

## ОСОБЕННОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ЛЁГКИХ ПРИ АБДОМИНАЛЬНОМ СЕПСИСЕ



Хамдамов Бахтиёр Зарифович, Хотамов Ихтиёр Эшмуратович, Хамдамов Алишержон Бахтиёрович  
Бухарский государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Бухара

### АБДОМИНАЛ СЕПСИСДА ЎПКАНИНГ ЭНДОТЕЛИЙ ДИСФУНЦИЯСИНИ БАШОРАТЛАШ ҲАМДА ОЛДИНИ ОЛИШНИНГ ЎЗИГА ХОСЛИГИ

Хамдамов Бахтиёр Зарифович, Хотамов Ихтиёр Эшмуратович, Хамдамов Алишержон Бахтиёрович  
Бухоро давлат тиббиёт институти, Ўзбекистон Республикаси, Бухоро ш.

### FEATURES OF PREDICTION AND PREVENTION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN THE LUNG IN ABDOMINAL SEPSIS

Khamdamov Bakhtiyor Zarifovich, Khotamov Ikhtiyor Eshmuratovich,  
Khamdamov Alisherjon Bakhtiyorovich  
Bukhara State Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Bukhara

e-mail: [info@bdti.uz](mailto:info@bdti.uz)

**Резюме.** Қорин бўшлиғи сепсисини комплекс даволашда ўпкада эндотелиал дисфунцияни башорат қилиш ва олдини олиш бўйича шилаб чиқилган усулимиздан фойдаланиш тизимли яллигланишли жавоб синдромининг лаборатор белгиларининг ўртача сонининг частотасини ва оғир сепсиснинг ўртача давомийлигини 2,6 бараварга, септик шокни 2,8 баравар камайтиришга имкон берди. Полиорган этишмовчилик ривожланишини олдини олишнинг мақсадли усулларини қўллаш, самарадорлигини умумий баҳолаш бўйича ўртача SOFA балл 1,5 бараварга, жигар дисфунцияси учун - 1,7 бараварга ва буйрак дисфунцияни - 1,5 бараварга камайтириш орқали эришилди.

**Калит сўзлар:** ўпка, эндотелиал дисфунция, абдоминал сепсис.

**Abstract.** The use of our developed methods for predicting and preventing endothelial dysfunction in the lungs in the complex treatment of abdominal sepsis allowed us to reduce the frequency of the average number of laboratory signs of systemic inflammatory response syndrome and the average duration of severe sepsis by 2.6 times, and septic shock by 2.8 times. The effectiveness of the use of targeted methods for preventing the development of multiple organ failure was proven by reducing the average SOFA score for general grading by 1.5 times, for hepatic dysfunction - by 1.7 times, and for renal dysfunction - by 1.5 times.

**Key words:** lungs, endothelial dysfunction, abdominal sepsis.

**Актуальность.** В настоящее время отмечается рост заболеваемости сепсисом, а летальность остается чрезвычайно высокой (1,3,5). Признано, что синдром системной воспалительной ответной реакции организма играет основную роль в формировании патогенетических механизмов, ведущих к развитию полиорганной недостаточности и смерти при сепсисе (2,4,6).

Сепсис, поражающий как развивающиеся, так и развитые страны, является огромным источником потерянных жизней, средств к существованию и ресурсов. Используя данные Глобального исследования распространенности болезней Stewart и др. сообщили о 896 000 смертей, потере

20 миллионов лет жизни и 25 миллионах потерянных лет жизни с поправкой на инвалидность в год, связанных всего с 11 неотложными общехирургическими состояниями. Масштабы DALY, потерянных из-за этой болезни, также ошеломляют (7,9,11). Абдоминальный сепсис составляет 1% всех обращений в больницу и является вторым по значимости видом сепсиса во всем мире (8,10,12).

Причина абдоминального сепсиса в виде разлитого перитонита – считается плохим прогностическим показателем, так как при нем летальность может достигать 20% (13,15,17).

Данная проблема так же обуславливает актуальность в связи с необходимостью длительного пребывания больных в отделении интенсивной терапии. Это в свою очередь поднимает и экономические вопросы потерь ресурсов бюджета.

Таким образом, очень сложно провести различие между соответствующей активацией и эндотелиальной дисфункцией, особенно учитывая, что реакция эндотелиальных клеток может различаться в разных органах (4,7).

Несмотря на то, что некоторые экспериментальные исследования были обнадеживающими, недавние клинические испытания подчеркивают необходимость лучшего понимания патофизиологических механизмов септического шока и полиорганной недостаточности, вызванной сепсисом (9,11,18).

Несмотря на присущие им ограничения, экспериментальные модели сепсиса на животных и исследования *in vitro* позволяют лучше понять множественные пути, которые индуцируются в эндотелиальных клетках в ответ на инфекцию, и то, как они регулируются. Изучение путей активации, которые приводят к эндотелиальной дисфункции, вызванной сепсисом, является многообещающим направлением к ограничению органной недостаточности, вызванной сепсисом (2,8,19).

В литературе нет данных о роли и места эндотелиальной дисфункции в легких в прогрессировании абдоминального сепсиса. Это в свою очередь позволило бы создать условия для разработки способов прогнозирования и профилактики грозных осложнений генерализации инфекции, и тем самым улучшить результаты лечения больных с абдоминальным сепсисом.

**Целью исследования** является улучшение результатов лечения больных с абдоминальным сепсисом путем разработки методов прогнозирования и профилактики эндотелиальной дисфункции в легких.

**Материал и методы.** Анализу подвергнуты результаты комплексного обследования и лечения 140 больных с абдоминальным сепсисом, которые находились на лечении и обследовании в Навоинском областном филиале Республиканского центра экстренной медицинской помощи за период с 2018 по 2023 годы.

В исследование не были включены: больные, при условии возраста больного младше 18 лет; при наличии беременности у пациентов; при наличии сопутствующих патологий в виде острого инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения, острых злокачественных гематологических заболеваний.

Контрольную группу больных составили 70 пациентов с абдоминальным сепсисом, у которых внедрялись и апробировались результаты экспе-

риментальных исследований, в основу которых вошли методы прогнозирования развития эндотелиальной дисфункции в легких.

Основную группу больных составили 70 пациентов с абдоминальным сепсисом, у которых применялись новые подходы в лечебных мероприятиях, в основе которых были способы профилактики эндотелиальной дисфункции в легких.

Превалировали больные мужского пола (63,6%), в зрелом (35,0%) и в молодом (32,1%) возрасте. Средний возраст больных составил  $46,3 \pm 9,4$  лет.

Диагноз абдоминального сепсиса формировался по этапной схеме, включающая в себя: нозологическое заболевание, являющейся основной причиной абдоминального сепсиса; вид распространенности осложнения заболевания в виде перитонита или гнойно-некротического процесса; вид абдоминального сепсиса (сепсис-синдром, тяжелый сепсис или септический шок, который идентифицировали по критериям, принятым на Конференции ACCP/SCCM; нозологическое заболевание сопутствующего характера с определением фазы или степени их развития.

Объем хирургического вмешательства соответствовал утвержденным стандартам и включал в себя: ревизию брюшной полости; выявление и по возможности ликвидация источника абдоминального сепсиса; санация брюшной полости антисептиками; декомпрессия кишечника путем интубации кишечника или наложения стомы; дренирование брюшной полости.

В основной группе больных тактика операционных мероприятий отличалась от контрольной в зависимости от степени эндотелиальной дисфункции в легких и дополнялась условиями перитонеального диализа и лаважа кишечника, а также установки и инфузии лекарственных средств внутривенного катетера через круглую связку печени.

Эксперименты были проведены на 106 белых лабораторных крысах линии Вистар весом 200-250 грамм, обоего пола, находившиеся на обычном лабораторном рационе. В основе запланированных экспериментальных исследований, которые включали в себя забор проб, биопсий и проведение аутопсии, был заложен принцип условий, указанных в Конвенции Совета Европы по защите животных от 1986 года.

Животные были разделены на следующие серии опытов: Контрольная – 10 интактных животных, не подвергнутых каким-либо воздействиям и манипуляциям, находившиеся на стандартном зерновом пищевом рационе. Основная – 50 животных, у которых была воспроизведена экспериментальная модель абдоминального сепсиса по усовершенствованной нами методике.

Воспроизведение экспериментальной модели абдоминального сепсиса проводилась поэтапно, путем изменения реактивности животных и создание гнойно-некротического очага в брюшной полости.

Забор крови в экспериментальных исследованиях проводили отдельно на входе и на выходе из легких. При этом кровь на входе в легкие является смешанная венозная крови, которая поступала из нижней и верхней полой вены. На выходе из легких мы получали артериальную кровь, которая была универсальна для всего организма в целом. Данная методика была разработана и отработана группой исследователей Ташкентской медицинской академии.

Каждая величина, полученная в разных пробах крови, так же подвергалась подсчету венозно-артериальной разницы, то есть величины, отражающей «задержку» или «выработку» субстрата в эндотелиальной системе легких.

Весь комплекс исследований больных с абдоминальным сепсисом сводился в непрерывном мониторинге состояния гомеостаза и функциональной активности жизненно-важных органов. Для этого проводились функциональные, инструментальные и лабораторные методы исследования. Активно использовались так же интегральные рейтинговые методы диагностики, такие как APACHE II, SAPS, SOFA, Лейкоцитарный индекс интоксикации Кальф-Калифа.

Из показателей эндотелиальной системы исследовали уровень С-реактивного белка (мг/л), тромбомодулина (нг/мл), фактора Виллебранда (IU/dL), молекул межклеточной и клеточной адгезии (нг/мл) при помощи иммуноферментного анализатора; нитриты и нитраты (%), пероксинитрит (мкмоль/л), активность синтазы оксид азота (мкмоль/мин/л) по методу Грисса в модификации А.П. Солодко и соавт. на спектрофотометре СФ-46 при длине волны 520 нм.

Весь комплекс исследований соответствовал критериям трансляционной медицины, при которой использовался весь комплекс исследований, который позволял экстраполировать результаты экспериментальных исследований в клиническую практику.

Далее перед нами стояла задача разработать экспериментальную модель абдоминального сепсиса, которая могла бы быть максимально приближенной к клиническим условиям течения патологического процесса, отличаться высокой воспроизводимостью и низкой летальностью.

В основу воспроизведения модели мы заимствовали принцип повреждения купола слепой кишки, предложенный Н. Mutlak в 2013 году (). Данный способ был определен нами как серия-А. Однако данный способ моделирования направлен на воспроизведение калового перитонита и не

имеет прямого отношения к модели абдоминального сепсиса. Вариант изменения реактивности макроорганизма был отработан нами в серии-В, который осуществлялся путем предварительной инъекции в брюшную полость антилимфолин-Кр в дозе 0,03 мг на 100 граммов животного на протяжении 48 часов. Эффективность такого варианта воспроизведения была доказана нашими отечественными учеными при моделировании хирургического сепсиса на фоне гнойно-некротических заболеваний мягких тканей (Охунов А.О., 2012). Учитывая недостатки моделирования в данной серии, мы разработали собственную методику воспроизведения абдоминального сепсиса, которая обозначалась нами как серия-С. В результате проведения сравнительного анализа было доказано, что воспроизводимость первичного очага деструкции в серии-А отсутствовала, в серии-В составила 57,1%, а в серии-С – во всех исследуемых случаях. Воспроизводимость перитонита в серии-В было лишь у 42,9% животных, в серии-С – у 85,7% крыс данной серии. Воспроизводимость абдоминального сепсиса была максимальной в серии-С (71,4%), тогда как в серии-А и в серии-В данный показатель не превышал 42,9%. Все животные серии-А умерли на протяжении 9 часов моделирования, тогда как в серии-В летальность начиналась с 18,9±5,9 часов моделирования и достигала 28,6%. При этом в 57,1% случаев в данной серии опытов был отмечен регресс патологического процесса. Летальность в серии-С была отмечена в 14,3% случаев, и она начиналась с 24,6±2,1 часов и достигала лишь 14,3%.

Таким образом, разработанная нами модель абдоминального сепсиса, позволяла достичь формирования ряда патогенетических механизмов, имеющих обоснованное место в клинической практике: достижение развития первичного очага гнойно-воспалительного процесса без вскрытия или прокола полости кишечника, при котором в брюшную полость поступают только каловые массы и развивается токсический шок; достичь изменение реактивности организма, которое позволяла достичь развития всех фаз сепсиса (от синдрома системной воспалительной ответной реакции до тяжелого сепсиса), без регрессии воспалительного процесса, в результате его ограничения.

Далее мы определили особенности изменения морфологической картины эндотелиальной системы легких в динамике развития экспериментальной модели абдоминального сепсиса.

**Результаты и их обсуждение.** Было выявлено, что морфологические изменения в эндотелиальной системе легких в динамике развития экспериментальной модели абдоминального сепсиса можно охарактеризовать в виде стадийных преобразований, приводящих в процессе прогрес-

сирования патологического процесса к деструктивным последствиям. При этом если ранние сроки (6-48 часов) развития абдоминального сепсиса характеризовались застойными морфофункциональными изменениями в преальвеолярной капиллярной сети легких, то уже в более поздние сроки (72-96 часов) – структурными изменениями, с явными признаками разрушения эндотелиальной системы легких. Все в совокупности приводит к началу развития необратимых процессов как в легких (в первую очередь), так и во всем организме, что характеризует стартовую позицию формирования полиорганной дисфункции.

Полученные данные по морфоструктурным изменениям в легочной ткани создали условия для оценки особенностей молекулярно-биохимических изменений в эндотелиальной системе легких в динамике развития экспериментальной модели абдоминального сепсиса.

Динамика изменения содержания провоспалительного цитокина IL-1 $\beta$  в различных пробах крови в динамике развития экспериментальной модели абдоминального сепсиса показала рост данного показателя как в смешанной венозной пробе крови на входе в легкие с  $11,92 \pm 1,02$  пг/мл через 6 часов моделирования заболевания до  $42,91 \pm 11,91$  пг/мл через 72 и более часов от начала заболевания ( $p < 0,05$ ). Эти значения были достоверными как по отношению к показателям в контрольной серии опытов ( $0,04 \pm 0,006$  пг/мл), так и по отношению к показателям в сравнительной серии опытов ( $0,06 \pm 0,002$  пг/мл). Подобный сдвиг в показателях был отмечен нами и в артериальной пробе крови на выходе из легких – повышение с  $10,93 \pm 0,79$  пг/мл в 6-часовой период до  $44,16 \pm 6,29$  пг/мл в 72 и более часовой период ( $p < 0,05$ ). Эти изменения так же были достоверными по отношению к контрольной ( $0,02 \pm 0,005$  пг/мл) и к сравнительной ( $0,03 \pm 0,002$  пг/мл) группе опытов. Максимальным средним значением как в смешанной венозной пробе крови, так и в артериальной пробе крови выделился IL-8, уровень которого оставил  $49,51 \pm 18,51$  пг/мл и  $50,09 \pm 21,64$  пг/мл соответственно. Минимальными значениями в соответствующих пробах крови выделялся IL-6 ( $4,81 \pm 1,13$  пг/мл и  $5,7 \pm 1,65$  пг/мл соответственно). Вместе с тем динамика изменения остальных исследованных провоспалительных цитокинов так же была заметной и варьировала в процессе развития экспериментальной модели абдоминального сепсиса. Относительно провоспалительного цитокина TNF- $\alpha$  можно выделить достоверную разницу как в смешанной венозной пробе крови на входе в легкие (в 52 раза;  $p < 0,0001$ ), так и в артериальной пробе крови на выходе из легких (в 48 раз;  $p < 0,001$ ) между контрольной и сравнительной группами.

В целом уровень изменения концентрации исследуемых провоспалительных цитокинов в различных пробах крови в динамике развития экспериментальной модели абдоминального сепсиса, подвергалась коррекции эндотелиальной системой легких. Перитонеальный воспалительный процесс характеризовался выбросом провоспалительных цитокинов, в частности IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  в смешанное венозное русло уже в ранние сроки моделирования абдоминального сепсиса. Однако такого потока цитокинов, по-видимому, было недостаточно для развития «бурной» ответной реакции организма. Данный период характеризовался малым (локальным) выбросом провоспалительных цитокинов из гнойно-воспалительного очага. По мере прогрессирования гнойно-воспалительного процесса, в последующие сроки наблюдения, легкие не только перестают вносить корректирующее действие, но и сами начинают продуцировать провоспалительные цитокины, которые в первую очередь можно отметить по отношению IL-6 и IL-8. По-видимому, такая реакция была связана с определенными ответными изменениями в эндотелиальной системе легких, о которых мы изложили далее.

Динамика изменения содержания NO $_x$  в различных пробах крови в динамике развития экспериментальной модели абдоминального сепсиса характеризовалась превышением значений в артериальной пробе крови на всем протяжении исследования. Модель абдоминального сепсиса приводила к росту NO $_x$  с  $20,21 \pm 5,63$  мкмоль/л до  $39,12 \pm 6,26$  мкмоль/л в смешанной венозной пробе крови, и с  $25,75 \pm 3,13$  мкмоль/л до  $46,17 \pm 8,14$  в артериальной пробе крови ( $p < 0,05$ ). На фоне этих изменений нами выявлены изменения в концентрации метаболитического продукта преобразования компонентов NO $_x$  в частности NO $^{3-}$  в OONO $^-$ .

Среднее содержание пероксинитрита в смешанной венозной пробе крови на входе в легкие повышалось с  $1,53 \pm 0,42$  мкмоль/л до  $4,91 \pm 1,18$  мкмоль/л, а в артериальной пробе крови с  $0,69 \pm 0,13$  мкмоль/л до  $6,11 \pm 2,82$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ).

Мы отметили прирост пероксинитрита в различных пробах крови в зависимости от сроков развития экспериментальной модели абдоминального сепсиса, который характеризовался переходом из состояния преходящих явлений в стабильно прогрессирующие, свидетельствуя об истощении компенсаторных возможностей самой эндотелиальной системы легких.

В качестве доказательства к вышеуказанному заключению мы рассматриваем динамику изменения активности фермента iNOS в исследуемых пробах крови на входе и на выходе из легких, активность которого увеличивается в артериальной пробе крови на выходе из легких ( $1,29 \pm 0,93$

мкмоль/мин/л), чем на входе в смешанной венозной пробе крови ( $1,17 \pm 0,51$  мкмоль/мин/л) по мере прогрессирования абдоминального сепсиса.

В динамике развития экспериментальной модели абдоминального сепсиса происходили идентичные изменения в концентрации молекул межклеточной и клеточной адгезии.

Динамика изменения содержания ICAM-1 и VCAM-1 характеризовалась прогрессирующим ростом в различных пробах крови в динамике развития экспериментальной модели абдоминального сепсиса (с  $4,02 \pm 0,92$  нг/мл до  $5,52 \pm 0,98$  нг/мл и с  $5,16 \pm 0,92$  нг/мл до  $8,91 \pm 0,98$  нг/мл в смешанной венозной и с  $1,18 \pm 0,11$  нг/мл до  $6,31 \pm 0,95$  нг/мл и с  $2,19 \pm 0,11$  нг/мл до  $9,03 \pm 0,95$  нг/мл в артериальной пробе крови соответственно).

В динамике моделирования абдоминального сепсиса дифференцированная позиция венозно-артериальной разницы С-реактивного белка существенно уменьшается. При этом если в ранние сроки воспроизведения экспериментальной модели абдоминального сепсиса (6-12-часовой период) венозно-артериальная разница уменьшалась в 1,2 и в 1,5 раза, то начиная с 24-48-часового периода она снижается еще больше (до 0,7 раза). Идентичный характер изменений был отмечен нами и по отношению тромбомодулина. Нивелировка значений венозно-артериальной разницы в данный срок опытов была отмечена нами и по отношению к vWF.

Анализ венозно-артериальной разницы показал, что эндотелиальная система легких чувствительно реагировала на происходящие изменения в очаге деструкции. При этом основной характер эндотелиальной системы легких на первом этапе сводился к блокированию потока патологических субстратов в системный артериальный кровоток, а на втором этапе развития экспериментальной модели абдоминального сепсиса – легкие перестают создавать барьер на пути генерализации воспалительного процесса, открывая путь для развития полиорганной дисфункции.

На основании проведенного анализа нами экспериментально обоснован механизм эндотелиальной дисфункции в легких в динамике развития абдоминального сепсиса, который характеризовался фазовым течением патологического процесса.

Первая фаза эндотелиальной дисфункции в легких развивается в течение 24 часов моделирования абдоминального сепсиса. Она начинается с вовлечения рецепторов эндотелиальных клеток к распознаванию, индуцированных патогенами провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ . Их поступление происходит локально, малыми порциями в венозный кровоток из воспалительного очага брюшной полости. Кроме этого, активация эндотелиальных клеток провоцирует повышение

регулируемой активности индуцируемой синтазы оксида азота (iNOS), что приводит к перепроизводству NO. Переизбыток NO, в первую очередь за счет NO<sup>3-</sup>, входит в реакцию с активными формами кислорода, в результате чего начинает усиленно образовываться пероксинитрит (ONOO<sup>-</sup>). Данный токсичный продукт является основным стартовым ключом к апоптозу эндотелиальных клеток.

Вторая фаза эндотелиальной дисфункции в легких (24-48 часовой период развития абдоминального сепсиса) характеризуется началом апоптоза эндотелиальных клеток на фоне усиления экспрессии ICAM-1 и VCAM-1. Нарушение целостности эндотелиальных клеток и экспрессия молекул клеточной и межклеточной адгезии создает условия для усиления экссудации с развитием синдрома капиллярной утечки. Усиливается рекрутирование лейкоцитов, полиморфноядерных нейтрофилов, которые способствуют активной продукции и выбросу в системный кровоток (в артериальную кровь) провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-8. Запускает «цитокиновый шторм» и происходит экспрессия тканевого фактора.

Третья фаза эндотелиальной дисфункции в легких (72-96 часовой период развития абдоминального сепсиса) характеризуется индукцией функциональных свойств эндотелиальных клеток в сторону прокоагулянтного и антифибринолитического фенотипа, что является стартовой позицией для развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Подвергнутые апоптозу эндотелиальные клетки и рекрутированные лейкоциты экспрессируют тканевой фактор, а также продукцию С-реактивного белка. В результате начинается стимуляция выработки тромбомодулина. Замыкает данный «порочный круг» высвобождение активированными эндотелиальными клетками vWF. Такое преобразование в прокоагулянтной и антифибринолитической системе способствует развитию тромбоза преартериальной, а в последующем и постальвеолярной капиллярной сети.

Как показали наши исследования, у животных контрольной серии опытов, происходит постоянное высвобождение NO, что соответствует физиологическим функциям эндотелиальной системы.

Известно, что данный фактор, отражает нарушение вазомоторной функции эндотелия. Это позволяет поддерживать баланс тонуса сосудов, причем путем расслабления их мышечного слоя. Данное действие известно как против агрегантное и облитерирующее.

В динамике развития экспериментальной модели абдоминального сепсиса происходит нарушение метаболизма оксид азота, что естественным образом приводит к снижению эффективно-

сти их действия на мышечную релаксацию сосудов. На этом фоне нами отмечено повышение уровня vWF, что подтверждает патологическое состояние, связанное с повреждением эндотелиальных клеток, так как он известен как маркер нарушения тромборезистентности эндотелия.

Так же повышается уровень другого маркера нарушения тромборезистентности - тромбомодулина, который, как известно, выполняет функцию связывания тромбина. Путем синтеза и связывания с тромбином он активно начинает стимулировать выработку С-реактивного белка, с целью снижения коагуляционной способности.

У животных контрольной серии опытов уровень тромбомодулина в крови был минимален, тогда как его повышение в динамике моделирования абдоминального сепсиса может быть рассматриваться в качестве маркера эндотелиальной дисфункции.

Среди факторов, отражающих нарушение адгезии и барьерной функции эндотелия, можно рассматривать уровень изменения молекул адгезии ICAM-1 и VCAM-1. Нами было выявлено, что в динамике развития экспериментальной модели абдоминального сепсиса происходит усиление экспрессии в пробах крови клеточных сосудистых VCAM-1 и межклеточных ICAM-1 молекул адгезии, которые рассматриваются как потенциальные маркеры эндотелиальной дисфункции в легких.

Выступая в роли трансмембранных гликопротеинов, ICAM-1 и VCAM-1, в динамике развития экспериментальной модели абдоминального сепсиса опосредовали межклеточные взаимодействия, что приводило к адгезии и трансмиграции лейкоцитов в сосудистую стенку, которые были выявлена нами при морфологическом исследовании. В последующем сюда присоединяются значения С-реактивного белка, который выступает в качестве фактора повреждения эндотелия.

Анализ показал изменения всех исследуемых параметров эндотелиальной системы, которые можно принимать в качестве маркеров эндотелиальной дисфункции в легких. На основании этого можно сделать предположение о возможном клиническом применении их в качестве диагностики и прогнозирования развития эндотелиальной дисфункции, которая приводит к генерализации гнойно-воспалительного процесса с прогрессированием полиорганной дисфункции/недостаточности.

Далее нами проведена попытка разработки и сравнительной оценки эффективности методов прогнозирования и профилактики эндотелиальной дисфункции в легких при абдоминальном сепсисе.

Характер изменения показателей эндотелиальной дисфункции у выживших и умерших больных с абдоминальным сепсисом показал вы-

сокую их зависимость от хирургической операции. Так, среди выживших больных С-реактивный белок в венозной крови до операции в среднем составил  $3,65 \pm 1,02$  мг/л, а после операции он снижался до  $1,28 \pm 0,24$  мг/л ( $p < 0,05$ ). В то же время, у умерших больных уровень данного показателя до операции составил  $4,03 \pm 0,61$  мг/л, а после операции он повышался до  $6,59 \pm 1,17$  мг/л ( $p < 0,05$ ). То есть в данном случае нами была выявлена обратная связь изменений в содержании данного маркера эндотелиальной дисфункции, в зависимости от варианта исхода лечения больного. Подобный характер изменений был отмечен нами и по отношению к изменению тромбомодулина (до операции  $0,18 \pm 0,02$  нг/мл, после операции  $0,15 \pm 0,03$  нг/мл у выживших больных и  $0,51 \pm 0,04$  нг/мл у умерших больных с абдоминальным сепсисом;  $p < 0,05$ ), фактора Виллебранда (до операции  $152,9 \pm 21,7$  IU/dL, после операции  $38,9 \pm 7,12$  IU/dL у выживших больных и  $273,3 \pm 34,9$  IU/dL у умерших больных с абдоминальным сепсисом;  $p < 0,05$ ), молекул межклеточной (до операции  $4,02 \pm 0,91$  нг/мл, после операции  $3,11 \pm 0,74$  нг/мл у выживших больных и  $6,92 \pm 1,03$  нг/мл у умерших больных с абдоминальным сепсисом;  $p < 0,05$ ) и клеточной адгезии (до операции  $5,16 \pm 1,13$  нг/мл, после операции  $4,13 \pm 0,94$  нг/мл у выживших больных и  $8,98 \pm 1,41$  нг/мл у умерших больных с абдоминальным сепсисом;  $p < 0,05$ ), нитратов (до операции  $55,3 \pm 9,3\%$ , после операции  $25,9 \pm 3,7\%$  у выживших больных и  $89,4 \pm 17,9\%$  у умерших больных с абдоминальным сепсисом;  $p < 0,05$ ), пероксинитрита (до операции  $2,18 \pm 0,22$  мкмоль/л, после операции  $0,53 \pm 0,02$  мкмоль/л у выживших больных и  $5,12 \pm 1,04$  мкмоль/л у умерших больных с абдоминальным сепсисом;  $p < 0,05$ ) и индуциальной синтазы оксид азота (до операции  $0,43 \pm 0,02$  мкмоль/мин/л, после операции  $0,25 \pm 0,04$  мкмоль/мин/л у выживших больных и  $1,17 \pm 0,7$  мкмоль/мин/л у умерших больных с абдоминальным сепсисом;  $p < 0,05$ ).

Сопоставление было проведено так же по количеству клинико-лабораторных признаков синдрома системной воспалительной ответной реакции и индексами тяжести течения сепсиса. На основании проведенного корреляционного анализа и дифференцирования цифровых значений, нами была построена графическая зависимость в изменении биохимических параметров эндотелиальной системы в легких у выживших и умерших больных с абдоминальным сепсисом, расчетная формула которой позволила нам создать программный продукт под названием «EDLAS» (Endothelial dysfunction in the lungs in abdominal sepsis). В данную программу были включены 5 лабораторных и 5 клинических параметра (давность заболевания, количество признаков синдрома системной воспалительной ответной реак-

ции организма, возраст пациента, уровень в венозной крови С-реактивного белка, фактора Виллебранда, молекул клеточной адгезии и пероксинитрита).

При диагностике степени эндотелиальной дисфункции легких, с учетом фазового подхода в оценке выявляемых нарушений, нами выделены компенсированная (0-3 балла), суб- (4-7 баллов) и декомпенсированная (8-10 баллов) уровни.

Сравнительная оценка специфичности разработанного нами способа прогнозирования эндотелиальной дисфункции в легких при абдоминальном сепсисе показала, что «EDLAS», в отличие от «MODS», «SOFA» и «SAPS» по данным 70 больных в разрезе выжившие/умершие, обладала более достоверными параметрами по С-критерию ( $\chi^2=13,65$ ;  $p<0,05$ ).

Наименьшая сравнительная разница в чувствительности разработанного нами метода было выявлено по отношению к MODS ( $Se=-0,063$ ), которая как известно ответственна за оценку полиорганной дисфункции, ключевым звеном в которой является эндотелиальная дисфункция в легких. Видимо поэтому и специфичность так же выделялась минимальным различием ( $Sp=-0,139$ ).

Максимальное расхождение в чувствительности и специфичности методов оценки тяжести состояния больного и прогнозирования летального исхода, была выявлена между разработанной нами методикой и SAPS ( $Se=-0,263$  и  $Sp=-0,239$ ), которая как известно отличается более широким диапазоном применения в клинической практике.

Это позволило в конечном счете разработать прогностический и тактический алгоритм, который позволяет оптимизировать действия хирурга. На основании апробации данной программы у больных контрольной группы, нами удалось установить, что прогностическая вероятность развития тяжелого сепсиса, септического шока и летального исхода может быть низкой, высокой и критической, что было подтверждено нами при помощи сравнительной оценки чувствительности и специфичности метода.

Получив возможность прогнозировать вероятность развития эндотелиальной дисфункции в легких у больных с абдоминальным сепсисом, мы смогли, путем внесения корректировок в комплекс лечебных мероприятий, разработать соответствующий алгоритм, позволивший улучшить результаты лечения больных с абдоминальным сепсисом.

В целом лечебная тактика при абдоминальном сепсисе сохраняла свои неизменные постулаты, это: борьба с инфекцией, дезинтоксикационная терапия, терапия, направленная на стимуляцию деятельности систем организма и другие.

Уменьшение поступления провоспалительных цитокинов в системный кровоток из очага

гноино-воспалительного процесса достигалась нами путем применения нами перитонеального и энтерального лаважа в проточно-фракционном режиме с применением оксигенированных диализирующих растворов, а также оксигенированный лаваж. Эффективность данных методов лечения была подтверждена конкретными клиническими примерами, где при абдоминальном сепсисе, в результате запущенного перитонита благодаря сочетанному применению оксигенированных растворов как в брюшную полость (перитонеальный диализ), так и для улучшения апикального кислородного снабжения энтероцитов были достигнуты положительные исходы лечения.

С целью предотвращения усугубления тяжелой формы генерализации гноино-воспалительного процесса нами применено внутрипортальное введение Сулодексида в дозе 600 ЕД и Димефосфона в дозировке 50 мг/кг/сутки, которые вводили ежедневно с первых суток послеоперационного периода.

Все это послужило фундаментом для разработки лечебного и профилактического алгоритма в послеоперационном периоде в виде оксигенированного перитонеального диализа, комплексной оксигенированной энтеральной санации и терапии, и длительной внутрипортальной катетерной терапией с применением патогенетически обоснованных медикаментозных средств, блокируют поток провоспалительных цитокинов в системный кровоток и тем самым предотвращают развитие эндотелиальной дисфункции в легких.

При сравнительной оценке эффективности разработанных нами алгоритмов применения методов прогнозирования и профилактики эндотелиальной дисфункции в легких у больных с абдоминальным сепсисом нами проводились сопоставления половой принадлежности, возраста больных, этиологической причины заболевания, хронология развития основного заболевания, тяжесть септического проявления (сепсис синдром, тяжелый сепсис и септический шок), Мангеймский индекс, характер и объем выполненной операции и степень развития эндотелиальной дисфункции в легких при помощи разработанной нами программного продукта «EDLAS».

В послеоперационном периоде динамика изменения эндотелиальной дисфункции в легких была не однозначной. Так, лишь у 12,9% больных она показывала низкую вероятность поражения. При этом у 28 (40,0%) степень эндотелиальной дисфункции в легких прогнозировала вероятность развития тяжелого сепсиса, а у 33 (47,1%) больных – критический высокий, который мог привести к развитию септического шока.

Нами были сопоставлены все местные лечебные мероприятия и влияние их на клинико-лабораторной проявление синдрома системной

воспалительной ответной реакции организма. Почти в половине случаев (47,1%) у больных были отмечены по 4 клинико-лабораторных признака синдрома системной воспалительной ответной реакции организма. По 3 клинико-лабораторных признака синдрома системной воспалительной ответной реакции мы отметили у 35,7% больных. Лишь у 12 больных (17,1%) были по два клинико-лабораторных признака синдрома системной воспалительной ответной реакции организма.

Сравнительная оценка динамики изменения органной недостаточности по шкале SOFA, у больных с абдоминальным сепсисом, выявила достоверные различия между контрольной и основной группами начиная уже с 3-суток проводимого лечения, когда разница значений составила уменьшение с  $9,48 \pm 0,53$  ед. до  $6,83 \pm 0,61$  ед. ( $p < 0,05$ ).

Сравнительная оценка эффективности разработанных алгоритмов применения методов прогнозирования и профилактики эндотелиальной дисфункции у больных с абдоминальным сепсисом проводилась по критериям среднего количества регистрации клинико-лабораторных признаков синдрома системной воспалительной ответной реакции организма на 1 больного, средняя продолжительность тяжелого сепсиса и септического шока, средний уровень SOFA, летальности и количества койка дней.

У больных контрольной группы среднее количество регистрации клинико-лабораторных признаков синдрома системной воспалительной ответной реакции организма приходилось по  $3,6 \pm 0,4$  единиц на 1 больного. При этом средняя продолжительность тяжелого сепсиса составила  $9,8 \pm 4,6$  дней, а септического шока -  $5,9 \pm 3,8$  дней.

Оценка общего уровня проявления полиорганной дисфункции/недостаточности по шкале SOFA среди больных контрольной группы достигала уровня  $6,3 \pm 2,75$  единиц. В то же время по печеночной недостаточности средний уровень SOFA составил  $1,7 \pm 0,3$  единиц, а по почечной недостаточности -  $1,2 \pm 0,15$  единиц.

Среди больных контрольной группы умерло 25 (35,7%) больных, а средняя койка дней нахождения больных на стационарном лечении приравнивалась в среднем  $18,2 \pm 5,7$  дню.

В результате применения разработанных нами прогностических и профилактических мероприятий эндотелиальной дисфункции в легких у больных с абдоминальным сепсисом, в основной группе больных, по сравнению с контрольной, нами было достигнуто уменьшение среднего значения количества регистрации клинико-лабораторных признаков синдрома системной воспалительной ответной реакции организма на  $2,2 \pm 0,32$  единиц на 1 больного.

Средняя продолжительность течения тяжелого сепсиса в основной группе больных, по сравнению с контрольной, уменьшилась на  $2,6 \pm 0,47$  дня, а септического шока - на  $2,8 \pm 0,35$  дней.

Сравнительная оценка общего уровня проявления полиорганной дисфункции/недостаточности по шкале SOFA, в результате активного применения мероприятий прогнозирования и профилактики эндотелиальной дисфункции в легких позволило в основной группе больных, по сравнению с контрольной, уменьшить данный показатель  $2,0 \pm 0,21$  единиц, по печеночной недостаточности - на  $0,7 \pm 0,1$  единиц, а по почечной недостаточности -  $0,4 \pm 0,11$  единиц.

Среди больных основной группы умерло 12 (17,1%) больных, а средняя койка дней нахождения больных на стационарном лечении приравнивалась в среднем  $13,4 \pm 4,1$  дню.

Таким образом, применения разработанных нами методов прогнозирования и профилактики эндотелиальной дисфункции в легких в комплексном лечении абдоминального сепсиса, позволило сократить частоту среднего количества лабораторных признаков синдрома системной воспалительной ответной реакции и среднюю продолжительность течения тяжелого сепсиса в 2,6, а септического шока - в 2,8 раза. Эффективность применения целенаправленных методов профилактики развития полиорганной недостаточности была доказана снижением среднего была SOFA по общей градации в 1,5 раза, по печеночной дисфункции - в 1,7 раза и по почечной дисфункции - в 1,5 раза. Комплексный подход в разработке лечебных мероприятий в послеоперационном периоде, согласно условиям разработанного нами способа профилактики эндотелиальной дисфункции в легких, у больных с абдоминальным сепсисом, позволило, по сравнению с контрольной группой больных уменьшить частоту летальных исходов с 35,7% до 17,1% (в 2,1 раза) и продолжительность койка/дней с  $18,2 \pm 5,7$  койка/дня до  $13,4 \pm 4,1$  койка/дня.

#### **Выводы:**

1. Оптимальной моделью абдоминального сепсиса является воспроизведение его на фоне подавления общей реактивности организма подопытных животных с созданием очага колликвационного некроза стенки толстого кишечника. Благодаря этому достигается полноценное развитие первичного очага гнойно-воспалительного процесса и всех фаз сепсиса (от синдрома системной воспалительной ответной реакции до тяжелого сепсиса).

2. Локальная эндотелиальная дисфункция в легких характеризуется малым выбросом провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  в венозный кровоток, которые активируют

эндотелиальные клетки и нитроксиэргическую систему регуляции на преальвеолярной уровне. Это приводит к началу апоптоза эндотелиальных клеток и усилению экспрессии ICAM-1 и VCAM-1 переходящая в системный характер поражения. Прогрессирование патологического процесса в виде индукции функциональных свойств эндотелиальных клеток в сторону прокоагулянтного и антифибринолитического фенотипа, что является стартовой позицией для развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.

3. Для прогностической оценки эндотелиальной дисфункции в легких при абдоминальном сепсисе оптимальным показателем является интегрированный программный продукт под названием «EDLAS» (Endothelial dysfunction in the lungs in abdominal sepsis), который включает в себя такие параметры, как давность заболевания (часы), количество признаков синдрома системной воспалительной ответной реакции организма (количество), возраст пациента (лет), уровень С-реактивного белка (мг/л), фактора Виллебранда (IU/dL), VCAM-1 (нг/мл) и пероксинитрита (мкмоль/л) в центральной системе венозной крови.

4. Применения разработанных нами методов прогнозирования эндотелиальной дисфункции в легких в комплексном лечении абдоминального сепсиса, позволило сократить частоту среднего количества лабораторных признаков синдрома системной воспалительной ответной реакции и среднюю продолжительность течения тяжелого сепсиса в 2,6 раза, а септического шока – в 2,8 раза.

5. Основные лечебными мероприятиями в послеоперационном периоде должны включать в себя методы профилактики эндотелиальной дисфункции в легких, которые включают в себя оксигенированный перитонеальный диализ, комплексную оксигенированную энтеральную санацию и терапию, и длительную внутривенную катетерную терапию с применением патогенетически обоснованных медикаментозных средств, блокируют поток провоспалительных цитокинов в системный кровоток и тем самым предотвращающих развитие эндотелиальной дисфункции в легких.

6. Эффективность применения целенаправленных методов профилактики развития полиорганной недостаточности доказана снижением среднего балла SOFA по общей градации в 1,5 раза, по печеночной дисфункции – в 1,7 раза и по почечной дисфункции – в 1,5 раза.

7. Комплексный подход в разработке лечебных мероприятий в послеоперационном периоде, согласно условиям разработанного нами

способов прогнозирования и профилактики эндотелиальной дисфункции в легких, у больных с абдоминальным сепсисом, позволило, по сравнению с контрольной группой больных уменьшить частоту летальных исходов с 35,7% до 17,1% (в 2,1 раза) и продолжительность койка/дней с 18,2±5,7 койка/дня до 13,4±4,1 койка/дня.

#### Литература:

1. Адихамжанов Ш. Б. Сроки начала и объемы нутритивной поддержки при абдоминальном сепсисе / Ш. Б. Адихамжанов, Б. Э. Муминов // Экономика и социум. – 2022. – № 3-2 (94). – С. 407-417.
2. Афоняева Т.М. Эндотелиальная дисфункция. Доступность ранней диагностики. Здоровье и образование в XXI веке. 2016;18(11):101–4.
3. Бабаджанов Б.Д., Охунов А.О., Атаков С.С. Методика исследования метаболической функции легких у мелких лабораторных животных // Методическая рекомендация. – 1992.-Ташкент, 34 с.
4. Бархатова Н. А. Перитонит и абдоминальный сепсис: этиология, системный ответ, выбор антибактериальной терапии // Нестираемые скрижали: сепсис et cetera: Сборник материалов конференции Ассоциации общих хирургов, приуроченной к юбилею кафедры общей хирургии ЯГМУ, Ярославль, 18–19 мая 2020 года. – Ярославль: Цифровая типография, 2020. – С. 41-45.
5. Клинико-нозологическая характеристика перитонитов и абдоминального сепсиса в городском многопрофильном стационаре в условиях пандемии COVID-19 / А. А. Найденов, А. В. Гостимский, И. В. Карпатский, М. В. Гавщук // Журнал Неотложная хирургия им. И.И. Джанелидзе. – 2021. – № S2. – С. 53-54.
6. Определение оптимального жидкостного баланса у пациентов с абдоминальным сепсисом в послеоперационном периоде / С. А. Точило, А. В. Марочков, Т. И. Клепча [и др.] // Хирургия Беларуси - состояние и развитие : сборник материалов научно-практической конференции с международным участием и XVII Съезда хирургов Республики Беларусь, Могилев, 12–13 октября 2023 года. – Минск: Белорусский государственный медицинский университет, 2023. – С. 546-547.
7. Остроумова Ю. С. Сравнительная оценка критериев прогнозирования течения вторичного перитонита и абдоминального сепсиса: специальность 14.01.17 "Хирургия" : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Остроумова Юлия Сергеевна, 2021. – 110 с.

8. Сафаров С.С., Хамдамов Б.З. Ўткир панкреатитнинг йирингли-септик асоратларида дифференциаллашган иммунотерапия. “Камолот” нашриёти. Бухоро – 2022 й. 115 б.
9. Тешаев О.Р., Муродов А.Х., Садыков Р.Р., Хамдамов Б.З. Improved results of treatment of purulent wounds with complex use photodynamic therapy and CO2 laser in the experiment. European Science Review. Austria, Vienna 2016 March-April №3-4. – P. 185-189.
10. Хамдамов Б.З. Comparative evaluation of methods of amputation related to tidiotarus with severe forms of diadetic foot syndrome. European Science Review. Austria, Vienna 2014 Septemba-October №9-10. - С. 58-60.
11. Хамдамов Б.З. Диабетик товоон синдромида бажариладиган юкори ампутиациялардан сунг беморларнинг хаёт кечириш сифатидаги узгаришлар тахлили. Самарканд. Биология ва тиббиёт муаммолари. №1, 2019., (107) - С. 115-117.
12. Хамдамов Б.З. Комплексное лечение синдрома диабетической стопы с критической ишемией нижних конечностей. Журнал биомедицины и практики. Ташкент 2020, Специальный выпуск. 5 часть. – С. 801-814.
13. Хамдамов Б.З. Метод лазерной фотодинамической терапии в лечении раневой инфекции при синдроме диабетической стопы. Биология ва тиббиёт муаммолари №1 (116) 2020. – С. 142-148
14. Хамдамов Б.З. Морфологические изменения при применении фотодинамической терапии в лечении раневой инфекции в эксперименте. Журнал Морфология. Санкт-Петербург. 2020. Том 157 (2-3). –С. 223-224.
15. Хамдамов Б.З. Оптимизация методов местного лечения гнойно-некротических поражений стопы при сахарном диабете. Журнал. Тиббиётда янги кун. 2018, №4 (24) - С. 112-115.
16. Шкальные системы прогнозирования течения и исхода перитонита и абдоминального сепсиса / Ю. С. Остроумова, И. М. Батыршин, Н. Р. Насер [и др.] // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2019. – № 4(33). – С. 64-71.
17. Chalupova M., Horak J., Kramna L. Gut microbiome diversity of porcine peritonitis model of sepsis. Sci Rep. 2022 Oct 19;12(1):17430.
18. Characteristic features of morphological, structural and histochemical liver disorders at different stages of experimental abdominal sepsis / S. A. Alekseyev, D. D. Myadeletz, V. Y. Khryshchanovich [et al.] // Medical Journal. – 2019. – No. 2(68). – P. 47-51.
19. Kaur H, Chandran VP, Rashid M, Kunhikatta V, Poojari PG, Bakkannavar SM, Balakrishnan JM, Thunga G. The significance of APACHE II as a predictor of mortality in paraquat poisoning: A systematic review and meta-analysis. J Forensic Leg Med. 2023 Jul;97:102548.
20. Khamdamov B. Z., Akhmedov R. M., Khamdamov A. B. The use of laser photodynamic therapy in the prevention of purulent-necrotic complications after high amputations of the lower limbs at the level of the lower leg in patients with diabetes mellitus. Scopus Preview. International journal of Pharmaceutical Research. Volume 11, Issue 3, July-Sept, 2019
21. Khamdamov B. Z., Nuraliev N.A. Pathogenetic approach in complex treatment of diabetic foot syndrome with critical lower limb ischemia. American Journal of Medicine and Medical Sciences, 2020 10 (1) 17-24 DOI: 10.5923/j.20201001.05.
22. Khamdamov B.Z. Indicators of immunocytocine status in purulent-necrotic lesions of the lover extremities in patients with diabetes mellitus. American Journal of Medicine and Medical Sciences, 2020 10 (7): 473-478 DOI: 10.5923/j.20201001.08
23. Khamdamov, B., & Dekhkonov, A. (2022). Clinical and laboratory parameters of the wound process complicated by the systemic inflammatory response syndrome in patients with diabetes mellitus. Journal of education and scientific medicine, 2(3), 25-29. Retrieved from <https://journals.tma.uz/index.php/jesm/article/view/349>
- Khamroev, U., & Khamdamov, B. (2022). Features of changes in endothelial system parameters in patients with diffuse toxic goiter. Journal of education and scientific medicine, 2(3), 62-67. Retrieved from <https://journals.tma.uz/index.php/jesm/article/view/358>

### **ОСОБЕННОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ЛЁГКИХ ПРИ АБДОМИНАЛЬНОМ СЕПСИСЕ**

*Хамдамов Б.З., Хотамов И.Э., Хамдамов А.Б.*

**Резюме.** Применение разработанных нами методов прогнозирования и профилактики эндотелиальной дисфункции в легких в комплексном лечении абдоминального сепсиса, позволило сократить частоту среднего количества лабораторных признаков синдрома системной воспалительной ответной реакции и среднюю продолжительность течения тяжелого сепсиса в 2,6, а септического шока – в 2,8 раза. Эффективность применения целенаправленных методов профилактики развития полиорганной недостаточности была доказана снижением среднего балла SOFA по общей градации в 1,5 раза, по печеночной дисфункции – в 1,7 раза и по почечной дисфункции – в 1,5 раза.

**Ключевые слова:** лёгкие, эндотелиальная дисфункция, абдоминальный сепсис.