хирургического профиля (рисунок 3) [78, 79].

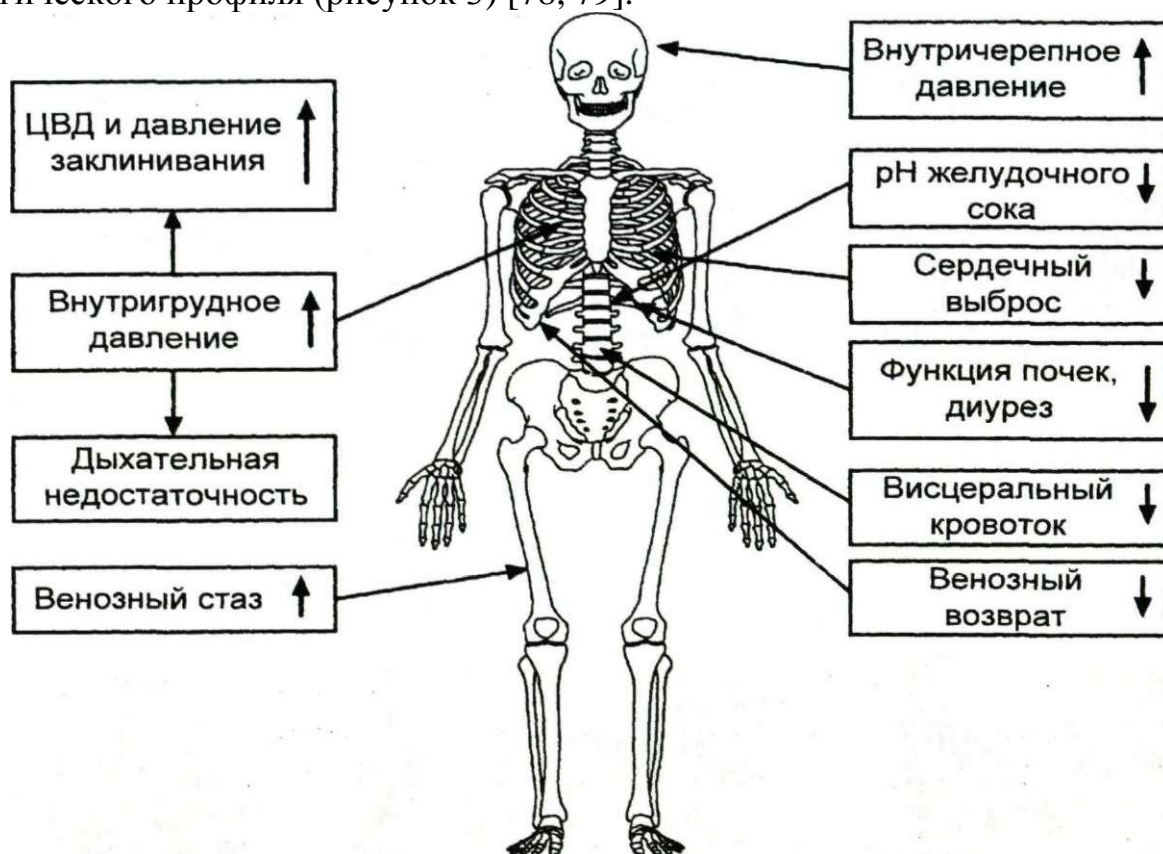


Рисунок 3 - Схема патологического влияния ИАГ на организм [58]

Со стороны сердечно-сосудистой системы при ИАГ происходит компрессия воротной и обеих полых вен [34]. Влияние на гемодинамику отчётливо видно только при ИАД 10-15 мм рт. ст., но яркие клинические признаки появляются только при ИАД более 20 мм рт. ст. [60, 80].

Смещение диафрагмы вверх приводит к повышению давления в плевральной полости, и тем самым приводит к снижению сердечного выброса и венозного возврата; также в этих ситуациях происходит механическая компрессия сердца и магистральных сосудов [7]. Тем самым повышается давление в системе малого круга кровообращения и повышается периферическое сопротивление сосудов [16, 81, 82, 83, 84, 85, 86]. Повышенное давление в легочных капиллярах в свою очередь еще больше снижает венозный возврат к сердцу и значительно уменьшает ударный объем. Несмотря на компенсаторно возникающую тахикардию, отмечается значительное снижение сердечного выброса (СВ) [87].

Увеличение общего периферического сопротивления прямо пропорционально величине интраабдоминального давления, что, по-видимому, связано с прямым механическим сдавлением большей части сосудов и ответной рефлекторной реакцией на снижение сердечного выброса [7, 35, 54, 88, 89].

Уменьшение венозного возврата сердца обусловлено механизмом сдавления забрюшинных сосудов и сосудов брюшной полости, а также уменьшением полого и забрюшинного кровотока из-за сужения просвета нижней полой вены на подпеченочном и поддиафрагмальном уровнях. Преднагрузка значительно уменьшается из-за застоя крови в органах брюшной полости, сосудистой сети конечностей, из-за повышения давления в системе портальной и нижней полой вены [90, 91].

Артериальное давление (АД) у пациентов с СИАГ может быть различным: нормальным, повышенным или пониженным [7, 54, 65]. Несомненно, что в терминальной стадии этого заболевания оно неизбежно снижается.

Центральное венозное давление (ЦВД) в данных условиях, как и давление заклинивания легочной артерии, часто заметно повышается с одновременным снижением конечного диастолического объема и повышением конечного диастолического давления [92].

Движение лимфы по грудному протоку страдает пропорционально ИАГ и полностью прекращается при ИАД равным 30 см вод. ст. [7, 8, 54, 89].

Возникновение одышки — первое проявление ИАГ, часто она наблюдается еще до развития СИАГ. Подъем ИАД оказывает существенное негативное влияние на систему органов дыхания, нарушая при этом эффективную экскурсию и вентиляцию лёгких. Пассивный подъем диафрагмы вверх "сдавливает" содержимое грудной полости, снижая статическую и динамическую растяжимость обоих легких. Это приводит к уменьшению функциональной остаточной емкости, общей емкости и остаточного объема легких [93]. При этом значительно страдает биологическая механика дыхания (негативное влияние на вспомогательную мускулатуру, увеличение "кислородной цены" дыхания), быстро развивается острая дыхательная недостаточность, в таких случаях приходится прибегать к проведению оксигенотерапии и впоследствии ИВЛ [54]. Такие нарушения дыхания обычно развиваются при ИАД свыше 15 мм рт. ст. Смещенный вверх высоким ИАД, купол диафрагмы коллабирует легочные альвеолы, приводя к микроателектазам в легких. При этом ухудшаются вентиляционно-перфузионные соотношения, увеличивается легочный шунт [92].

В анализе газового состава артериальной крови можно наблюдать подъем парциального давления углекислого газа, что отражается на эффективности легочной вентиляции [54]. Результатами базальных ателектазов легких и уменьшения СВ является снижение парциального давления кислорода в артериальной крови, приводя к гипоксии органов и тканей организма. Респираторный ацидоз и гипоксемия являются обычными и постоянными спутниками ИАГ. Декомпенсация описанных механизмов дыхательной

недостаточности наступает очень быстро и требует незамедлительного перевода пациентов на ИВЛ [94, 95]. Вообще, нарушение именно дыхательной функции при СИАГ предшествуют другим клиническим проявлениям, поэтому их легко можно спутать с синдромом острого повреждения легких [54].

Еще одно тяжелое осложнение ИАГ - олигоурия (возникает при ИАД 15-20 мм рт. ст.), при ИАД 30 мм рт. ст. развивается следующая стадия - анурия, которая уже почти не корригируется введением диуретических препаратов [7, 96, 97].

Существует несколько причин снижения почечной фильтрации при ИАГ. Частично здесь виновато сдавление брюшной аорты и почечных артерий, а также снижение сердечного выброса. При этом основное воздействие ИАГ на почки реализуется посредством снижения оттока венозной ткани и притока артериальной крови путем прямого давления на почки (последнее признается не всеми исследователями). Комбинация гипертензии в почечных венах и венах с уменьшением кровотока в почках снижает скорость клубочковой фильтрации и градиент давления через клубочковую мембрану [54, 98]. Уменьшение клубочковой фильтрации рефрактерно ведёт к восполнению объема, что наглядно свидетельствует о главной роли венозной гипертензии в патогенезе олигоурического состояния [54]. Повышенное освобождение вазопрессина, альдостерона, ренина и др. также усугубляет воздействие ИАГ на почки [99, 100]. После декомпрессии брюшной полости функция почек может быть восстановлена, но это происходит далеко не сразу [101, 102].

Повышенное ИАД оказывает отрицательное влияние на кровоток во всех органах брюшной полости [103], и уже при ИАД выше 15 мм. рт. ст. уменьшение кровотока становится заметно выраженным [6, 104, 105], кроме кровотока в мозговом веществе надпочечников. Измерения перфузии в мозговом веществе надпочечников показали парадоксальное повышение в нем кровотока при ИАД даже до уровня 40 мм рт. ст. [106].

Сокращение кровотока в брюшных органах не пропорционально уменьшению сердечного выброса и развивается несколько раньше [54, 107]. При ИАД более 15 мм рт. ст. наблюдается снижение кровотока в системе верхней брыжеечной артерии, и как следствие, нарушение кровообращения в слизистой полых органов и доставка к ней кислорода [89, 107]. Первым страдает пищеварительная система [28, 80]. Отек слизистой кишки и ацидоз вследствие ИАГ возникает существенно раньше, чем проявится клинически определяемый СИАГ [108]. Интересен факт, что уровень ИАД неплохо коррелирует с данными измерения желудочной тонометрии [54, 89], которую можно неплохо применять для оценки влияния ИАГ на перфузию органов брюшной полости [109].

В результате снижения перфузии кишечника развиваются ишемия слизистой оболочки, тканевой ацидоз, нарушается его барьерная функция и, как следствие этого, происходит транслокация бактерий через кишечную стенку с генерализацией инфекционного процесса, поступление эндотоксинов в кровь из просвета кишечника, что неизбежно провоцирует цитокиновый

каскад [54, 110]. При возникновении описанных процессов оценка спланхического кровотока становится особенно актуальной.

Транслокация бактерий из ишемизированной слизистой кишечника в кровоток портальной системы и развитие сепсиса - следствие ИАГ [34]. описано, что транслокация бактерий при ИАД более 25 мм рт. ст. развивается уже в течение одного часа [54, 104, 111, 112].

Изменения же в печеночном кровотоке становятся заметными уже при уровне ИАД 10 мм рт. ст. Так, кровоток в воротной вене и печеночной артерии соответственно снижается на 30 и 40%, а давление в портальной вене возрастает прямо пропорционально ИАГ [104, 113, 114, 115]. Во-первых, ИАГ приводит к сдавлению венозного русла, и следовательно, падению перфузионного давления внутренних органов. Во-вторых, уменьшение сердечного выброса проявляется неадекватной доставкой кислорода и значительным снижением перфузии внутренних органов [54]. В-третьих, в реакции на ИАГ брыжеечная вазоконстрикция может быть связана с выделением таких веществ, как катехоламины и ангиотензин [116, 117]. Результатом гипоперфузии является снижение уровня рН слизистой кишечника с развитием стойкого ацидоза и ишемии тканей [104].

Ишемия слизистой кишечника и развившаяся в виду "сдавления" портальная гипертензия - причины отека внутренних органов, что ещё больше увеличивает объем содержимого живота и таким образом усугубляет течение ИАГ [118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125].

Местное действие ИАГ на переднюю брюшную стенку связано со сдавлением её сосудов. При ИАД 10 мм рт. ст. снижается кровоток в прямых мышцах живота почти на 60%. Этим же можно объяснить распространение у больных с ИАГ раневой инфекции по фасциям и развитие некротизирующего фасциита [3, 54].

Снижение СВ и олигоурия, а также проводимая массивная инфузионная терапия усугубляют выход жидкости в третье пространство, отек кишечника и ИАГ в целом [54]. Как видно, формируется порочный круг заболевания [119].

Неврологические осложнения при ИАГ стали изучаться совсем недавно [120]. Острое повышение интраабдоминального давления способствует росту внутричерепного давления (ВЧД). Возможные механизмы - нарушение оттока крови по яремным венам вследствие повышенного внутригрудного давления и действия ИАД на ликвор спинного мозга через эпидуральное венозное сплетение. Перфузионное давление мозга уменьшается либо может вовсе не изменяться, что зависит от величины артериального давления. Возникновение ИАГ у больных с уже имеющимися поражениями центральной нервной системы крайне не желательно. Она усиливает гипоксию мозга даже при скрытых и легких неврологических нарушениях. Имеются ряд исследований, что у пациентов с тяжелой сочетанной травмой черепа и живота смертность в 2 раза выше, чем при этих же травмах в отдельности [7, 54]. ИАД 25 мм рт. ст. и более снижает перфузионное давление даже относительно здорового мозга [120, 121]. Пневмоперитонеум во время лапароскопии также влияет на

внутричерепное давление, а следовательно у больных с патологией ЦНС должен использоваться с крайней степенью осторожности. Интересно, что у многих больных с ожирением в сочетании с идиопатической внутричерепной гипертензией снижение веса после хирургической коррекции (gastric bypass surgery) сопровождалось уменьшением ликворного давления и головных болей. Также улучшалось зрение, купировались артериальная гипертензия, сонное апноэ, диабет [3, 7, 54].

Тяжесть СИАГ зависит от скорости нарастания и величины ИАД, а также от состояния гемодинамики, дыхания и многих других органных функций пациента. Обычно данный синдром развивается быстро, в течение нескольких часов [110, 126, 127, 128]. Величина ИАД, которая приводит к развитию СИАГ, остается по-прежнему предметом дискуссий, но известно, что частота СИАГ пропорциональна росту ИАГ выше 10 мм рт. ст. При ИАД более 35 мм рт. ст. компартмент-синдром наблюдается у всех пациентов и без оперативного лечения приводит к летальному исходу в 100% случаев [29, 54, 130, 131, 132, 133, 134, 135].

1.4 Диагностика синдрома интраабдоминальной гипертензии

Клинические проявления и признаки ИАГ крайне неспецифичны и обычно присутствуют у всех больных, находящихся в критическом состоянии. Осмотр, пальпация и аускультация живота являются субъективными методами и не информативны в определении величины ИАГ [34, 60, 136]. Развитие ИАГ и КС возможно заподозрить у пациентов при наличии болевого синдрома, визуально увеличенного в размере живота пациента, напряжения мышц передней брюшной стенки, наличия одышки, снижения диуреза [7]. Как можно заметить, большинство из описанных выше симптомов наблюдаются в клинической картине многих хирургических заболеваний. Обычно они появляются по времени раньше, чем изменения при инструментальных методах диагностики (ультразвук, рентген-диагностика). Обычно у пациентов первыми признаками компартмент-синдрома будут прогрессирующая дыхательная недостаточность (даже при искусственной вентиляции лёгких) и/или уменьшение мочеотделения [3, 7]. Такие традиционные методы исследования функции почек, как УЗИ, сцинтиграфия, экскреторная урография, в данной ситуации также обычно малоинформативны [136, 137].

Так, по данным компьютерной томографии у четырёх пациентов с признаками ИАГ определялись лучевые признаки компрессии нижней полой вены и увеличение отношения переднезаднего размера брюшной полости к поперечному размеру [7]. У двоих пациентов отмечается сдавление почки, утолщение стенки кишечника, двустороннее грыжевое выпячивание, которое было устранено после декомпрессионной лапаротомии [Perry J. P. et al, 1999]. Значимость рентгенологических методов исследования не выявлена.

Ряд зарубежных учёных для оценки тяжести больного предлагают измерять pH желудочного сока, которая, по их мнению, находится в прямой линейной зависимости от величины ИАД [7, 35].

В настоящее время, развитие синдрома интраабдоминальной гипертензии можно предположить при наличии у больного повышенного ИАД, вздутия живота, состояния ацидоза в сочетании с одним из следующих признаков [7, 28, 138, 139, 140]:

- повышение центрального венозного давления и/или ДЗЛА;
- гипотоническое состояние и/или снижение сердечного выброса;
- гипоксемия;
- олигоурия;
- улучшение состояния пациента после декомпрессионной лапаротомии.

Диагностика ИАГ предполагает: распределение пациентов по группам риска, выявление клинических симптомов и измерение ИАД [54]. Группу риска составляют больные, которые имеют факторы, предрасполагающие к подъему ИАД. К классическим клиническим симптомам ИАГ относят: напряженный, и вздутый живот пациента [54], возросшее сопротивление на вдохе, подъем ЦВД, падение СВ, гипоксия, олигоурия, гиперкапния [140, 141, 142]. Измерение ИАД в данных ситуациях обязательно, так как у этих больных могут иметься клинические признаки на фоне невысокого или нормального уровня ИАД и наоборот - скудная клиническая картина при имеющейся выраженной ИАГ [143, 144, 145].

Что касается влияния ИАГ на гемодинамику и возможность её коррекции, то большинство учёных сходятся во мнении, что давление сердечных полостей и в крупных сосудах (ЦВД, ДЗЛА, конечное диастолическое давление) при повышенном ИАД не отражает ни реального ОЦК, ни состояния сердечно-сосудистой, дыхательной деятельности и не может прогнозировать какие-либо осложнения [146, 147].

В таких ситуациях на помощь приходит расчет перфузионного давления, который представляет собой разность среднего артериального давления и ИАД [148, 149, 150]. По аналогии с церебральным перфузионным давлением (среднее артериальное давление минус интракраниальное давление) введено понятие «абдоминальное перфузионное давление» (АПД), вычисляющееся по формуле "среднее артериальное давление минус ИАД" [54]. АПД является гораздо более точным показателем перфузии внутренних органов и потенциально "конечной точкой" для поддержания гомеостаза наряду с артериальным давлением, ЦВД и диурезом. АПД, включающее среднее артериальное давление и ограничение венозного оттока, является более достоверным показателем выживаемости больных с ИАГ и КС, чем каждый из этих показателей в отдельности [151]. Еще одним критерий - фильтрационный градиент, который также косвенно отражает влияние ИАД на состояние больного, он является основным показателем ИАД-индуцированной почечной недостаточности и отражает разницу между гломерулярным фильтрационным давлением и проксимальным тубулярным давлением [54, 152, 153].

И всё же по мнению большинства учёных, занимающихся проблемой ИАГ и КС, основополагающим фактором в своевременной и правильной диагностике компартмент-синдрома является настороженность и опыт врача, особенно у пациентов с высоким риском развития данного состояния [60].

Наиболее важными условиями при разрешении проблемы СИАГ являются профилактика, а также ранняя диагностика ИАГ, которые следует пытаться осуществить еще до начала развития тяжёлого и порой необратимого состояния, так называемого синдрома полиорганной недостаточности [150]. Обычно эти жизненно важные для пациента мероприятия оказываются возможными только в условиях нахождения в отделениях интенсивной терапии, регулярного измерения и мониторинга ИАД [148, 149].

Таким образом, анализ отечественной и зарубежной литературы показывает, что интраабдоминальная гипертензия и патологическое состояние «абдоминальный компартмент-синдром» довольно активно изучаются в последние 10 лет, являются тяжелейшим осложнением различных хирургических и не только заболеваний, и приводящий к нарушению практически всех жизненно важных систем и функций организма человека, сопровождаются крайне высокой летальностью и требуют ранней диагностики и немедленного начала лечения [154].

До настоящего времени отсутствует единая концепция, обобщающая многочисленные рекомендации с учетом особенностей экстренной хирургии. Также остаются открытыми и недостаточно изученными вопросы точного измерения ИАД, влияния его на систему свертывания крови, апоптоз, возникновение оксидативного стресса, морфологическое состояние внутренних органов, его роль в развитии у больных тромбоэмболических и септических процессов, а также значимость различных биомаркеров в ранней диагностике возможных осложнений ИАГ [141].

1.5 Современные представления о маркёрах D-димер, sCD14, p-53, гемоксигенеза-1

D-димер

Среди всех известных маркеров активации свертывания крови в настоящий момент выделяют исследование уровня в плазме крови D-димера, являющегося специфическим продуктом деградации поперечно-сшитого фибрина, который входит в состав тромба. Он является продуктом распада фибрина, которому предшествует усиление коагуляционного каскада с избыточным образованием нерастворимого фибрина. D-димеры образуются в результате лизирования сгустка крови под влиянием плазмина и некоторых других неспецифических фибринолитических веществ до растворимых фрагментов, высвобождающихся в кровь [155].

В процессе свертывания крови фибриноген под действием активированного тромбина преобразуется в фибрин. Момеры фибрина полимеризуются и образуют растворимый гель фибрина, не сшитый ковалентными связями. Этот фибриновый гель затем под действием активированного тромбином ф. XIIIa претерпевает сшивку мономеров в нерастворимый фибриновый сгусток. При образовании этого сгустка активируется образование главного энзима, расщепляющего фибрин – плазмينا. И фибриноген, и фибрин под действием плазмина распадаются на

продукты деградации, но только продукты деградации сшитого фибрина содержат Д-димеры. Поэтому Д-димеры являются специфическими маркерами фибринолиза [156, 157].

Тест на Д-димеры стал важным исследованием для пациентов с подозрением на тромботические нарушения. Повышение концентрации Д-димера свидетельствует об активации свертывания и фибринолиза, и может наблюдаться при ДВС-синдроме, тромбозе вен, тромбоэмболии легочной артерии, инфаркте миокарда. В то время как отрицательный результат практически исключает тромбоз, положительный результат может быть вызван как тромбозом, так и другими возможными причинами [156]. Его главное назначение - исключение тромбоэмболии. Кроме того, этот маркер используется в диагностике такого тяжелого нарушения, как ДВС-синдром (синдром внутрисосудистого свертывания).

Определение Д-димера имеет преимущества по сравнению с измерением других маркеров коагуляции и фибринолиза, так как Д-димер образуется только при условии, что одновременно имеют место оба эти процесса. Так, уровень Д-димера не меняется при первичном фибринолизе, дисфибриногенемиях [158].

В настоящий момент Д-димер принято считать главным маркером тромбообразования и фибринолизиса.

sCD 14

В современной литературе маркер sCD 14 получил название «маркер-пресепсин», означая, что он является самым ранним и самым высокоспецифичным маркером сепсиса, диагностируя начало развития сепсиса до его манифестации и появления клинических симптомов, что позволяет своевременно начинать терапию, прогнозировать благоприятные и неблагоприятные исходы [117].

CD14 – мембранный белок макрофагов. CD14 является рецептором, который «распознает» сигнал о наличии инфицирующих бактерий, включает систему неспецифического иммунитета и связанный с ней воспалительный процесс. В 2005 г. в крови септических пациентов была обнаружена ранее неизвестная форма sCD14. Было показано, что при бактериальной инфекции в составе комплекса sCD14–липополисахарид под действием циркулирующей протеазы от sCD14 отщепляется пептидный фрагмент. В результате образуется укороченная форма sCD14 из 64 аминокислотных остатков, первоначально названная субтипом sCD14 (subtype sCD14-ST) и затем переименованная в пресепсин. Пресепсин sCD14 – это белок с молекулярной массой 13 кДа, содержащий N-терминальный фрагмент CD14 и не содержащий C-терминальный участок, ответственный за связывание с липополисахаридом. Неожиданно было обнаружено, что у лабораторных кроликов с индуцированным сепсисом и у септических пациентов уровни пресепсина резко повышены, что указывало на перспективность sCD14 как маркера септического состояния [159].

Биомаркер sCD 14 играет ключевую роль в нейтрализации и модуляции эффектов иммунной системы на липополисахарид при нарушении барьерной функции кишечника. sCD14 с одной стороны ингибирует клеточные ответы, отводя липополисахарид от клеточных мембран и утилизации его липопротеинами плазмы. Исследования *in vivo* подтверждают гипотезу, что sCD14 имеет системные противовоспалительные эффекты и местные провоспалительные эффекты, которые повышают устойчивость к грамотрицательной флоре [159, 160].

Выбор для исследований протеина sCD14 обусловлен тем, что в настоящее время данный белок считают самым ранним маркером бактериальных и грибковых системных инфекций, повышение уровня которого означает нарушение барьерной функции кишечника и начало циркуляции грамотрицательной флоры с системном кровотоке [117].

p-53

Так называемый «страж генома» протеин p-53 синтезируется всеми клетками организма. При отсутствии каких-либо воздействий и стрессовых факторов на генетический аппарат клеток протеин p53 находится в условно неактивном состоянии, а при повреждениях ДНК сразу активируется. При активации протеин приобретает способность связываться с ДНК клетки и активирует транскрипцию генов, которые в своей регуляторной области содержат специальную нуклеотидную последовательность (p53-response element - участок ДНК, с которым связывается белок p53). Таким образом, протеин p53 - это фактор, запускающий транскрипцию группы генов и активирующийся при любых повреждениях ДНК. Результат активации белка p53 - это остановка клеточного цикла и запуск апоптотических механизмов [161].

Белок p53 активируется при любых повреждениях генетического аппарата клеток, а также при каких-либо стимулах, которые могут привести к подобным повреждениям, или являются сигналом о неблагоприятном состоянии клетки [162].

Последними исследованиями было также выяснено, что значение p53 не только в защите от негативных воздействий и повреждений генетического аппарата. В повседневной жизнедеятельности этот белок также модулирует обмен веществ, повышает активность антиоксидантной защиты и процессов детоксикации, влияет на интенсивность белкового синтеза, регулирует процесс репарации неделящихся клеток и стимулирует репродуктивные функции организма. Новейшими исследованиями было открыто также отрицательное значение p53 в развитии патологий. Хронические стрессы и локальные воспалительные процессы постоянно стимулируют p53, вызывая апоптоз отдельных клеток и выброс ими активных форм кислорода. В свою очередь, этот дополнительный стресс приводит к запуску дальнейших патологических процессов. Тем самым чрезмерная работа p53 осложняет течение болезни [161, 163].

Таким образом, в настоящий момент это белок принято считать наиболее достоверным маркером апоптоза [161].

Гемоксигеназа-1

Гемоксигеназы первоначально были идентифицированы благодаря роли, которую они играют в метаболизме эритроцитов: катализируют расщепления гема (образование биливердина и его превращение в билирубин). В настоящий момент идентифицированы три изоформы гемоксигеназ: гемоксигеназа-1, гемоксигеназа-2 и гемоксигеназа-3. Гемоксигеназа-1 («индуцибельная изоформа») экспрессируется повсеместно, тогда как гемоксигеназа-2 («конститутивная изоформа») в основном локализована в хорошо васкуляризированных тканях, включая мозг и яички. К гемоксигеназа-1-индуцирующим факторам относятся тепловой и эндотоксиновый шок, оксид азота, гипероксия, гипоксия, цитокины, ультрафиолетовое излучение и перекись водорода [164]. Сейчас принято считать, что индукция гемоксигеназы-1 может обладать цитопротективным эффектом. Случаи с участием в первичном воспалительном ответе гемоксигеназ были изучены в условиях ишемии-реперфузии (данное состояние очень часто сопровождает интраабдоминальную гипертензию). Эти исследования однозначно показали, что гемоксигеназа-1, подобно другим белкам теплового шока, способна помочь в обеспечении адаптивного ответа в условиях стресса [165].

Считается, что индукция и повышенный синтез гемоксигеназы-1 могут обладать противовоспалительным и цитопротективным эффектом, играя важную роль в патогенезе оксидативного (окислительного) стресса [164, 165].

Синтез клетками данного фермента способствует снижению интенсивности окислительных процессов, ингибирует выработку провоспалительных и стимулирует выработку противовоспалительных веществ. Известна способность гемоксигеназы-1 ингибировать апоптоз клеток (в частности, клеток печени). Случаи с участием в первичном воспалительном ответе гемоксигеназ были изучены в условиях ишемии-реперфузии (данное состояние очень часто сопровождает интраабдоминальную гипертензию). Эти исследования однозначно показали, что гемоксигеназа-1, подобно другим белкам теплового шока, способна помочь в обеспечении адаптивного ответа в условиях стресса [166].

Таким образом, в настоящий момент этот фермент принято считать одним из самых достоверных маркером оксидативного стресса.

2 СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ИНТРААБДОМИНАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В КАЗАХСТАНЕ

Учитывая, что в ходе обзора литературы мы не нашли каких-либо публикаций из Казахстана по тематике диссертационной работы, а также для более наглядного представления об актуальности изучаемой темы перед началом основного этапа (экспериментальных исследований) нашей исследовательской группой произведён опрос-анкетирование 205 практикующих врачей хирургического профиля из Карагандинской, Акмолинской, Алматинской, Павлодарской, Восточно-Казахстанской, Павлодарской, Актюбинской, Северо-Казахстанской, Южно-Казахстанской областей (всего 9 областей). Анкетирование проводилось в течение 9 месяцев (с июня 2014 по февраль 2015 года).

Критерии включения врачей в опрос:

- Специальность врача – общая хирургия, анестезиология и реаниматология;
- Стаж работы врача на момент анкетирования – более двух лет непрерывного стажа;
- Место работы врача на момент анкетирования – стационар с наличием ургентной хирургической службы городского и областного значения Казахстана.

В таблице 1 представлены результаты проведённого нами опроса-анкетирования.

73 % опрошенных врачей знакомо понятие «интраабдоминальная гипертензия» и они систематически встречают данное состояние в своей практике. Стоит отметить, что более чем половина ответивших таким образом – врачи со стажем работы более 10 лет. Обратная ситуация с теми, кто «смутно представляет себе данное патологическое состояние» - 85 % ответивших имеют стаж работы менее 5 лет. Лишь 58 % все проанкетированных врачей правильно указали цифру нормального внутрибрюшного давления. По двум этим вышеописанным фактам можно косвенно судить о том, что данной проблеме не уделено должное внимание в программах бакалавриата, интернатуры, резидентуры.

88 % опрошенных врачей никогда не измеряли интраабдоминальное давление у пациентов, а 66 % не владеют ни одной из известных методик его измерения. Лишь 2 (1 %) врача из числа опрошенных часто измеряют интраабдоминальное давление у пациентов, специальность обоих – анестезиология и реаниматология. Безусловно, что на это влияет в первую очередь отсутствие оснащённости клиник Казахстана устройствами и приборами для измерения интраабдоминального давления. Результаты ответов на пятый вопрос анкеты говорят сами за себя – 100 % опрошенных врачей признали, что не имеют таких измерительных устройств и приборов в клиниках.

Проанализировав действующие в Казахстане протоколы диагностики и лечения всех острых хирургических заболеваний (острая кишечная

непроходимость, острый аппендицит, перитонит, панкреонекроз и т. д.), мы не нашли в них такого стандарта, как «измерение интраабдоминального давления».

Таблица 1 – Результаты анкетирования практикующих врачей хирургического профиля Казахстана, n=205

Вопрос анкеты	Предложенные варианты ответов	Ответы, %
Знакомо ли Вам понятие «интраабдоминальной гипертензии»?	Да, знакомо, часто встречаю в своей клинической практике	73
	Да, знакомо, но почти не встречаю это состояние в своей клинической практике	8
	Я смутно представляю, что это такое	19
Известна ли Вам норма интраабдоминального давления у человека?	Да, известна, она составляет ____ (в случае неверного ответа автоматически засчитывался ответ «нет, не знаю»)	58
	Нет, не знаю	42
В своей клинической практике измеряли ли Вы интраабдоминальное давление у своих пациентов?	Да, измеряю часто	1
	Измерял в прошлом, но последние 1-3 года не делаю этого	11
	Никогда не измерял	88
Владете ли Вы методикой измерения интраабдоминального давления?	Да, владею	36
	Нет, не владею	64
Имеются ли в клинике, которой Вы работаете, устройства для измерения интраабдоминального давления?	Да, имеются	0
	Нет, не имеется	100

Таким образом, из результатов проведённого опроса-анкетирования выявлено, что:

- Врачи хирургического профиля Казахстана крайне низко осведомлены о понятии «интраабдоминальная гипертензия», о норме интраабдоминального давления и о способах его измерения.

- Стационары городского и областного значений не оснащены устройствами и приборами для измерения ИАД.

- В действующих в Казахстане протоколах диагностики и лечения всех острых хирургических заболеваний отсутствует стандарт «измерение интраабдоминального давления».

Проведённое исследование показало необходимость проведения научных исследований, демонстрирующих проблемы «интраабдоминальной гипертензии» среди врачей хирургического профиля, внедрения обязательного стандарта «измерение интраабдоминального давления» у определенных категорий пациентов, приобретения в клиники Казахстана соответствующих приборов и устройств.

3 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Настоящая научная работа основана на материалах экспериментального исследования (таблица 2).

Таблица 2– Характеристика материала и методов исследования

	Материалы	Количество	Методы	Количество исследований
Экспериментальное исследование	Половозрелые крысы-самцы	10	- Апробация экспериментальной модели ИАГ - Апробация аппарата для измерения ИАД	10
	Половозрелые крысы-самцы (n=100), у каждого животного производился забор следующего материала:			
	Кровь	100 (по 5 мл у каждого животного)	- Лабораторные исследования: 1. имуноферментный анализ; 2. флуоресцентный мультиплексный анализ; 3. "ручные" методы определения показателей ССК - Статистическая обработка результатов	100
	Печень	100	- Морфологические исследования; - Статистическая обработка результатов	100
	Почки	100		100
	Кишечник	100		100
	Головной мозг	100		100
	Миокард	100		100
	Легкие	100		100

3.1 Характеристика материала экспериментального исследования

Экспериментальные исследования проводились на базе вивария и лаборатории коллективного пользования Научно-исследовательского центра при Карагандинском государственном медицинском университете (директор центра – профессор Азизов И.С.)¹.

Экспериментальное исследование проводили на 100 половозрелых беспородных крысах с массой от 160 до 210 г. Организм белых крыс отличается более высокой приспособляемостью и устойчивостью к различным инфекциям, они менее специализированы и легки в отношении пищевого рациона. Для того сопоставимости данных, мы стремились к стандартным условиям проведения эксперимента. Пол, возраст и вес животных были одинаковыми. Исследование проводилось с учетом биологических ритмов. Животные содержались в клетках при температуре 18-22°C и 24-х часовом световом режиме (12 часов - свет, 12 часов - темнота).

Забор крови осуществлялся методом пункции сердца (рисунок 4). Для этого у наркотизированного лабораторного животного выстригают шерсть в области предполагаемого укола и дезинфицируют кожу. Пальпаторно определяют место конечного толчка сердца. На 1 см краниальнее от установленной точки, отступив на 1-2 мм от левого края грудины, делают укол, держа иглу вертикально. Пункцией сердца у крупных крыс удается получить до 5-7 мл крови. При пункции сердца использовался вакуумный метод аспирации крови при помощи обычного медицинского шприца объёмом 5 мл.



Рисунок 4 - Забор крови методом пункции сердца

¹ Выражаем благодарность сотрудникам лаборатории коллективного пользования и вивария за всестороннюю помощь в проведении исследований.

3.2 Характеристика методов экспериментального исследования

3.2.1 Метод измерения интраабдоминального давления

Измерение ИАД проводилось с помощью аппарата, разработанного и апробированного совместно с сотрудниками Института ионно-плазменных технологий и современного приборостроения при Карагандинском государственном университете им. Е.А.Букетова². Принцип работы аппарата основан на воздействии исследуемого давления на дифференциальный аналоговый датчик давления со встроенным усилителем, сигнал с которого поступает на аналого-цифровой преобразователь, данные с которого поступают в микропроцессор, где подвергаются математической обработке и затем передаются на персональный компьютер при помощи шины USB. Подробное описание разработанного аппарата приведено в главе 4 настоящей диссертации.

3.2.2 Исследование показателей свертывающей системы крови

Для исследования были отобраны наиболее важные интегрированные показатели свертываемости крови.

Исследования свёртывающей системы крови проводили в клинической лаборатории ТОО «МСЧ Шахтер Испат-Кармет» (заведующая лабораторией – Храпова Г. М.)³.

Фибриноген

Он является одним из важных факторов свертывания крови, это важный кофактор агрегации тромбоцитов, именно он определяет вязкость крови. Также он так или иначе влияет на агрегацию эритроцитов. Таким образом, фибриноген является наиболее важным показателем реологических свойств и свёртываемости крови. Фибриноген - это белок острой фазы, и он играет важную роль в тромбозе и атерогенезе. Фибриноген оказывает влияние и на кровь, и на стенку артерий, причем по совершенно разным механизмам. Очевидно, что в итоге фибриноген различными путями приводит к уменьшению просвета сосудов. Факторы, которые влияют на уровень фибриногена в крови, изучены недостаточно.

Методика определения.

Определение содержания фибриногена основано на измерении времени свертывания разведенной плазмы избытком тромбина. В этом случае время свертывания зависит только от концентрации фибриногена в плазме. Концентрацию фибриногена определяют по калибровочной прямой, используя плазму с известным содержанием фибриногена.

Кровь забирается в пластиковую пробирку на 3,8% (0,11 моль/л) цитрате натрия (4:1) центрифугируется 7 мин при 1000 об/мин, плазма переносится в

² Выражаем благодарность сотрудникам КарГУ за помощь в проведении исследований.

³ Выражаем благодарность сотрудникам лаборатории за помощь в проведении исследований

другую пробирку и вторично центрифугируется 15 мин при 3000 об/мин. Исследуемую плазму больного развести рабочим буферным раствором в 10 раз.

1. *Рабочий буферный раствор.* Буфер имидазоловый концентрированный (5 мл) перелить в мерную колбу вместимостью 100 мл и долить до метки дистиллированной водой (разведение в 20 раз), тщательно перемешать. Рабочий буферный раствор хранить при температуре +2-8°C не более 1 месяца.

2. *Тромбин для определения фибриногена.* Тромбин, лиофильно высушенный с активностью около 50 МЕ мл. Внести во флакон с лиофильно высушенным тромбином 2 мл дистиллированной воды и растворить содержимое при осторожном покачивании. Реагент готов к проведению анализа через 20 минут после разведения.

3. *Раствор плазмы-калибратора.* Во флакон с плазмой-калибратором внести 1 мл дистиллированной воды, растворить при осторожном покачивании. Раствор готов к проведению анализа через 20 минут после разведения.

Содержание фибриногена в плазме в г/л определяется по калибровочному графику

Зафиксировать время свертывания в секундах на коагулологическом анализаторе. Значения содержания фибриногена в г/л отложить на оси X. На оси Y отложить значения времени свертывания каждого разведенного образца плазмы-калибратора в секундах. Через полученные точки провести калибровочный график, который в билогарифмических координатах должен представлять собой прямую линию.

Линейность в диапазоне концентраций фибриногена от 0,6 - 1 до 5 - 6 г/л в зависимости от чувствительности коагулометра.

Протромбиновый индекс (ПТИ)

Это показатель, определяемый для оценки внешнего пути свертывания крови. Обычно используется при оценке гемостазиограммы в целом, кроме того, для оценки степени нарушения функции печени (синтеза факторов коагуляции), а также степени насыщения витамином К. Протромбиновый индекс позволяет оценить активность факторов свертывания I, II, V, VII и X.

Методика определения.

Кровь набирается в пробирку с цитратом натрия, который действует как антикоагулянт, связывая кальций в данном образце крови. Кровь осторожно перемешивается, центрифугируется для отделения клеток крови от плазмы. Далее анализ выполняется автоматически при температуре 37 градусов. К образцу плазмы добавляется избыток кальция, тем самым нейтрализуя эффект цитрата натрия, что возвращает способность плазмы к свертыванию. Для точного измерения пропорция крови и цитрата в пробирке должна быть фиксированной (обычно используют соотношение 9:1). Далее к плазме с кальцием добавляется тканевой фактор (он известен как III фактор свертывания) и засекается время до образования кровяного сгустка, что определяется при оптическом измерении. Протромбиновый индекс рассчитывается как отношение протромбинового времени контрольной плазмы

к протромбиновому времени исследуемой плазмы пациента. Показатель выражается в процентах.

Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)

АЧТВ является важным показателем измерения эффективности «внутреннего» и общего пути свертывания. Его нормальные показатели составляют 25–39 сек (в зависимости от реактивов). Укорачивание АЧТВ считается клинически мало обоснованным, но некоторые исследования показывают, что этот результат соответствует гиперкоагуляции и увеличенному риску тромбоза. Для нормального АЧТВ требуется наличие следующих факторов свертывания крови: I, II, V, VIII, IX, X, XI и XII. Слово «частичное» в названии теста АЧТВ указывает на отсутствие в используемых реагентах тканевого фактора.

Методика определения.

Образец крови отбирается в лабораторную пробирку с цитратом натрия, цитрат натрия, как известно, связывает ионы кальция, без которых кровь не свертывается. Далее из образца крови путем центрифугирования получают бедную тромбоцитами плазму крови. Для активации внутреннего пути свертывания крови в образец плазмы вносится какой-либо активатор (например, каолин) и фосфолипиды (например, кефалин), после чего добавляют раствор хлорида кальция (для того, чтобы избавиться от ранее созданного цитратом антикоагулянтного эффекта). Измеряется время до образования сгустка.

Растворимый фибринмономерный комплекс (РФМК)

Это количественное определение в плазме крови РФМК является маркерами тромбинемии при внутрисосудистом свертывании крови, используется для диагностики тромбозов и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, мониторинга гепаринотерапии, определение ее эффективности и достаточности.

Методика определения.

Образец крови помещается в пробирку с цитратом натрия, путем центрифугирования получают плазму крови. Измеряется время появления в плазме зерен (паракоагулята) фибрина после добавления к ней раствора офенантролина.

Изучение уровня D-димеров.

D-димер является продуктом распада фибрина, которому предшествует усиление коагуляционного каскада с избыточным образованием нерастворимого фибрина. Его главное назначение - исключение тромбозов.

Методика определения. Для определения использовали сыворотку крови крыс и коммерческие наборы CUSABIO (ELISAKIT). Анализ выполняли на роботизированной ИФА-системе Evolis (BioRad) (рисунок 5).



Рисунок 5 - Роботизированная ИФА-система и наборы реактивов

3.2.3 Исследование маркера sCD14

В настоящее время данный белок считают самым ранним маркером бактериальных и грибковых системных инфекций, повышение уровня которого означает нарушение барьерной функции кишечника и начало циркуляции грамотрицательной флоры с системном кровотоке. В современной литературе данный маркер получил название «пресепсин», означая, что он является ранним и самым высокоспецифичным маркером сепсиса, диагностируя начало развития сепсиса до его манифестации и появления клинических симптомов.

Методика определения.

Для определения использовали сыворотку крови крыс и коммерческие наборы CUSABIO (ELISAKIT). Анализ выполняли на ИФА-роботизированной системе Evolis от BioRad. Диапазон измерения: 28-1800нг/мл. Чувствительность: 7нг/мл.

3.2.4 Исследование гемоксигеназы-1

В настоящий момент гемоксигеназа-1 рассматривается как один из самых перспективных маркеров оксидативного стресса [104].

Методика определения.

Для определения использовали сыворотку крови крыс и коммерческие наборы CUSABIO (ELISAKIT). Анализ выполняли на ИФА-роботизированной системе Evolis от BioRad. Диапазон измерения у данного метода составляет 0,312-20 нг/мл, а чувствительность метода составляет 0,078 нг/мл.

3.2.5 Исследование протеина p-53

Протеин p53 экспрессируется во всех клетках организма. Это так называемый «страж генома», который при появлении первых признаков деградации ДНК активируется и регулирует клеточный цикл, или же запускает апоптоз при необратимых повреждениях генетического аппарата. Уже довольно

продолжительное время маркер p-53 рассматривается как один из самых достоверных маркеров процесса апоптоза клеток [105].

Методика определения.

Для определения его концентрации использовали сыворотку крови крыс и коммерческие наборы CUSABIO (ELISAKIT). Анализ выполняли на ИФА-роботизированной системе Evolis от BioRad. Диапазон измерения: 12,5-800 пг/мл. Чувствительность: 3,12 пг/мл.

3.2.6 Морфологические исследования

Морфологические исследования проводили на базе учебно-научной патоморфологической лаборатории при кафедре патологической анатомии и судебной медицины КГМУ (д.м.н., профессор Тусупбекова М. М.)⁴.

Проведено морфологическое исследование следующих органов и тканей экспериментальных животных:

- Сердце
- Легкие
- Печень
- Печень
- Кишечник
- Головной мозг

Ткань перечисленных органов фиксировалась в 10% растворе нейтрального формалина, подготовка материала проводилась по общеизвестной методике обработки гистологического материала [106].

Изготовленные на санном микротоме «Leica SM 2000R» (рисунок 6) парафиновые срезы толщиной 3-4 микрон окрашивали гематоксилином и эозином и просматривали под компьютеризованным микроскопом фирмы «Leica DM 1000» с цифровым цветным микрофотографированием рисунок (рисунок 7).



Рисунок 6 - Саный микротом «Leica SM 2000R»

⁴ Выражаем глубокую признательность сотрудникам лаборатории и кафедры за помощь в проведении исследований

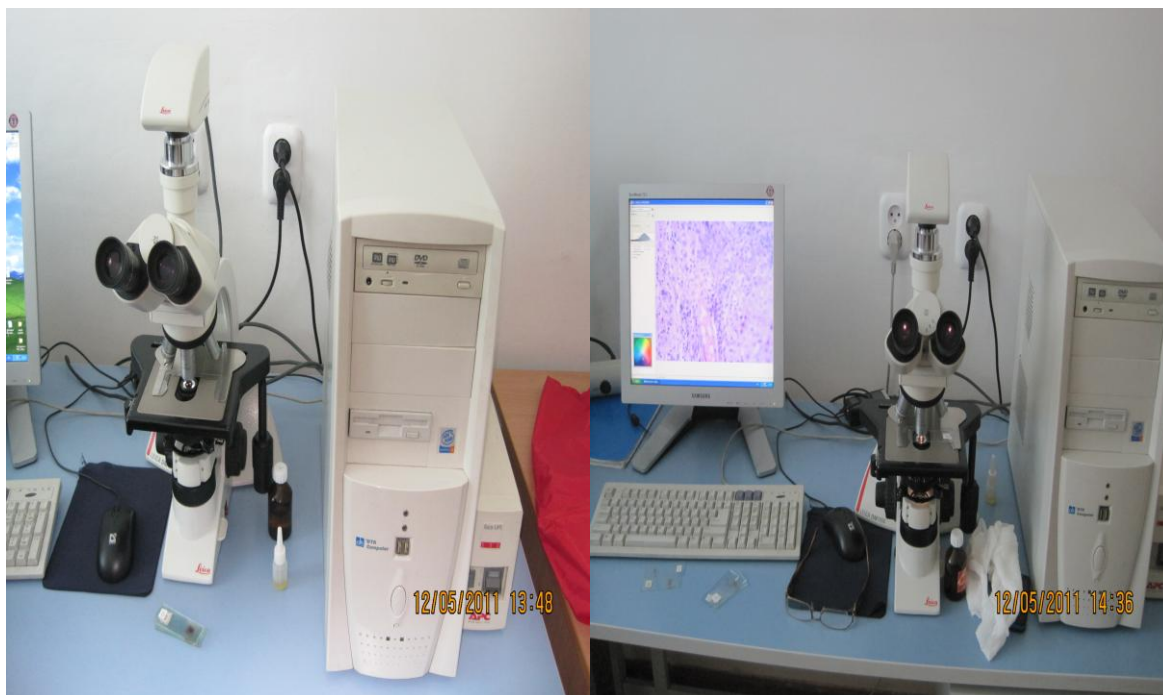


Рисунок 7 - Компьютеризованный микроскоп фирмы «Leica DM 1000» с цифровым цветным микрофотографированием

3.2.7 Статистическая обработка результатов исследования

Статистическая обработка результатов исследования проводилась методами вариационной статистики с вычислением для каждого показателя средней величины (M), стандартного отклонения (SD) и дисперсии (δ^2). Достоверность различий в группах определяли с помощью параметрических и непараметрических методов статистической оценки: одноранговый дисперсионный анализ (ANOVA), критерия Критерий Краскела-Уоллеса для k -независимых выборок.

При проведении корреляционного анализа использовался непараметрический метод ранговой корреляции Спирмена (r_s). Данный коэффициент используется для выявления и оценки тесноты связи между двумя рядами сопоставляемых количественных показателей. Коэффициент корреляции принимает значения от минус единицы до единицы, причем при $r_s=1$ имеет место строго прямая связь, а при $r_s=-1$ – строго обратная связь. Если коэффициент корреляции равен нулю, то связь между величинами практически отсутствует. В связи с тем, что коэффициент является методом непараметрического анализа, проверка на нормальность распределения не требуется [168].

Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Для расчетов и оформления статистического материала использовали персональный компьютер и пакет прикладных программ IBM SPSS Statistics ver.20 и табличный процессор Excel из пакета офисных программ Microsoft Office 2010.

3.3 Дизайн экспериментального исследования

Дизайн исследования одобрен этической комиссией при КГМУ (протокол № 13 от 11.11.2013 г.).

Все экспериментальные животные были разделены на 4 (четыре) группы. В первой (контрольной) группе были интактные здоровые лабораторные животные. Во второй, третьей и четвёртой группах - моделировалась интраабдоминальная гипертензия (рисунок 8). Подробное описание разработанной экспериментальной модели интраабдоминальной гипертензии у лабораторных животных приведено в главе 5 настоящей диссертационной работы..

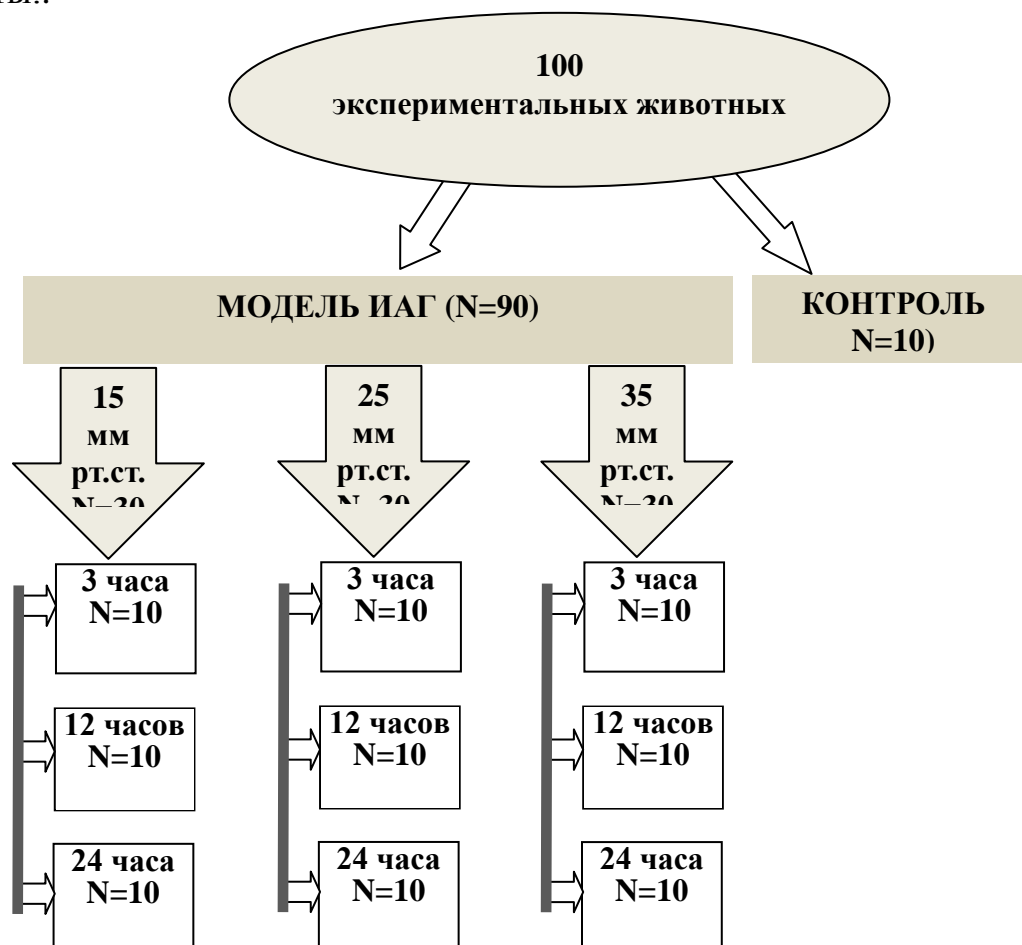


Рисунок 8 - Дизайн исследования.

4 группы лабораторных животных:

1 группа. 10 интактных животных. Под наркозом производится забор крови для лабораторных исследований. Животные выводятся из эксперимента путем обескровливания.

2 группа. 30 крыс с интраабдоминальным давлением 15 мм рт ст разбиты на 3 подгруппы (1А, 1Б, 1В). Животным создаётся интраабдоминальное давление до уровня 15 мм рт ст. Экспозиция интраабдоминальной гипертензии – 3 часа (для 10 животных из подгруппы 1А), 12 часов (для 10 из подгруппы 1Б), 24 часа (для 10 из подгруппы 1В). Через указанные выше промежутки времени после создания интраабдоминальной гипертензии производится десуфляция воздуха. Под наркозом производится забор крови для

лабораторных исследований и внутренних органов для морфологических исследований. Животные выводятся из эксперимента путем обескровливания.

3 серия. 30 животным (подгруппы 2А, 2Б, 2В) создаётся давление до уровня 25 мм рт. ст. Экспозиция – 3 часа (для 10 животных из подгруппы 2А), 12 часов (для 10 из подгруппы 2Б), 24 часа (для 10 из подгруппы 2В). Через указанные выше промежутки времени после создания интраабдоминальной гипертензии производится десуфляция воздуха. Под наркозом производится забор крови для лабораторных исследований и внутренних органов для морфологических исследований. Животные выводятся из эксперимента путем обескровливания.

4 серия. 30 животным (подгруппы 3А, 3Б, 3В) создаётся давление до уровня 35 мм рт. ст. Экспозиция – 3 часа (для 10 животных из подгруппы 3А), 12 часов (для 10 из подгруппы 3Б), 24 часа (для 10 из подгруппы 3В). Через указанные выше промежутки времени после создания интраабдоминальной гипертензии производится десуфляция воздуха. Под наркозом производится забор крови для лабораторных исследований и внутренних органов для морфологических исследований. Животные выводятся из эксперимента путем обескровливания в состоянии наркоза, что соответствует пункту М3.13.1 Руководства по эвтаназии животных Американской ассоциации ветеринаров “AVMA Guidelines for the Euthanasia of Animals: 2013 Edition”.

Для удобства приведения результатов исследования в соответствие с делением животных по величине и экспозиции ИАГ всем группам присвоен порядковый номер:

- Группа № 1 - норма (интактные животные);
- Группа № 2 - ИАД 15 мм рт. ст. + время 3 часа;
- Группа № 3 - ИАД 15 мм рт. ст. + время 12 часов;
- Группа № 4 - ИАД 15 мм рт. ст. + время 24 часа;
- Группа № 5 - ИАД 25 мм рт. ст. + время 3 часа;
- Группа № 6 - ИАД 25 мм рт. ст. + время 12 часов;
- Группа № 7 - ИАД 25 мм рт. ст. + время 24 часа;
- Группа № 8 - ИАД 35 мм рт. ст. + время 3 часа;
- Группа № 9 - ИАД 35 мм рт. ст. + время 12 часов;
- Группа № 10 - ИАД 35 мм рт. ст. + время 24 часа.

Присвоенные порядковые номера каждой группы лабораторных животных использованы для отражения результатов в графиках, рисунках, таблицах настоящей диссертационной работы.

Таким образом, лабораторные показатели и морфологические изменения органов оценивались при отсутствии интраабдоминальной гипертензии, при 3 (трёх) степенях ИАГ - 15, 25 и 35 мм рт. ст и 3 (трёх) экспозициях ИАГ – 3, 12 и 24 часа.

Перед забором крови и органов все лабораторные животные подвергались контрольному измерению ИАД. Результаты измерений представлены в таблице 2. Как видно из таблицы все временные промежутки (3, 12, 24 часа) слабо влияют на изменения цифр ИАД в брюшной полости, что подтверждает надёжность разработанной экспериментальной модели. Имеющиеся снижения

уровня ИАД можно объяснить нормальным процессом всасывания воздуха париетальной и висцеральной брюшиной, однако в цифровом выражении колебания ИАД от 0,06 до 1,49 мм рт. ст. (согласно данным таблицы 2) не имеют принципиального значения и слабо влияют на полученные в исследованиях результаты.

Таблица 3 - Результаты контрольных измерений ИАД во всех опытных группах по окончанию экспозиции (n=10 в каждой группе; N=100).

Величина моделируемого ИАД	Результаты контрольных измерений ИАД по окончанию экспозиции (мм рт. ст.), среднее значение в каждой группе		
	3 часа	12 часов	24 часов
15 мм рт. ст.	15	14,22	13,99
25 мм рт. ст.	24,94	23,94	23,84
35 мм рт. ст.	34,1	33,8	33,51

4 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ИНТРААБДОМИНАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

Суть предложенного способа экспериментального моделирования интраабдоминальной гипертензии у лабораторных животных - создание пневмоперитонеума.

Моделирование интраабдоминальной гипертензии осуществлялось на малых лабораторных животных - крысах, однако, также могут быть использованы другие животные - морские свинки, собаки, кролики и другие некрупные животные.

Алгоритм моделирования:

1. Животное наркотизируется эфиром в индукционной камере (объем 3 литра, 3 мл эфира, время экспозиции 5 мин);
2. Производится типичная фиксация животного в положении на спине (рисунок 9);



Рисунок 9 - Фиксация животного в положении на спине после введения в наркоз

3. Немного приподняв пальцами переднюю брюшную стенку, производится пункция брюшной полости с помощью иглы от медицинского шприца объемом 20 мл (рисунок 12);

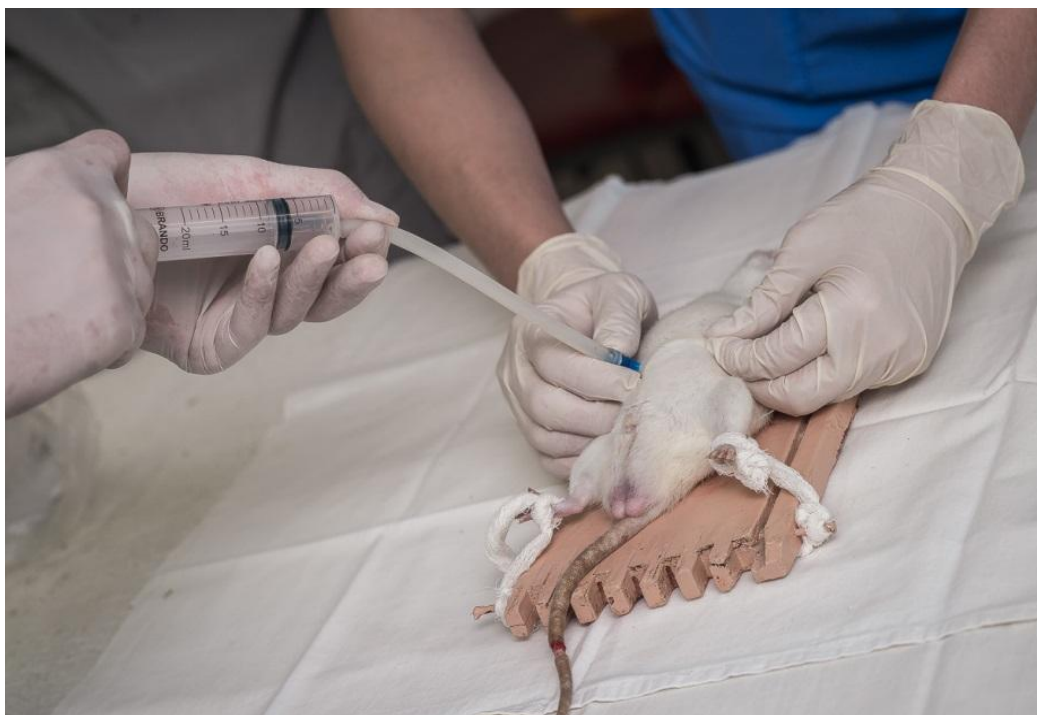


Рисунок 12 - Фиксация животного в положении на спине

4. С помощью шприца производится нагнетание определенного объема воздуха (или любых газов), т.е. создается пневмоперитонеум, до необходимого уровня интраабдоминального давления (рисунок 13);



А

Б

Рисунок 13 - Экспериментальная модель интраабдоминальной гипертензии: а) интактная крыса; б) крыса с ИАД 25 мм рт. ст.

5. Контроль интраабдоминального давления осуществляется путём присоединения к этой же игле любого датчика измерения низких давления (рисунок 14);
6. Игла извлекается из брюшной полости;
7. После пробуждения животное выпускается в клетку для дальнейшего свободного передвижения и жизнедеятельности.



Рисунок 14 - Измерение интраабдоминального давления

Предложенный нами способ моделирования является простым, экономичным, достаточно быстрым, менее травматичным и надёжным в работе, позволяющим всесторонне изучить синдром интраабдоминальной гипертензии у лабораторных животных.

5 АППАРАТ ДЛЯ ИЗМЕРЕНИЯ ИНТРААБДОМИНАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Измерение интраабдоминального давления проводилось с помощью аппарата, разработанного и апробированного совместно с сотрудниками Института ионно-плазменных технологий и современного приборостроения при Карагандинском государственном университете им. Е.А.Букетова⁵.

Принцип работы аппарата основан на воздействии исследуемого давления на дифференциальный аналоговый датчик давления со встроенным усилителем, сигнал с которого поступает на аналого-цифровой преобразователь, данные с которого поступают в микропроцессор, где подвергаются математической обработке и затем передаются на персональный компьютер при помощи шины USB. При поступлении на ПК данные в реальном времени отображаются и фиксируются в базе данных (рисунок 14).

Аппарат для измерения давления состоит из корпуса, интегрального датчика давления со штуцером, платы оцифровки и обработки данных, которая в свою очередь состоит из аналого-цифрового преобразователя, источника опорного напряжения, микропроцессора, стабилизатора питания и преобразователя USB-USART.

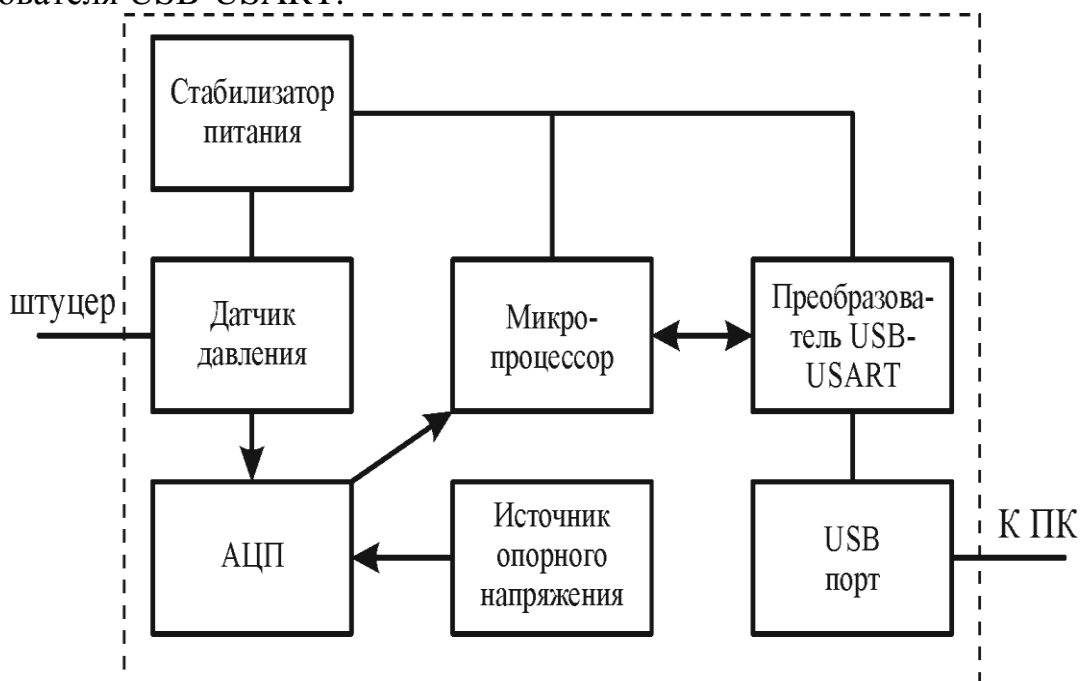


Рисунок 14 – Структурная схема прибора для измерения давления

В данном аппарате в качестве первичного преобразователя применен датчик давления фирмы Honeywell типа 40PC015G1A. Датчик предназначен для измерения давления воздуха или жидкости в диапазоне давлений 0-15psi (0-103.4 кПа), снабжен штуцером (1 порт) для подачи измеряемого давления. Второй порт датчика сообщается с атмосферой через специальное отверстие в корпусе. Выходной сигнал датчика представляет собой постоянное

⁵ Выражаем благодарность сотрудникам КарГУ за помощь в проведении исследований.

напряжение, изменяющееся в диапазоне от 0,5 до 4 В. Аналоговый сигнал с выхода датчика давления, поступает на вход АЦП для его оцифровки.

Аналого-цифровой преобразователь (АЦП) предназначен для измерения значения напряжения аналогового сигнала, поступающего с выхода датчика давления, и перевода его в цифровую форму. В приборе для измерения давления применен АЦП фирмы AnalogDevices типа AD7714. Данный АЦП обладает возможностью подключения внешнего источника опорного напряжения, что способствует повышению точности измерений. Измеренные значения входного сигнала представлены в виде 24-х разрядных двоичных чисел, которые считываются микропроцессором через последовательную шину данных SPI (рисунок 15).

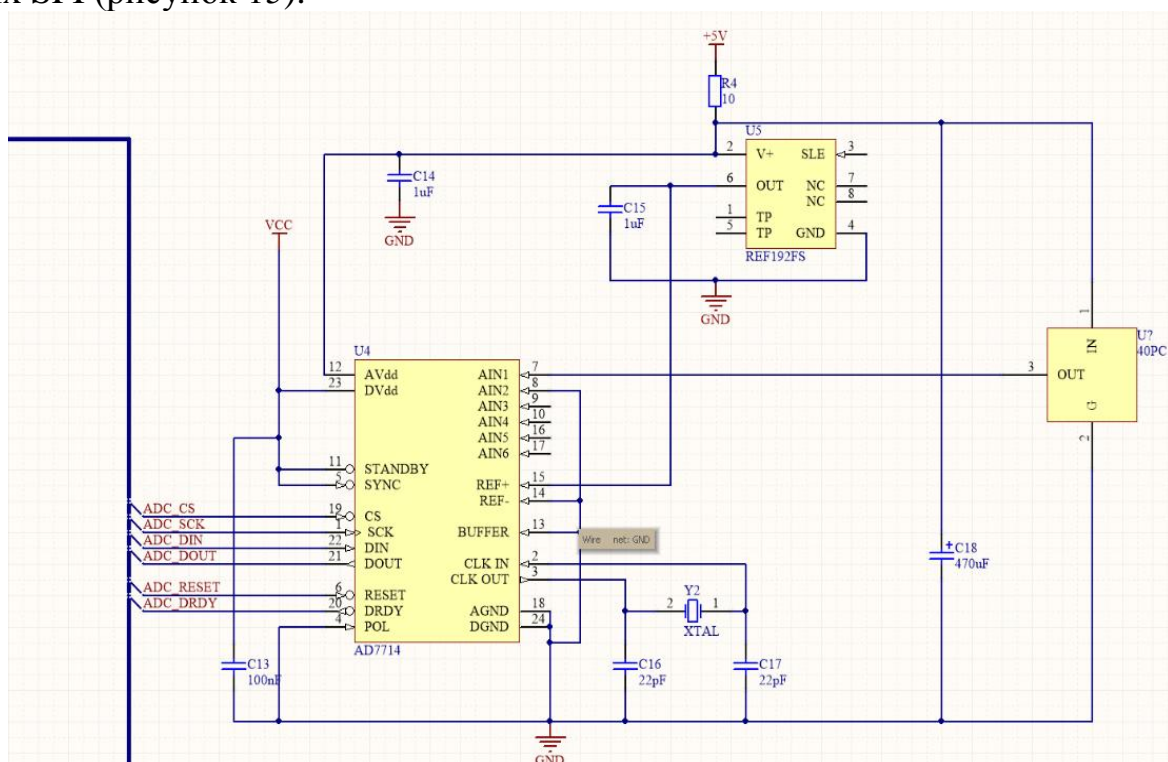


Рисунок 15 – Схема включения АЦП

Источник опорного напряжения фирмы AnalogDevices типа REF192FS формирует постоянное стабилизированное напряжение величиной 2,5В, данное напряжение используется АЦП для сравнения с входным сигналом и определяет относительную погрешность измерения. Данный источник гарантирует относительную погрешность измерения не более 0.1%.

Микропроцессор обеспечивает функционирование всего аппарата в целом, производит обмен данными между собой и АЦП, а также между собой и ПК. Микропроцессор производит получение, расшифровку, обработку, масштабирование и фильтрацию данных давления, полученных от АЦП и передает их на ПК через преобразователь USB-USART. Также микропроцессор производит диагностику и калибровку и тарирование прибора, хранит в своей энергонезависимой памяти калибровочные коэффициенты. В данном приборе применен микроконтроллер фирмы STMicroelectronix типа STM32F103RBT6. Данный микроконтроллер архитектуры ARM-семейства Cortex-M3 предназначен для применения в составе промышленного и медицинского

оборудования. Микроконтроллер обладает следующими характеристиками: частота процессора 72 МГц; объем ОЗУ 32 кБайт; объем энергонезависимой памяти и памяти программ 128 кБайт (рисунок 16).

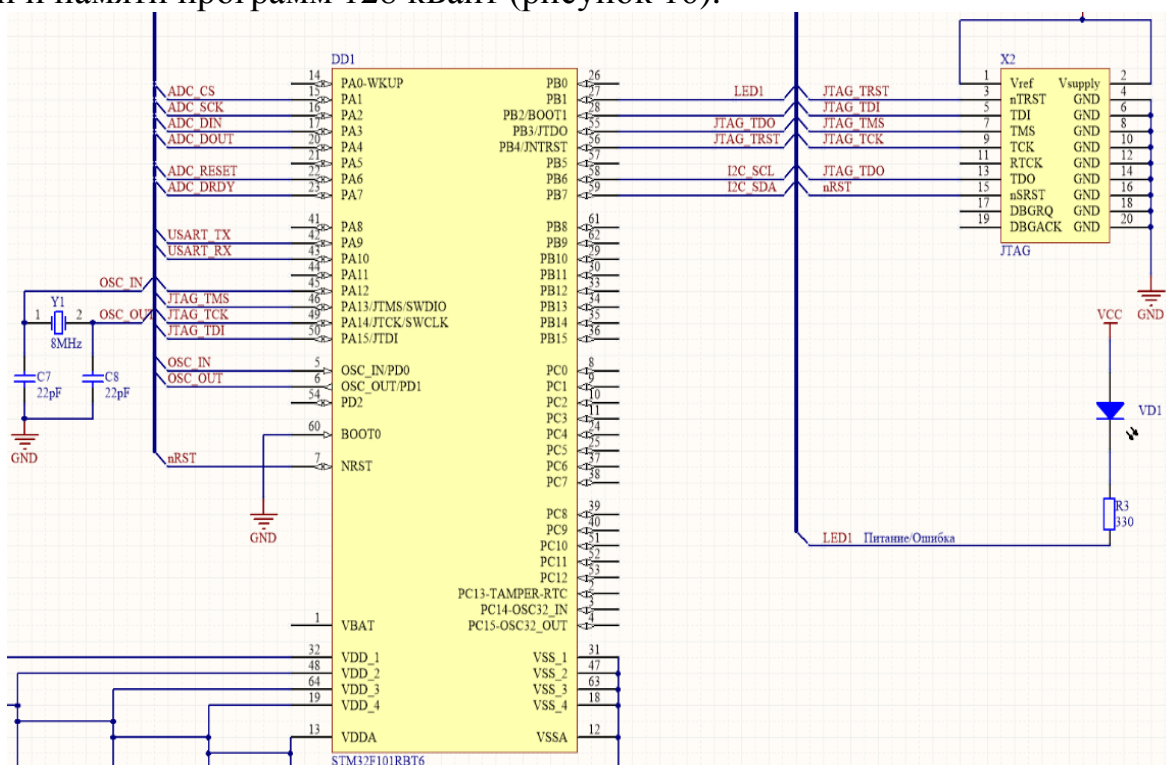


Рисунок 16 – Схема включения микропроцессора

Преобразователь USB-USART предназначен для согласования стандартного интерфейса USARTи USB. Интерфейс USBпредназначен для обмена данными между ПК и прибором, а интерфейс USARTдля обмена данными с микропроцессором. Данные передаваемые микроконтроллером по USARTпреобразуются и по USB передаются на ПК. В данном приборе применен преобразователь USB-USART фирмы FTDI типа FT232RL. Данный преобразователь полностью отвечает спецификации USB2.0 (рисунок 17).

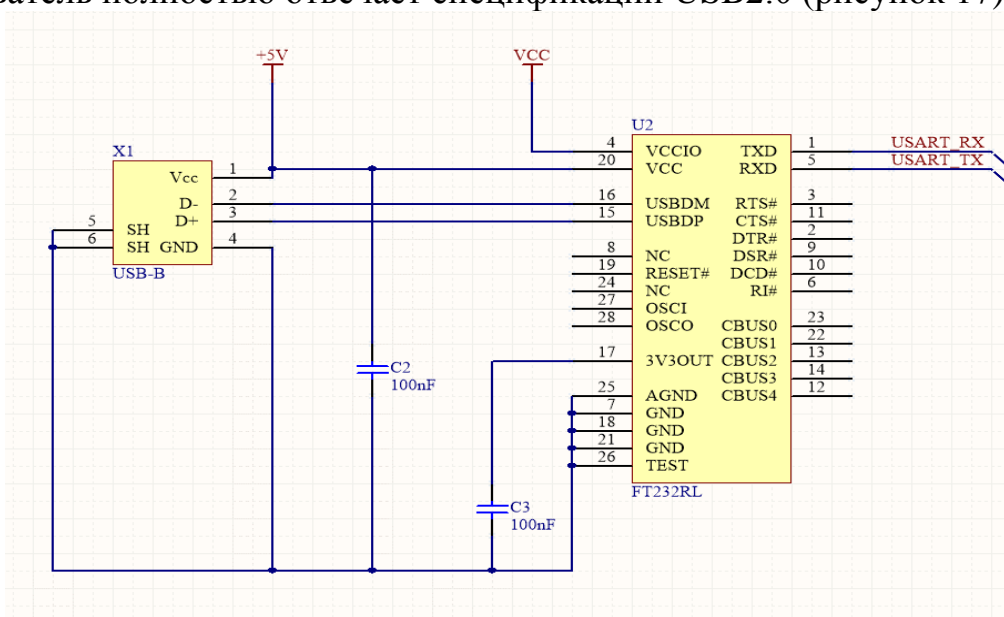


Рисунок 17 – Схема включения преобразователя USB-USART

Данные о давлении в реальном времени поступают в микропроцессор прибора, где они усредняются и фильтруются. Затем микропроцессор формирует пакеты данных. В каждом таком пакете содержатся данные о одном отсчете давления. Значение давления представлено в виде 32-ух разрядного числа с плавающей точкой. Пакет данных снабжается преамбулой, заголовком и дополняется контрольной суммой. Контрольная сумма предназначена для контроля целостности переданных данных и рассчитывается по алгоритму CRC-16 с полиномом 0x8005. Сформированные пакеты передаются последовательным кодом в преобразователь USB/USART, после которого по интерфейсу USB передаются на ПК. Программное обеспечение для ПК получает пакеты данных, производит контроль целостности путем сверки контрольной суммы, отображает текущее значение давления на экране в числовом виде и в виде графика. Полученные данные сохраняются на ПК в базе данных в формате SQLite. Это позволяет надежно хранить результаты исследований за длинный период времени без потери производительности системы.

Алгоритм работы с устройством (на примере измерения интраабдоминального давления в эксперименте у лабораторного животного - крысы):

1. Для измерения интраабдоминального давления необходимо подготовить: лабораторное животное - крысу; иглу от медицинского шприца объёмом 20 мл; силиконовую трубку-соединитель; устройство для измерения интраабдоминального давления; персональный компьютер (ноутбук) с USB-разъёмом;
2. Измерительное устройство соединяется с персональным компьютером с помощью USB-провода (рисунок 18);

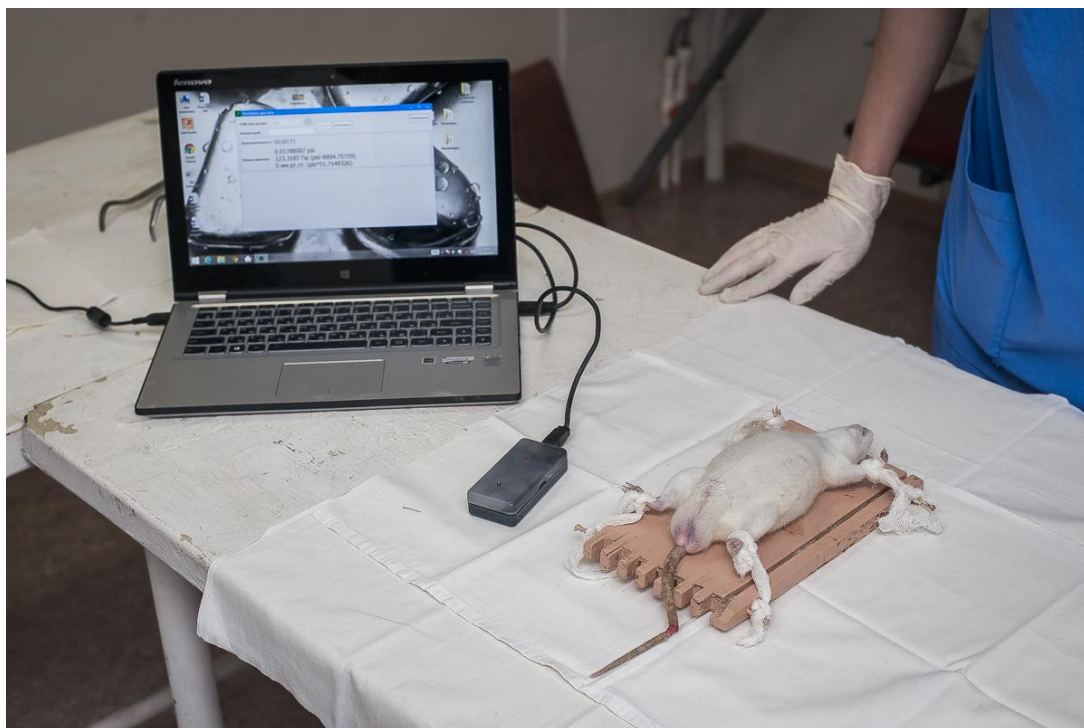


Рисунок 18 - Подготовка устройства к работе

3. Животное наркотизируется эфиром в индукционной камере (объем 3 литра, 3 мл эфира, время экспозиции 5 мин);
4. Производится типичная фиксация животного в положении на спине (рисунок 19);



Рисунок 19 - Фиксация животного в положении на спине до измерения

5. Производится пункция брюшной полости с помощью иглы от медицинского шприца объемом 20 мл (в случае отсутствия визуальных признаков интраабдоминальной гипертензии, перед пункцией необходимо слегка приподнять переднюю брюшную стенку в месте предполагаемого вкола иглы);
6. К игле необходимо подсоединить силиконовую трубку диаметром, равным диаметру основания иглы (трубка выполняет роль соединителя между измерительным устройством и иглой, соответственно соединение между ними должно быть герметичным);
7. Силиконовая трубка присоединяется к штуцеру (1 порт) измерительного устройства (соединение должно быть герметичным) (рисунок 20);
8. На экране компьютера регистрируются цифры интраабдоминального давления;
Необходимо выделить неоспоримые преимущества аппарата:
 - Применение современных комплектующих;

- Применение прецизионного датчика давления фирмы Honeywell;
- Размещение АЦП и аналогового датчика в одном корпусе позволяет повысить точность измерения;
- Цифровая обработка сигнала позволяет снизить влияние шумов и случайных погрешностей измерений;
- Применение высокопроизводительного микропроцессора в приборе позволяет применить более совершенные алгоритмы обработки сигнала;
- Передача данных по стандартной и широко распространенной шине USB повышает универсальность и удобство работы с прибором.

Недостатками аппарата являются: инвазивность методики измерения и неавтономность прибора (т. е. необходимо наличие компьютера).



Рисунок 20 - Измерение интраабдоминального давления

6 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

6.1 Влияние интраабдоминальной гипертензии на свёртывающую систему крови

Несомненно, что возникновение большинства осложнений, ассоциированных с ИАГ и АКС, таких как: инфаркт миокарда, ишемия органов, тромбоэмболия легочной артерии, неразрывно связаны с изменением свёртывающей системы крови.

Результаты исследования свёртывающей системы крови представлены в таблице 4, рисунках 21-32). Статистическая значимость различий в группах представлена в таблицах 3 и 4.

Содержание фибриногена в плазме крови возрастает пропорционально повышению давления в брюшной полости (таблица 4, рисунок 21). При этом, имеется статистически значимое отличие в группах с ИАГ и группой контроля, так при длительности ИАД 15 мм рт. ст в течение 12 часов наблюдается почти двухкратное повышение уровня фибриногена в плазме крыс (таблицы 4, 5). Анализ в зависимости от экспозиции ИАД показал, что то пик нарастания уровня фибриногена приходится на экспозицию в 12 часов (рисунок 22), после чего, оно снижается в следующие 12 часов, но до уровня контрольной группы не доходит и остается на значимо более высоком уровне ($p<0,01$) (рисунок 23, таблица 4).

Содержание протромбинового индекса (ПТИ) в плазме крови резко возрастает уже при ИАГ 15 мм рт.ст., а затем линейно снижается при дальнейшем повышении уровня ИАГ. Однако более четкая зависимость данного показателя свертывающей системы крови наблюдается при рассмотрении длительности ИАГ (рисунок 24). Установлено, что статистически значимый ($p<0,01$) повышенный уровень ПТИ при всех степенях ИАГ в течение 3 и 12 часов, затем снижается ниже уровня контрольной группы к 24 часам экспозиции, причем в группе с максимальным уровнем давления это падение имеет статистически значимый ($p<0,05$) уровень (рисунки 25, 26, таблица 4).

Динамика другого показателя – АПТВ в плазме крови крыс имеет обратное изменение в сравнении с протромбиновым индексом, с максимальным падением при 25 мм рт. ст. и последующим повышением при интраабдоминальной гипертензии 35 мм рт. ст., но оставаясь статистически значимо ниже контроля (рисунок 27).

Такая же обратная изменениям ПТИ зависимость данного показателя свертывающей системы крови наблюдается при рассмотрении длительности ИАГ. Установлено, что статистически значимое ($p<0,01$) снижение АПТВ наблюдается во всех временных промежутках при 25 мм рт. ст и 35 мм рт. ст, за исключением последней группы (35 мм рт. ст., 24 часа), когда уровень АПТВ возвращается к контрольным значениям (рисунки 28, 29) с некоторой тенденцией к повышению даже выше, чем в контрольной группе экспериментальных животных.

Таблица 4 - Значения показателей свертывающей системы крови лабораторных крыс крыс в группах с ИАГ в сравнении с контролем (n=10 в каждой группе; N=100).

ИАГ (мм рт.ст.)	t (час)	Показа- тели	ФГ (г/л)	ПТИ (%)	РФМК (г/дл)	АПТВ (сек)	Димер (мг/мл)
0 (контроль)	0 (контроль)	M	2,16	1,32	2,45	35,00	1,32
		SD	0,13	0,17	1,69	1,89	0,17
		δ^2	0,02	0,03	2,86	3,56	0,03
15	3	M	2,73	2,29	4,85	31,50	2,29
		SD	0,30	0,14	0,47	3,24	0,14
		δ^2	0,09	0,02	0,23	10,50	0,02
15	12	M	4,06	1,33	15,40	31,60	1,33
		SD	0,13	0,26	1,43	2,80	0,26
		δ^2	0,02	0,07	2,04	7,82	0,07
15	24	M	2,71	1,42	15,80	35,80	1,42
		SD	0,33	0,24	1,81	2,97	0,24
		δ^2	0,11	0,06	3,29	8,84	0,06
25	3	M	2,59	2,90	5,17	26,10	2,90
		SD	0,20	0,18	0,50	1,85	0,18
		δ^2	0,04	0,03	0,25	3,43	0,03
25	12	M	4,03	1,21	23,45	30,50	1,21
		SD	0,19	0,22	6,79	2,07	0,22
		δ^2	0,04	0,05	46,14	4,28	0,05
25	24	M	3,79	1,39	8,44	30,00	1,39
		SD	0,22	0,12	1,13	2,91	0,12
		δ^2	0,05	0,01	1,28	8,44	0,01
35	3	M	3,58	3,48	21,30	25,90	3,48
		SD	0,26	0,30	1,83	1,73	0,30
		δ^2	0,07	0,09	3,34	2,99	0,09
35	12	M	4,15	1,51	27,40	29,70	1,51
		SD	0,18	0,39	1,43	1,95	0,39
		δ^2	0,03	0,16	2,04	3,79	0,16
35	24	M	3,03	1,69	6,90	38,80	1,69
		SD	0,08	0,18	1,20	2,30	0,18
		δ^2	0,01	0,03	1,43	5,29	0,03
Итого	Итого	M	3,28	1,85	13,25	31,49	1,85
		SD	0,72	0,77	8,76	4,54	0,77
		δ^2	0,52	0,60	76,68	20,62	0,60

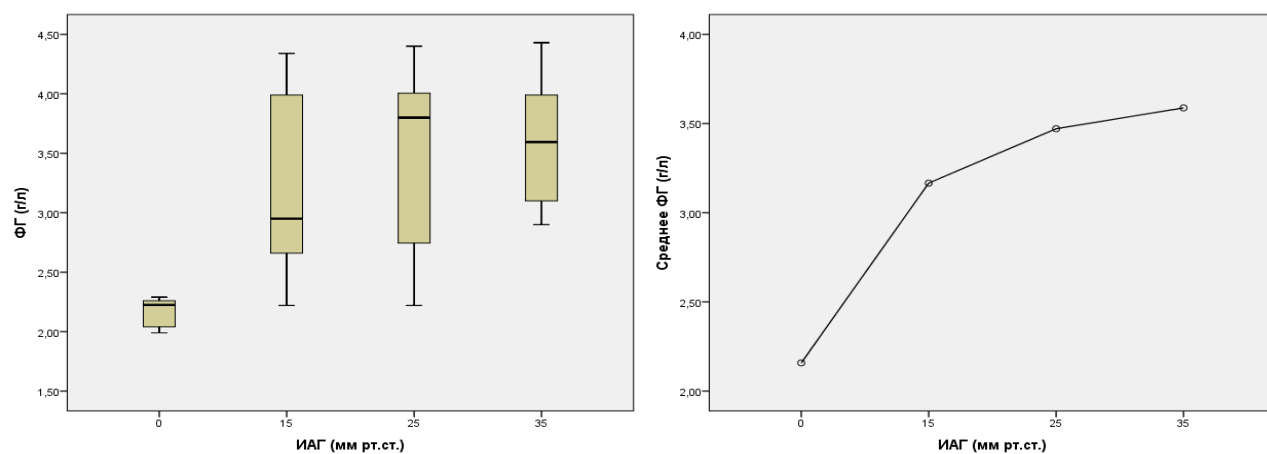


Рисунок 21 - Зависимость содержания фибриногена в плазме от уровня интраабдоминальной гипертензии.

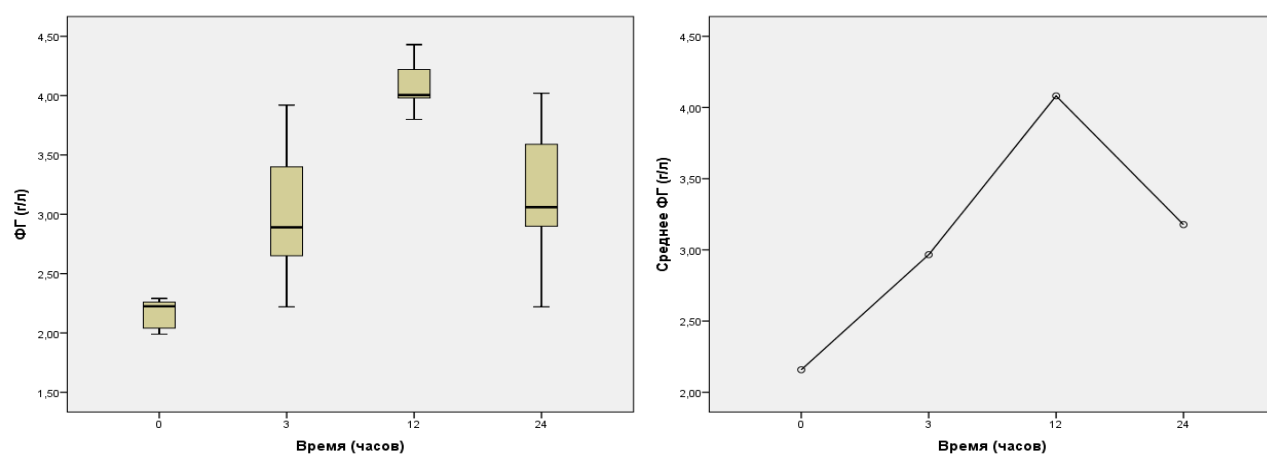


Рисунок 22 - Зависимость содержания фибриногена в плазме от длительности интраабдоминальной гипертензии.

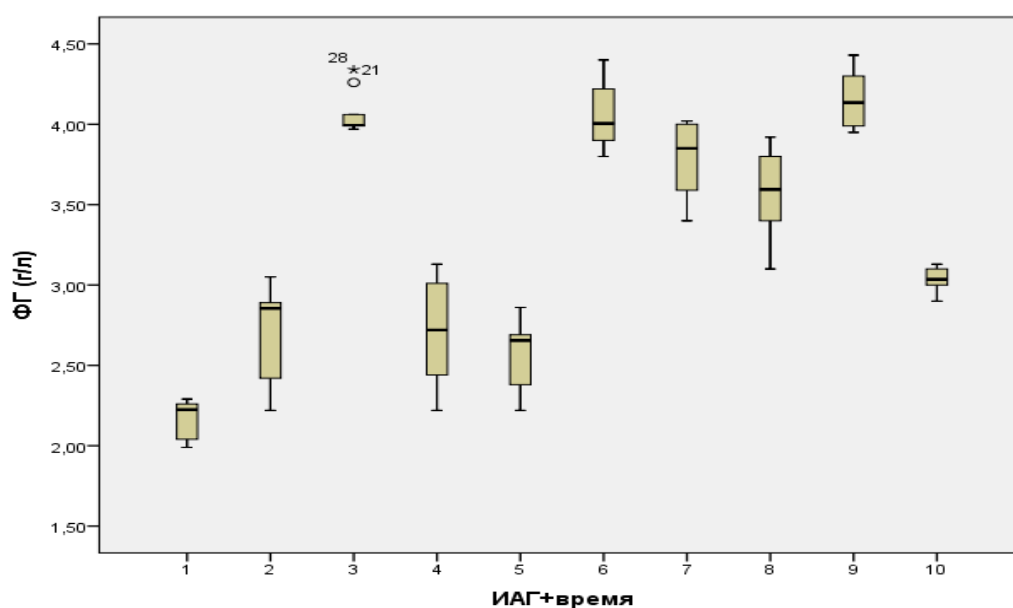


Рисунок 23 - Значимое ($p < 0,01$) увеличение уровня фибриногена во всех опытных группах (№№ 2-10) в сравнении с контролем (№1)

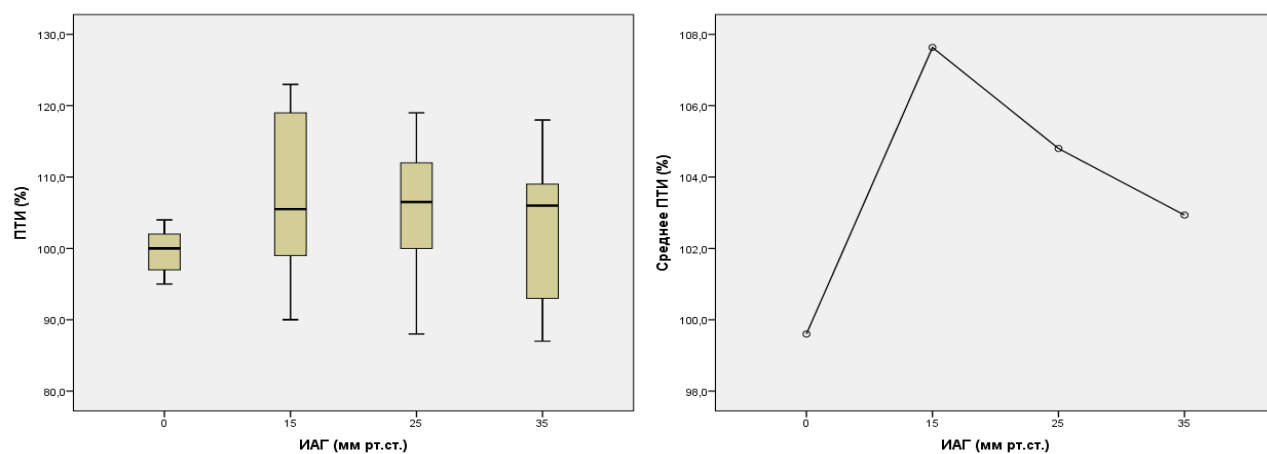


Рисунок 24 - Зависимость содержания ПТИ в плазме от уровня интраабдоминальной гипертензии.

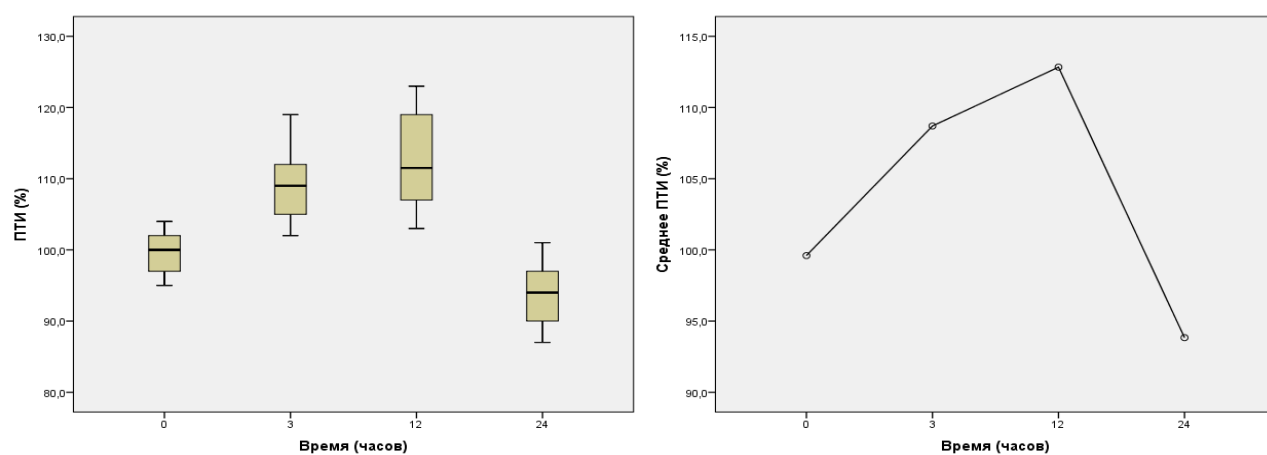


Рисунок 25 - Зависимость содержания ПТИ в плазме от длительности интраабдоминальной гипертензии.

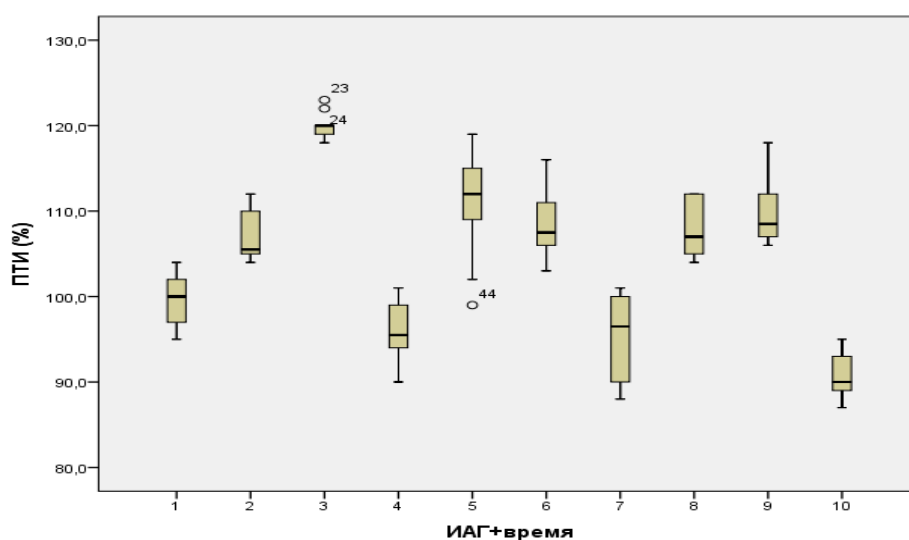


Рисунок 26 -Значимое увеличение уровня ПТИ в группах ИАД при 3 ч (№2,5,8) и 12 ч (№3,6,9) экспозиции и падении ПТИ в группах с 24-часовой экспозицией (№4,7,10) в сравнении с контролем (№1)

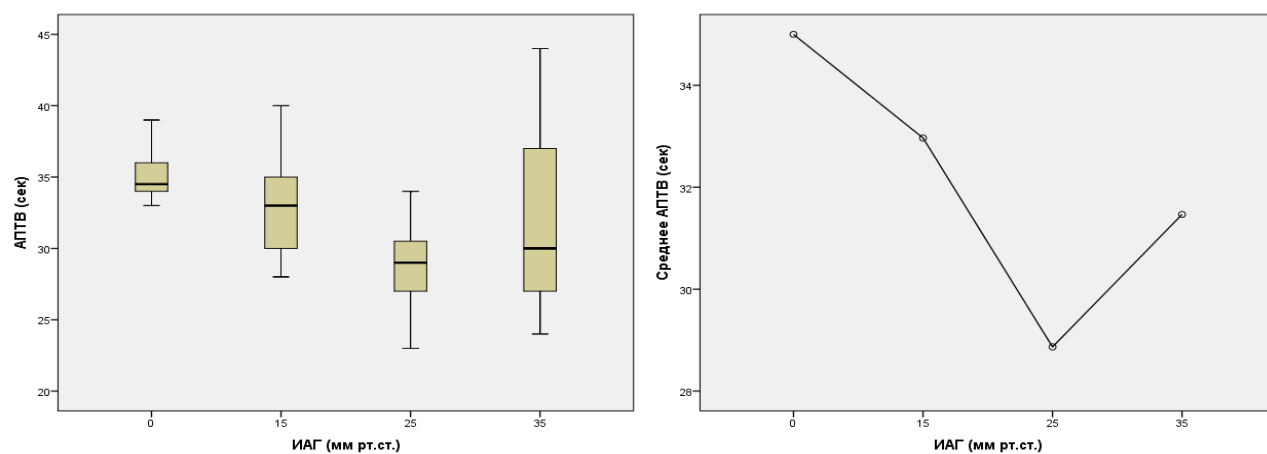


Рисунок 27 - Зависимость содержания АПТВ в плазме от уровня интраабдоминальной гипертензии.

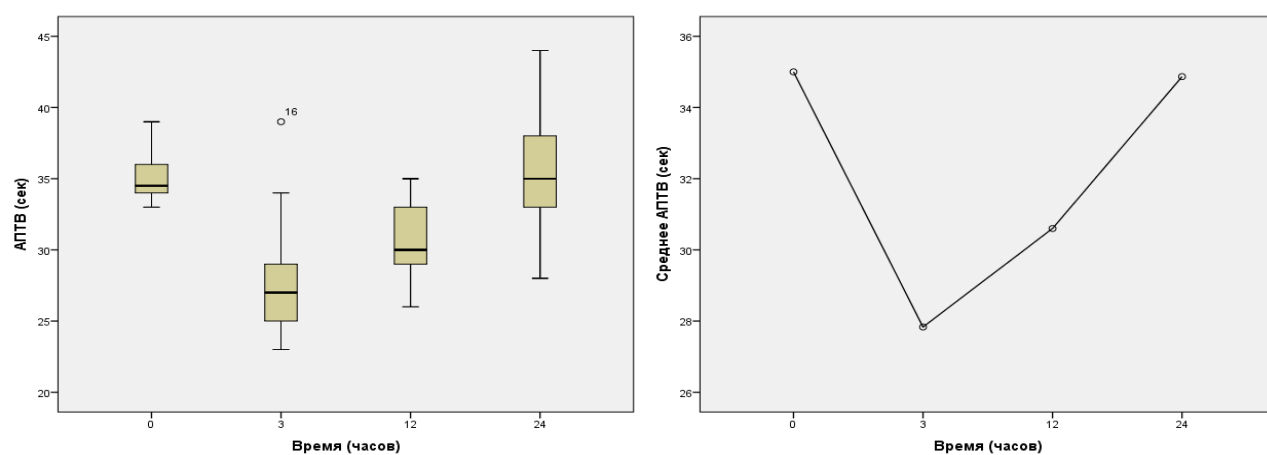


Рисунок 28 - Зависимость содержания АПТВ в плазме от длительности интраабдоминальной гипертензии.

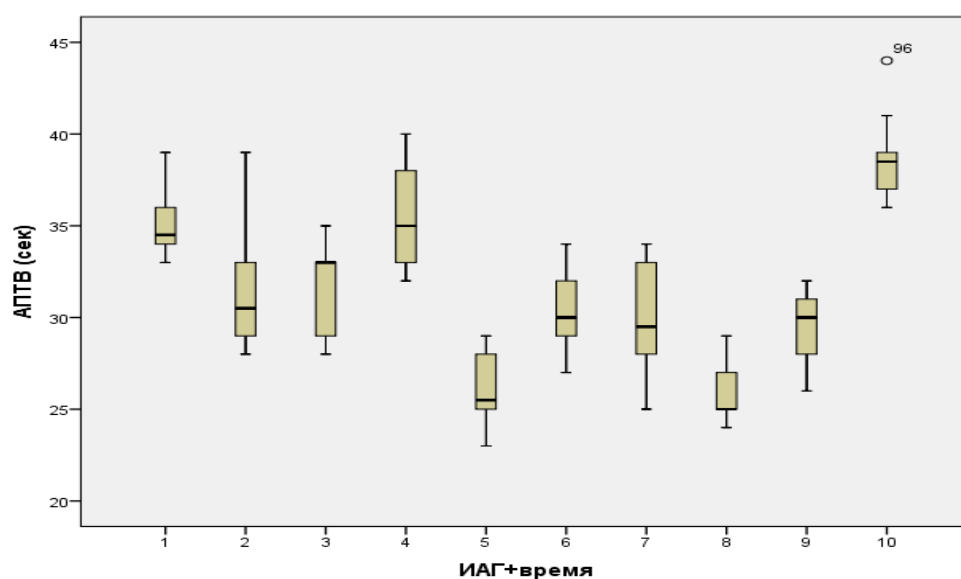


Рисунок 29 - Значимое увеличение уровня АПТВ во всех группах с ИАД 25 мм рт.ст.и при 3-12 ч с ИАД 35 мм рт.ст. (№5-9) в сравнении с контролем (№1).

Интегральный показатель РФМК имеет четкую, почти линейную зависимость от уровня ИАГ (рисунок 30). Пик содержания РФМК приходится на 12 часов экспозиции ИАД. В целом уровень РФМК остается статистически значимо ($p < 0,05$) повышенным во всех опытных группах в сравнении с контролем (рисунок 31, таблица 5). Наиболее выраженные изменения РФМК наблюдаются в группах №6 (25 мм рт. ст., 12 часов) и №9 (35 мм рт.ст., 12 часов), более чем 5-кратно превосходя значения в контроле (рисунок 32, таблица 4).

Таким образом, при любом уровне ИАГ статистически значимые изменения уровня фибриногена в сторону гиперкоагуляции наблюдаются при 3-24 часах, а протромбинового индекса при 3-12 часах, тогда как через 24 часа при максимальной ИАГ ПТИ значимо снижается ниже уровня контроля, что может свидетельствовать о возникновении органной дисфункции при выраженной и длительной ИАГ. Показатель АПТВ имеет обратную зависимость от изменений ПТИ.

В целом, с увеличением уровня ИАГ и длительности воздействия происходят пропорциональные изменения показателей коагулограммы, особенно следует отметить почти прямую линейную зависимость уровня фибриногена и РФМК. Тогда как, с увеличением длительности ИАГ наблюдаются разнонаправленные изменения этих показателей – в сторону гиперкоагуляции на протяжении 3-12 часов, а затем к 24 часам – в обратном направлении в сторону гипокоагуляции, что возможно связано с органной дисфункцией и коагулопатией потребления.

Среди возможных маркеров активации свертывания крови наибольшей достоверностью пользуется исследование уровня в плазме D-димера - специфического продукта деградации поперечно-сшитого фибрина, входящего в состав самого тромба. D-димеры образуются в процессе лизиса сгустка крови под влиянием пламина и некоторых других неспецифических фибринолитических средств до растворимых фрагментов, высвобождающихся в кровь.

В настоящий момент D-димер принято считать главным маркером тромбообразования и фибринолизиса. Повышение концентрации D-димера свидетельствует об активации свертывания и фибринолиза, и может наблюдаться при ДВС-синдроме, тромбозе вен, тромбоэмболии легочной артерии, инфаркте миокарда.

Определение D-димера имеет преимущества по сравнению с измерением других маркеров коагуляции и фибринолиза, так как D-димер образуется только при условии, что имеют место оба эти процесса. Так, уровень D-димера не меняется при первичном фибринолизе, дисфибриногенемиях.

Что касается уровня D-димера в исследовании, то показатель D-димера у здоровых лабораторных животных - 1,32 нг/мл, а их динамика имеет также линейную прямую зависимость от уровня ИАГ с пиком содержания на 3 часа экспозиции, причем при всех уровнях ИАГ, более чем двухкратный подъем димера является статистически значимым ($p < 0,01$) (таблица 4, рисунки 33-35).

Таким образом, определение уровня D-димера особенно актуально в первые часы развития ИАГ, поскольку даже при 15 мм рт. ст. наблюдается четкая статистически значимая динамика к повышению данного показателя.

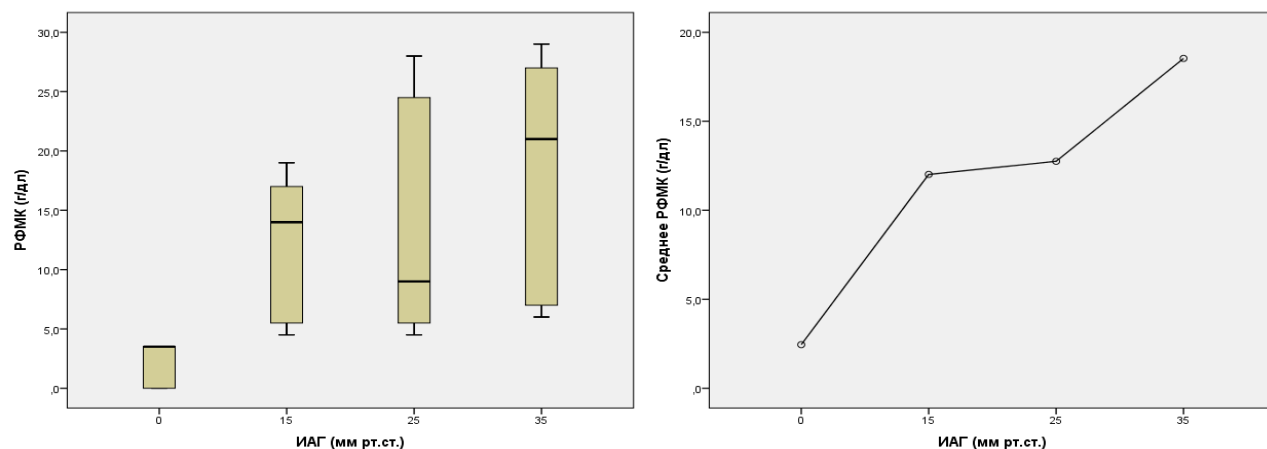


Рисунок 30 - Зависимость содержания РФМК в плазме от уровня интраабдоминальной гипертензии.

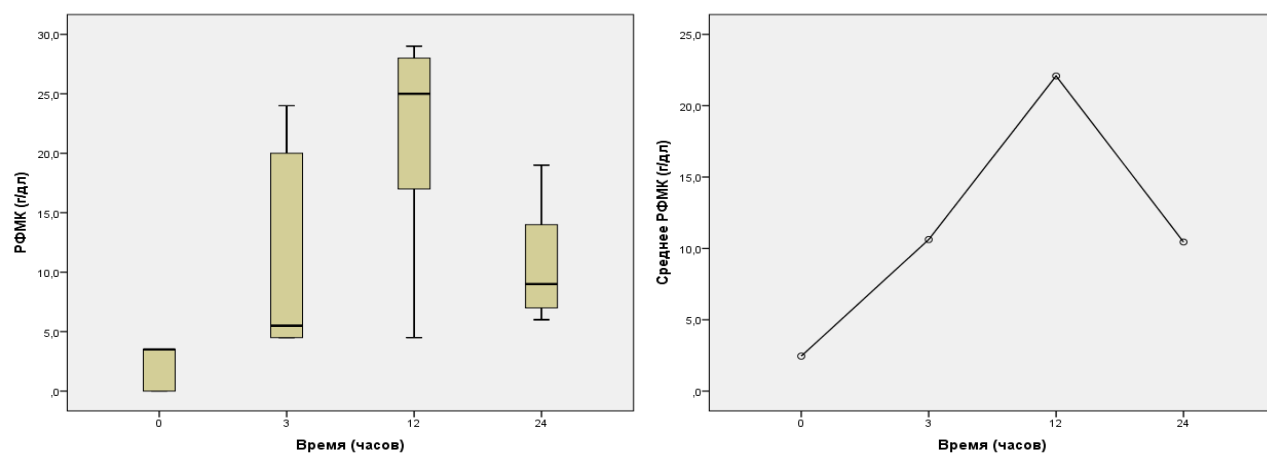


Рисунок 31 - Зависимость содержания РФМК в плазме от длительности интраабдоминальной гипертензии.

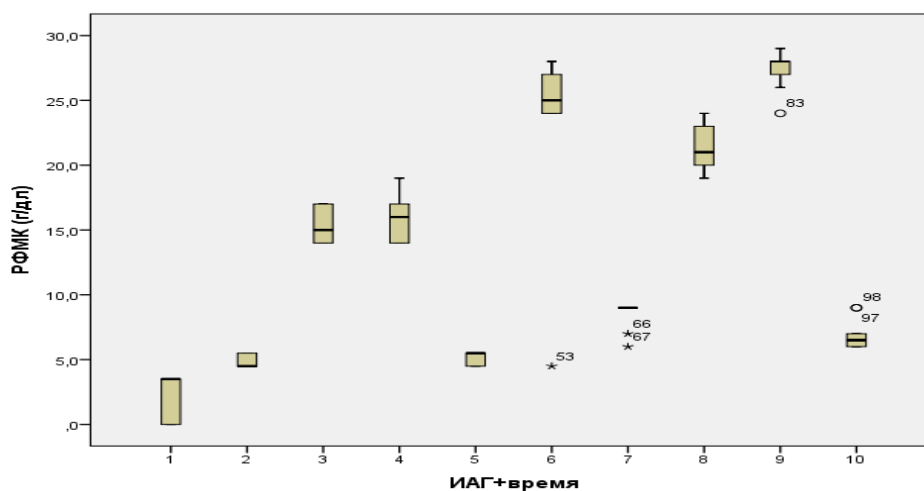


Рисунок 32 - Значимое увеличение уровня РФМК во всех опытных группах с ИАД (№2-10) в сравнении с контролем (№1).

Таблица 5 - Результаты однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) по выявлению различий во всех 10 группах сравнения (9 степеней свободы).

Уровни ИАГ (мм рт.ст.) – 0; 15; 25; 35 Время экспозиции (час) – 0; 3; 12; 24			Сумма квадратов	к- ст.св.	Средний квадрат	F	p
ФГ (г/л)	Между группами*	(Комбинированная)	47,17	9	5,24	112,1	<0,001
		Линейность	12,26	1	12,26	262,2	<0,001
		Отклонение от линейности	34,92	8	4,36	93,39	<0,001
	В группах		4,21	90	0,047		
	Итого		51,38	99			
ПТИ (%)	Между группами*	(Комбинированная)	7266,4	9	807,4	54,06	<0,001
		Линейность	466,69	1	466,69	31,25	<0,001
		Отклонение от линейности	6799,72	8	849,97	56,91	<0,001
	В группах		1344,1	90	14,934		
	Итого		8610,5	99			
АПТВ (сек)	Между группами*	(Комбинированная)	1510,49	9	167,832	28,5	<0,001
		Линейность	12,0	1	12,000	2,04	0,157
		Отклонение от линейности	1498,49	8	187,3	31,8	<0,001
	В группах		530,5	90	5,89		
	Итого		2040,99	99			
РФМК (г/дл)	Между группами*	(Комбинированная)	6873,03	9	763,7	119,0	<0,001
		Линейность	1528,52	1	1528,5	238,2	<0,001
		Отклонение от линейности	5344,51	8	668,1	104,1	<0,001
	В группах		564,6	88	6,42		
	Итого		7437,6	97			
Димер (мг/мл)	Между группами*	(Комбинированная)	54,22	9	6,02	110,4	<0,001
		Линейность	1,43	1	1,43	26,2	<0,001
		Отклонение от линейности	52,8	8	6,60	120,9	<0,001
	В группах		4,91	90	0,055		
	Итого		59,13	99			
Примечание - *-количество групп – 10 (1 контроль + 9 опытных) в зависимости от уровня ИАГ и времени экспозиции							

Учитывая малое количество наблюдений в каждой группе (N=10), для повышения надежности полученных результатов различий в группах проведен непараметрический тест Краскела-Уоллеса, который подтверждает статистическую значимость различий в группах, выявленную при дисперсионном анализе (таблица 6).

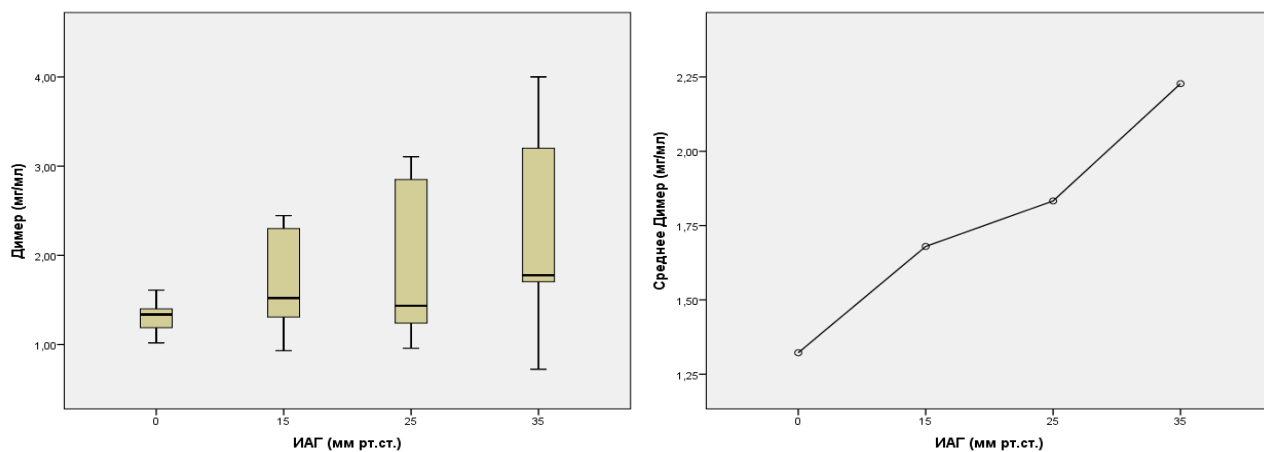


Рисунок 33 - Линейная зависимость содержания D-димера в плазме от уровня интраабдоминальной гипертензии.

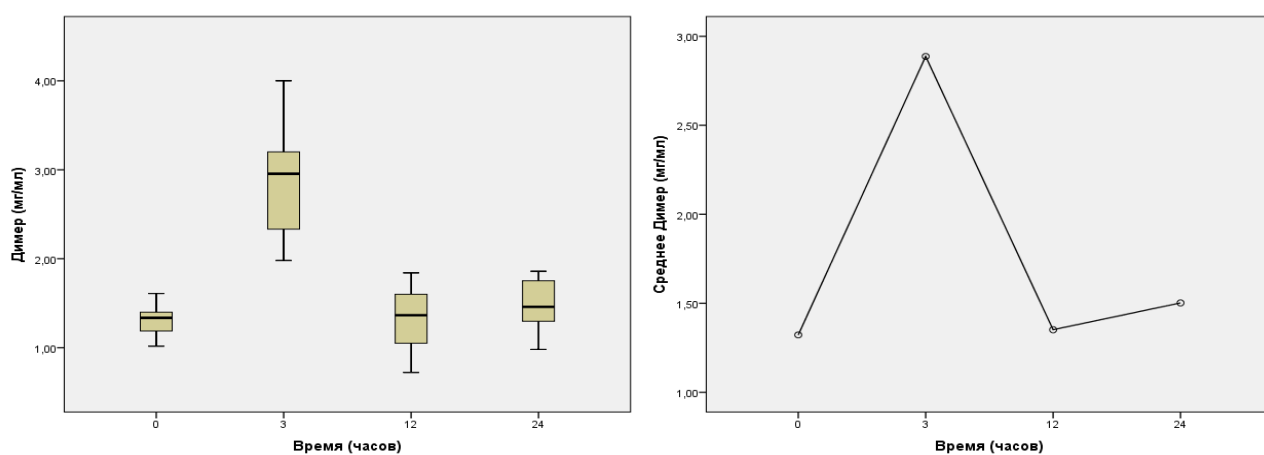


Рисунок 34 - Зависимость содержания D-димера в плазме от длительности интраабдоминальной гипертензии.

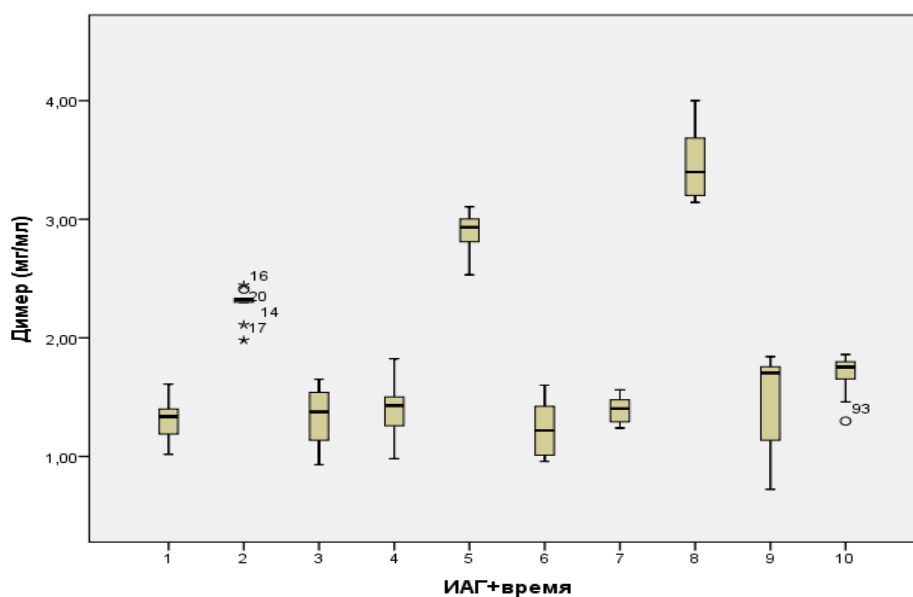


Рисунок 35 - Значимое увеличение уровня D-димера во всех группах с 3-часовой экспозицией ИАД (№ 2, 5, 8) в сравнении с контролем (№1)

Таблица 6 - Результаты анализа различий в группах с помощью непараметрического критерия Краскела-Уоллеса для k-независимых выборок (10 групп сравнения - 9 степеней свободы)

Показатели	ИАГ (мм рт.ст.)	Время (час)	Средний ранг	Значение χ^2	k-степеней свободы	p
ФГ (г/л)	Контроль	Контроль	7,50	88,13	9	<0.001
	15	3	28,40			
	15	12	83,25			
	15	24	28,10			
	25	3	21,45			
	25	12	80,30			
	25	24	68,10			
	35	3	58,45			
	35	12	87,00			
	35	24	42,45			
ПТИ (%)	Контроль	Контроль	27,80	75,22	9	<0.001
	15	3	75,50			
	15	12	29,75			
	15	24	35,75			
	25	3	85,50			
	25	12	20,20			
	25	24	33,25			
	35	3	95,50			
	35	12	44,75			
	35	24	57,00			
РФМК (г/дл)	Контроль	Контроль	5,50	89,10	9	<0.001
	15	3	19,20			
	15	12	59,00			
	15	24	60,10			
	25	3	22,50			
	25	12	78,55			
	25	24	43,00			
	35	3	74,70			
	35	12	91,80			
	35	24	37,30			
АПТВ (сек)	Контроль	Контроль	76,60	73,09	9	<0.001
	15	3	51,45			
	15	12	52,60			
	15	24	78,65			
	25	3	14,40			
	25	12	45,75			
	25	24	41,90			
	35	3	12,75			
	35	12	39,35			
	35	24	91,55			
Димер (мг/мл)	Контроль	Контроль	27,80	75,22	9	<0.001
	15	3	75,50			
	15	12	29,75			

Продолжение таблицы 6

	15	24	35,75			
	25	3	85,50			
	25	12	20,20			
	25	24	33,25			
	35	3	95,50			
	35	12	44,75			
	35	24	57,00			

6.2 Влияние интраабдоминальной гипертензии на биомаркер пресептического состояния

Одним из наиболее частых и тяжёлых осложнений, ассоциированных с ИАГ и АКС является развитие септического состояния у пациентов. У пациентов с повышенным интраабдоминальным давлением (> 20 мм рт.ст.) наблюдали развитие абдоминальный сепсиса в 17 % случаев, а летальность при этом составила 45 % .

Повышение давления в брюшной полости снижает кровоток по верхней брыжеечной артерии [107, 108] и, как следствие, нарушается кровоснабжение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта с возможным развитием некроза всех слоев кишечной стенки [109]. Потеря барьерной функции ишемизированной слизистой кишки усугубляет явление транслокации бактерий в лимфатические узлы, селезёнку, портальную систему, приводя к их прорыву в системный кровоток и брюшную полость, и вызывая абдоминальный септический процесс [7]. При этом практически в 100% случаев факт активной циркуляции грамотрицательной флоры в крови диагностируется при появлении многообразия клинических признаков его развития, что свидетельствует о развитии сепсиса, либо при выявлении bacteriemia при помощи посева крови. Выявление циркуляции грамотрицательной флоры в крови на вышеописанных этапах течения заболевания является запоздалым и не позволяет своевременно предпринять необходимый комплекс мер интенсивной терапии и профилактики.

Выбор для исследований протеина sCD14 обусловлен тем, что в настоящее время данный белок считают самым ранним маркером бактериальных и грибковых системных инфекций, повышение уровня которого означает нарушение барьерной функции кишечника и начало циркуляции грамотрицательной флоры с системном кровотоке. В современной литературе данный маркер получил название «пресепсин», означая, что он является ранним и самым высокоспецифичным маркером сепсиса, диагностируя начало развития сепсиса до его манифестации и появления клинических симптомов, что позволяет своевременно начинать терапию, прогнозировать благоприятные и неблагоприятные исходы [103].

Результаты исследования крови на содержание протеина sCD14 представлены в таблице 7, рисунках 36-38. Статистическая значимость различий в группах представлена в таблицах 8 и 9.

Таблица 7 - Результаты исследования крови на содержание маркера sCD14 в группах с ИАГ в сравнении с контролем (n=10 в каждой группе; N=100).

№ группы	ИАГ (мм рт.ст.)	t (час)	Показатели	sCD14 (нг/мл)
1	0 (контроль)	0 (контроль)	M	19,17
			SD	0,45
			δ^2	0,20
2	15	3	M	23,57
			SD	0,60
			δ^2	0,36
3	15	12	M	42,45
			SD	0,49
			δ^2	0,24
4	15	24	M	42,79
			SD	0,29
			δ^2	0,08
5	25	3	M	37,09
			SD	0,27
			δ^2	0,07
6	25	12	M	145,10
			SD	0,54
			δ^2	0,29
7	25	24	M	148,21
			SD	0,39
			δ^2	0,15
8	35	3	M	37,09
			SD	0,27
			δ^2	0,07
9	35	12	M	209,11
			SD	0,57
			δ^2	0,33
10	35	24	M	213,10
			SD	0,62
			δ^2	0,38

Содержание протеина sCD14 в плазме крови линейно возрастает повышению давления в брюшной полости (рисунок 36). При этом, имеется статистически значимое отличие в группах с ИАГ и группой контроля. Незначительное увеличение концентрации sCD14 отмечено лишь в группе № 1 (15 мм р. ст. + 3 часа). Тогда как, почти двухкратное повышение содержания данного маркера вызывает ИАГ 25 и 35 мм рт. ст. уже через 3 часа воздействия (рисунок 38, таблица 7), а в дальнейшем при увеличении длительности ИАГ до 12-24 часов происходит резкий скачок содержания маркера (в 7-10 раз) в плазме крови при интраабдоминальном давлении 25 и 35 мм рт. ст.) (рисунки

38, таблицы 7 и 8). Отмечены очень незначительные различия между 12-часовым и 24-часовым содержанием маркера sCD14 внутри всех трёх групп (рисунок 38, таблица 5).

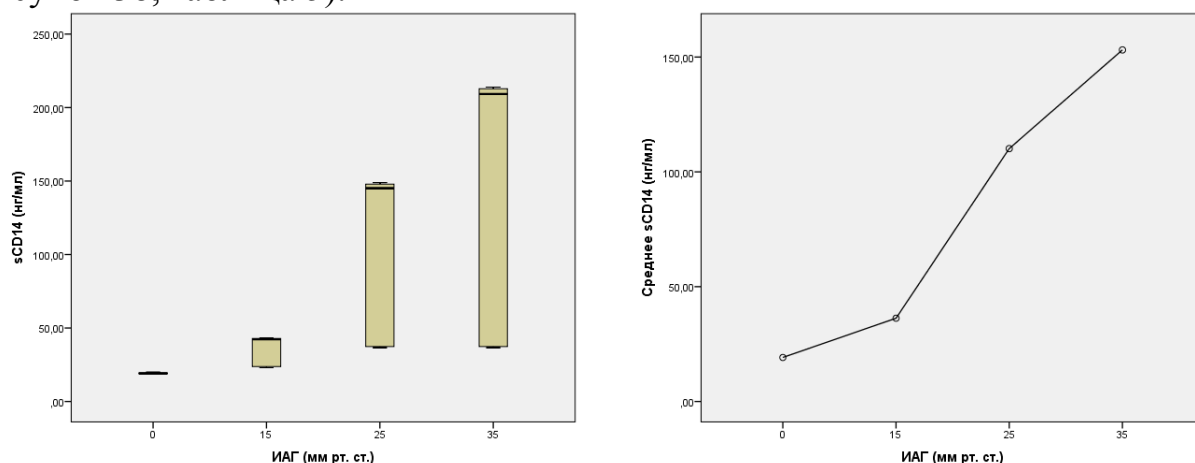


Рисунок 36. Зависимость содержания маркера sCD14 в плазме крови от уровня интраабдоминальной гипертензии.

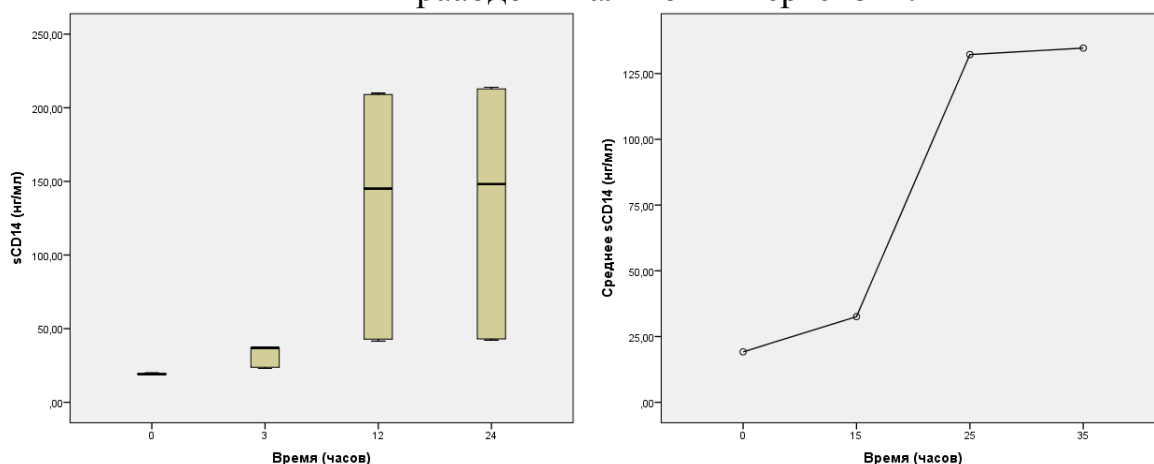


Рисунок 37 Зависимость содержания маркера sCD14 в плазме крови от длительности интраабдоминальной гипертензии.

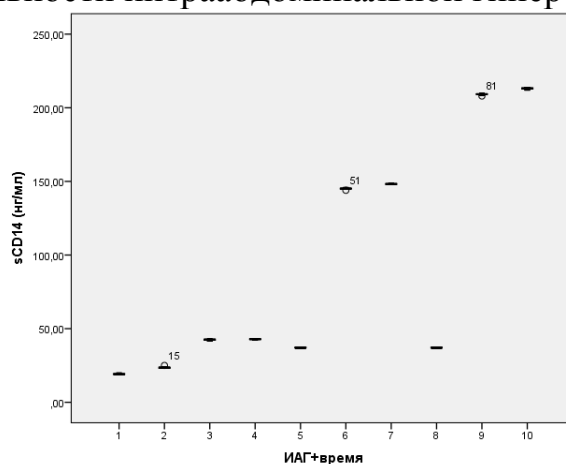


Рисунок 38. Значимое ($p < 0,01$) увеличение уровня маркера sCD14 во всех опытных группах (№№ 2-10) в сравнении с контролем (№1)

Таблица 8 - Результаты однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) по выявлению различий содержания протеина sCD14 во всех 10 группах сравнения (9 степеней свободы).

Уровни ИАГ (мм рт.ст.) – 0; 15; 25; 35 Время экспозиции (час) – 0; 3; 12; 24			Сумма квадратов	k-ст.св.	Средний квадрат	F	p
sCD14 (нг/мл)	Между группами*	(Комбинированная)	552553,71	9	61394,85	276736,24	<0,001
		Линейность	358952,62	1	358952,62	1617972,63	<0,001
		Отклонение от линейности	193601,09	8	24200,13	109081,69	<0,001
	В группах		19,96	90	0,22		
	Итого		552573,68	99			
Примечание - *количество групп – 10 (1 контроль + 9 опытных) в зависимости от уровня ИАГ и времени экспозиции							

Учитывая малое количество наблюдений в каждой группе (N=10), для повышения надежности полученных результатов различий в группах проведен непараметрический тест Краскела-Уоллеса, который подтверждает статистическую значимость различий в группах, выявленную при дисперсионном анализе (таблица 9).

Таблица 9 - Результаты анализа различий содержания протеина sCD14 в группах с помощью непараметрического критерия Краскела-Уоллеса для k-независимых выборок (10 групп сравнения - 9 степеней свободы).

Показатели	ИАГ (мм рт. ст.)	Время (час)	Средний ранг	Значение χ^2	k-степеней свободы	p
sCD14 (нг/мл)	Контроль	Контроль	5,50	96,98	9	<0.001
	15	3	15,50			
	15	12	48,10			
	15	24	52,90			
	25	3	30,50			
	25	12	65,50			
	25	24	75,50			
	35	3	30,50			
	35	12	85,50			
	35	24	95,50			

Таким образом, повышение интраабдоминального давления вызывает повышение уровня маркера циркуляции грамотрицательной флоры в крови sCD14 при всех степенях интраабдоминальной гипертензии, причем при 25 и 35 мм рт.ст. отмечен высокий уровень статистической значимости ($p<0,01$); продолжительность интраабдоминальной гипертензии 12-24 часа вызывает резкое повышение концентрации sCD14 ($p<0,01$) при любых цифрах внутрибрюшного давления.

Исходя из результатов экспериментального исследования данный белок sCD14 может рассматриваться как возможный ранний «маркер-пресепсин», свидетельствующий о начале циркуляции грамотрицательной флоры в крови при интраабдоминальной гипертензии.

6.3 Влияние интраабдоминальной гипертензии на биомаркер клеточного апоптоза

Так называемый «страж генома» протеин p-53 синтезируется всеми клетками организма. При отсутствии каких-либо воздействий и стрессовых факторов на генетический аппарат клеток протеин p53 находится в условно неактивном состоянии, а при повреждениях ДНК сразу активируется. Результатом активации p53 является остановка клеточного цикла и запуск апоптоза.

Белок p53 активируется при любых повреждениях генетического аппарата клеток, а также при каких-либо стимулах, которые могут привести к подобным повреждениям, или являются сигналом о неблагоприятном состоянии клетки [162].

В повседневной жизнедеятельности этот белок также модулирует обмен веществ, повышает активность антиоксидантной защиты и процессов детоксикации, влияет на интенсивность белкового синтеза, регулирует процесс репарации неделящихся клеток и стимулирует репродуктивные функции организма. Новейшими исследованиями было открыто также отрицательное значение p53 в развитии патологий. Хронические стрессы и локальные воспалительные процессы постоянно стимулируют p53, вызывая апоптоз отдельных клеток и выброс ими активных форм кислорода и других веществ. В свою очередь, этот дополнительный стресс приводит к запуску дальнейших патологических процессов. Тем самым чрезмерная работа p53 осложняет течение болезни.

Таким образом, в настоящий момент это белок принято считать наиболее достоверным маркером апоптоза.

Результаты исследования плазмы крови лабораторных животных на содержание апоптотического протеина p-53 представлены в таблице 10, рисунках 39-41. Статистическая значимость различий в группах представлена в таблицах 11 и 12.

Таблица 10 - Результаты исследования крови на содержание протеина p-53 в группах с ИАГ в сравнении с контролем (n=10 в каждой группе; N=100).

№ группы	ИАГ (мм рт.ст.)	t (час)	Показатели	p-53 (пг/мл)
1	0 (контроль)	0 (контроль)	M	2,93
			SD	0,07
			δ^2	0,006

Продолжение таблицы 10

2	15	3	M	3,59
			SD	0,80
			δ^2	0,64
3	15	12	M	2,33
			SD	0,34
			δ^2	0,11
4	15	24	M	1,78
			SD	0,40
			δ^2	0,16
5	25	3	M	4,63
			SD	0,21
			δ^2	0,04
6	25	12	M	1,23
			SD	0,18
			δ^2	0,03
7	25	24	M	2,30
			SD	0,13
			δ^2	0,02
8	35	3	M	4,80
			SD	0,30
			δ^2	0,09
9	35	12	M	1,47
			SD	0,24
			δ^2	0,06
10	35	24	M	2,09
			SD	0,07
			δ^2	0,05

Наблюдается статистически значимое повышение уровня протеина p-53 при всех степенях интраабдоминальной гипертензии в группах "3 часа", уровень p-53 в группах с этой экспозицией увеличивается с увеличением степени интраабдоминальной гипертензии, что свидетельствует о сильной активации выработки протеина p-53 и высокой апоптотической активности организма в этих группах в ответ на острый стресс. Вероятнее всего, в это время от начала развития патологического воздействия ИАГ, запускается механизм массовой гибели клеток в ответ на острый стресс. В то же время высокое содержание протеина p-53 стимулирует активность антиоксидантной защиты и процессов детоксикации в организме. С другой стороны, стимуляция массовой гибели клеток приводит к выбросу ими больших количеств активных форм кислорода, что в свою очередь создаёт дополнительный стресс и запускает другие патологические процессы.

В группах "12 и 24 часа" происходит резкое уменьшение содержания протеина p-53 по сравнению с группой "3 часа" и даже контрольной группой.

Здесь можно предположить, что в виду высокой апоптотической активности при острой патологии данный протеин расходуется в организме в большом количестве и в последующие часы от момента заболевания его содержание резко падает. Данный фактор безусловно снижает сопротивляемость организма в ответ на патологический процесс.

Безусловно, что вышеописанный анализ может носить лишь характер научных предположений.

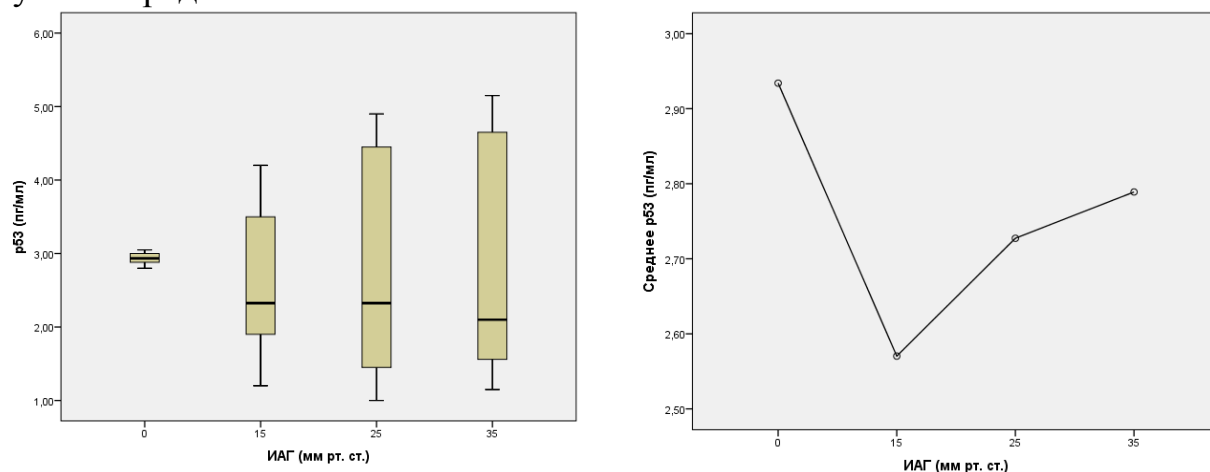


Рисунок 39 - Зависимость содержания маркера р-53 в плазме крови от уровня интраабдоминальной гипертензии

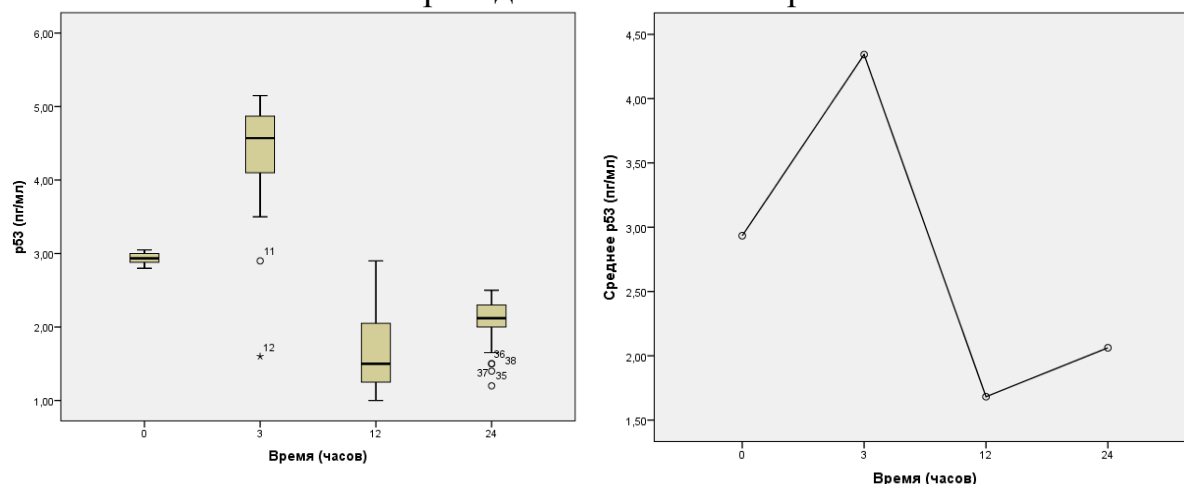


Рисунок 40 - Зависимость содержания маркера р-53 в плазме крови от длительности интраабдоминальной гипертензии

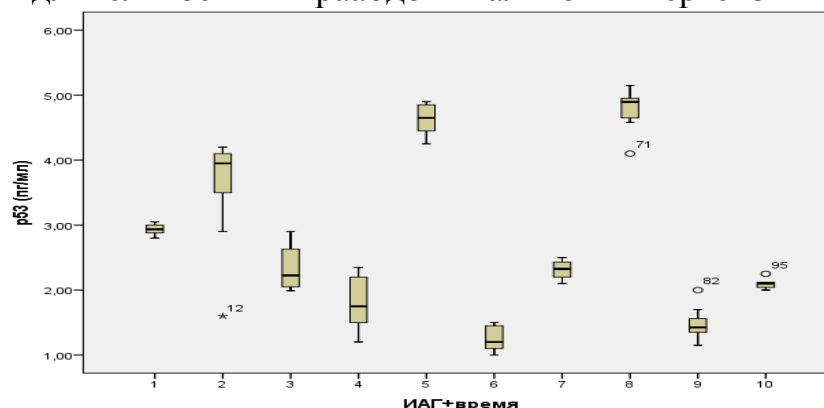


Рисунок 41 - Содержания протеина р-53 в экспериментальных группах

Таблица 11 - Результаты однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) по выявлению различий содержания протеина р-53 во всех 10 группах сравнения (9 степеней свободы).

Уровни ИАГ (мм рт.ст.) – 0; 15; 25; 35 Время экспозиции (час) – 0; 3; 12; 24			Сумма квадратов	k-ст.св.	Средний квадрат	F	p
р-53 (пг/мл)	Между группами*	(Комбинированная)	141,5	9	15,72	133,25	<0,001
		Линейность	4,28	1	4,28	36,32	<0,001
		Отклонение от линейности	137,2	8	17,15	145,36	<0,001
	В группах		10,61	90	0,19		
	Итого		152,1	99			
Примечание - *количество групп – 10 (1 контроль + 9 опытных) в зависимости от уровня ИАГ и времени экспозиции							

Учитывая малое количество наблюдений в каждой группе (N=10), для повышения надежности полученных результатов различий в группах проведен непараметрический тест Краскела-Уоллеса, который подтверждает статистическую значимость различий в группах, выявленную при дисперсионном анализе (таблица 12).

Таблица 12 - Результаты анализа различий содержания протеина р-53 в экспериментальных группах с помощью непараметрического критерия Краскела-Уоллеса для k-независимых выборок (10 групп сравнения - 9 степеней свободы).

Показатели	ИАГ (мм рт. ст.)	Время (час)	Средний ранг	Значение χ^2	k-степеней свободы	p
р-53 (пг/мл)	Контроль	Контроль	66,80	88,38	9	<0.001
	15	3	70,20			
	15	12	46,10			
	15	24	28,25			
	25	3	88,10			
	25	12	8,65			
	25	24	49,70			
	35	3	92,70			
	35	12	16,30			
	35	24	38,20			

Таким образом, синтез и активация протеина р-53, и как следствие, высокая апоптотическая активность организма, отмечается в самые ранние сроки (3 часа) от начала воздействия ИАГ любой степени. В дальнейшем через 12 часов и позднее его содержание резко падает.

6.4 Влияние интраабдоминальной гипертензии на биомаркер оксидативного стресса

Сейчас принято считать, что индукция и повышенный синтез гемоксигеназы-1 могут обладать противовоспалительным и цитопротективным эффектом, играя важную роль в патогенезе оксидативного (окислительного) стресса.

Синтез клетками данного фермента способствует снижению интенсивности окислительных процессов, ингибирует выработку провоспалительных и стимулирует выработку противовоспалительных веществ. Известна способность гемоксигеназы-1 ингибировать апоптоз клеток (в частности, клеток печени). Случаи с участием в первичном воспалительном ответе гемоксигеназ были изучены в условиях ишемии-реперфузии (данное состояние очень часто сопровождает интраабдоминальную гипертензию). Эти исследования однозначно показали, что гемоксигеназа-1, подобно другим белкам теплового шока, способна помочь в обеспечении адаптивного ответа в условиях стресса.

Таким образом, в настоящий момент этот фермент принято считать одним из самых достоверных маркером оксидативного стресса.

Результаты исследования плазмы крови на содержание фермента гемоксигеназы-1 представлены в таблице 13, рисунках 43-44. Статистическая значимость различий в группах представлена в таблицах 14 и 15.

Интерес вызывает полученный результат о противоположном поведении фермента в группе "15 мм рт. ст." в сравнении с группами "25 и 35 мм рт. ст.". Так, в группах "25 и 35 мм рт. ст." 3-часовое воздействие интраабдоминальной гипертензии вызывает статистически значимое снижение содержания фермента на 4-7 % в сравнении с контролем. Далее через 12 часов при этих же цифрах интраабдоминального давления содержание фермента наоборот возрастает на 15-22 % в сравнении с контролем ($p < 0,01$), а через 24 часа воздействия вновь отмечается снижение в содержании гемоксигеназы, более приближаясь к нормальным значениям. В группе "15 мм рт. ст." совершенно обратная ситуация: 3-часовая экспозиция вызывает статистически значимое повышение содержания фермента на 10 %, а уже через 12 и 24 часа гемоксигеназа-1 вновь снижается, приближаясь к нормальным значениям в контрольной группе (рисунок 44).

Следует отметить, что, не смотря на статистически значимые разнонаправленные изменения в содержании гемоксигеназы-1 в сторону увеличения и уменьшения во всех девяти изучаемых группах, цифры колебания этого фермента крайне незначительны в сравнении с контролем и лежат в пределах 0,94-1,23 нг/мл.

Разнонаправленные изменения гемоксигеназы-1 в зависимости от времени и степени интраабдоминальной гипертензии свидетельствует о значении этого фермента как белка-адаптогена. Отсутствие выраженных изменений в содержании гемоксигеназы-1 в сыворотке крови вероятнее всего свидетельствует об отсутствии положительного влияния этого фермента на

выработку противовоспалительных, цитопротективных факторов при интраабдоминальной гипертензии.

Таблица 13 - Результаты исследования крови на содержание гемоксигеназы-1 в экспериментальных группах с ИАГ в сравнении с контролем (n=10 в каждой группе; N=100)

№ группы	ИАГ (мм рт.ст.)	t (час)	Показатели	Гемоксигеназа-1 (нг/мл)
1	0 (контроль)	0 (контроль)	M	1,01
			SD	0,04
			δ^2	0,002
2	15	3	M	1,11
			SD	0,09
			δ^2	0,09
3	15	12	M	1,03
			SD	0,06
			δ^2	0,004
4	15	24	M	1,03
			SD	0,04
			δ^2	0,002
5	25	3	M	0,97
			SD	0,03
			δ^2	0,001
6	25	12	M	1,15
			SD	0,09
			δ^2	0,008
7	25	24	M	1,03
			SD	0,03
			δ^2	0,002
8	35	3	M	0,94
			SD	0,04
			δ^2	0,002
9	35	12	M	1,23
			SD	0,16
			δ^2	0,025
10	35	24	M	1,12
			SD	0,1
			δ^2	0,01

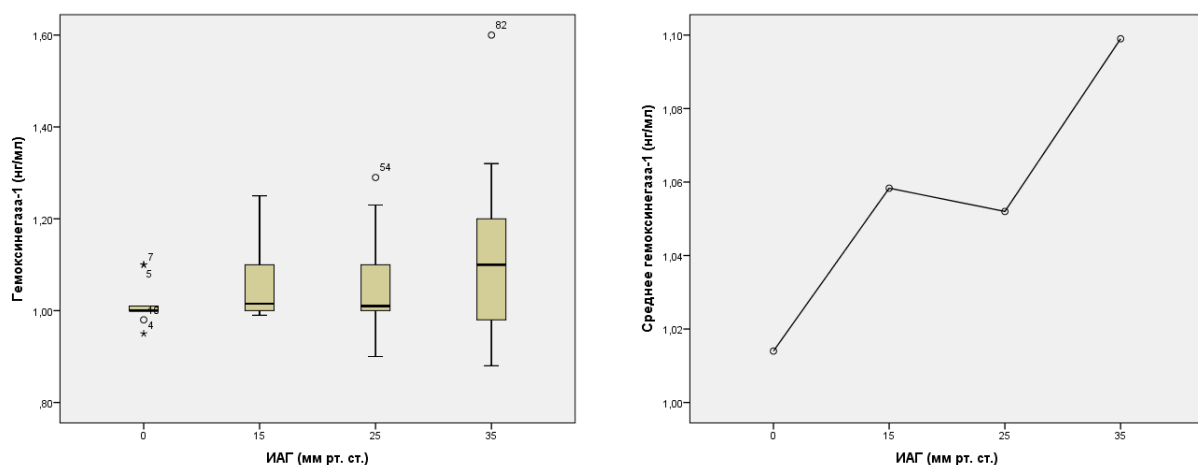


Рисунок 42 - Зависимость содержания гемоксигеназы-1 в плазме крови от уровня интраабдоминальной гипертензии

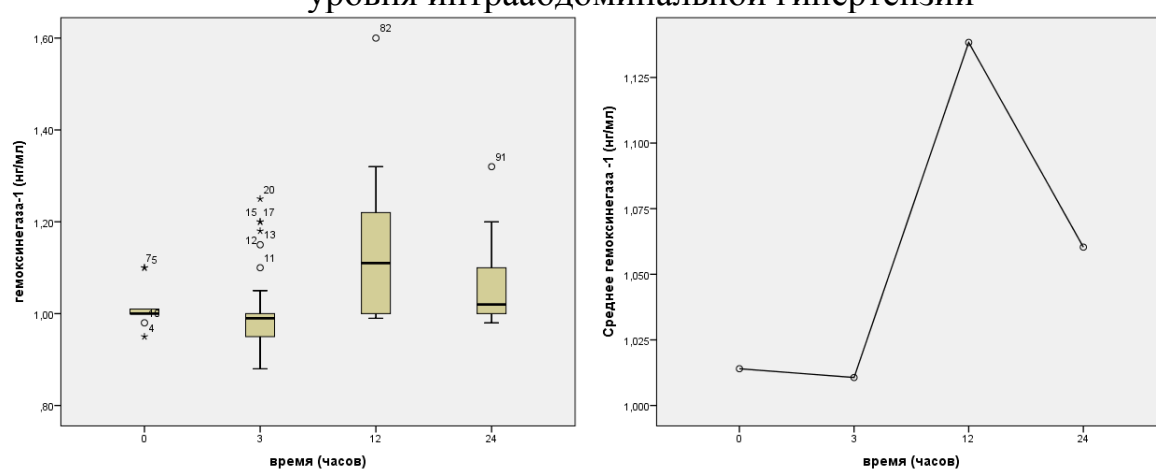


Рисунок 43 - Зависимость содержания гемоксигеназы-1 в плазме крови от длительности интраабдоминальной гипертензии

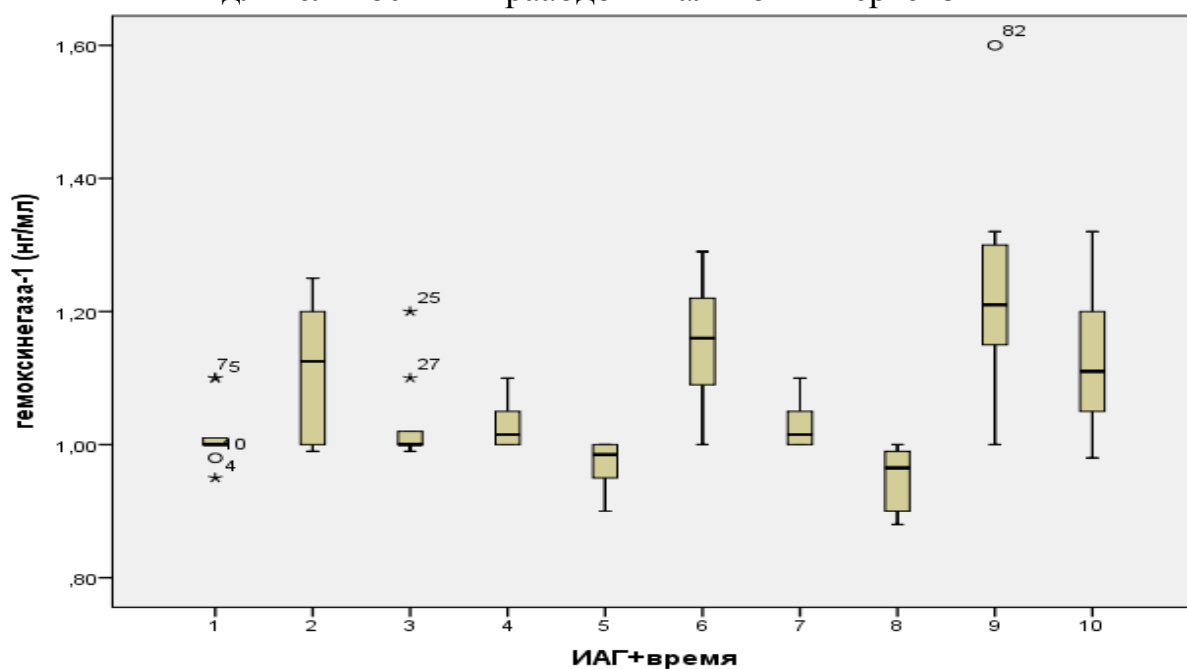


Рисунок 44 - Содержания фермента гемоксигеназа-1 в экспериментальных группах

Таблица 14 - Результаты однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) по выявлению различий содержания фермента гемоксигеназы-1 во всех 10 группах сравнения (9 степеней свободы)

Уровни ИАГ (мм рт.ст.) – 0; 15; 25; 35 Время экспозиции (час) – 0; 3; 12; 24			Сумма квадратов	k-ст.св.	Средний квадрат	F	p
Гемокси- геназа-1 (нг/мл)	Между группами*	(Комбинированная)	0,68	9	0,076	11,44	<0,001
		Линейность	0,07	1	0,071	10,63	<0,001
		Отклонение от линейности	0,61	8	0,077	11,54	<0,001
	В группах		0,6	90	0,007		
	Итого		1,29	99			

Примечание: *-количество групп – 10 (1 контроль + 9 опытных) в зависимости от уровня ИАГ и времени экспозиции

Учитывая малое количество наблюдений в каждой группе (N=10), для повышения надежности полученных результатов различий в группах проведен непараметрический тест Краскела-Уоллеса, который подтверждает статистическую значимость различий в группах, выявленную при дисперсионном анализе (таблица 15).

Таблица 15 - Результаты анализа различий содержания протеина p-53 в группах с помощью непараметрического критерия Краскела-Уоллеса для k-независимых выборок (10 групп сравнения - 9 степеней свободы)

Показатели	ИАГ (мм рт. ст.)	Время (час)	Средний ранг	Значение χ^2	k-степеней свободы	p
p-53 (пг/мл)	Контроль	Контроль	37,65	59,17	9	<0.001
	15	3	64,10			
	15	12	44,50			
	15	24	50,85			
	25	3	19,50			
	25	12	75,95			
	25	24	50,85			
	35	3	11,35			
	35	12	83,40			
	35	24	66,85			

6.5 Влияние интраабдоминальной гипертензии на морфологические изменения внутренних органов

Для морфологического исследования выведение животных из эксперимента было произведено методом обескровливания через 3, 12 и 24 ч после моделируемой интраабдоминальной гипертензии 15, 25 и 35 мм рт.ст. В дальнейшем ткань органов (сердце, легкое, головной мозг, печень, почка, тонкий кишечник) были подвергнуты общему гистологическому исследованию. Изготовлены серийные срезы ткани внутренних органов

подопытных животных. В последующем производилась полуколичественная оценка морфологических изменений полученных препаратов.

5.5.1 Морфологическое исследование миокарда

Основные результаты морфологического исследования миокарда у всех групп экспериментальных животных приведены на рисунке 16.

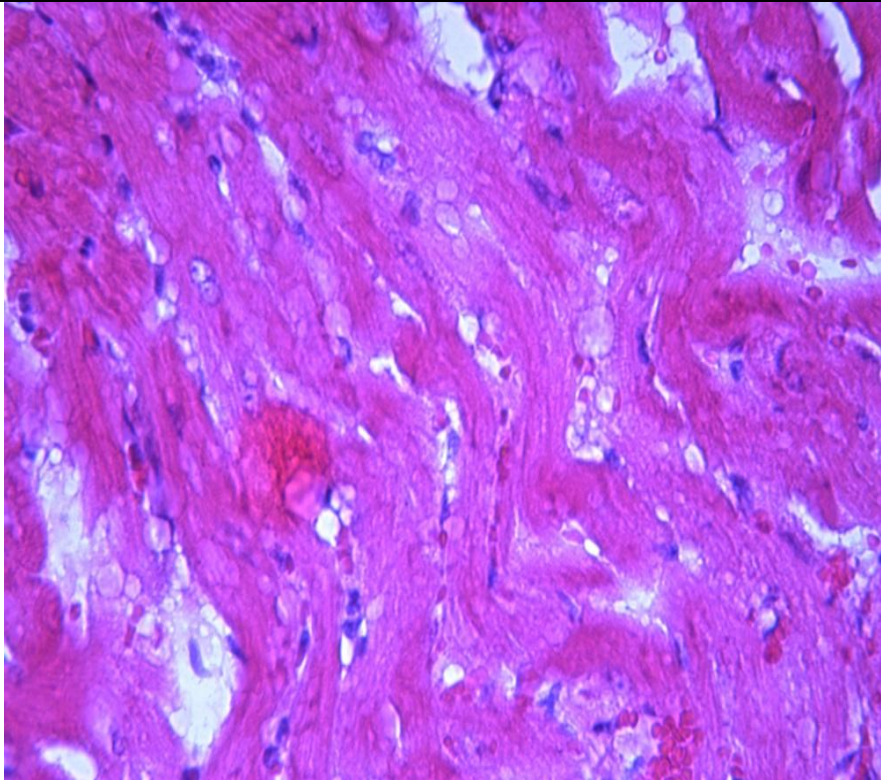
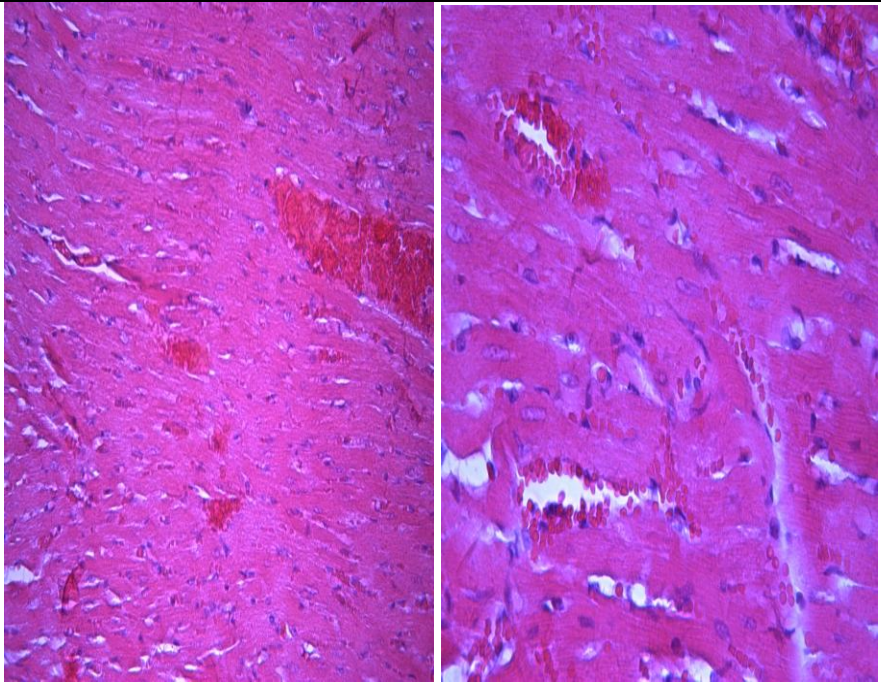
ИАД 15 мм рт. ст.		
3 ч., n=10		вакуолярная дистрофия кардиомиоцитов
12 ч., n=10		очаговые кровоизлияния, множественные капилляростазы

Рисунок 45 - Результаты морфологического исследования миокарда (окраска: гематоксилином и эозином. Ув.: X 200), лист 1

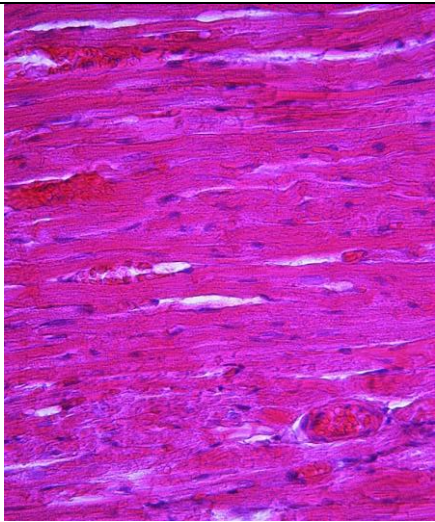
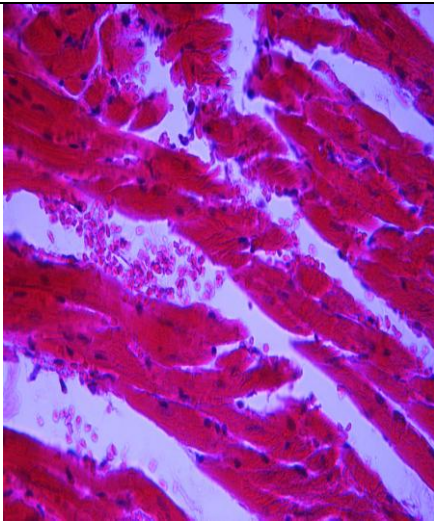
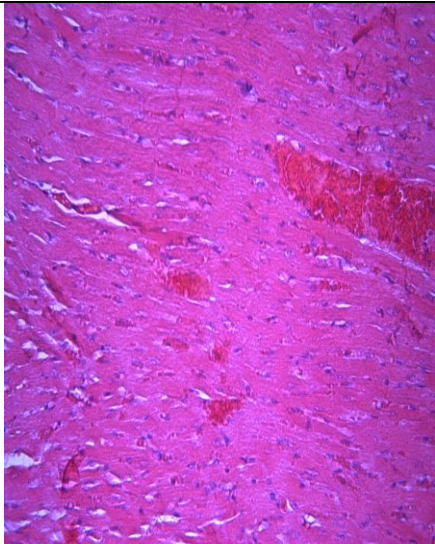
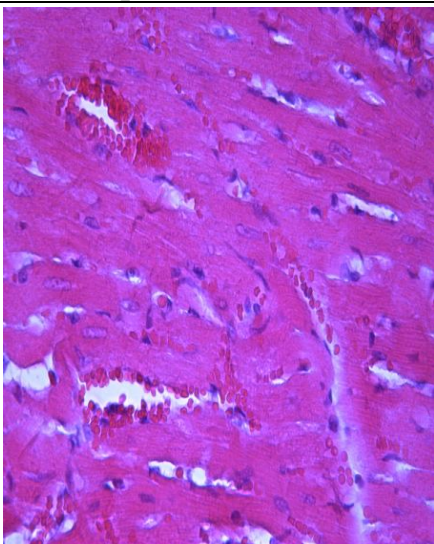
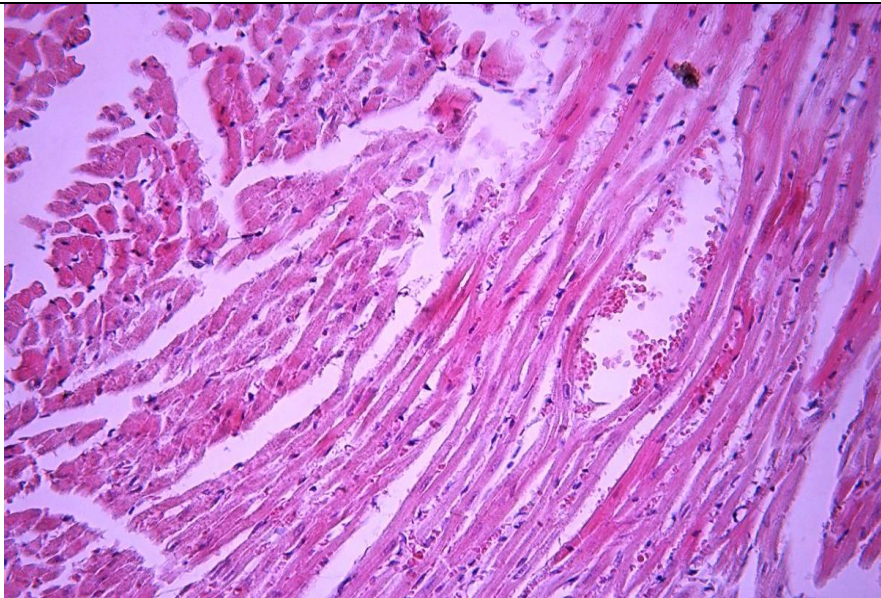
24 ч., n=10	 	множественные очаговые кровоизлияния и полнокровие сосудов, извитой ход и фрагментация кардиомиоцитов
ИАД 25 мм рт. ст.		
3 ч., n=10	 	множественные капилляростазы, ишемические очаги некроза
12 ч., n=10		выраженный межуточный отек, полнокровие и очаговые кровоизлияния, сосуды расширены

Рисунок 45, лист 2

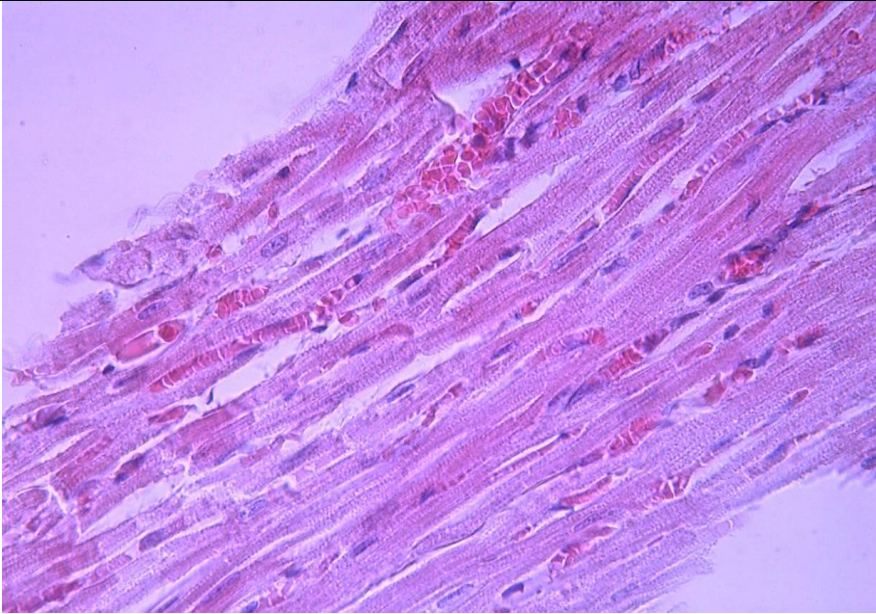
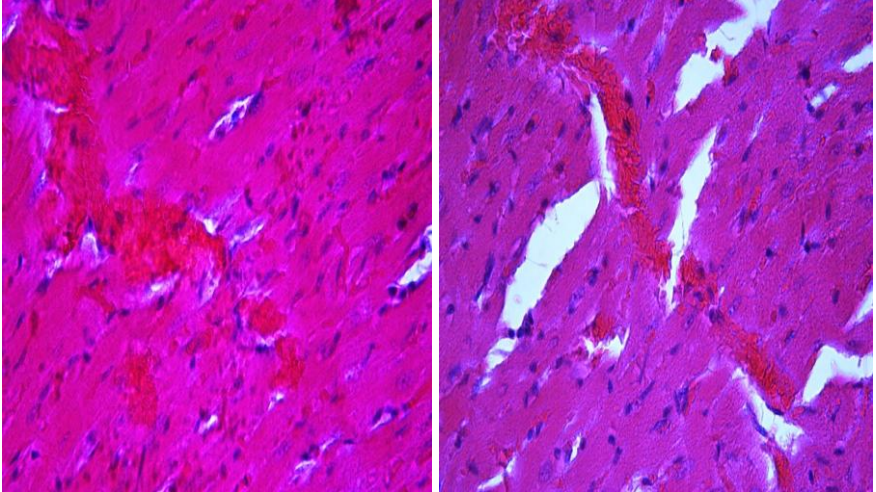
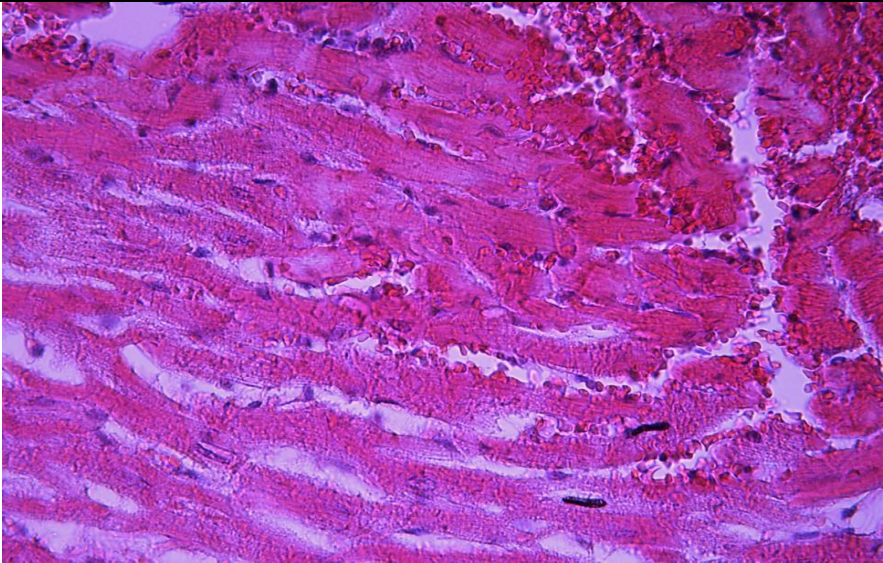
24 ч., n=10		множественные капилляростазы, ишемические очаги некроза и фрагментация кардиомиоцитов
ИАД 35 мм рт. ст.		
3 ч., n=10		множественные капилляростазы, очаговые и обширные кровоизлияния в миокард, вокруг зоны ишемического некроза кардиомиоцитов
12 ч., n=10		ишемическая дистрофия миокарда, фрагментация, извитой ход кардиомиоцитов и очаги кровоизлияний

Рисунок 45, лист 3

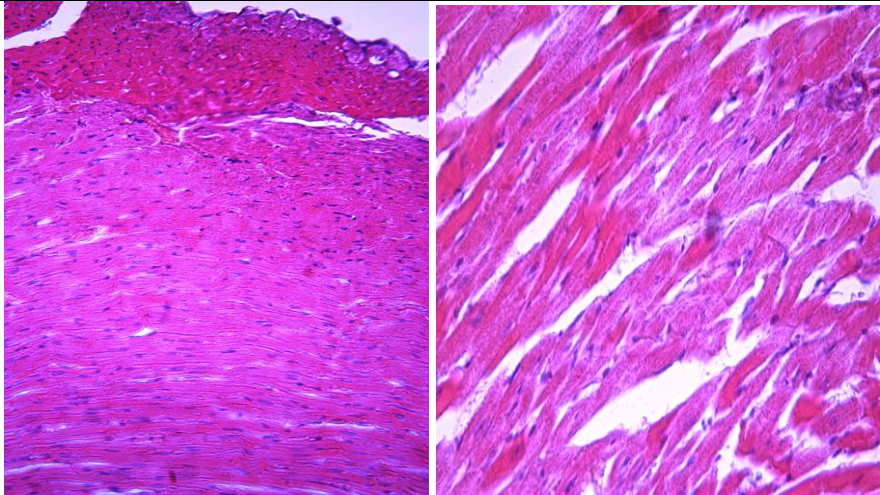
24 ч., n=10		кровоизлияние под эпикард, множественные очаги ишемического некроза и кровоизлияний
----------------	--	---

Рисунок 45, лист 4

При гистологическом исследовании миокарда производилась полуколичественная оценка морфологических изменений (таблица 14) по следующим критериям:

- очаговые кровоизлияния (отсутствуют - 0 баллов, единичные - 1 балл, множественные - 2 балла);
- очаги ишемических некрозов кардиомиоцитов (отсутствуют - 0 баллов, единичные - 1 балл, множественные - 2 балла).

Таблица 16 - Полуколичественный анализ результатов морфологического исследования миокарда

Критерий/ группа животных	норма n=10, балл	15 мм рт ст, n=30			25 мм рт ст, n=30			35 мм рт ст, n=30		
		3 ч, n=10 балл	12 ч, n=10 балл	24 ч, n=10 балл	3 ч, n=10 балл	12 ч, n=10 балл	24 ч, n=10 балл	3 ч, n=10 балл	12 ч, n=10 балл	24 ч, n=10 балл
очаговые кровоизлия- ния (от 0 до 20 баллов)	1	1	13*	16*	12*	13*	17*	19*	20*	20*
очаги ишемических некрозов кардиомиоци- тов (от 0 до 20 баллов)	0	0	2	2	10*	12*	12*	12*	11*	19*

Примечание: * статистически значимое различие между контрольной и основными группами ($p < 0,01$)

Патологические морфологические изменения в миокарде появляются уже при ИАД 15 мм рт ст через 3 часа после воздействия в виде появления в вакуольной дистрофии кардиомиоцитов (40 % случаев).

Однако серьезные и статистически значимые морфологические изменения в миокарде начинают появляются у более, чем половины животных в таких группах, как: "15 мм рт ст + 12 часов" в виде очаговых кровоизлияний и "25 мм рт. ст. + 3 часа" в виде очагов ишемических некрозов кардиомиоцитов.

С увеличением продолжительности воздействия ИАГ в этих двух группах степень и частота обнаружения данных морфологических изменений увеличивается. Стоит отметить, что появление единичных очагов некроза кардиомиоцитов вызывает интраабдоминальное давление 25 мм рт. ст. при любом времени воздействия; единичные некрозы наблюдались почти у всех экспериментальных животных при ИАД 25-35 мм рт. ст. при любом времени воздействия (в разных группах варьирует от 10-12 баллов из 20), за исключением последней группы "35 мм рт. ст. + 24 часа", где множественные очаги некроза кардиомиоцитов наблюдались почти в 100 % случаев. Стоит отметить, что при ИАД 35 мм рт. ст. статистически значимые морфологические изменения к увеличению времени до 24 часов регистрируется почти в 100 % случаев (полнокровие сосудов, очаговые кровоизлияния вакуольная дистрофия кардиомиоцитов, некроз и фрагментация кардиомиоцитов, межуточный отёк и т.д.).

Статистическую значимость различий в группах подтверждают проведённый дисперсионный анализ и непараметрический тест Краскела-Уоллеса по каждому критерию (таблицы 15 и 16).

Таблица 17 - Результаты однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) по выявлению различий морфологических изменений миокарда во всех 10 группах сравнения (9 степеней свободы):

Уровни ИАГ (мм рт.ст.) – 0; 15; 25; 35 Время экспозиции (час) – 0; 3; 12; 24			Сумма квадратов	k-ст.св.	Средний квадрат	F	p
Очаго- вые крово- излияния	Между группами*	(Комбинированная)	44,76	9	4,97	34,43	<0,001
		Линейность	34,62	1	34,62	239,67	<0,001
		Отклонение от линейности	10,14	8	1,26	8,77	<0,001
	В группах		13,0	90	0,14		
	Итого		57,76	99			
Некроз кардио- цитов	Между группами*	(Комбинированная)	38,2	9	4,24	24,17	<0,001
		Линейность	33,0	1	33,0	187,97	<0,001
		Отклонение от линейности	5,2	8	0,65	3,7	<0,001
	В группах		15,8	90	0,14		
	Итого		54,0	99			
Примечание: *количество групп – 10 (1 контроль + 9 опытных) в зависимости от уровня ИАГ и времени экспозиции							

Таблица 18 - Результаты анализа различий морфологических изменений миокарда в группах с помощью критерия Краскела-Уоллеса для k-независимых выборок (10 групп сравнения - 9 степеней свободы).

Критерии	ИАГ (мм рт. ст.)	Время (час)	Средний ранг	Значение χ^2	k-степеней свободы	p
Очаговые кровоизлия- ния	Контроль	Контроль	12,0	70,66	9	<0.001
	15	3	12,0			
	15	12	46,8			
	15	24	59,1			
	25	3	42,7			
	25	12	46,8			
	25	24	63,2			
	35	3	71,4			
	35	12	75,5			
	35	24	75,5			
Некроз кардиомио- цитов	Контроль	Контроль	20,0	73,57	9	<0.001
	15	3	20,0			
	15	12	27,1			
	15	24	28,1			
	25	3	58,5			
	25	12	66,6			
	25	24	66,6			
	35	3	66,6			
	35	12	63,5			
	35	24	87,95			

6.5.2 Морфологическое исследование тонкого кишечника

Результаты морфологического исследования стенки тонкого кишечника приведены на рисунке 46.

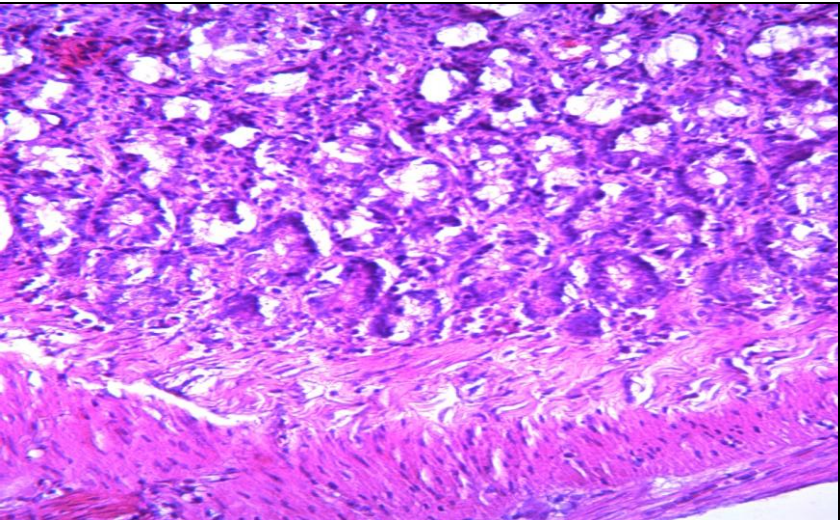
ИАД 15 мм рт. ст.		
3 ч., n=10		структура не изменена

Рисунок 46 - Результаты морфологического исследования тонкого кишечника (окраска: гематоксилином и эозином. Ув.: X 200), лист 1

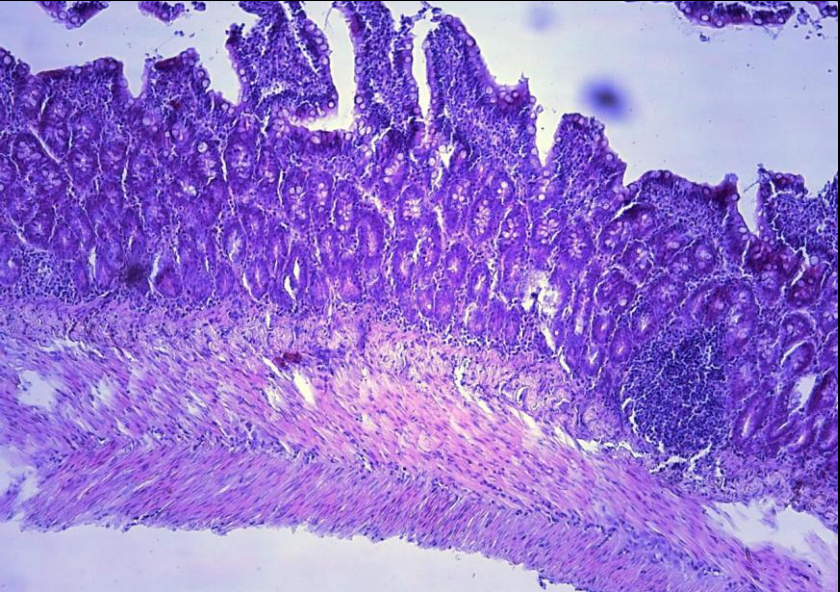
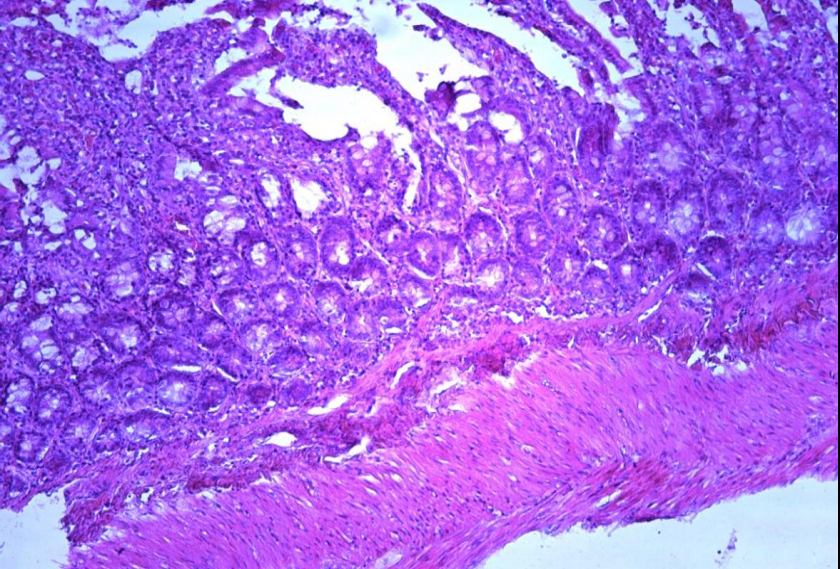
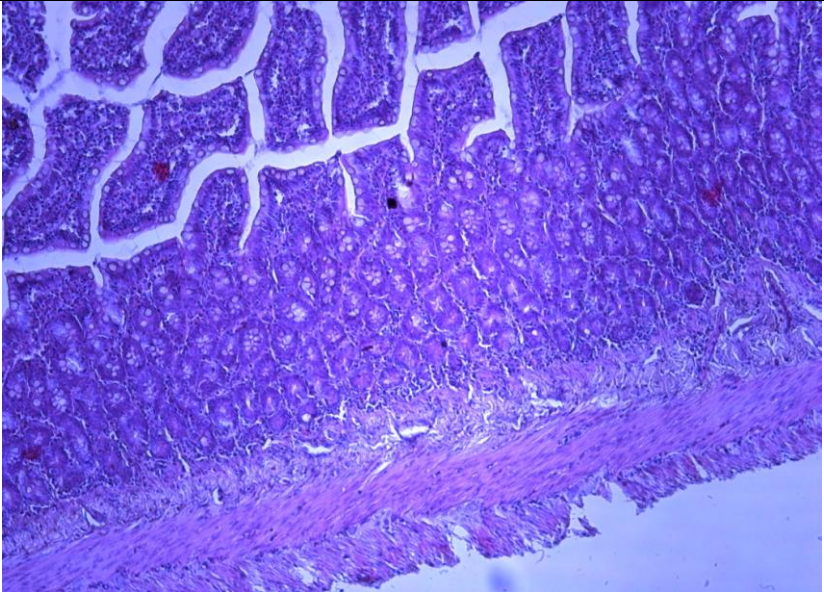
12 ч., n=10		структура не изменена
24 ч., n=10		структура не изменена
ИАД 25 мм рт. ст.		
3 ч., n=10		структура не изменена

Рисунок 46, лист 2

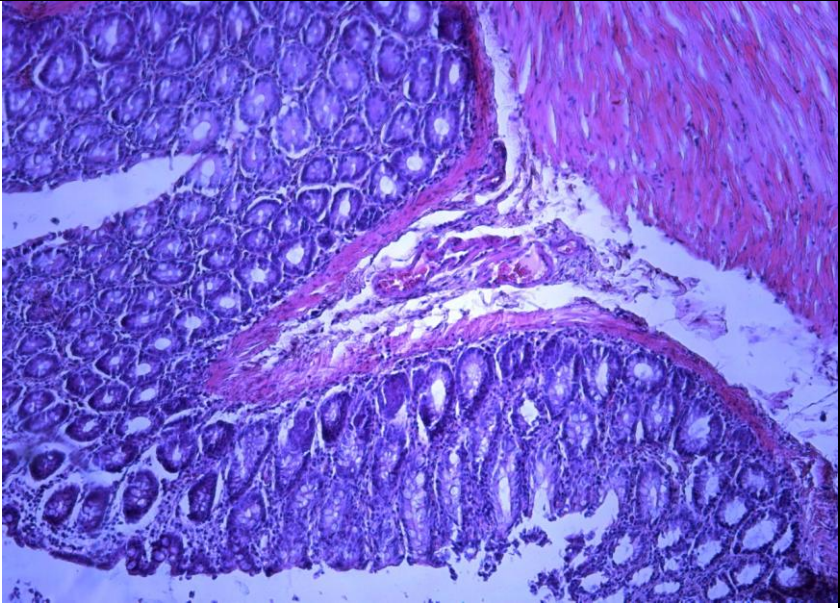
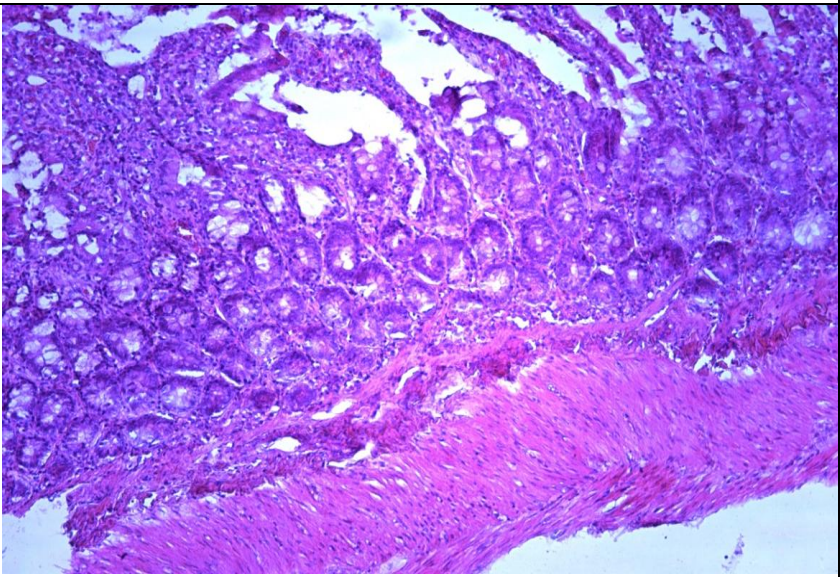
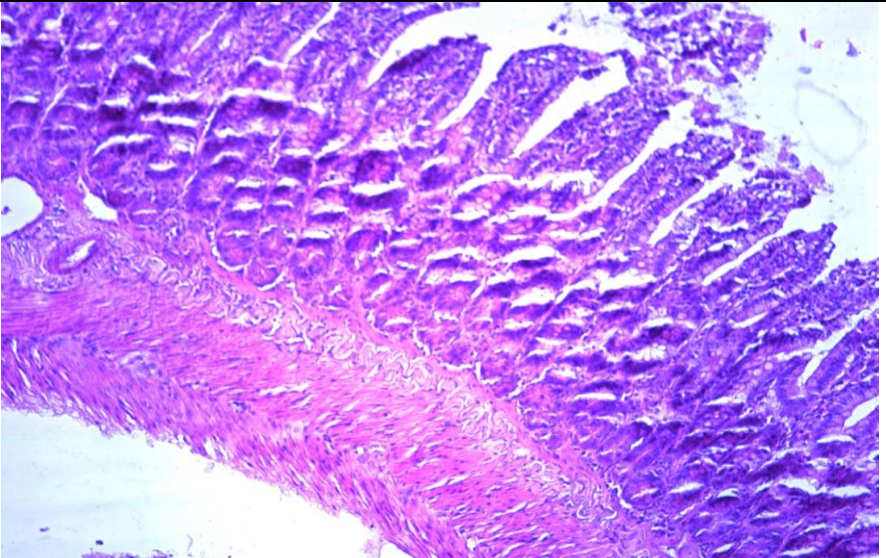
12 ч., n=10		структура не изменена
24 ч., n=10		структура не изменена
ИАД 35 мм рт. ст.		
3 ч., n=10		структура не изменена

Рисунок 46, лист 3

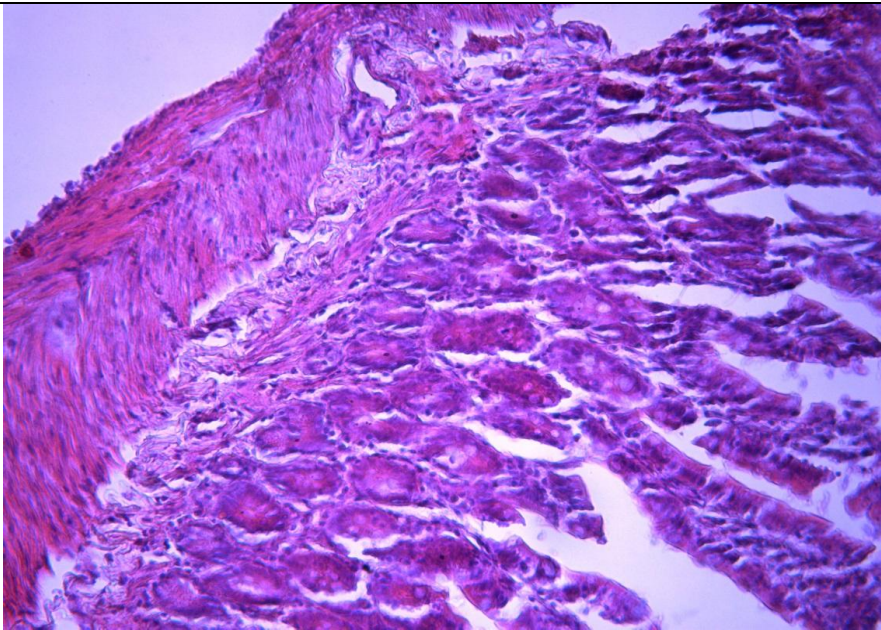
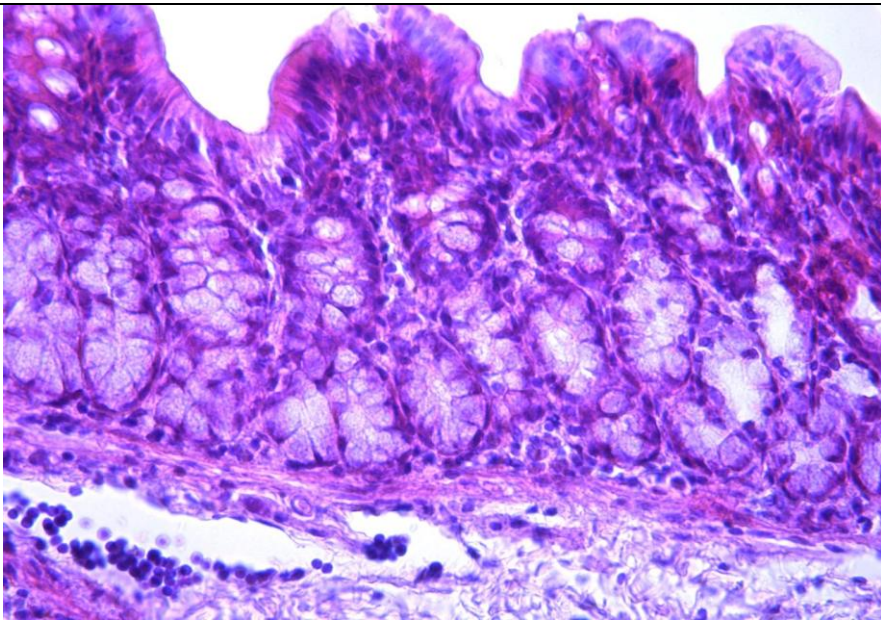
12 ч., n=10		структура не изменена
24 ч., n=10		структура не изменена, отмечается отёк слизистой (отмечался в 60 % случаев)

Рисунок 46, лист 4

Повышение ИАД до разных степеней (15, 25, 35 мм рт ст) при времени воздействия в течение 3, 12, 24 часов не вызывает каких-либо структурных морфологических изменений в стенке кишечника. Лишь в группе "35 мм рт ст + 24 часа" в 60 % случаев выявлен отёк слизистой кишечника, но и здесь грубых структурных изменений выявлено не было.

6.5.3 Морфологическое исследование легких

Основные результаты морфологического исследования ткани легких у всех групп экспериментальных животных приведены на рисунке 47.

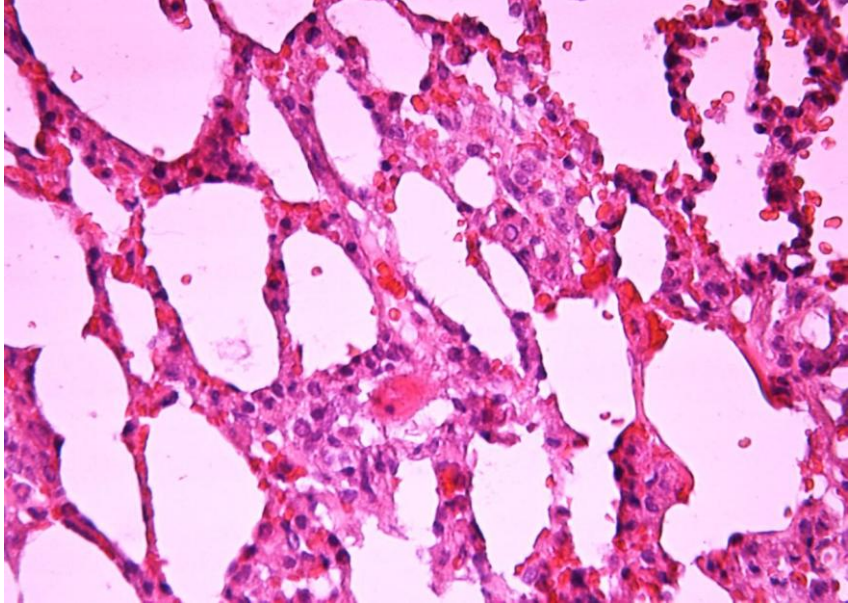
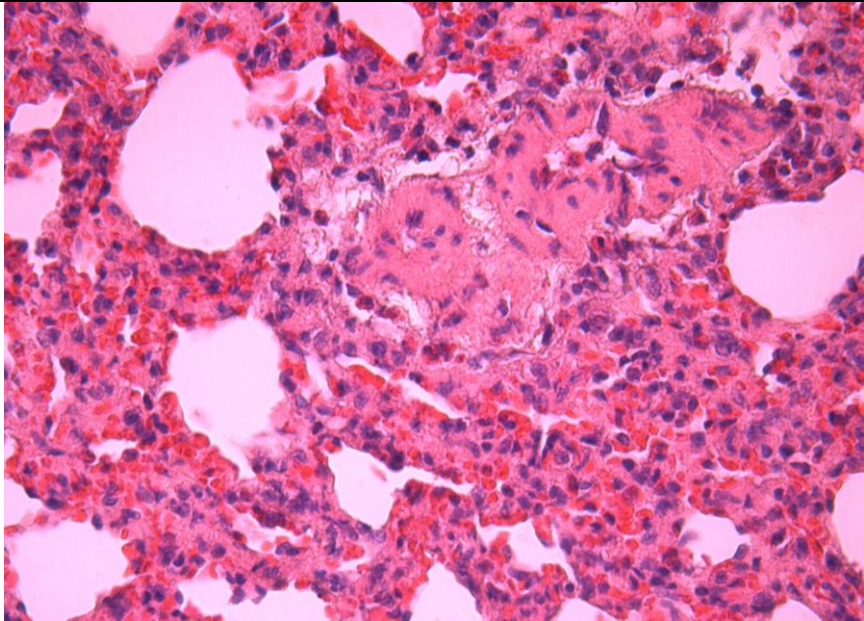
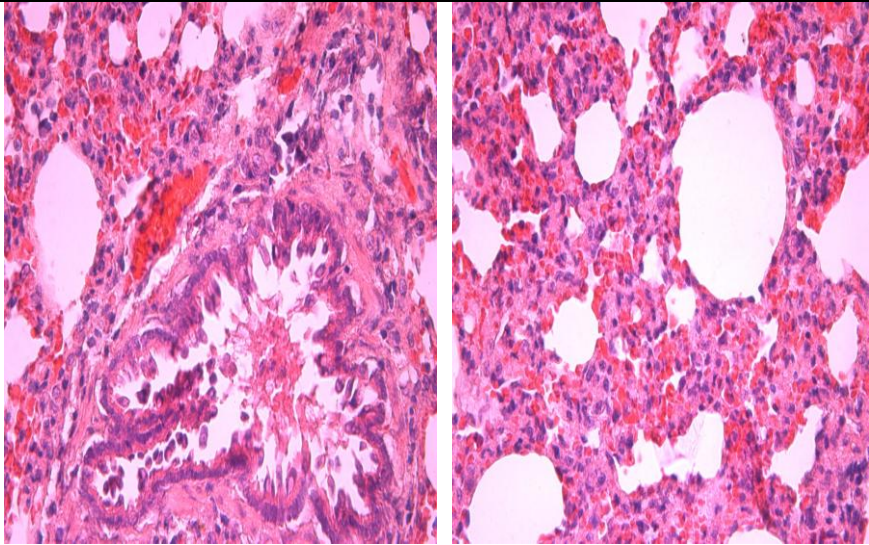
ИАД 15 мм рт. ст.		
3 ч., n=10		очаговые кровоизлияния, полнокровие альвеолярных капилляров, очаги дистелектазов, альвеолы маловоздушны
12 ч., n=10		полнокровие, очаговые кровоизлияния в паренхиму легкого, фибриноидный некроз стенок артериол, периваскулярный отек, очаги ателектазов
24 ч., n=10		бронхиолоспазмы, полнокровие альвеолярных капилляров, очаговые кровоизлияния и дистелектазы

Рисунок 47 - Результаты морфологического исследования ткани легкого (окраска: гематоксилином и эозином. Ув.: X 200), лист 1

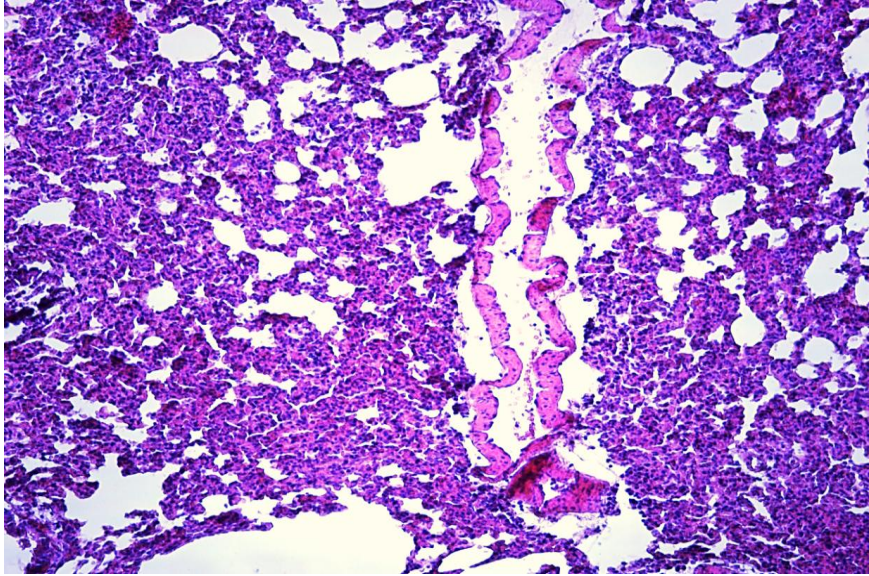
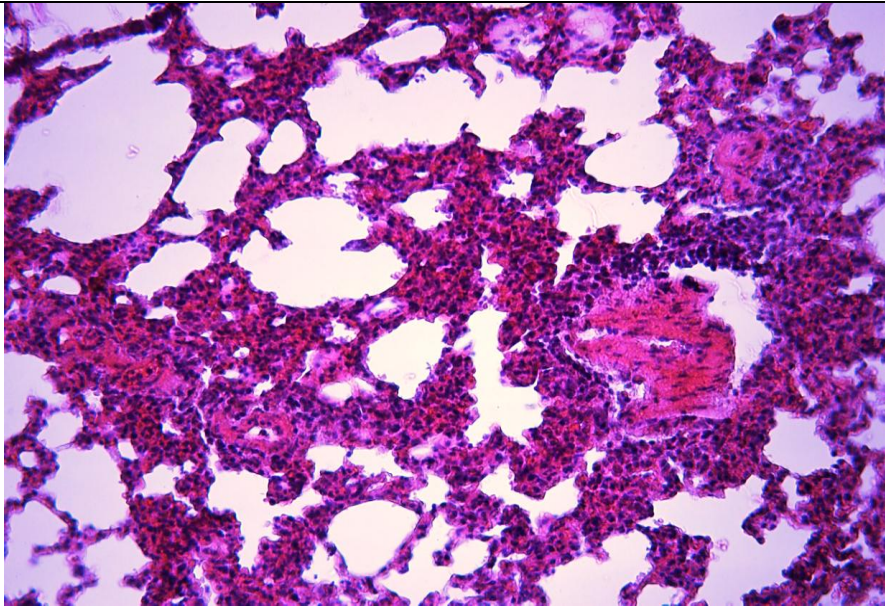
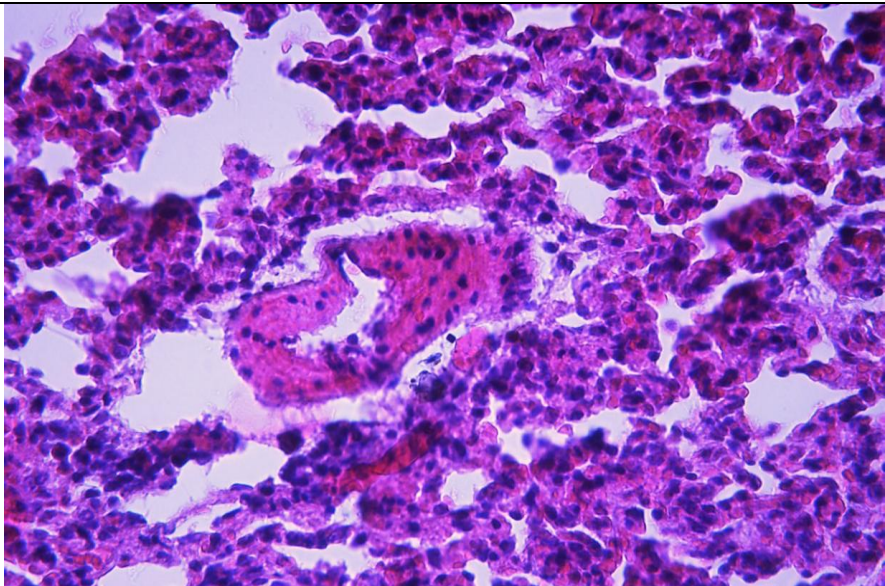
ИАД 25 мм рт. ст.		
3 ч., n=10		периваскуляр- ный отек, извитой ход сосудов, множественные ателектазы
12 ч., n=10		полнокровие капилляров альвеолярных ходов, мукоидное набухание стенки артериол
24 ч., n=10		полнокровие капилляров альвеолярных ходов, мукоидное набухание стенки

Рисунок 47, лист 2

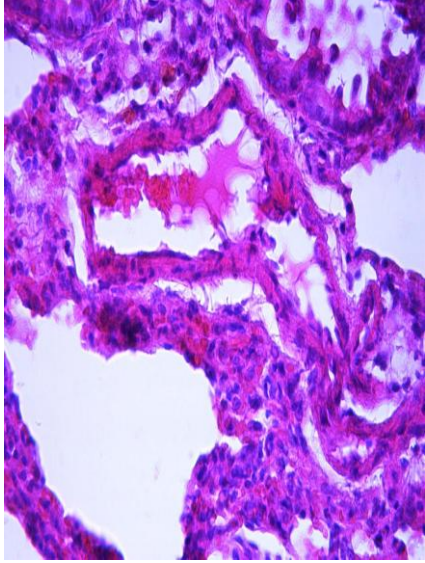
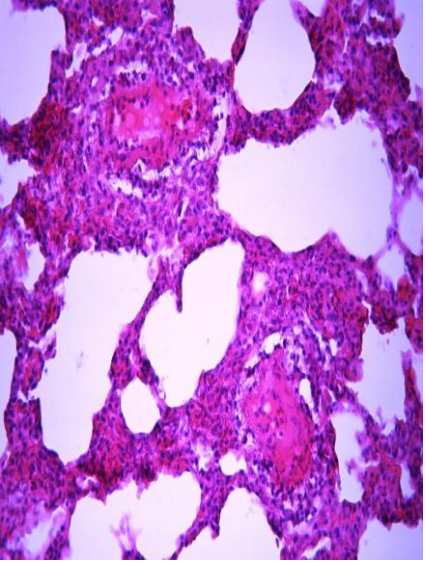
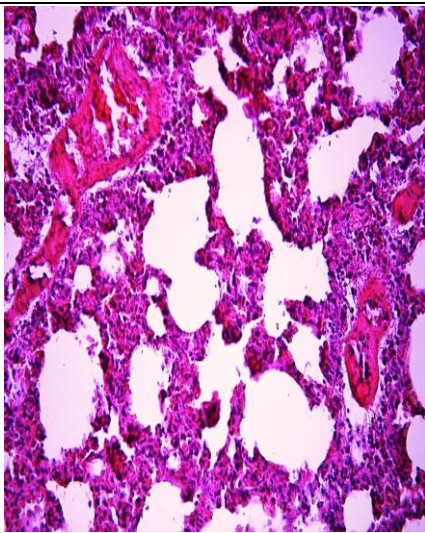
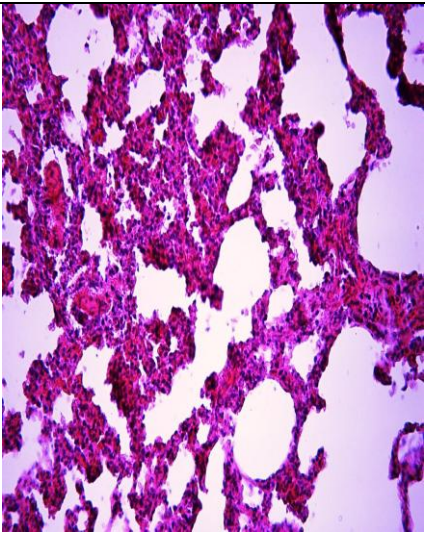
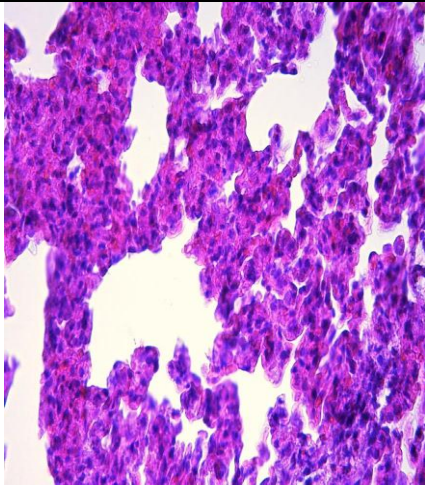
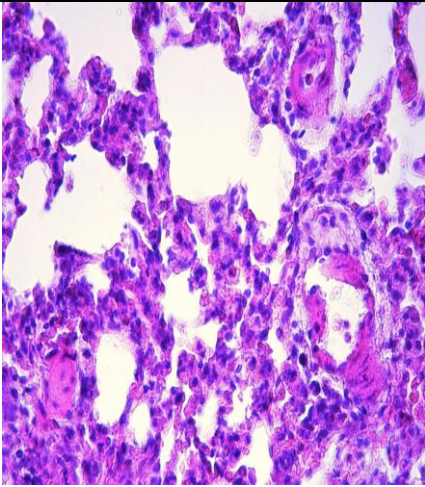
ИАД 35 мм рт. ст.		
3 ч., n=10	 	<p>фибриноидный некроз стенки внутриорганных артериол, адгезия эритроцитов и плазмолизис, очаги ателектазов и компенаторной эмфиземы</p>
12 ч., n=10	 	<p>полнокровие микроциркуляторного русла легкого, спазм артериол, мукоидное набухание стенок сосудов. Множественные ателектазы.</p>
24 ч., n=10	 	<p>спазмы и мукоидное набухание стенок артериол, множественные ателектазы</p>

Рисунок 47, лист 3

При гистологическом исследовании ткани легких производилась полуколичественная оценка морфологических изменений (таблица 17) по следующим критериям:

- очаговые кровоизлияния (отсутствуют - 0 баллов, единичные - 1 балл, множественные - 2 балла);
- очаги дис- и ателектазов (отсутствуют - 0 баллов, единичные - 1 балл, множественные - 2 балла);
- мукоидное набухание стенок сосудов (отсутствует - 0 баллов, есть - 1 балл).

Таблица 19 - Полуколичественный анализ результатов морфологического исследования ткани легких

Критерий/ группа животных	норма n=10, балл	15 мм рт ст, n=30			25 мм рт ст, n=30			35 мм рт ст, n=30		
		3 ч, n=10 балл	12 ч, n=10 балл	24 ч, n=10 балл	3 ч, n=10 балл	12 ч, n=10 балл	24 ч, n=10 балл	3 ч, n=10 балл	12 ч, n=10 балл	24 ч, n=10 балл
очаговые кровоизлияния (от 0 до 20 баллов)	0	11*	12*	11*	10*	11*	11*	13*	20*	20*
очаги дис- и ателектазов (от 0 до 20 баллов)	1	11*	12*	11*	13*	13*	12*	11*	18*	18*
мукоидное набухание стенок сосудов (от 0 до 10 баллов)	0	1	0	3	2	9*	6*	8*	10*	9*
Примечание: * статистически значимое различие между контрольной и основными группами ($p<0,01$)										

Статистически значимые морфологические изменения в лёгких (единичные очаги кровоизлияний, дис- и ателектазов) появляются уже при ИАД 15 мм рт ст при воздействии в течение 3 часов. В дальнейшем при увеличении степени и экспозиции ИАГ почти не влияет на выраженность этих морфологических изменения, оставаясь на уровне 11-13 баллов во всех группах. Исключением являются только, группы С ИАД 35 мм рт. ст в течение 12-24 часов, где появление вышеуказанных очагов носит не единичный, а множественный характер почти в 100% случаев.

Статистическая значимость морфологического критерия "мукоидное набухание стенок сосудов" отмечается при интраабдоминальной гипертензии 25 мм рт. ст. в течение 12-24 часов и 35 мм рт. ст. в течение 3, 12 и 24 часов, тогда как в группах "15 мм рт. ст." выявлены лишь единичные случаи данного признака.

Частота выявления морфологических изменений (полнокровие альвеолярных капилляров, очаговые кровоизлияния, дис- и ателектазы, мукоидное набухание стенок артериол, фибриноидный некроз) увеличивается с увеличением степени интраабдоминальной гипертензии и времени её воздействия, приближаясь к 100 % по некоторым вышеуказанным критериям в группе "35 мм рт ст" при воздействии в течение 12-24 часов.

Статистическую значимость различий в группах подтверждают проведённый дисперсионный анализ и непараметрический тест Краскела-Уоллеса по каждому критерию (таблицы 18 и 19).

Таблица 20 - Результаты однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) по выявлению различий морфологических изменений ткани легких во всех 10 группах сравнения (9 степеней свободы).

Уровни ИАГ (мм рт.ст.) – 0; 15; 25; 35 Время экспозиции (час) – 0; 3; 12; 24			Сумма квадратов	k-ст.св.	Средний квадрат	F	p
Очаго- вые крово- излияния	Между группами*	(Комбинированная)	34,04	9	3,78	30,3	<0,001
		Линейность	24,44	1	24,44	196,4	<0,001
		Отклонение от линейности	9,59	8	1,2	9,64	<0,001
	В группах		11,2	90	0,12		
	Итого		45,24	99			
Очаги дис- и ателекта- зов	Между группами*	(Комбинированная)	19,8	9	2,2	12,22	<0,001
		Линейность	12,12	1	12,12	67,34	<0,001
		Отклонение от линейности	7,67	8	0,96	5,33	<0,001
	В группах		16,2	90	0,18		
	Итого		36,0	99			
Мукоид- ное набуха- ние стенок сосудов	Между группами*	(Комбинированная)	15,21	9	1,69	15,68	<0,001
		Линейность	12,24	1	12,24	113,59	<0,001
		Отклонение от линейности	2,96	8	0,37	3,44	<0,001
	В группах		9,7	90	0,1		
	Итого		24,91	99			
Примечание: *количество групп – 10 (1 контроль + 9 опытных) в зависимости от уровня ИАГ и времени экспозиции							

Таблица 21 - Результаты анализа различий морфологических изменений ткани легких в группах с помощью непараметрического критерия Краскела-Уоллеса для k-независимых выборок (10 групп сравнения - 9 степеней свободы).

Критерии	ИАГ (мм рт. ст.)	Время (час)	Средний ранг	Значение χ^2	k-степеней свободы	p
Очаговые кровоизлия- ния	Контроль	Контроль	7,0	73,12	9	<0.001
	15	3	43,15			
	15	12	46,2			
	15	24	43,15			
	25	3	38,8			
	25	12	41,85			
	25	24	41,85			
	35	3	81,0			
	35	12	81,0			
	35	24	81,0			
очаги дис- и ателектазов	Контроль	Контроль	9,0	49,99	9	<0.001
	15	3	46,0			
	15	12	49,5			
	15	24	45,0			
	25	3	54,0			
	25	12	54,0			
	25	24	49,5			
	35	3	45,0			
	35	12	76,5			
	35	24	76,5			
мукоидное набухание стенок сосудов	Контроль	Контроль	27,0	60,44	9	<0.001
	15	3	32,0			
	15	12	27,0			
	15	24	42,0			
	25	3	32,0			
	25	12	72,0			
	25	24	57,0			
	35	3	67,0			
	35	12	77,0			
	35	24	72,0			

6.5.4 Морфологическое исследование печени

Основные результаты морфологического исследования ткани печени у всех групп экспериментальных лабораторных животных приведены на рисунке 48.

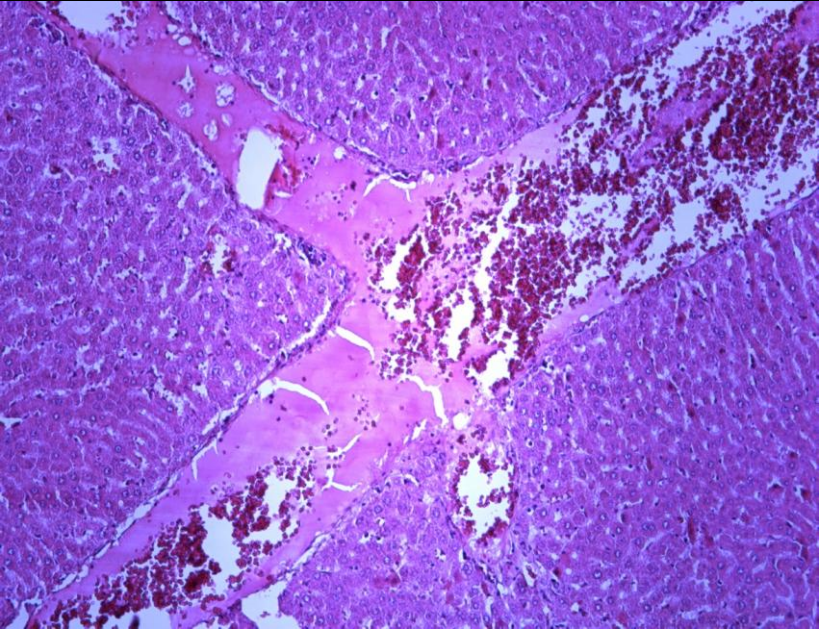
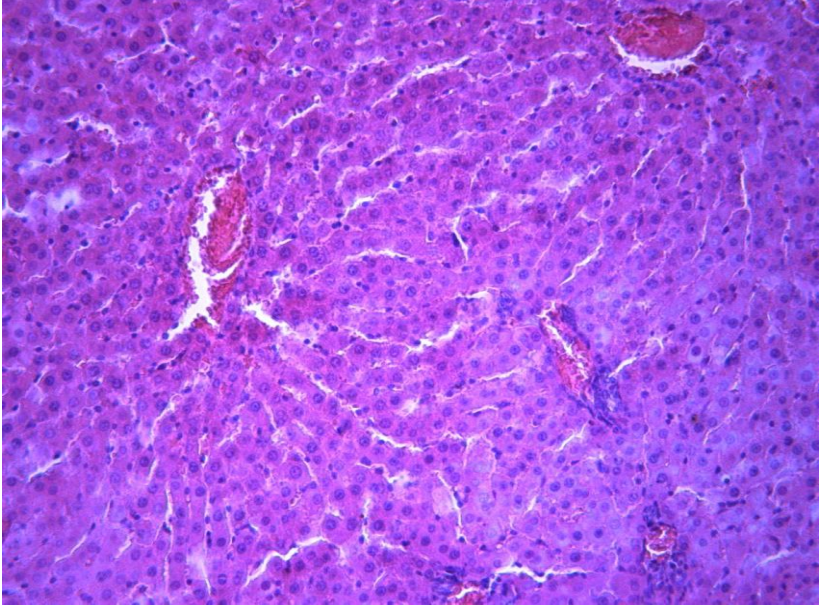
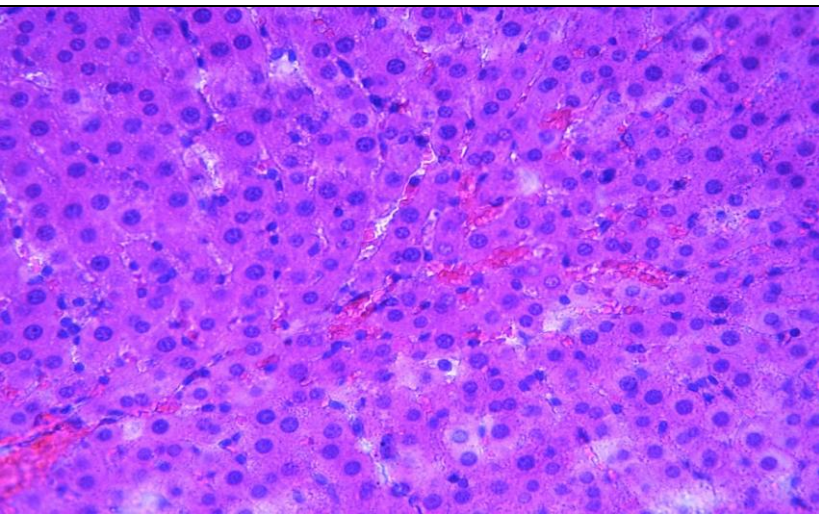
ИАД 15 мм рт. ст.		
3 ч., n=10		полнокровие портальной и центральных вен
12 ч., n=10		полнокровие центральной вены печеночной дольки и перипортальных сосудов
24 ч., n=10		множественные внутрипеченоч- ные капилляростазы, единичные очаговые некрозы гепатоцитов

Рисунок 48 - Результаты морфологического исследования ткани печени
(окраска: гематоксилином и эозином. Ув.: X 200), лист 1

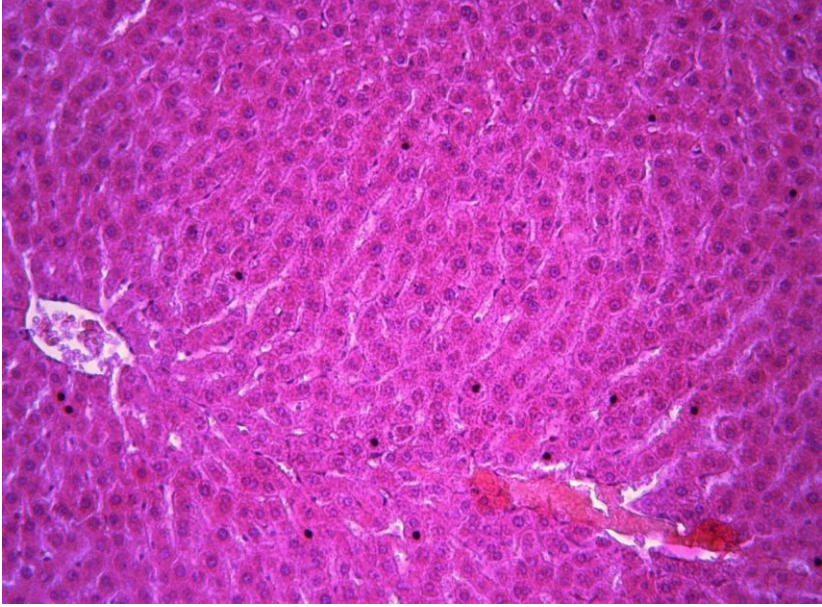
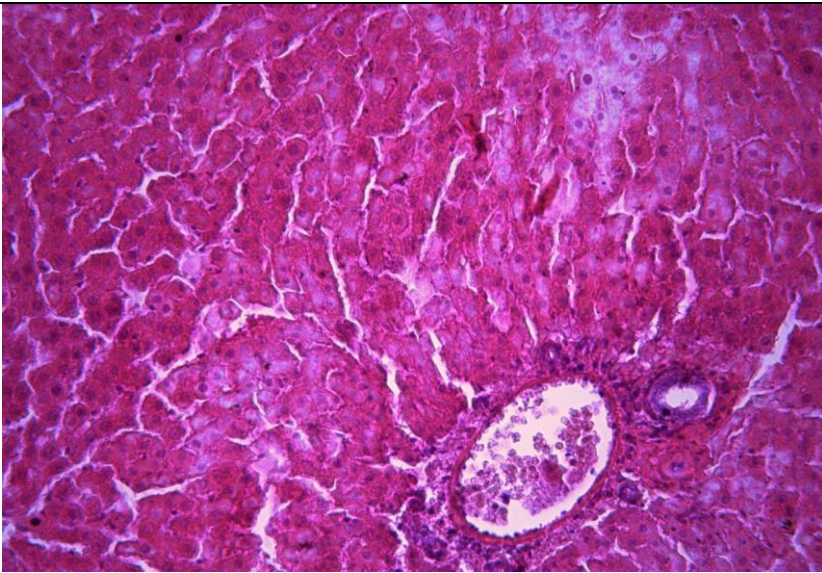
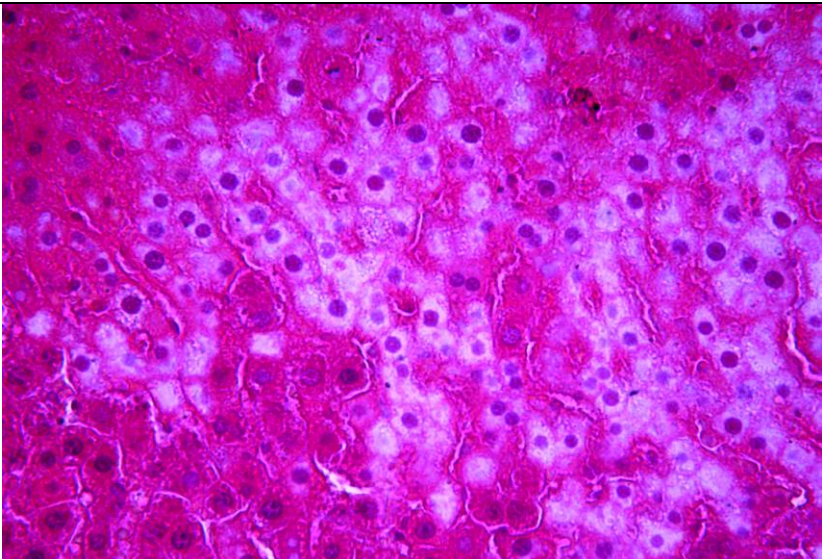
ИАД 25 мм рт. ст.		
3 ч., n=10		полнокровие центральной вены печеночной дольки и перипортальных сосудов
12 ч., n=10		фокальные некрозы гепатоцитов, мукоидное набухание стенки артериол
24 ч., n=10		множественные фокальные некрозы гепатоцитов

Рисунок 48, лист 2

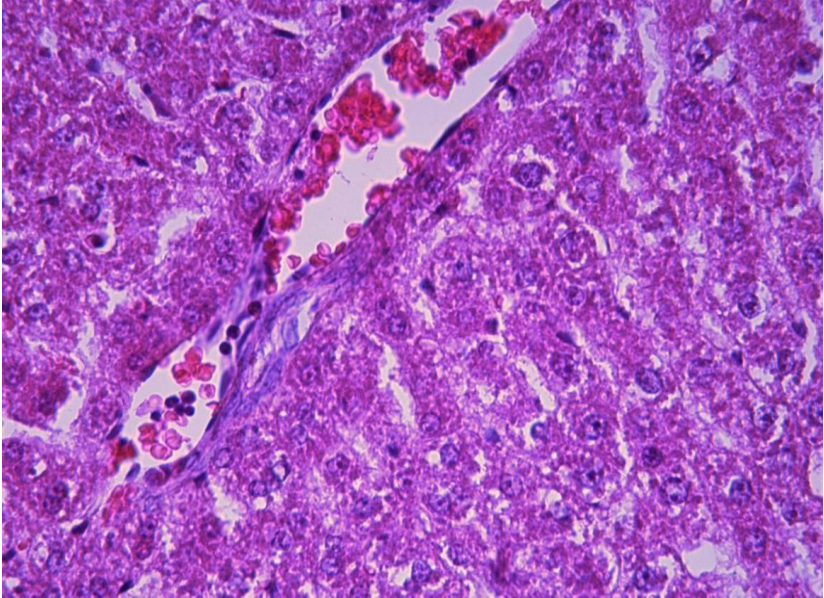
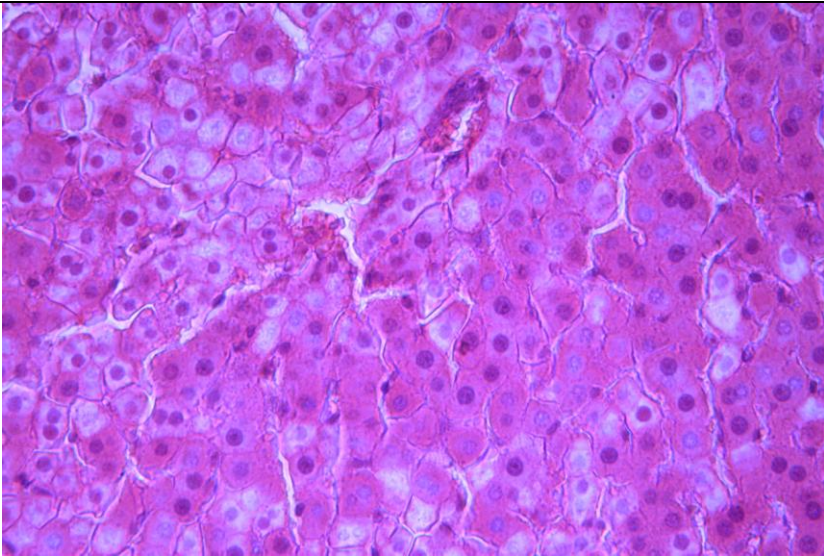
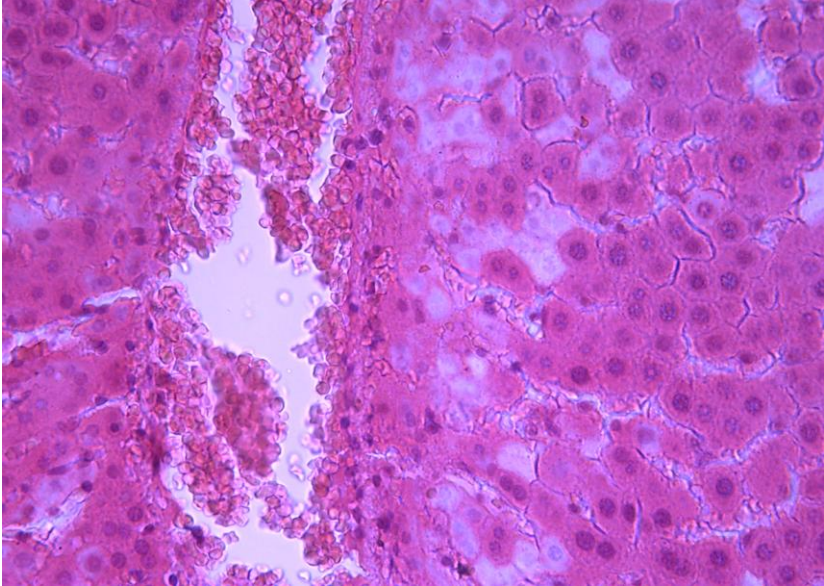
ИАД 35 мм рт. ст.		
3 ч., n=10		полнокровие отмечается центральной вены печеноч- ной доли и перипортальных сосудов, гидропическая и с очагами вакуольной дистрофия гепатоцитов, структура ядер нарушена, отмечается их фрагментация и лизис
12 ч., n=10		множественные мостовидные некрозы гепатоцитов, капилляростазы, кровоизлияния
24 ч., n=10		множественные мостовидные некрозы гепатоцитов, капилляростазы, кровоизлияния

Рисунок 48, лист 3

При гистологическом исследовании ткани печени производилась полуколичественная оценка морфологических изменений (таблица 20) по следующим критериям:

- полнокровие вен (отсутствуют - 0 баллов, есть - 1 балл);
- очаги некроза гепатоцитов (отсутствуют - 0 баллов, единичные - 1 балл, множественные - 2 балла).

Таблица 22 - Полуколичественный анализ результатов морфологического исследования ткани печени

Критерий/ группа животных	норма n=10, балл	15 мм рт ст, n=30			25 мм рт ст, n=30			35 мм рт ст, n=30		
		3 ч, n=10 балл	12 ч, n=10 балл	24 ч, n=10 балл	3 ч, n=10 балл	12 ч, n=10 балл	24 ч, n=10 балл	3 ч, n=10 балл	12 ч, n=10 балл	24 ч, n=10 балл
полнокровие вен (от 0 до 10 баллов)	2	7*	7*	10*	10*	10*	10*	10*	10*	10*
очаги некроза гепатоцитов (от 0 до 10 баллов)	0	1	2	13*	11*	13*	16*	19*	18*	20*
Примечание: *статистически значимое различие между контрольной и основными группами ($p<0,01$)										

ИАГ любой величины при любом времени воздействия вызывает статистически значимое полнокровие центральной вены печеночной доли в 70-100 % случаев. Даже, казалось бы безопасное давление 15 мм рт. ст в течение коротких 3 часов, вызывает появление этого признака у 7 животных из 10. Единично данный признак встречается и у контрольной группы животных в двух случаях из десяти.

Статистическая значимость по критерию "некроз гепатоцитов" возникает уже при ИАД 15 мм рт. ст при экспозиции 24 часа (13 баллов). В дальнейшем при увеличении степени и продолжительности интраабдоминальной гипертензии выраженность данного патологического изменения увеличивается, достигая 11-16 баллов при ИАД 25 мм рт. ст. и 19-20 баллов при ИАД 35 мм рт. ст.

Частота выявления морфологических изменений (полнокровие центральной вены печёночной доли, кровоизлияния, некроз гепатоцитов) увеличивается с увеличением степени ИАГ и времени её воздействия, доходя до 100 % по всем вышеуказанным критериям в группе "35 мм рт ст" при любом времени воздействия.

Статистическую значимость различий в группах подтверждают проведённый дисперсионный анализ и непараметрический тест Краскела-Уоллеса по каждому критерию (таблицы 21 и 22).

Таблица 23 - Результаты однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) по выявлению различий морфологических изменений ткани печени во всех 10 группах сравнения (9 степеней свободы)

Уровни ИАГ (мм рт.ст.) – 0; 15; 25; 35 Время экспозиции (час) – 0; 3; 12; 24			Сумма квадратов	k-ст.св.	Средний квадрат	F	p
Полно- кровие вен	Между группами*	(Комбинированная)	5,96	9	0,62	12,95	<0,001
		Линейность	2,67	1	2,67	52,38	<0,001
		Отклонение от линейности	3,28	8	0,41	8,02	<0,001
	В группах		4,60	90	0,05		
	Итого		10,56	99			
Очаги некроза гепато- цитов	Между группами*	(Комбинированная)	52,60	9	5,84	42,41	<0,001
		Линейность	47,04	1	47,04	341,42	<0,001
		Отклонение от линейности	5,55	8	0,69	5,04	<0,001
	В группах		12,40	90	0,13		
	Итого		65,00	99			
Примечание: *количество групп – 10 (1 контроль + 9 опытных) в зависимости от уровня ИАГ и времени экспозиции							

Таблица 24 - Результаты анализа различий морфологических изменений ткани печени в группах с помощью непараметрического критерия Краскела-Уоллеса для k-независимых выборок (10 групп сравнения - 9 степеней свободы)

Критерии	ИАГ (мм рт. ст.)	Время (час)	Средний ранг	Значение χ^2	k-степеней свободы	p
Полнокро- вые вен	Контроль	Контроль	16,50	55,87	9	<0.001
	15	3	51,50			
	15	12	41,50			
	15	24	56,50			
	25	3	56,50			
	25	12	56,50			
	25	24	56,50			
	35	3	56,50			
	35	12	56,50			
	35	24	56,50			
очаги некроза гепатоцитов	Контроль	Контроль	14,50	78,64	9	<0.001
	15	3	17,60			
	15	12	21,20			
	15	24	56,30			
	25	3	45,50			
	25	12	49,10			
	25	24	67,10			
	35	3	77,90			
	35	12	74,30			
	35	24	81,50			

6.5.5 Морфологическое исследование почек

Основные результаты морфологического исследования ткани почек у всех групп экспериментальных животных приведены на рисунке 49.

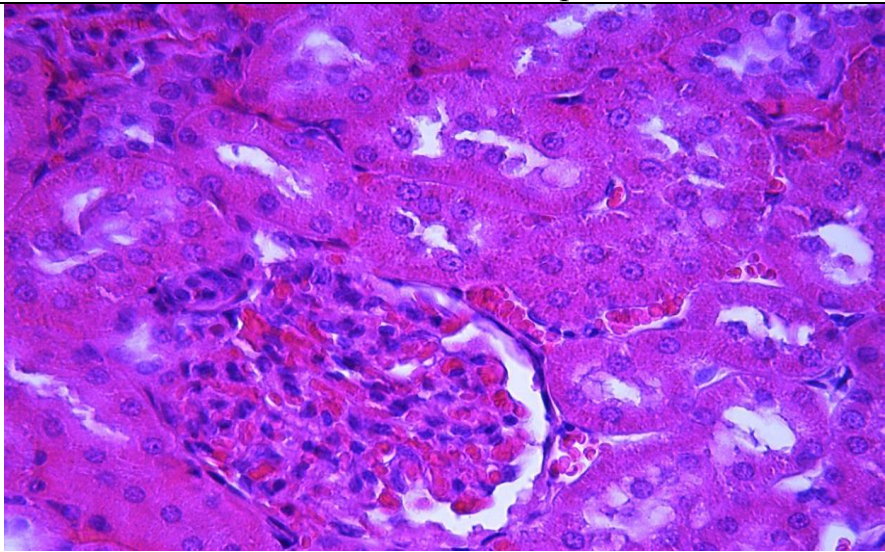
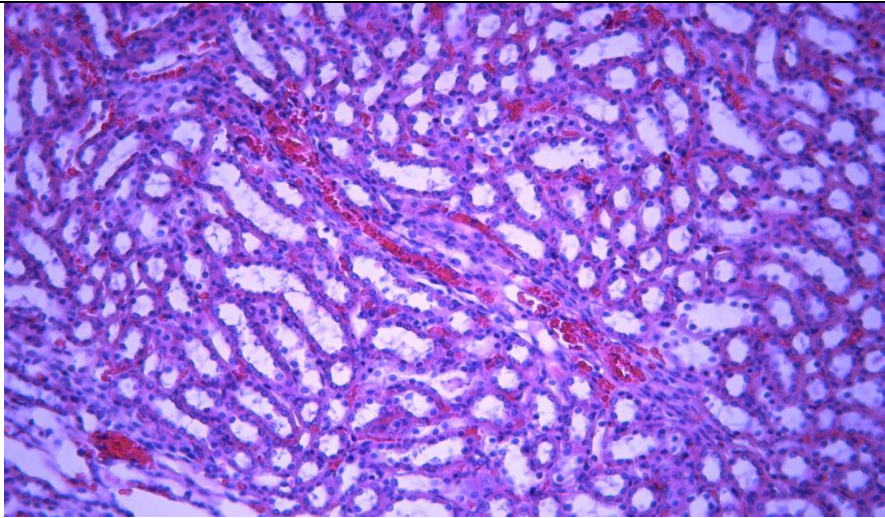
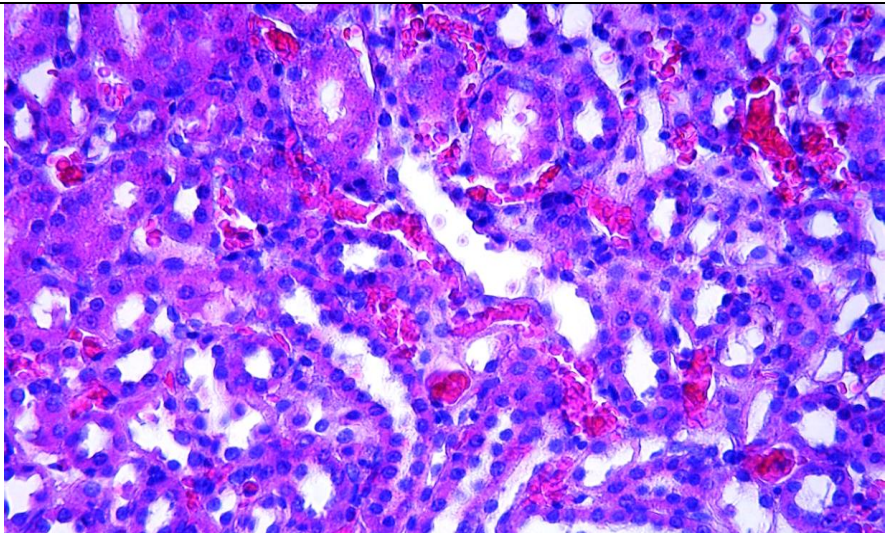
ИАД 15 мм рт. ст.		
3 ч., n=10		полнокровие капилляров
12 ч., n=10		полнокровие капилляров
24 ч., n=10		полнокровие капилляров

Рисунок 49 - Результаты морфологического исследования ткани почек (окраска: гематоксилином и эозином. Ув.: X 200), лист 1

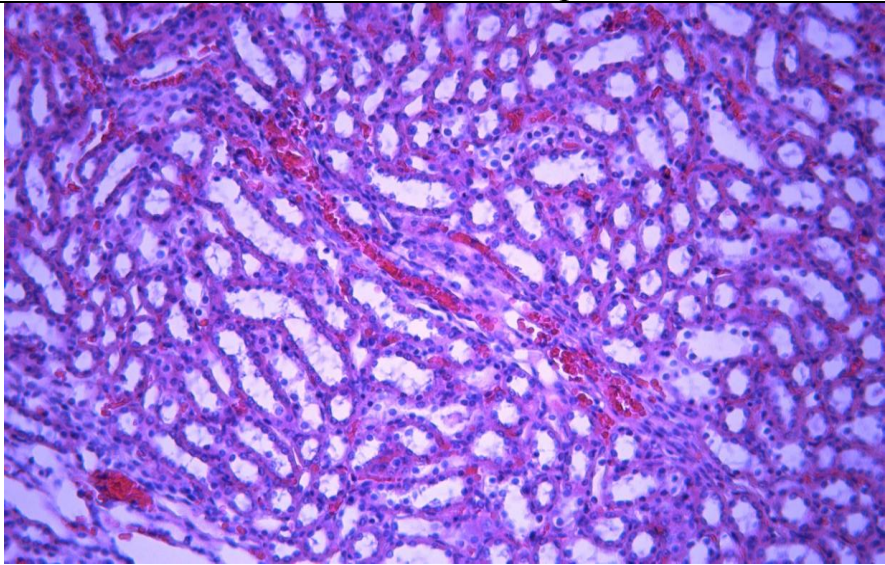
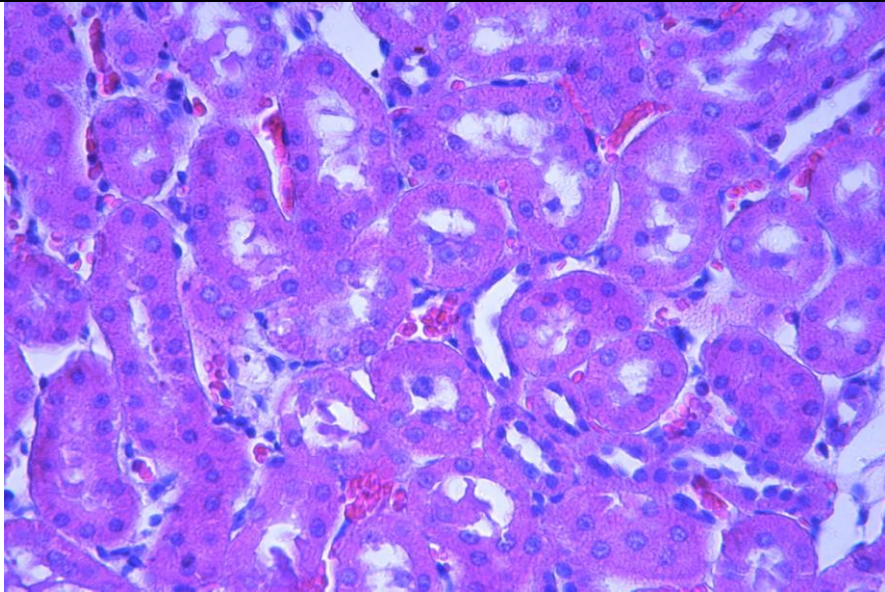
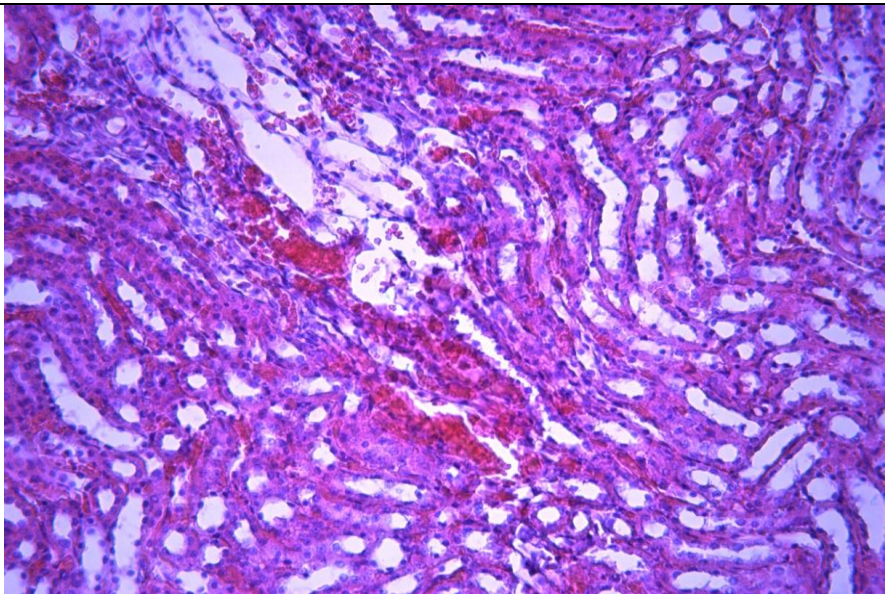
ИАД 25 мм рт. ст.		
3 ч., n=10		полнокровие капилляров
12 ч., n=10		полнокровие капилляров
24 ч., n=10		кровоизлияние в корковом слое юкстамедулляр- ной зоны, зернистая дистрофия эпителия канальцев почек, просвет в них сужен, капилляры гломерул полнокровны, сегментарный спазм капилляров

Рисунок 49, лист 2

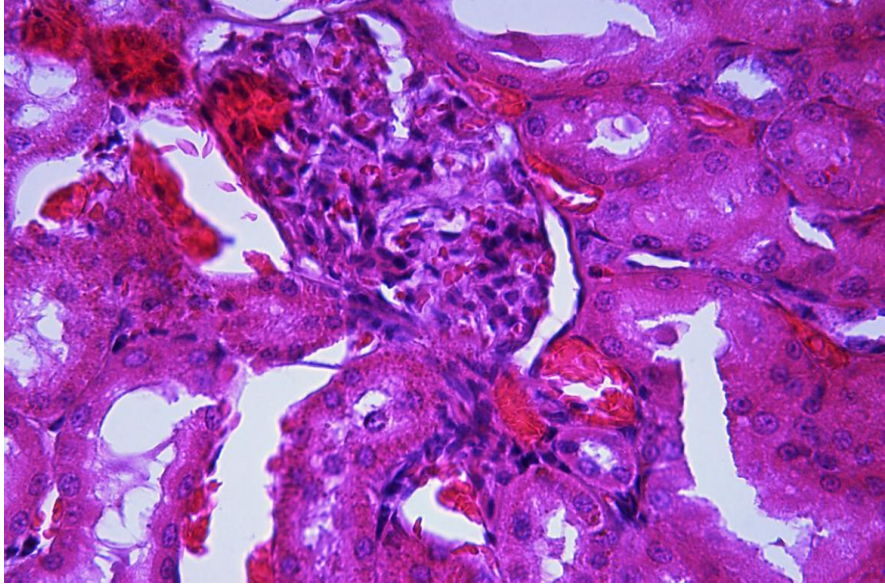
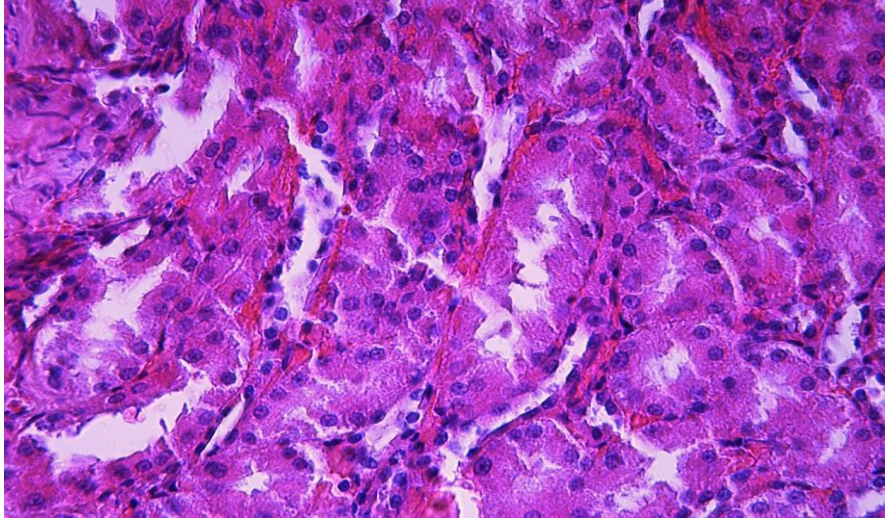
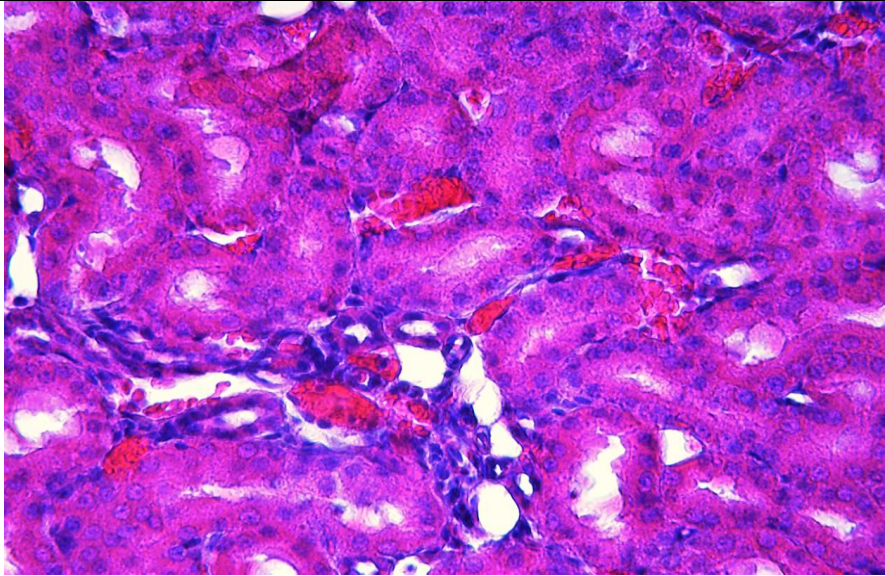
ИАД 35 мм рт. ст.		
3 ч., n=10		выраженное полнокровие капилляров интерстиция и клубочков почек с периваскуляр- ными крово- излияниями, гидропическая дистрофия эпителия почечных канальцев
12 ч., n=10		сегментарный спазм и полнокровие капилляров клубочков, капилляростазы и кровоизлияния мозгового слоя почек
24 ч., n=10		капилляростазы и кровоизлияния мозгового слоя почек, набухание и зернистая дистрофия эпителия почечных канальцев, просвет в них сужен

Рисунок 49, лист 3

При гистологическом исследовании ткани почек производилась полуколичественная оценка морфологических изменений (таблица 23) по следующим критериям:

- полнокровие капилляров (отсутствует - 0 баллов, есть - 1 балл);
- очаговые кровоизлияния (отсутствуют - 0 баллов, единичные - 1 балл, множественные - 2 балла);
- дистрофия эпителия канальцев почек (отсутствуют - 0 баллов, есть - 1 балл).

Таблица 25 - Полуколичественный анализ результатов морфологического исследования ткани почек

Критерий/ группа животных	норма n=10, балл	15 мм рт ст, n=30			25 мм рт ст, n=30			35 мм рт ст, n=30		
		3 ч, n=10 балл	12 ч, n=10 балл	24 ч, n=10 балл	3 ч, n=10 балл	12 ч, n=10 балл	24 ч, n=10 балл	3 ч, n=10 балл	12 ч, n=10 балл	24 ч, n=10 балл
полнокровие капилляров (от 0 до 10 баллов)	0	6*	6*	9*	10*	10*	10*	10*	10*	10*
очаговые кровоизлия- ния (от 0 до 20 баллов)	0	0	1	3	3	2	6	18*	17*	20*
дистрофия эпителия канальцев почек (от 0 до 10 баллов)	0	1	0	1	1	2	3	10*	9*	10*
Примечание: *статистически значимое различие между контрольной и основными группами ($p < 0,01$)										

Как и в случае с изменениями в печени, интраабдоминальная гипертензия любой величины при любом времени воздействия вызывает статистически значимое полнокровие капилляров почки в 60-100 % случаев. Даже, казалось бы безопасное давление 15 мм рт. ст в течение коротких 3 часов, вызывает появление признака "полнокровие капилляров" ткани почки у 6 животных из 10.

Однако же более грубых (очаговые кровоизлияния, дистрофия эпителия канальцев почки), выраженных и статистически значимых морфологических

изменений ИАГ 15 и 25 мм рт. ст. при любом времени воздействия не вызывает.

Статистическая значимость таких морфологических изменений, как кровоизлияния в мозговом и/или корковом слое почек и дистрофия эпителия почечных канальцев появляется лишь при ИАГ 35 мм рт ст при любом времени воздействия, достигая в последней группе максимальных 10 и 20 баллов в 100 % случаев.

Статистическую значимость различий в группах подтверждают проведённый дисперсионный анализ и непараметрический тест Краскела-Уоллеса по каждому критерию (таблицы 24 и 25).

Таблица 26 - Результаты однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) по выявлению различий морфологических изменений ткани почек во всех 10 группах сравнения (9 степеней свободы)

Уровни ИАГ (мм рт.ст.) – 0; 15; 25; 35 Время экспозиции (час) – 0; 3; 12; 24			Сумма квадратов	k-ст.св.	Средний квадрат	F	p
Полно- кровие капилля- ров	Между группами*	(Комбинированная)	9,69	9	1,07	17,0	<0,001
		Линейность	6,02	1	6,02	95,12	<0,001
		Отклонение от линейности	3,66	8	0,45	7,23	<0,001
	В группах		5,7	90	0,06		
	Итого		15,39	99			
Очаго- вые крово- излияния	Между группами*	(Комбинированная)	60,64	9	6,73	57,2	<0,001
		Линейность	49,95	1	49,95	424,1	<0,001
		Отклонение от линейности	10,69	8	1,33	11,34	<0,001
	В группах		10,6	90	0,11		
	Итого		71,24	99			
Дистро- фия эпителия каналь- цев	Между группами*	(Комбинированная)	17,56	9	1,19	25,82	<0,001
		Линейность	14,4	1	14,4	190,6	<0,001
		Отклонение от линейности	3,15	8	0,39	5,22	<0,001
	В группах		6,8	90	0,07		
	Итого		24,36	99			
Примечание: *количество групп – 10 (1 контроль + 9 опытных) в зависимости от уровня ИАГ и времени экспозиции							

Таблица 27 - Результаты анализа различий морфологических изменений ткани почек в группах с помощью непараметрического критерия Краскела-Уоллеса для k-независимых выборок (10 групп сравнения - 9 степеней свободы)

Критерии	ИАГ (мм рт. ст.)	Время (час)	Средний ранг	Значение χ^2	k-степеней свободы	p
Полнокровие капилляров	Контроль	Контроль	10,0	62,33	9	<0.001
	15	3	40,0			
	15	12	40,0			
	15	24	55,0			
	25	3	60,0			
	25	12	60,0			
	25	24	60,0			
	35	3	60,0			
	35	12	60,0			
	35	24	60,0			
Очаговые кровоизлияния	Контроль	Контроль	26,50	83,47	9	<0.001
	15	3	26,50			
	15	12	30,20			
	15	24	37,60			
	25	3	37,60			
	25	12	30,20			
	25	24	65,60			
	35	3	82,70			
	35	12	80,30			
	35	24	87,50			
Дистрофия эпителия канальцев	Контроль	Контроль	29,50	71,36	9	<0.001
	15	3	34,50			
	15	12	29,50			
	15	24	34,50			
	25	3	34,50			
	25	12	39,50			
	25	24	69,50			
	35	3	79,50			
	35	12	74,50			
	35	24	79,50			

6.5.6 Исследование морфологического состояния головного мозга

Основные результаты морфологического исследования ткани головного мозга у всех групп экспериментальных животных приведены на рисунке 50.

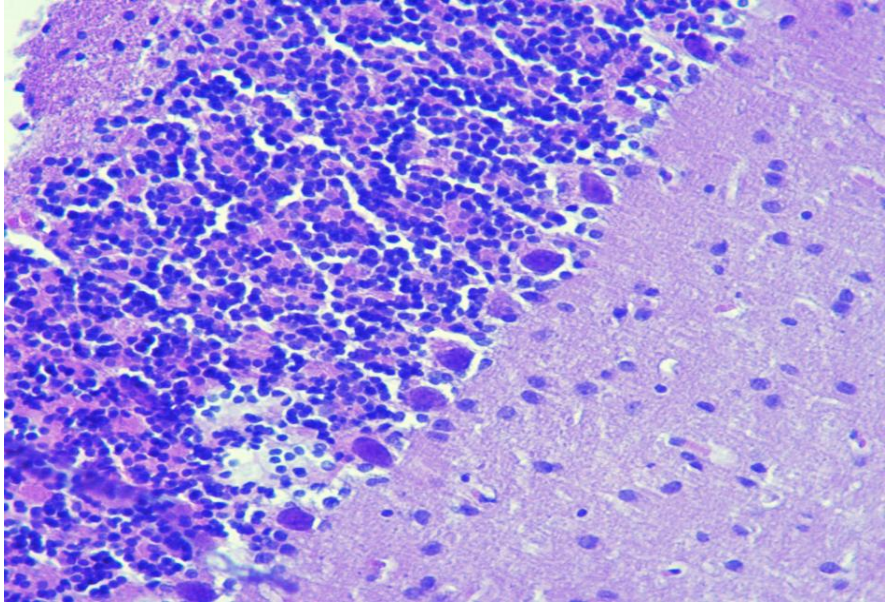
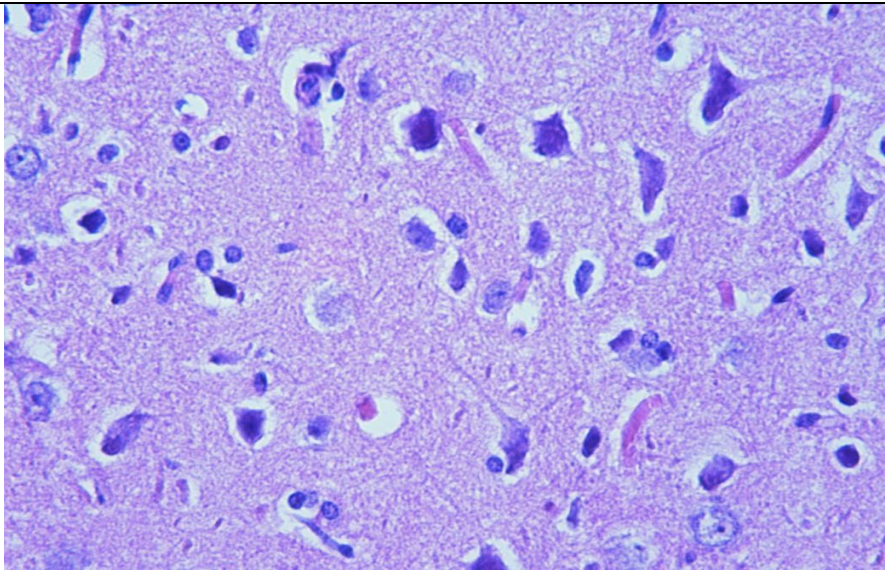
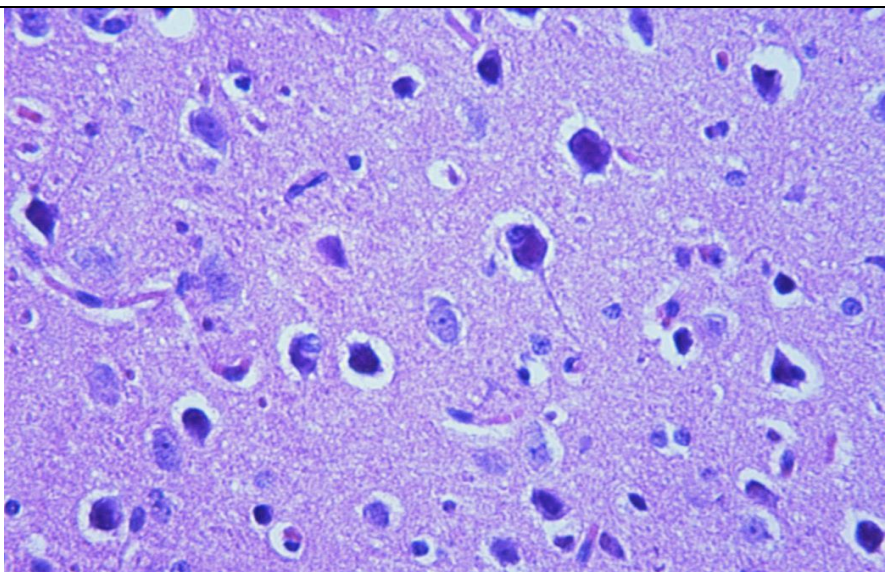
ИАД 15 мм рт. ст.		
3 ч., n=10		структура не изменена
12 ч., n=10		перичеселлюляр- ный отёк
24 ч., n=10		перичеселлюляр- ный отёк

Рисунок 50 - Результаты морфологического исследования ткани головного мозга (окраска: гематоксилином и эозином. Ув.: X 200), лист 1

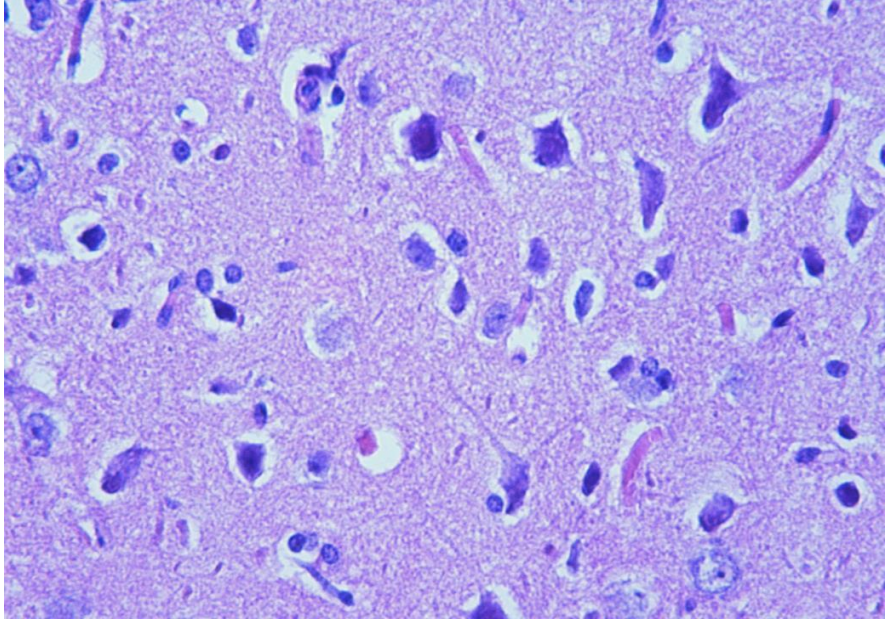
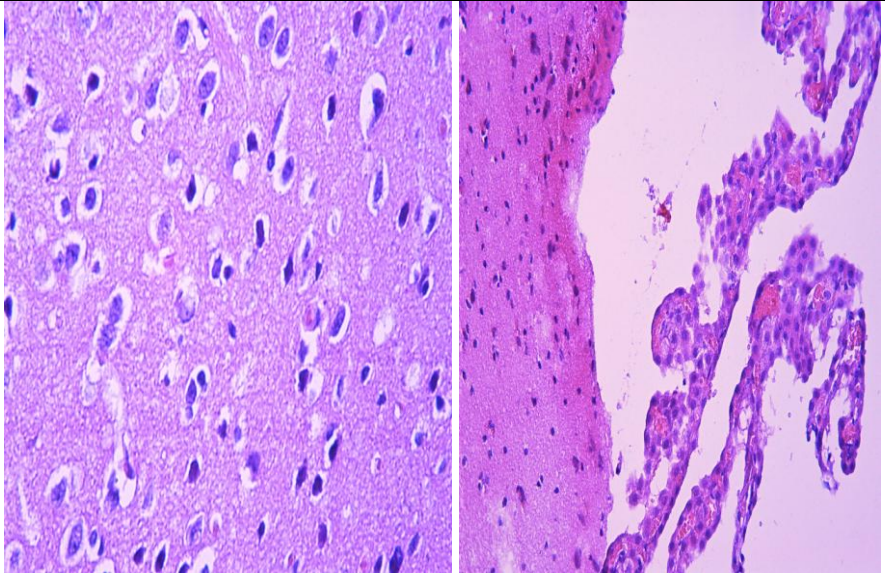
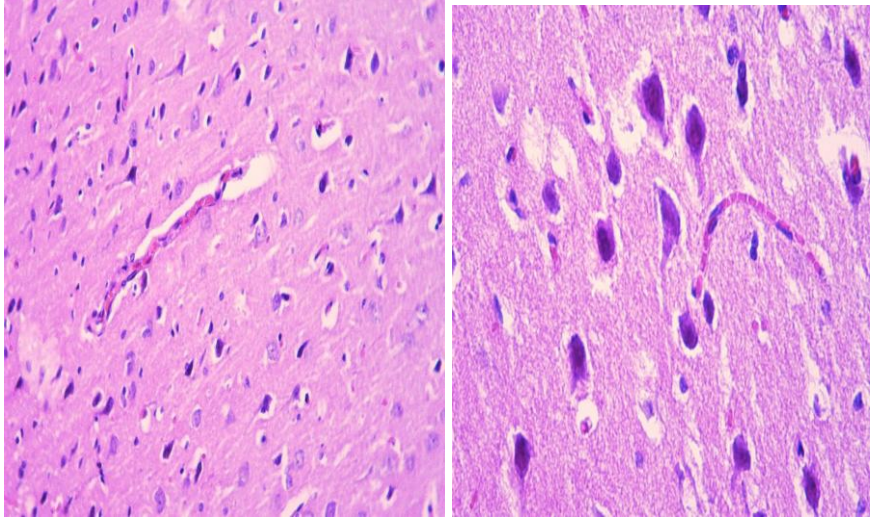
ИАД 25 мм рт. ст.		
3 ч., n=10		перичеселлюляр- ный отёк
12 ч., n=10		глиоз ткани головного мозга, полнокровие и диапедезные кровоизлияния в сосудистых сплетениях
24 ч., n=10		выраженный глиоз, разрежение ткани мозга, периваскуляр- ный отек с зоной энцефало- малации, множественные капилляростазы

Рисунок 50, лист 2

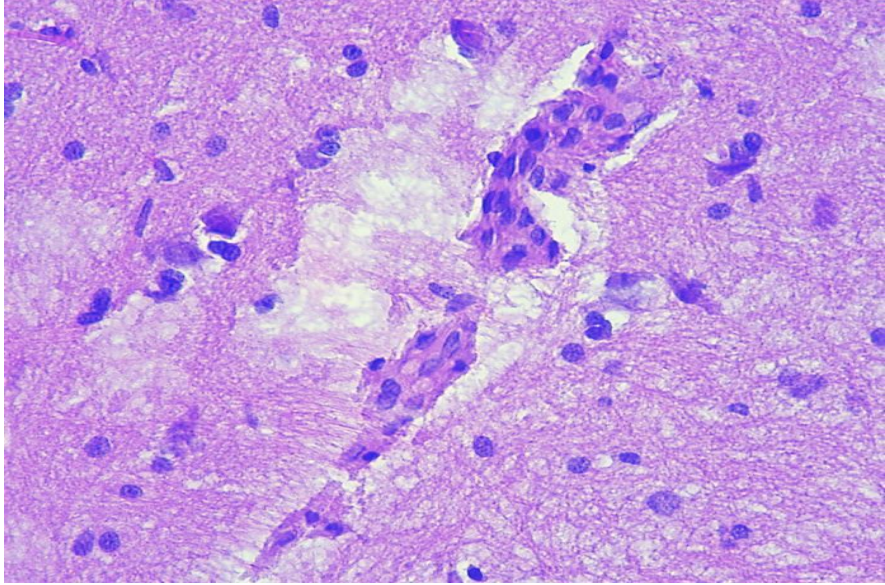
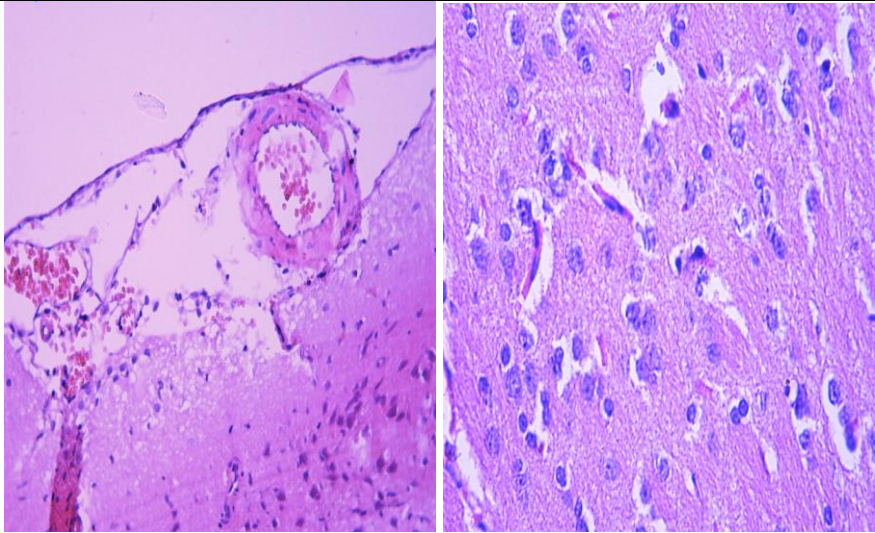
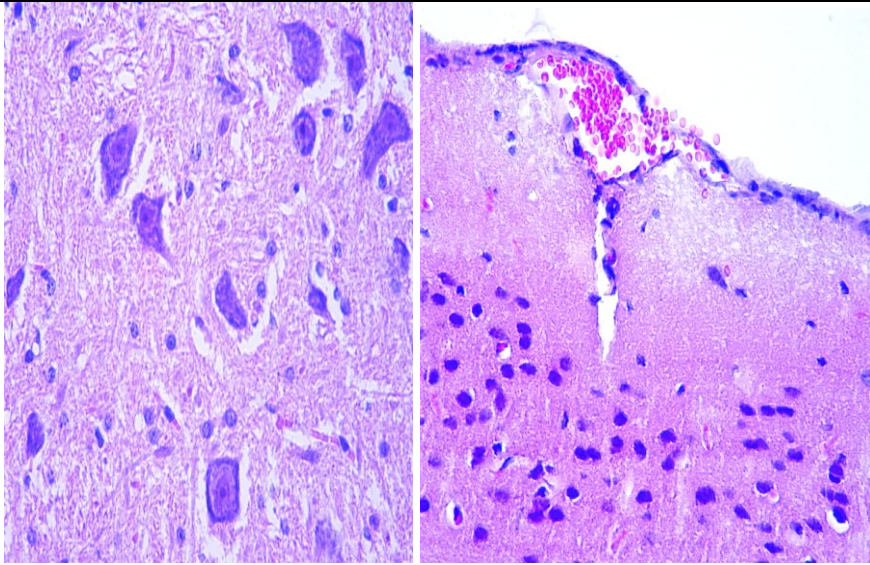
ИАД 35 мм рт. ст.		
3 ч., n=10		обширные очаги энцефаломалиции, периваскулярного отека и глиоза ткани мозга, дистрофические изменения нейроцитов с их деформацией
12 ч., n=10		кровоизлияние в мягкие мозговые оболочки, периваскулярный отек с очагами энцефаломалиции и капилляростазы
24 ч., n=10		субэпендимарные кровоизлияния, разрежение вещества мозга, пикнотические изменения ядра, периваскулярный отек с очагами энцефаломалиции, выраженный глиоз и множественные капилляростазы

Рисунок 50, лист 3

При гистологическом исследовании ткани голов производилась полуколичественная оценка морфологических изменений (таблица 26) по следующим критериям:

- перичеселлюлярный отёк (отсутствует - 0 баллов, есть - 1 балл);
- глиоз ткани головного мозга (отсутствуют - 0 баллов, единичные очаги - 1 балл, множественные очаги - 2 балла);
- энцефаломалиция (отсутствуют - 0 баллов, единичные очаги - 1 балл, множественные очаги - 2 балла);
- кровоизлияния (отсутствуют - 0 баллов, диапедезные, капилляростаз - 1 балл, субэпендимарные, в мягкие мозговые оболочки - 2 балла)

Таблица 28 - Полуколичественный анализ результатов морфологического исследования ткани головного мозга

Критерий/ группа животных	норма n=10, балл	15 мм рт ст, n=30			25 мм рт ст, n=30			35 мм рт ст, n=30		
		3 ч, n=10 балл	12 ч, n=10 балл	24 ч, n=10 балл	3 ч, n=10 балл	12 ч, n=10 балл	24 ч, n=10 балл	3 ч, n=10 балл	12 ч, n=10 балл	24 ч, n=10 балл
Перичеселлюлярный отек (от 0 до 10 баллов)	0	1	2	8*	9*	10*	10*	10*	10*	10*
Глиоз ткани головного мозга (от 0 до 20 баллов)	0	0	0	0	1	6	15*	20*	20*	20*
Очаги энцефало- мализации (от 0 до 20 баллов)	0	0	0	0	1	0	10*	15*	19*	20*
Кровоизлияния (от 0 до 20 баллов)	0	0	0	1	1	6	11*	10*	17*	19*
Примечание: *статистически значимое различие между контрольной и основными группами (p<0,01)										

Перичеселлюлярный отек со статистическим уровнем значимости можно наблюдать уже при ИАД 15 мм рт. ст в течение 24 часов (8 баллов). В дальнейшем рпри увеличении степени и продолжительности ИАГ данный признак встречается в 90-100 % случаях (9-10 баллов).

Необходимо отметить что, ИАД 15 в течение 3-24 часов и 25 мм рт. ст. в течение 3-12 часов не вызывает статистически значимых и грубых морфологических изменений ткани головного мозга (глиоз, очаги энцефаломализации, кровоизлияния), варьируя на 0-6 баллов из 20 возможных.

ИАД 25 мм рт. ст. в течение 24 часов и 35 мм рт. ст. при любом времени воздействия вызывают грубые и статистические изменения со стороны головного мозга (11-20 баллов), частота встречаемости которых достигает в последних двух группах 85-100 %.

Статистическую значимость различий в группах подтверждают проведённый дисперсионный анализ и непараметрический тест Краскела-Уоллеса по каждому критерию (таблицы 27 и 28).

Таблица 29 - Результаты однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) по выявлению различий морфологических изменений ткани головного мозга во всех 10 группах сравнения (9 степеней свободы)

Уровни ИАГ (мм рт.ст.) – 0; 15; 25; 35 Время экспозиции (час) – 0; 3; 12; 24			Сумма квадратов	k-ст.св.	Средний квадрат	F	p
Перицел- люляр- ный отек	Между группами*	(Комбинированная)	14,36	9	1,59	24,75	<0,001
		Линейность	10,93	1	10,93	169,74	<0,001
		Отклонение от линейности	3,42	8	0,42	6,63	<0,001
	В группах		5,80	90	0,06		
	Итого		20,16	99			
Глиоз ткани мозга	Между группами*	(Комбинированная)	78,44	9	8,71	112,05	<0,001
		Линейность	67,51	1	67,51	867,99	<0,001
		Отклонение от линейности	10,93	8	1,36	17,56	<0,001
	В группах		7,0	90	0,07		
	Итого		85,44	99			
Очаги энце- фало- малации	Между группами*	(Комбинированная)	66,45	9	7,38	105,47	<0,001
		Линейность	52,69	1	52,69	752,76	<0,001
		Отклонение от линейности	13,75	8	1,72	24,56	<0,001
	В группах		6,3	90	0,07		
	Итого		72,75	99			
Кровоиз- лияния	Между группами*	(Комбинированная)	47,24	9	5,24	60,56	<0,001
		Линейность	41,48	1	41,48	478,67	<0,001
		Отклонение от линейности	5,75	8	0,71	8,30	<0,001
	В группах		7,8	90	0,08		
	Итого		55,04	99			
Примечание: *количество групп – 10 (1 контроль + 9 опытных) в зависимости от уровня ИАГ и времени экспозиции							

Таблица 30 - Результаты анализа различий морфологических изменений ткани головного мозга в группах с помощью непараметрического критерия Краскела-Уоллеса для k-независимых выборок (10 групп сравнения - 9 степеней свободы).

Критерии	ИАГ (мм рт. ст.)	Время (час)	Средний ранг	Значение χ^2	k-степеней свободы	p
Перицеллю- лярный отек	Контроль	Контроль	14,50	70,51	9	<0.001
	15	3	19,50			
	15	12	34,50			
	15	24	54,50			
	25	3	59,50			
	25	12	64,50			
	25	24	64,50			
	35	3	64,50			
	35	12	64,50			
	35	24	64,50			
Глиоз ткани головного мозга	Контроль	Контроль	26,50	90,95	9	<0.001
	15	3	26,50			
	15	12	26,50			
	15	24	26,50			
	25	3	29,70			
	25	12	51,30			
	25	24	70,50			
	35	3	82,50			
	35	12	82,50			
	35	24	82,50			
Очаги энцефало- маляции	Контроль	Контроль	30,50	92,16	9	<0.001
	15	3	30,50			
	15	12	30,50			
	15	24	30,50			
	25	3	34,25			
	25	12	30,50			
	25	24	66,25			
	35	3	78,00			
	35	12	86,00			
	35	24	88,00			
Кровоиз- лияния	Контроль	Контроль	26,50	84,27	9	<0.001
	15	3	26,50			
	15	12	26,50			
	15	24	30,70			
	25	3	30,70			
	25	12	55,90			
	25	24	64,30			
	35	3	68,50			
	35	12	85,30			
	35	24	90,10			

6.6 Оценка взаимосвязи между патоморфологическими изменениями внутренних органов и лабораторными показателям при интраабдоминальной гипертензии

Степень выраженности изменения лабораторных маркеров (тромбоза, пресепсиса, апоптоза, оксидативного стресса) и морфологических изменений внутренних органов зависит от уровня интраабдоминального давления, что подтверждается проведённым корреляционным анализом по методу Спирмена. Результаты анализа приведены в таблице 31.

Таблица 31 - Результаты корреляционного анализа Спирмена (r_s) между степенью интраабдоминальной гипертензией разной степени (0-35 мм рт. ст.) и патоморфологическими изменениями внутренних органов, лабораторными показателями (биомаркерами).

Лабораторный показатель, патоморфологический признак	Интраабдоминальное давление (0-35 мм рт. ст.)
	Коэффициент Спирмена
ФГ	0,55*
ПТИ	0,01
АЧТВ	-0,31*
РФМК	0,5*
D-димер	0,51*
sCD14	0,64*
p53	-0,09
гемокигеназа-1	0,08
Сердце, очаговые кровоизлияния	0,69*
Сердце, ишемические некрозы	0,78*
Легкие, очаговые кровоизлияния	0,75*
Легкие, очаги дис- и ателектазов	0,53*
Легкие, мукоидное набухание	0,67*
Печень, полнокровие вен	0,51*
Печень, некроз гепатоцитов	0,79*
Почка, полнокровие капилля-ров	0,62*
Почка, очаговые кровоизлияния	0,8*
Почка, дистрофия эпителия	0,74*
Мозг, перицеллюлярный отек	0,7*
Мозг, глиоз	0,87*
Мозг, энцкфаломалация	0,83*
Мозг, кровоизлияния	0,83*
Примечание: * - корреляция значима на уровне 0,01 ($p < 0,01$); Жирным шрифтом выделена корреляционная взаимосвязь высокой и средней степени.	

Прямая корреляционная взаимосвязь средней силы ($r_s=0,5-0,7$) наблюдается по таким лабораторным показателям, как: фибриноген, РФМК, D-димер, sCD14, что подтверждает приведённые в предыдущих разделах настоящей диссертации о существующем влиянии интраабдоминальной гипертензии на изменения маркеров гиперкоагуляции (тромбоза) и пресептического состояния, а значит и подтверждает возможность использования этих лабораторных показателей для ранней диагностики тромботических и септических осложнений, ассоциированных с интраабдоминальной гипертензией. По результатам вычислений данные корреляции значимы на уровне 0,01 ($p<0,01$).

Между интраабдоминальной гипертензией и маркерами p-53, гемоксигеназа-1 корреляционной взаимосвязи выявлено не было, статистической значимости данного корреляционного анализа также не было выявлено.

Также выявлена прямая корреляционная взаимосвязь средней и высокой силы ($r_s = 0,5 - 0,9$) между величиной интраабдоминальной гипертензии и степенью патоморфологических изменений исследованных внутренних органов ($p<0,01$).

Для выявления и оценки тесноты связи между патоморфологическими изменениями внутренних органов (сердце, лёгкие, печень, почки, головной мозг) и лабораторными показателями (биомаркерами) также был проведён корреляционный анализ по методу Спирмена. Результаты анализа приведены в таблице 32.

Корреляционный анализ между патоморфологическими изменениями внутренних органов и изученными лабораторными показателями (биомаркерами) показал прямую взаимосвязь средней силы между концентрацией биомаркера sCD14 и всеми патоморфологическими изменениями внутренних органов. По результатам вычислений данные корреляции статистически значимы ($p<0,01$).

В ходе исследований также выявлена корреляционная взаимосвязь средней силы между содержанием РФМК и патоморфологическими изменениями внутренних органов, такими как: очаговые кровоизлияния в миокард и легкие, полнокровие вен печени, перипеллюлярный отёк головного мозга ($p<0,01$).

По остальным изученным лабораторным показателям показатель корреляционной зависимости показал слабую и очень слабую силу взаимосвязи с выраженностью полученных патоморфологических изменений внутренних органов.

Подробно результаты проведённого корреляционного анализа приведены в таблице 32.

Таблица 32 - Результаты корреляционного анализа Спирмена (rs) между патоморфологическими изменениями внутренних органов и лабораторными показателями (биомаркерами).

Лабораторный показатель	Патоморфологические изменения													
	Сердце, очаговые кровоизлияния	Сердце, ишемические некрозы	Легкие, очаговые кровоизлияния	Легкие, очаги дис- и ателектазов	Легкие, мукоидное набухание	Печень, полнокровие вен	Печень, некроз гепатоцитов	Почка, полнокровие капилляров	Почка, очаговые кровоизлияния	Почка, дистрофия эпителия	Мозг, перичеллюлярный отек	Мозг, глиоз	Мозг, энцефаломалиция	Мозг, кровоизлияния
ФГ	0,48**	0,35**	0,44**	0,44**	0,41**	0,32**	0,31**	0,40**	0,26**	0,32**	0,38**	0,45**	0,33**	0,44**
ПТИ	-0,1	-0,14	0,06	0,14	-0,13	0,01	-0,3**	0,01	-0,26**	-0,22*	-0,1	-0,24*	-0,25**	-0,24*
АЧТВ	-0,11	-0,12	-0,11	-0,09	-0,01	-0,29**	-0,14	-0,26	-0,1	-0,1	-0,23*	-0,14	-0,06	-0,03
РФМК	0,53**	0,27**	0,51**	0,38**	0,51**	0,38**	0,48**	0,47**	0,37**	0,34**	0,53**	0,48**	0,37**	0,44**
D-димер	0,12	0,17	0,36**	0,13	-0,02	0,24*	0,17	0,21*	0,27*	0,21*	0,1	0,16	0,24*	0,05
sCD14	0,66**	0,61**	0,52**	0,55**	0,57**	0,45**	0,63**	0,54**	0,56**	0,51**	0,62**	0,64**	0,6**	0,71**
p53	-0,27	-0,12	-0,11	-0,31**	-0,33**	-0,14	-0,19**	-0,2*	-0,04	-0,17	-0,22*	-0,15	-0,07	-0,3**
Гемокиназа-1	0,08	0,03	0,16	0,27**	0,24*	0,17	0,07	0,08	0,04	0,11	0,04	0,14	0,11	0,23*

Примечание:
* - корреляция значима на уровне 0,05 (p<0,05);
** - корреляция значима на уровне 0,01 (p<0,01);
Жирным шрифтом выделена корреляционная взаимосвязь средней степени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из результатов диссертационной работы, можно сформулировать следующие выводы:

1. Разработанная экспериментальная модель интраабдоминальной гипертензии у лабораторных животных методом пневмоперитонеума, характеризуется простотой и быстротой выполнения, минимальными затратами, низкой степенью инвазивности.

2. Разработанный аппарат для измерения интраабдоминального давления, характеризуется высокой точностью измерения за счёт объединения аналогового датчика и цифрового преобразователя в один корпус, универсальностью и удобством работы через подключения к любому компьютеру через USB-порт.

3. Выявлена линейная прямая зависимость уровня фибриногена и РФМК от степени интраабдоминальной гипертензии. При всех уровнях ИАГ содержание фибриногена статистически значимо выше, чем в контроле ($p < 0,01$); с увеличением длительности ИАГ наблюдаются разнонаправленные изменения показателей – в сторону гиперкоагуляции на протяжении 3-12 часов, а затем к 24 часам – в обратном направлении в сторону гипокоагуляции, что, возможно, связано с развитием органной дисфункции и коагулопатией потребления; показатель D-димера имеет также линейную прямую зависимость от уровня ИАГ с пиком содержания на 3 часа экспозиции, причем при всех уровнях ИАГ, более чем 2-х кратный подъем уровня D-димера является статистически значимым ($p < 0,01$).

4. Увеличение интраабдоминального давления вызывает статистически значимое повышение содержания маркера пресептического состояния sCD14 при всех степенях интраабдоминальной гипертензии в 1,2 - 11 раз в сравнении с контролем ($p < 0,01$); продолжительность интраабдоминальной гипертензии от 12 до 24 часов вызывает статистически значимое повышение концентрации sCD14 ($p < 0,01$) при любых цифрах внутрибрюшного давления; таким образом, белок sCD14 может рассматриваться как ранний биомаркер пресептического состояния при интраабдоминальной гипертензии, свидетельствующий о появлении грамотрицательной флоры в крови, как следствие энтерогенной транслокации микроорганизмов в кровоток.

5. Активация и статистически значимое повышение уровня протеина p-53 в 1,2-1,6 раз ($p < 0,01$), и как следствие, высокая апоптотическая активность организма, отмечается в самые ранние сроки (3 часа) от начала воздействия ИАГ любой степени. В дальнейшем через 12 часов и позднее его содержание резко падает, что свидетельствует о снижении репаративной активности и сопротивляемости организма, а также истощении антиоксидантной защиты.

6. Разнонаправленные изменения гемоксигеназы-1 в зависимости от времени и степени интраабдоминальной гипертензии свидетельствует о значении этого фермента как белка-адаптогена. Отсутствие выраженных изменений в содержании гемоксигеназы-1 в сыворотке крови вероятнее всего свидетельствует об отсутствии положительного влияния этого фермента на

выработку противовоспалительных, цитопротективных факторов при интраабдоминальной гипертензии.

7. ИАГ любой степени вызывает различные патоморфологические изменения внутренних органов. Перицеллюлярный отек, полнокровие капилляров и вен, единичные очаговые кровоизлияния появляются уже в группах с ИАД 15 мм рт. ст. в течение 3 часов, наиболее яркие и значимые изменения наблюдаются со стороны сердца - некроз и фрагментация кардиомиоцитов, очаговые кровоизлияния в миокарде; лёгких - дис- и ателектазы, фибриноидный некроз; печени - полнокровие центральной вены печеночной доли, некроз гепатоцитов; почек - кровоизлияния в мозговом и/или корковом слое почек, дистрофия эпителия почечных канальцев; головного мозга - глиоз, очаги энцефаломалии, кровоизлияния. Статистическая значимость необратимых изменений со стороны внутренних органов регистрируется в основном при ИАД 25 и 35 мм рт. ст. при любой экспозиции, достигая максимума в группах 35 мм рт. ст. в течение 12 и 24 часов. Со стороны кишечника морфологических изменений при ИАГ выявлено не было.

8. Выявлена прямая корреляционная связь между выраженностью патоморфологических изменений внутренних органов и концентрацией маркера-"пресепсина" sCD14 ($p < 0,01$); корреляционная взаимосвязь между содержанием РФМК и патоморфологическими изменениями внутренних органов: очаговые кровоизлияния в миокард и легкие, полнокровие вен печени, перицеллюлярный отёк головного мозга ($p < 0,01$).

На основании результатов диссертационной работы можно сформулировать следующие практические рекомендации:

1. Предложенный метод создания интраабдоминальной гипертензии может быть использован в различных экспериментальных исследованиях по изучению воздействия пневмоперитонеума и различных инсuffлируемых газов на ткани и системы организма животного;
2. Аппарат для измерения внутрибрюшного давления после незначительной модификации может использоваться в клинической практике для диагностики интраабдоминальной гипертензии и компартмент синдрома;
3. Определение D-димера в плазме крови при наличии интраабдоминальной гипертензии способствует ранней диагностике осложнений, ассоциированных с нарушениями свертывающей системы крови;
4. Для ранней диагностики пресептического состояния при интраабдоминальной гипертензии рекомендуется определение маркера sCD14 в плазме крови;

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Björck M., Petersson U., Bjarnason T., Cheatham M.L. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in nontrauma surgical patients // Am Surg. - 2011. - № 77. - P. 62-66.
- 2 Balogh Z.J., Leppäniemi A. Patient populations at risk for intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome.// Am Surg. - 2011. - № 77. - P. 12-66.
- 3 Забелин М. В. Синдром внутрибрюшной гипертензии в неотложной абдоминальной хирургии: дис. ... док. мед.наук: 14.01.17. - Москва: ГОУПО. 2010. - 238 с. - Инв. № 05201050637.
- 4 Kuteesa J., Kituuka O., Namuguzi D., Ndikuno C., Kirunda S., Mukunya D., Galukande M. Intra-abdominal hypertension; prevalence, incidence and outcomes in a low resource setting; a prospective observational study // World J Emerg Surg. - 2015. - № 10. - P. 57.
- 5 Абакумов М. М., Смоляр А. Н. Значение синдрома высокого внутрибрюшного давления в хирургической практике // Хирургия. - 2003. - №12. - С. 66-72.
- 6 Diebel L.N. Effect of increased intra-abdominal pressure on mesenteric arterial and intestinal mucosal blood flow // J. Trauma. -1992. - № 1. - P. 45-49.
- 7 Харитонов Е. А. Внутрибрюшное давление и его значимость при острой кишечной непроходимости: дис. ... канд. мед.наук: 14.01.17. - Санкт-Петербург: Санкт-Петербургский государственный университет. - 2010. - 161 с.
- 8 Зайцева О. Б. Предоперационная коррекция интраабдоминальной гипертензии у пациентов с экстренной хирургической патологией: дис. ... канд. мед.наук: 14.01.17. - Ульяновск: Ульяновский государственный университет. - 2011. - 124 с.
- 9 Савельев В. С. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости: Москва, 2004. - 640 с.
- 10 Гельфанд Б. Р., Проценко Д. Н., Подачин П. В. Синдром абдоминальной гипертензии: состояние проблемы // Неотложная медицина. - 2010. - №3. - С. 34-42.
- 11 Richardson J. D., Trinkle J. K. Hemodynamic and respiratory alterations with increased intraabdominal pressure // J Surg Res. - 1976. - № 20. - P. 401-404.
- 12 Joynt G. M., Ramsay S. J., Buckley T. A. Intra-abdominal hypertension-implications for the intensive care physician // Ann Acad Med Singapore. - 2001. - № 30 (3). - P. 310-319.
- 13 Sanchez N. C. What is normal intraabdominal pressure? // Am. Surg. - 2001. - № 3. - P. 243-248.
- 14 Гаин Ю. М., Богдан В. Г., Попков О. В. Абдоминальный компартмент-синдром // Новости хирургии. - 2009. - № 3. - С. 168-182.
- 15 Лохвицкий С. В., Цхай Б. В., Тургунов Е. М., Нурлыбаев Е. Ш., Абеуов М. Е. Синдром абдоминальной гипертензии. // Вестник медицинского центра

- управления делами президента Республики Казахстан. - 2007. - №2. - С. 91-96.
- 16 Kitano Y. Influence of increased abdominal pressure on steady-state cardiac performance // J. Appl. Physiol. - 1999. - Vol.86. - P. 1651-1656.
 - 17 Meldrum D. R., Moore F. A., Moore E. E. et al. Prospective characterization and selective management of the abdominal compartment syndrome // Am J Surg. - 1997. - № 174 (6). - P. 667-672.
 - 18 Cheatham M.L. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome // New Horiz. - 1999. - Vol.7. - P. 96-115.
 - 19 Ciresi D.L. Abdominal closure using nonabsorbable mech after massive resuscitation prevents abdominal compartment syndrome and gastrointestinal fistula //Am.Surg. - 1999. - Vol. 65. - P. 720-725.
 - 20 Sander R. The use endoscopy with gastrointestinal motility problems // J.Clin.Gastroenterol. - 2001. - № 3. - P. 185-190.
 - 21 Курбонов К. М. Абдоминальный компартмент-синдром. - Душанбе: Вахтан, 2003. - 89 с.
 - 22 Богданов А. А. Синдром абдоминального компартмента // Хирург. - 2006. - № 9. - С. 10-13.
 - 23 Práznovec I., Salavec V., Kaska M. Abdominal compartment syndrome - review of current knowledge, diagnosis and management. //Rozhl Chir. - 2013. - № 92(4). - P. 180-184.
 - 24 Алиев С. А. Синдром интраабдоминальной гипертензии // Хирургия. -2013. - № 5.- С. 63-67.
 - 25 Murtaza G., Pal K. M., Jajja M. R., Nawaz Z., Koondhar R., Nasim S. Intra abdominal hypertension; incidence, prevalence and outcomes in a mixed intensive care unit: Prospective cohort study. //Int J Surg. - 2015. - № 19. - P. 67-71.
 - 26 Birkhan B. H., Gaeta T. J. Abdominal compartment syndrome in a patient with congenital megacolon // Pediat. Emerg. Care. - 2000. - №3. – P. 176–178.
 - 27 Harrahill M. Intra-abdominal pressure monitoring // J.Emerg.Nurs. - 1998. - № 5. - P. 465-466.
 - 28 Cheatham M. L. Options and challenges for the future. Abdominal compartment syndrome. - Georgetown: Minerva, 2006. - P. 295-300.
 - 29 Malbrain M. L., Chiumello D., Cesana B. M. et al. A systematic review and individual patient data meta-analysis on intra-abdominal hypertension in critically ill patients: the wake-up project. World initiative on Abdominal Hypertension Epidemiology, a Unifying Project (WAKE-Up!) // Minerva Anesthesiol. - 2014. - № 80 (3). - P. 293-306.
 - 30 Maddison L., Karjagin J., Tenhunen J., Starkopf J. Moderate intra-abdominal hypertension is associated with an increased lactate-pyruvate ratio in the rectus abdominis muscle tissue: a pilot study during laparoscopic surgery //Ann Intensive Care. - 2012. - № 5, Suppl 1. - P. 14.
 - 31 Arabadzhiev G. M., Tzaneva V. G., Peeva K.G. Intra-abdominal hypertension in the ICU - a prospective epidemiological study. // Clujul Med. - 2015. - № 88. - P. 188-195.

- 32 Santa-Teresa P., Muñoz J., Montero I. et al. Incidence and prognosis of intra-abdominal hypertension in critically ill medical patients: a prospective epidemiological study. // Ann Intensive Care. - 2012 - № 2. - P. 3.
- 33 Smith C., Cheatham M. L. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in the medical patient. // Am Surg. - 2011. - № 77, Suppl 1. - P. 67-71.
- 34 Матюшко Д. Н., Тургунов Е. М., Злотник А. Интраабдоминальная гипертензия и компартмент-синдром: обзор литературы // Наука и здравоохранение. – 2015. - № 1. – С. 22-32.
- 35 Губайдуллин Р. Р. Нарушения в системе транспорта кислорода и пути их коррекции у больных с внутрибрюшной гипертензией в периоперационном периоде: автореф. дис. ... док. мед. наук. - Москва, 2005. - 21 с.
- 36 Эсперов Б. Н. Некоторые вопросы внутрибрюшного давления // Тр. Куйбышев, мед. ин-та. - 1956. - Т.6. — С. 239-247.
- 37 Борисов А. Е. Анализ показателей лечения больных с острыми хирургическими заболеваниями органов живота в Санкт-Петербурге за 50 лет, 1946-1996 // Вестник хирургии. - 1997. - № 3. - С. 35-39.
- 38 Biffi W. L. Secondary abdominal compartment syndrome is a highly lethal event // Am. J. Surg. 2001. - № 6. - P. 645-648.
- 39 Stassen N. A. Abdominal compartment syndrome // Scand. J. Surg.. - 2002. Vol. 91. - P. 104-108.
- 40 Ertel W. The abdominal compartment syndrome // Der Unfallchirurg. - 2001. - № 7. - P. 560-568.
- 41 Hong J. J., Cohn S. M., Perez J. M. et al. Prospective study of the incidence and outcome of intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome // Br J Surg. - 2002. - № 89 (5). - P. 591-596.
- 42 Pottecher T. Abdominal compartment syndrome // Ann. Chir. - 2001. - № 3. - P. 192-200.
- 43 Watson R. A. Abdominal compartment syndrome // South. Med. J. - 1998. - Vol. 91. - P. 326-332.
- 44 Arabadzhiev G. M., Tzaneva V. G., Peeva K. G. Intra-abdominal hypertension in the ICU - a prospective epidemiological study // Clujul Med. -2015. - № 88(2). - P. 188-95.
- 45 Шестопалов А. Е. Роль энтерального питания в профилактике и лечении полиорганной недостаточности при перитоните // Первый Московский Международный конгресс хирургов. - Москва. - 1995. — С. 228-229.
- 46 Neville H. L. Emergent abdominal decompression with patch abdominoplasty in the pediatric patient // J. Pediatr. - 2000. - № 5. - P. 705-708.
- 47 Early G. L., Wesp J., Augustin S. M. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome // Mo Med. - 2012. - № 9. - P. 376-378.
- 48 Malbrain M. L., De Laet I. E. Intra-abdominal hypertension: evolving concepts // Crit Care Nurs Clin North Am. - 2012. - № 24(2). - P. 275-309.
- 49 Cheatham M. L., Safcsak K. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome: the journey forward. // Am Surg. - 2011. - № 7. - P 1-5.

- 50 Joynt G. M., Wai J. K. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome - making progress? // *Anaesth Intensive Care*. - 2012. - № 40(1). - P 11-13.
- 51 Grubben A. S. Pathophysiology and clinical significance of the abdominal compartment syndrome // *Zentralbl. Chir.* - 2001. - № 8. - P. 605-609.
- 52 Reeves S.T. Abdominal compartment syndrome // *Can. J. Anaesth.* - 1997. - № 3. - P. 308-312.
- 53 Sieh K.M. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome // *Langenbecks Arch. Surg.* - 2001. - № 1. - P. 53-61.
- 54 Майоров А. В. Диагностическое значение внутрибрюшного давления при лечении больных с острой толстокишечной непроходимостью: дис. ... канд. мед.наук: 14.01.17. - Москва: Государственный институт усовершенствования врачей Минобороны России. - 2011. - 146 с.
- 55 Kopelman T. Abdominal compartment syndrome in patients with isolated extraperitoneal injuries // *J. Trauma*. - 2000. - № 49. - P. 744-749.
- 56 Панова Н. Г., Онегин М. А. Влияние внутрибрюшного давления на прогнозирование течения заболевания у больных с острой кишечной непроходимостью // *Фундаментальные исследования*. - 2007. - № 10. - С. 14-17.
- 57 Collee G. G. Intra-abdominal pressure can be measured by measuring the pressure in the stomach // *Intensive Care Med.* - 1996. - Vol. 22. - P.269-273.
- 58 Гаин Ю. М., Алексеев С. А., Богдан В. Г. Синдром абдоминальной компрессии в хирургии // *Белорусский медицинский журнал*. - 2004. - № 3. - С. 32-41.
- 59 Overholt R.H: Intraperitoneal pressure // *Arch Surg.* - 1931. - Vol. 22. - P. 691 - 703.
- 60 Каракурсаков Н. Э. Синдром интраабдоминальной гипертензии у пациентов с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости // *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. - 2011. - № 3-4. - С. 155-161.
- 61 Bradley S. E., Bradley G. P. The effect of increased intra-abdominal pressure on renal function in man // *J Clin Invest.* - 1947. - Vol. 26. - P. 1010 - 1022.
- 62 Chopra S. S., Wolf S., Rohde V., Freimann F. B. Pressure Measurement Techniques for Abdominal Hypertension: Conclusions from an Experimental Model // *Crit Care Res Pract.* - 2015. - 15 p.
- 63 Рощин Г. Г., Мищенко Д. Л., Шлапак И. П. и др. Синдром абдоминальной компрессии: клинко-диагностические аспекты // *Украинский журнал экспериментальной медицины им. Г.О. Можаяева*. - 2002. — Т. 3. - № 2. - С. 20-31.
- 64 Каракозов М. Р. Синдром брюшной полости (результаты обсуждения проблемы «Синдром брюшной полости» в клубе Russian Surginet [май 2003]) [Электронный ресурс], 2003. - Режим доступа: [http: / karakozov@karelia.ru/](http://karakozov@karelia.ru/).

- 65 Johna S. Abdominal compartment syndrome: does intra-cystic pressure reflect actual intra-abdominal pressure? A prospective study in surgical patients // Crit. Care. - 1999. - № 6. - P. 135-138.
- 66 Yol S. Is urinary bladder pressure a sensitive indicator of intra-abdominal pressure? // Endoscopy. - 1998. - Vol. 30. - P. 778-780.
- 67 Сабиров Д. М., Батиров У. Б., Саидов А. С. Внутрибрюшная гипертензия — реальная клиническая проблема // Медицина неотложных состояний.- 2008. - №5(18). - С. 88-102.
- 68 Ortiz-Diaz E., Lan C. K. Intra-abdominal hypertension in medical critically ill patients: a narrative review // Shock. - 2014. - № 41(3). - P. 175-180.
- 69 Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome //Intensive Care Med. - 2013. - DOI 10.1007/s00134-013-2906-z.
- 70 Richardson J. D., Trinkle J. K. Hemodynamic and respiratory alterations with increased intra-abdominal pressure // J Surg Res. - 1976. - Vol. 20. - P. 401-404.
- 71 Vasquez D. G., Berg-Copas G. M., Wetta-Hall R. Influence of semi- recumbent position on intra-abdominal pressure as measured by bladder pressure // J Surg Res. - 2007. - Vol. 139(2). - P. 280 - 285.
- 72 Schein M., Wittmann D. H., Aprahamian C. C., Condor R. E. The abdominal compartment syndrome: The physiological and clinical consequences of elevated intra-abdominal pressure // J Amer Coll Surg. - 1995. - Vol. 180. - P. 745-753.
- 73 Ерюхин И. А., Петров В. П., Ханевич М. Д. Кишечная непроходимость. Руководство для врачей, 2-е издание. - СПб.: Питер, 1999. - 448 с.
- 74 Benninger E., Laschke M. W. et al. Intra-abdominal pressure development after different temporary abdominal closure techniques in a porcine model // J Trauma. - 2009. - № 66(4). - P. 1118 - 1124.
- 75 Cheatham M .L. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome // New Horis. - 1999. - Vol. 7. - P. 96 - 115.
- 76 Cuthbertson S J. Nursing care for raised intra-abdominal pressure and abdominal decompression in the critically ill // Intens. Crit. Care Nurs. - 2000. - Vol. 16. - №3. - P. 175- 180.
- 77 McNelis J., Marini C.P., Soffer S. Abdominal¹ compartment syndrome in the intensive care unit // American Surgeon. - 2002 - Vol. 68. - P. 18 - 23.
- 78 De Waele J. J., Ejike J. C., Leppäniemi A., De Keulenaer B. L., De Laet I., Kirkpatrick A. W., Roberts D. J., Kimball E., Ivatury R., Malbrain M. L. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in pancreatitis, paediatrics, and trauma.// Anaesthesiol Intensive Ther. - 2015. - № 47(3). - P. 219-227.
- 79 Malbrain M. L., De Keulenaer B. L., Oda J., De Laet I., De Waele J. J., Roberts D. J., Kirkpatrick A. W., Kimball E., Ivatury R. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in burns, obesity, pregnancy, and general medicine // Anaesthesiol Intensive Ther. - 2015 № 47(3). - P. 228-240.
- 80 Horoz O. O., Yildizdas D., Asilioglu N. et. al. The prevalance of and factors associated with intra-abdominal hypertension on admission day in critically ill

- pediatric patients: A multicenter study // *J Crit Care*. - 2015. - № 30 (3). - P. 584-588.
- 81 Skoog P., Hörer T., Nilsson K. F., Agren G., Norgren L., Jansson K. Intra-abdominal hypertension-an experimental study of early effects on intra-abdominal metabolism // *Ann Vasc Surg*. - 2015. - № 29(1). - P. 128-137.
 - 82 Kirkpatrick A. W., Roberts D. J., De Waele J., Laupland K. Is intra-abdominal hypertension a missing factor that drives multiple organ dysfunction syndrome? // *Crit Care*. 2014. - № 18(2). - P. 124.
 - 83 Kotidis E., Papavramidis T., Ioannidis K. et al. Can chronic intra-abdominal hypertension cause oxidative stress to the abdominal wall muscles? An experimental study // *J Surg Res*. - 2012. - № 176(1). - P. 102-107.
 - 84 Regli A., De Keulenaer B. L., Hockings L. E., Musk G. C., Roberts B., van Heerden P. V. The role of femoral venous pressure and femoral venous oxygen saturation in the setting of intra-abdominal hypertension: a pig model // *Shock*. 2011. - № 35(4). - P. 422-427.
 - 85 Parmeggiani D., Apperti M., De Pascale V. et al. Abdominal hypertension and venous insufficiency of lower limbs: is there a relationship? // *Ann Ital Chir*. - 2013. - № 84(1). - P. 67-72.
 - 86 Cavaliere F., Cina A., Biasucci D., Costa R., Soave M., Gargaruti R., Bonomo L., Proietti R. Sonographic assessment of abdominal vein dimensional and hemodynamic changes induced in human volunteers by a model of abdominal hypertension // *Crit Care Med*. - 2011. - № 39 (2). - P. 344-348.
 - 87 Robotham J. L. Effects of changes in abdominal pressure on left ventricular performance and regional blood flow // *Crit Care Med*. - 1985. - № 10. - P. 803-809.
 - 88 Barnes G. E. Cardiovascular responses to elevation of intra-abdominal hydrostatic pressure // *Am. J. Physiol*. - 1988. - Vol. 8. - P. 208-213.
 - 89 Ivatury R. Abdominal Compartment Syndrome // *Landes Biosciences*. - 2006. - 308 p.
 - 90 Hering R. Cardiac filling pressures are inadequate for estimating circulatory volume in states of elevated intra-abdominal pressure // *Intensive Care Med*. - 1998. - № 24. - 409 p.
 - 91 Doty J. M. The effects of hemodynamic shock and increased intra-abdominal pressure on bacterial translocation // *J. Trauma*. - 2002. - № 1. - P. 13-17.
 - 92 Cullen D. J. Cardiovascular, pulmonary, and renal effects of massively increased intra-abdominal pressure in critically ill patients // *Crit Care Med*. - 1989. - № 17. - P. 118-121.
 - 93 Ranieri V. M. Impairment of lung and chest wall mechanics in patients with acute respiratory distress syndrome. Role of abdominal distension // *Am J Respir Crit. Care Med*. - 1997. - № 156. - P. 1082-1091.
 - 94 Santa-Teresa P., Muñoz J., Montero I. et al. Incidence and prognosis of intra-abdominal hypertension in critically ill medical patients: a prospective epidemiological study // *Ann Intensive Care*. - 2012. - № 5, Suppl 1. - P. 3.
 - 95 Murtaza G., Pal K. M., Jajja M. R., Nawaz Z., Koondhar R., Nasim S. Intra abdominal hypertension; incidence, prevalence and outcomes in a mixed

- intensive care unit: Prospective cohort study // *Int J Surg.* - 2015. - № 19. - P. 67-71.
- 96 Doty J.M. Effects of increased renal parenchymal pressure on renal function // *J. Trauma.* - 2000. - V. 48, № 11. - P. 874-877.
 - 97 Zhao J. G., Liao Q., Zhao Y. P., Hu Y. Mortality indicators and risk factors for intra-abdominal hypertension in severe acute pancreatitis // *Int Surg.* - 2014. - № 99 (3). - P. 252.
 - 98 Perry J. P., Joshua S. S., Jay P. H. The Abdominal Compartment Syndrome: CT findings // *AJR.* - 1998. - Vol. 164. - P. 478 - 479.
 - 99 Bloomfield G. L. Effects of increased intra-abdominal pressure upon intracranial and cerebral perfusion pressure before and after volume expansion // *J. Trauma.* - 1996. - V. 40, № 4. - P. 936-941.
 - 100 Bloomfield G. L. Elevated intra-abdominal pressure increases plasma renin activity and aldosterone levels // *J. Trauma.* - 1997. - V. 42, № 8. - P. 997-1004.
 - Malbrain M. L. N. G. Incidence and prognosis of intraabdominal hypertension in a mixed population of critically ill patients: a multiple- center epidemiological study // *Crit Care Med.* - 2005. - № 33. - P. 315-322.
 - 101 Malbrain M. L. N. G. Results from the international conference of experts on intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. Part 1 // *Intensive Care Med.* - 2006. - № 32. - P. 1722-1732.
 - 102 Diebel L. N. Effect of increased intra-abdominal pressure on hepatic arterial, portal venous, and hepatic microcirculatory blood flow // *J. Trauma.* - 1992. - V. 33, № 1. - P. 279-283.
 - 103 Diebel L. N. Effect of intra-abdominal pressure on abdominal wall blood flow // *Am. Surg.* - 1992. - V. 58, № 5. - P. 573- 576.
 - 104 Diebel L. N. Splanchnic ischemia and bacterial translocation in the abdominal compartment syndrome // *J. Trauma.* - 1997. - V. 43, № 10. - P. 852-855.
 - 105 Anand R. J., Ivatury R. R.. Surgical management of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome // *Am Surg.* - 2011. - № 77, Suppl 1. - P. 42-45.
 - 106 Bongard F. Adverse Consequences of increased intra-abdominal pressure on bowel tissue oxygen // *J. Trauma.* - 1995. - V. 39, № 12. - P. 519-525.
 - 107 Yol S. Is urinary bladder pressure a sensitive indicator of intraabdominal pressure // *Endoscopy.* - 1998. - V. 30. - P. 778-780.
 - 108 Sugme M. Intra-abdominal pressure and gastric intramucosal pH: is there an association? // *World J. Surg.* — 1996. -V. 20, №2. - P. 988-991.
 - 109 Leppaniemi A. Surgical management of abdominal compartment syndrome; indications and techniques // *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* - 2009. - № 17(1). - P. 17.
 - 110 Knaeur C. M., Lowe H. M. Hemodynamics in the cirrhotic patients during paracentesis // *New Eng J Med.* - 1967. - Vol. 276. - P. 491 - 496.
 - 111 Cheng J., Wei Z., Liu X., et al. The role of intestinal mucosa injury induced by intra-abdominal hypertension in the development of abdominal compartment syndrome and multiple organ dysfunction syndrome // *Crit Care.* - 2013. - № 17(6). - P. 283.

- 112 Kaussen T., Srinivasan P. K., Afify M., et al. Influence of two different levels of intra-abdominal hypertension on bacterial translocation in a porcine model // *Ann Intensive Care*. - 2012. - № 2. - P. 17.
- 113 Malbrain M. L., De Waele J. J., De Keulenaer B. L. What every ICU clinician needs to know about the cardiovascular effects caused by abdominal hypertension // *Anaesthesiol Intensive Ther*. - 2015. - № 47(4). - P. 388-399.
- 114 Mahjoub Y., Lorne E., Maizel J., Plantefève G. et al. Effect of intra-abdominal hypertension on left ventricular relaxation: a preliminary animal study // *Br J Anaesth*. - 2012. - № 108(2). - P. 211-215.
- 115 Santos C. L., Moraes L., Santos R. S. et al. The biological effects of higher and lower positive end-expiratory pressure in pulmonary and extrapulmonary acute lung injury with intra-abdominal hypertension // *Crit Care*. - 2014. - № 18(3). - P. 121.
- 116 Pelosi P., Vargas M. Mechanical ventilation and intra-abdominal hypertension: 'Beyond Good and Evil' // *Crit Care*. - 2012. - № 16(6). - P. 187.
- 117 Головня Е. Г. и др. Использование пресепсина (sCD14) в качестве маркёра сепсиса при критических состояниях // *Онкопедиатрия*. - 2015. - № 2. - С. 409-413.
- 118 Correa-Martín L., Castellanos G., García-Lindo M. et al. Intra-abdominal hypertension: effects on the splanchnic circulation. Preliminary study in a model of ascites // *Gastroenterol Hepatol*. - 2014. - № 37 (2). - P. 51-57.
- 119 Papavramidis T. S., Marinis A. D., Pliakos I., Kesisoglou I., Papavramidou N. Abdominal compartment syndrome - Intra-abdominal hypertension: Defining, diagnosing, and managing. // *J Emerg Trauma Shock*. - 2011. № 4(2). - P. 279-291.
- 120 Mohmand H., Goldfarb S. Renal dysfunction associated with intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome // *J Am Soc Nephrol*. - 2011. - № 22 (4). - P. 615-621.
- 121 Köşüm A., Borazan E., Maralcan G., Aytekin A. Biochemical and histopathological changes of intra-abdominal hypertension on the kidneys: Experimental study in rats // *Ulus Cerrahi Derg*. - 2013. - № 29(2). - P. 49-53.
- 122 Hamidian Jahromi A., Freeland K., Youssef A. M. Intra-abdominal hypertension causes disruption of the blood-brain barrier in mice, which is increased with added severe head trauma // *J Trauma Acute Care Surg*. - 2012. - № 73(5). - P. 1175-1179.
- 123 Falcão A. L., Oliveira D. G. Intra-abdominal hypertension associated with acute lung injury: effects on intracranial pressure // *Rev Bras Ter Intensiva*. - 2011. - № 23 (2). - P. 117-119.
- 124 Youssef A. M., Hamidian Jahromi A., Vijay C. G., Granger D. N., Alexander J. S. Intra-abdominal hypertension causes reversible blood-brain barrier disruption // *J Trauma Acute Care Surg*. - 2012/ - № 72(1). - P. 183-188.
- 125 Chang Y., Qi X., Li Z. et al. Hepatorenal syndrome: insights into the mechanisms of intra-abdominal hypertension // *Int J Clin Exp Pathol*. - 2013. - № 6 (11). - P. 2523-2528.

- 126 Kyoung K. H., Hong S. K. The duration of intra-abdominal hypertension strongly predicts outcomes for the critically ill surgical patients: a prospective observational study // *World J Emerg Surg.* - 2015. - № 10. - P. 22.
- 127 Iyer D., Rastogi P., Aneman A., D'Amours S. Early screening to identify patients at risk of developing intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome // *Acta Anaesthesiol Scand.* - 2014. - № 58 (10). - P. 1267-1275.
- 128 Holodinsky J. K., Roberts D. J., Ball C. G. et.al. Risk factors for intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome among adult intensive care unit patients: a systematic review and meta-analysis // *Crit Care.* - 2013. - № 17(5). - P. 249.
- 129 Reintam Blaser A., Parm P., Kitus R., Starkopf J. Intra-abdominal hypertension and gastrointestinal symptoms in mechanically ventilated patients // *Crit Care Res Pract.* - 2011;2011:982507.
- 130 Atema J. J., van Buijtenen J. M., Lamme B., Boermeester M. A. Clinical studies on intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome // *J Trauma Acute Care Surg.* - 2014. - № 76(1). - P. 234-240.
- 131 Akhobadze G. R., Chkhaidze M. G., Kanjaradze D. V., Tsirkvadze I., Ukleba V. Identification, management and complications of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in neonatal intensive care unit (a single centre retrospective analysis) // *Georgian Med News.* - 2011. - № 192. - P. 58-64.
- 132 Papavramidis T. S., Marinis A. D., Pliakos I., Kesisoglou I., Papavramidou N. Abdominal compartment syndrome - Intra-abdominal hypertension: Defining, diagnosing, and managing // *J Emerg Trauma Shock.* - 2011. - № 4(2). - P. 279-291.
- 133 Rastogi P., Iyer D., Aneman A., D'Amours S. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome: pathophysiological and non-operative management // *Minerva Anesthesiol.* - 2014. - № 8. - P. 922-932.
- 134 Cordemans C., De Laet I., Van Regenmortel N. et al. Fluid management in critically ill patients: the role of extravascular lung water, abdominal hypertension, capillary leak, and fluid balance // *Ann Intensive Care.* - 2012. - № 2(Suppl 1 Diagnosis and management of intra-abdominal hyperten). - P. 5.
- 135 De Keulenaer B. L., De Waele J. J., Malbrain M. L. .Nonoperative management of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome: evolving concepts // *Am Surg.* - 2011. № 77 Suppl 1. - P. 34-41.
- 136 Zhao J. G., Liao Q., Zhao Y. P., Hu Y. Mortality indicators and risk factors for intra-abdominal hypertension in severe acute pancreatitis // *Int Surg.* - 2014. - № 99(3). - P. 252-257.
- 137 Zhou J. C., Zhao H. C., Pan K. H., Xu Q. P. Current recognition and management of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome among tertiary Chinese intensive care physicians // *J Zhejiang Univ Sci B.* - 2011. - № 12(2). - P. 156-162.
- 138 Perry J. P., Joshua S. S., Jay P. H. The Abdominal Compartment Syndrome: CT findings // *AJR.* - 1998. - Vol. 164. - P. 478 - 479.

- 139 Шигаев М. Ю. Динамика внутрибрюшного давления при острой тонкокишечной непроходимости: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27. - Саратов.: СГМУ, 2005. - 18 с.
- 140 Белоконов В. И., Гинзбург Л. Б., Катков С. А. и др. Способы профилактики абдоминального компартмент-синдрома у больных с острой кишечной непроходимостью и перитонитом // Вестник Санкт-Петербургского университета. — Сер. 11. - 2008. - № 2. - С. 128 - 134
- 141 Гинзбург Л. Б. Профилактика и лечение повышенного внутрибрюшного давления у больных с перитонитом и острой кишечной непроходимостью: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 и 14.00.15. - Самара, 2009. - 23 с.
- 142 Перевезенцев И. Ю., Хрипун А. И., Владимиров В. Г. и др. Новые способы коррекции внутрибрюшного давления при деструктивном панкреатите в эксперименте // Тезисы докл. Всероссийской конференции» студентов и молодых ученых с международным участием «Наследие Н.И. Пирогова в развитии экспериментальной, клинической хирургии и анатомии». - Москва, 2006. - С. 386.
- 143 Skoog P., Hörer T. M., Nilsson K. F., Norgren L., Larzon T., Jansson K. Abdominal hypertension and decompression: the effect on peritoneal metabolism in an experimental porcine study // Eur J Vasc Endovasc Surg. - 2014. - № 47(4). - P. 402-410.
- 144 Timerbulatov Sh. V, Timerbulatov V. M., Fayazov R. R. et al. Ischemia-reperfusion injury in intra-abdominal hypertension in experiment and clinic // Dokl Biol Sci. - 2013 Jul-Aug. - P. 209-213.
- 145 Anand R. J., Ivatury R. R. Surgical management of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome // Am Surg. - 2011. - № 77 Suppl 1. - P. 42-45.
- 146 Brush K. A. Abdominal' compartment syndrome: the pressure is on // Nursing. - 2007. - Vol. 31. - P. 37 - 40.
- 147 Barba C. A. The intensive care unit as an operating room // Surg Clin North Am. - 2002. - Vol. 80 (3). - P. 111 - 113.
- 148 Саруханян О. В., Мхоян Г. Г., Акопян Р. В. Эффективность хирургических методов лечения внутрибрюшной гипертензии у больных с травмами // Хирург: ежемесячный научно-практический журнал. - 2006. - № 12. - С. 52.
- 149 Хрипун А. И., Махуова Г. Б. Профилактика синдрома интраабдоминальной гипертензии при лечении разлитого перитонита методом программированных релапаротомий // Тезисы первого конгресса московских хирургов «Неотложная и специализированная хирургическая помощь». - Москва, 2005. - С. 158 - 159.
- 150 Kirkpatrick A. W., Bernneman F. D., McLean R. F., Rapanous T., Boulanger B. R. Is clinical examination an accurate indicator of raised intraabdominal pressure in critically ill patients? // CJS. - 2000. - Vol. 43(3). - P. 207-211.
- 151 Дзугкоев С. Г., Можаяева И. В., Гиголаева Л. В., Тедтоева А. И., Такоева Е. А., Дзугкоева Ф. С., Маргиева О. И. Системный окислительный стресс и

- биохимические маркеры повреждения внутренних органов // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 7. – С. 478-481.
- 152 Forsythe R. M. Abdominal compartment syndrome in the ICU patient // London. - 2002. - С. 469-477.
- 153 Sugerman H. J. Multisystem organ failure secondary to increased intra-abdominal pressure // Infection. - 1999. - Vol.27. - P. 61-66.
- 154 Sugrue M. Intra-abdominal hypertension is an independent cause of postoperative renal impairment // Arch. Surg. - 1999. - Vol. 134. - P. 1082-1085.
- 155 Папаян Л. П., Князева Е. С. Д-димер в клинической практике (пособие для врачей): Москва, 2002. - 54 с.
- 156 De Bastos M. R. D., Bogutchi T. , Carneiro-Proietti A. B. F., Rezende S. M. Duration of symptoms and D-dimer testing in the ruling-out of venous thromboembolism // J Thromb Haemost. - 2006. - № 4. - P. 2079-2080.
- 157 Di Nisio M., Squizzato A., Rutjes A.W. et al. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review // J Thromb Haemost. - 2007. - № 5(2). - P. 296-304.
- 158 Вельков В. В. Пресепсин - новый высокоинформативный маркер сепсиса // Лабораторная диагностика. - 2012. - № 3(61). - С. 64-70.
- 159 Bas S., Gauthier B. R., Spenato U., Stingelin S., Gabay C. CD14 is an acute phase protein // J. Immunol. - 2004. - Vol. 172. - P. 4470–4479.
- 160 Antal-Szalmars P. Evaluation of CD14 in host defense // Eur. J. Clin. Invest. - 2000. - Vol. 30. - P. 167–179.
- 161 Чумаков П. М. Белок p-53 и его универсальные функции в многоклеточном организме // Успехи биологической химии. - 2007 - т. 47. - С. 3–52.
- 162 Freed-Pastor W. A., Prives C. Mutant p53: one name, many proteins // Genes Dev. - 2012. - № 26. - P. 1268—1286.
- 163 Muller P. A., Vousden K. H. Mutant p53 in cancer: new functions and therapeutic opportunities // Cancer Cell. - 2014. - № 25. - P. 304—317.
- 164 Головенко М. Я. Фізико-хімічна фармакологія: Монографія: Одеса, 2004. - 720 с.
- 165 Меньшикова Е. Б., Ланкин В. З., Зенков Н. К. и др. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты: Москва, 2006. - 556 с.
- 166 Abraham N., Kappas A. Pharmacological and clinical aspects of Heme Oxygenase // Pharm. reviews. - 2008. - Vol. 60 (1). - P. 79–12
- 167 Тусупбекова М. М. Основы гистологической техники и методы гистологического исследования аутопсийного, операционно-биопсийного и экспериментального материала. – Караганда, 2005. – 46 с.
- 168 Гусаров В. М. Статистика: Москва, 2003. - 463 с.

ПРИЛОЖЕНИЕ А
Свидательства о государственной регистрации прав на объект авторского права

СВИДЕТЕЛЬСТВО о государственной регистрации прав на объект авторского права	№ <u>0260</u> г. <u>25 февраля 2016</u>
<p>Настоящим удостоверяется, что в Министерстве юстиции Республики Казахстан зарегистрированы исключительные имущественные права на объект авторского права под названием «Экспериментальная модель интраабдоминальной гипертензии у лабораторных животных» (произведение науки), авторами которого по заявлению авторов являются Тургунов Ермек Мейрамович, Матюшко Дмитрий Николаевич, Койшибаев Жандос Муратович, Мугазов Мирас Мугазович, Калиева Динар Кенескановна.</p> <p>По заявлению авторов исключительные имущественные права на объект авторского права, созданный 15 декабря 2015 года, принадлежат Тургунову Е.М., Матюшко Д.Н., Койшибаеву Ж.М., Мугазову М.М., Калиевой Д.К. и авторы гарантируют, что при создании вышеуказанного объекта не были нарушены права интеллектуальной собственности других лиц.</p> <p>Запись в реестре за № <u>0360</u> от 25 февраля 2016 года имеется.</p>	
Заместитель министра  Э. Азимова	СВИДЕТЕЛЬСТВО ИС 003854

КУӘЛІК Авторлық құқық объектісіне құқықтарды мемлекеттік тіркеу туралы	№ <u>0370</u> ж. <u>25 ақпан 2016</u>
<p>Қазақстан Республикасы Әділет министрлігінде авторлардың өтініші бойынша авторлары Ермек Мейрамович Тургунов, Дмитрий Николаевич Матюшко, Жандос Муратович Койшибаев, Мирас Мугазович Мугазов, Динар Кенескановна Калиева болып табылатын авторлық құқықпен қорғалатын объектіге айрықша мүлдік құқықтар «Экспериментальная модель интраабдоминальной гипертензии у лабораторных животных» (ғылыми туынды) атауымен тіркелгені куәландырылады.</p> <p>Авторлардың өтініші бойынша авторлық құқықпен қорғалатын объектіге айрықша мүлдік құқықтар және 2015 жылғы 15 желтоқсанда жасалған объекті Е.М. Тургуновқа, Д.Н. Матюшкоға, Ж.М. Койшибаевқа, М.М. Мугазовқа, Д.К. Калиеваға тиесілі және авторлар жоғарыда көрсетілген объектіні жасаған кезде басқа адамдардың зияткерлік меншік құқығы бұзылмағандығына кепілдік береді.</p> <p>Тізімімде 2016 жылғы 25 ақпанда жасалған № <u>0360</u> жазба бар.</p>	
Министрдің орынбасары  Э. Әзімова	КУӘЛІК

Авторлық құқық объектісіне құқықтарды
мемлекеттік тіркеу туралы

ҚУӘЛІК

№ 0359

25 ақпан 2016 ж.

Қазақстан Республикасы Әділет министрлігінде авторлардың өтініші бойынша авторлары Ермек Мейрамович Тұрғұнов, Дмитрий Николаевич Матюшко, Владимир Александрович Колесников, Янис Жанарович Байсагов болып табылатын авторлық құқықпен қорғалатын объектіге айрықша мүлдіктік құқықтар «Аппарат для измерения интраабдоминального давления» (ғылыми туынды) атауымен тіркелгені куәландырылады.

Авторлардың өтініші бойынша авторлық құқықпен қорғалатын объектіге айрықша мүлдіктік құқықтар және 2015 жылғы 15 желтоқсанда жасалған объекті Е.М. Тұрғұновқа, Д.Н. Матюшкоға, В.А. Колесниковқа, Я.Ж. Байсаговқа тиесілі және авторлар жоғарыда көрсетілген объектіні жасаған кезде басқа адамдардың зияткерлік меншік құқығы бұзылмағандығына кепілдік береді.

Тізілімде 2016 жылғы 25 ақпанда жасалған № 0359 жазба бар.

Министрдің орынбасары

Э. Әзімова



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации прав
на объект авторского права

№ 0359

25 февраля 2016 г.

Настоящим удостоверяется, что в Министерстве юстиции Республики Казахстан зарегистрированы исключительные имущественные права на объект авторского права под названием «Аппарат для измерения интраабдоминального давления» (произведение науки), авторами которого по заявлению авторов являются Тұрғұнов Ермек Мейрамович, Матюшко Дмитрий Николаевич, Колесников Владимир Александрович, Байсагов Янис Жанарович.

По заявлению авторов исключительные имущественные права на объект авторского права, созданный 15 декабря 2015 года, принадлежат Тұрғұнову Е.М., Матюшко Д.Н., Колесникову В.А., Байсагову Я.Ж. и авторы гарантируют, что при создании вышеуказанного объекта не были нарушены права интеллектуальной собственности других лиц.

Запись в реестре за № 0359 от 25 февраля 2016 года имеется.

Заместитель министра

Э. Азимова



СВИДЕТЕЛЬСТВО

ИС 003855

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Акты внедрения результатов научно-исследовательской работы

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор КТГ ГХВ
«Областной перинатальный
центр» г. Караганды
Аманбекова С. Б.
« » 2016 г.



АКТ ВНЕДРЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ

«Областной перинатальный центр» г. Караганды
(наименование учреждения, где внедряется работа)

Наименование предложения: Диагностика интраабдоминальной гипертензии модифицированной методикой с помощью датчика.
Работа включена из материалов темы НИР КГМУ грантового финансирования МОН РК (2015-2017).

(республиканского, областного, областного планов внедрения)

планов внедрения научно-исследовательских, учебных институтов;
внедрена в инициативном порядке: заимствована из методических рекомендаций,
журнальных статей, диссертации, монографии - указать)

Форма внедрения: внедрение измерения внутрибрюшного давления у больных с гинекологическими заболеваниями органов брюшной полости.

(внедрение метода, способа, аппарата в лечебно-профилактическом учреждении

лекции, семинары, подготовке на рабочем месте и прочее - указать)

Ответственный за внедрение и исполнитель: Тургунов Е.М., Матюшко Д.Н., Саяхова А. Е., Мугазов М.М., Койшибаев Ж.М.

Эффективность внедрения: Измерение внутрибрюшного давления с помощью модифицированной методики, как обязательного диагностического компонента у больных с острыми гинекологическими заболеваниями органов брюшной полости позволит осуществлять диагностику интраабдоминальной гипертензии и будет способствовать раннему выявлению компартмент-синдрома.

(лечебно-диагностическая, экономическая, социальная - указать конкретно)

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение: рекомендуется более широкое применение модифицированной методики измерения давления в брюшной полости, посредством оценки давления в мочевом пузыре является точным методом, выполнение которого возможно у самой тяжелой больной, с целью повышения эффективности лечения пациенток с гинекологическими заболеваниями и снижением летальности.

Сроки внедрения: 2016 год.

Председатель комиссии
Зам. директора по лечебной работе

Члены, ответственные за внедрение:
Зав. кафедрой хирургических болезней №2
и патологической анатомии КГМУ, профессор
Зав. отделением ОАРИТ


Моторгина А.В.

Тургунов Е. М.

Саяхова А. Е.



2016 г.

АКТ
ВНЕДРЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ
«Региональный акушерско-гинекологический центр» г. Караганды
(наименование учреждения, где внедряется работа)

Наименование предложения: Диагностика интраабдоминальной гипертензии модифицированной методикой с помощью датчика.

Работа включена из материалов темы НИР КГМУ грантового финансирования МОН РК (2015-2017).

(республиканского, областного, областного планов внедрения)

планов внедрения научно-исследовательских, учебных институтов:
внедрена в инициативном порядке; заимствована из методических рекомендаций,
журнальных статей, диссертации, монографии - указать)

Форма внедрения: внедрение измерения внутрибрюшного давления у больных с гинекологическими заболеваниями органов брюшной полости.

(внедрение метода, способа, аппарата в лечебно-профилактическом учреждении

лекции, семинары, подготовке на рабочем месте и прочее - указать)

Ответственный за внедрение и исполнитель: Тургунов Е.М., Матюшко Д.Н., Опрева Г. А., Мугазов М.М., Койшибаев Ж.М.

Эффективность внедрения: Измерение внутрибрюшного давления с помощью модифицированной методики, как обязательного диагностического компонента у больных с острыми гинекологическими заболеваниями органов брюшной полости позволит осуществлять диагностику интраабдоминальной гипертензии и будет способствовать раннему выявлению компартмент-синдрома.

(лечебно-диагностическая, экономическая, социальная - указать конкретно)

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение: рекомендуется более широкое применение модифицированной методики измерения давления в брюшной полости, посредством оценки давления в мочевом пузыре является точным методом, выполнение которого возможно у самой тяжелой больной, с целью повышения эффективности лечения пациенток с гинекологическими заболеваниями и снижением летальности.

Сроки внедрения: 2016 год.

Председатель комиссии

Зам. директора по лечебной работе


 Гордейко О. Г.

Члены, ответственные за внедрение:

Зав. кафедрой хирургических
болезней №2 и патологической анатомии
КГМУ, профессор

 Тургунов Е. М.

Зав. отделением гинекологии

 Опрева Г. А.

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор КГП ПХВ
«Областная клиническая
больница» г. Караганды
профессор М.Е. Абеуов

2016 г.

АКТ
ВНЕДРЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ
«Областная клиническая больница» г. Караганды
(наименование учреждения, где внедряется работа)

Наименование предложения: Диагностика интраабдоминальной гипертензии модифицированной методикой с помощью датчика.

Работа включена из материалов темы НИР КГМУ грантового финансирования МОН РК (2015-2017).

(республиканского, областного, областного планов внедрения)

планов внедрения научно-исследовательских, учебных институтов:
внедрена в инициативном порядке; заимствована из методических рекомендаций,
журнальных статей, диссертации, монографии - указать)

Форма внедрения: внедрение измерения внутрибрюшного давления у больных с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости.

(внедрение метода, способа, аппарата в лечебно-профилактическом учреждении)

лекции, семинары, подготовке на рабочем месте и прочее - указать)

Ответственный за внедрение и исполнители: Тургунов Е.М., Матюшко Д.Н., Жукен Т.Т., Сиротенко А.Г., Мугазов М.М., Койшибаев Ж.М.

Эффективность внедрения: Измерение внутрибрюшного давления с помощью модифицированной методики, как обязательного диагностического компонента у больных с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости позволит осуществлять диагностику интраабдоминальной гипертензии и будет способствовать раннему выявлению компартмент-синдрома.

(лечебно-диагностическая, экономическая, социальная - указать конкретно)

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение: рекомендуется более широкое применение модифицированной методики измерения давления в брюшной полости, посредством оценки давления в мочевом пузыре является точным методом, выполнение которого возможно у самого тяжелого больного, с целью повышения эффективности хирургического лечения пациентов с хирургическими заболеваниями и снижением летальности.

Сроки внедрения: 2016 год

Председатель комиссии:
Начальник хирургической службы, д.м.н.

Цхай Б. В.

Члены, ответственные за внедрение:
Зав. кафедрой хирургических болезней №2
и патологической анатомии КГМУ, профессор
Зав. отделением реанимации и интенсивной терапии
Зав. отделением общей хирургии

Тургунов Е. М.
Сиротенко А.Г.
Жукен Т. Т.