

Возможности патогенетической коррекции метаболических нарушений у больных распространенным перитонитом

Белорусский государственный медицинский университет

Приведена оценка эффективности сочетанного применения инфузионного препарата антигипоксического действия «реамберин», иммунорегуляторного гексапептида IV поколения «имунофан» и ингибитора ФНО- α «пентоксифиллин» в комплексном лечении больных распространенным перитонитом. Благодаря применению новой разработанной схемы удалось стабилизировать нарушенные показатели респираторного, объемного и тканевого компонентов, а также системной гемодинамики уже ко 2 суткам послеоперационного периода, а также снизить показатели эндогенной интоксикации и стимулировать метаболическую активность иммуноцитов.

Ключевые слова: перитонит, гипоксия, вторичный иммунодефицит, янтарная кислота, коррекция метаболических нарушений

Одной из актуальных и до сих пор нерешенных проблем неотложной абдоминальной хирургии является оптимизация методов послеоперационной интенсивной терапии распространенного перитонита. Общая летальность даже в крупных, хорошо оснащённых клиниках при данной патологии не опускается ниже 24-35%; при развитии септического шока достигает 60 – 70%, а при присоединении полиорганной недостаточности (ПОН) – 80 – 90% [1; 5; 6; 7; 8; 10; 24]. При этом основной причиной смерти больных остается прогрессирующая полиорганная недостаточность [1; 3; 10; 29]. В настоящее время установлено, что основными механизмами развития ПОН при распространенном перитоните являются:

-«цитокиновая буря» и, как следствие, феномен аутоканнибализма, развивающийся вследствие бесконтрольного выброса медиаторов в кровеносное русло;

-синдром гиперметаболизма, сопровождающийся увеличением скорости обмена веществ в 1,5 – 2 раза и более на фоне отрицательного азотистого баланса;

-микроциркуляторный и связанный с ним реперфузионный механизмы;

-феномен проксимальной микробной гиперколонизации и бактериальной кишечной транслокации и, как следствие, развитие и прогрессирование полиорганной недостаточности.

Следует отметить, что важнейшим фактором прогрессирования полиорганной дисфункции является развитие гипоксии органов и тканей.

Частота возникновения, количество пораженных органов и систем, а также тяжесть клинических проявлений синдрома полиорганной недостаточности, возникающего как функционально-морфологический результат многокомпонентных каскадов гипоксических расстройств тканевого метаболизма при распространенном перитоните напрямую зависит от неспецифической резистентности организма, в частности и, прежде всего, резистентности к гипоксии. Нарушение работы окислительно-восстановительных систем тканевого дыхания различных органов и систем при распространенном перитоните можно корригировать различными

методами фармакологической защиты, применяя антигипоксанты и антиоксиданты различных групп.

В последние годы в клинической практике используются биологически активные вещества с широким спектром фармакологического действия-соединения янтарной кислоты [9; 22; 23]. Использование препаратов на основе янтарной кислоты в качестве одного из основных компонентов интенсивной послеоперационной терапии распространенного перитонита приобретает особую актуальность в связи с широким спектром присущих им патогенетически направленных лечебных эффектов: антигипоксического, противоишемического [26; 30], нормализации кислотно-основного состояния; антитоксического, антиаритмического, радиозащитного и адаптогенного.

Имеются данные о стимулирующем влиянии янтарной кислоты на белковосинтетическую функцию печени, а также синтез гемоглобина, порфиринов и гликогена [32; 36].

Вместе с тем, несмотря на многообразие изученных фармакологических эффектов препаратов янтарной кислоты, в доступной литературе весьма ограничено представлены данные о результатах их применения в комплексной интенсивной терапии распространенного перитонита [22; 23].

Течение перитонита, характер и особенности развития гнойных послеоперационных осложнений определяются не только тяжестью основного патологического процесса, адекватностью выполненного оперативного вмешательства и полнотой проводимого послеоперационного лечения. Во многом они зависят от характера происходящих изменений в системе иммунитета [1; 10; 28]. Вторичный индуцированный иммунодефицит (ВИД) при распространённом перитоните у 60-85% больных носит, как правило, обратимый характер. Вместе с тем, у пациентов с имеющимися предшествующими нарушениями в системе противомикробной защиты, обусловленных как возрастной инволюцией лимфоидной ткани, так и сопутствующей патологией (сахарный диабет, злокачественные новообразования, системные процессы с поражением моноцитарно-макрофагальной системы или нарушениями обмена веществ, хронические, длительно протекающие инфекционные процессы и т. д.) [27]. Массивная бактериальная токсемия, оперативное вмешательство, «ударный» характер антибактериальной терапии, использование в послеоперационном периоде глюкокортикоидов, цитостатиков, позиционные рентгенологические исследования способствуют также развитию существенных нарушений в иммунной системе с возникновением полифункциональной недостаточности её важнейших органов и систем. [35].

Комбинированный индуцированный иммунодефицит у таких больных имеет в своей основе все основные патологические изменения в системе фагоцитоза, гуморального и клеточного звеньев иммунного ответа. В системе последнего звена присутствуют сочетанные патологические изменения: гибель клеток (некроз, апоптоз), функциональная клеточная блокада (клеточных рецепторов и путей передачи сигналов); дисбаланс клеточных субпопуляций – хелперов Th1/Th2, супрессоров/цитотоксических лимфоцитов, хелперов/эффекторов [10; 33].

Из широкого арсенала иммуномодуляторов, уже длительное время применяющихся в послеоперационной терапии распространенного перитонита, лишь немногие помимо иммунокорректирующего, обладают также и детоксикационным, гепатопротективным действием и вызывают инактивацию свободнорадикальных и

перекисных соединений. Одним из таких препаратов является имунофан – регуляторный тимический пептид IV поколения. Особенностью данного иммуномодулятора является трехфазность и длительность (до 4 месяцев) действия: быстрая фаза развивается в течение 2-3 часов и проявляется, прежде всего, детоксикационным эффектом – усиливается антиоксидантная защита организма путем стимуляции продукции церулоплазмينا, лактоферрина, активности каталазы; препарат нормализует перекисное окисление липидов, ингибирует распад фосфолипидов клеточной мембраны и синтез арахидоновой кислоты с последующим снижением уровня холестерина крови и продукции медиаторов воспаления [14]. При токсическом и инфекционном поражении печени препарат предотвращает цитолиз, снижает активность трансаминаз и уровень билирубина в сыворотке крови.

В течение средней фазы (начинается через 2-3 суток, продолжительность-до 7-10 суток) происходит усиление реакций фагоцитоза и гибели внутриклеточных бактерий и вирусов. В течение медленной фазы (начинает развиваться на 7 – 10 сутки, продолжительность до 4 месяцев) проявляется иммунорегуляторное действие имунофана-восстановление нарушенных показателей клеточного и гуморального иммунитета.

Разнонаправленность фармакологических эффектов имунофана дало основание к его применению в условиях иммунопаралича, т.е. в самом начале интенсивной терапии токсической и терминальной стадий перитонита, даже в условиях сохраняющегося гнойно-деструктивного очага в брюшной полости.

Снижение числа фармакологических препаратов, применяемых в многокомпонентном лечении распространенного перитонита, является весьма актуальным, учитывая непредсказуемость их взаимодействия, возможное потенцирование побочных и токсических эффектов в условиях полиорганной дисфункции.

Из вышесказанного очевидно, что перспективным направлением в послеоперационной интенсивной терапии распространенного перитонита, наряду с общепринятыми методами, является сочетанное применение антигипоксантов с иммуномодуляторами. Однако в доступной литературе практически не встречаются сведения о результатах применения данной комбинации препаратов.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности сочетанного применения инфузионного препарата антигипоксического действия «реамберин», иммунорегуляторного гексапептида IV поколения «имунофан» и ингибитора ФНО-? «пентоксифиллин» в послеоперационной интенсивной терапии больных распространенным перитонитом.

Материал и методы

Исследования проведены в процессе обследования и лечения 26 пациентов, поступивших с клинической картиной распространенного перитонита, которые были разделены на 2 группы. Первой группе больных лечение проводилось по традиционной схеме (10 пациентов). Вторая группа, в интенсивную послеоперационную терапию которых была включена предложенная схема, составила 16 пациентов. Пациенты обеих групп были сопоставимы по тяжести исходного состояния, характеру выполненных оперативных вмешательств, возрасту, отсутствию тяжелой соматической патологии (хронические заболевания дыхательной и ССС, ЦНС). Помимо традиционных методик, послеоперационное лечение включало проведение комплексной терапии с применением 400 мл 1,5% раствора реамберина

[НТФФ «Полисан», СПб] с добавлением *ex tempore* 1 мл 0,005% раствора имунофана [НПФ «Бионокс», РФ], а также 10 мл пентоксифиллина.

Рандомизация исследования осуществлялась путем случайного включения пациентов в I или II группу, а также использования двойного слепого метода.

Средний возраст больных в исследуемых группах составил $46,5 \pm 5,6$ лет. Тяжесть состояния больных всех трех групп при поступлении была приблизительно одинаковой (по шкале SAPS-II и MPI) [табл. 1].

Таблица 1

Распределение тяжести состояния больных при поступлении по группам (по шкале SAPS-II и MPI), $M \pm m$

Группа	Тяжесть состояния больных		
	SAPS-II		MPI
	при поступлении	на 7-е сутки после операции	
I (n=10)	$41,1 \pm 4,68$	$24,5 \pm 4,1$	$21,3 \pm 3,7$
II (n=16)	$41,2 \pm 5,06$	$15,9 \pm 4,2$	$23,1 \pm 2,2$

Общим контролем служили нормальные показатели гомеостаза и системной гемодинамики (группа доноров, n=8).

Обследование больных проводили на 1-е и 7-е сутки после оперативного лечения. Объем обследования включал: общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, исследование показателей кислотно-основного состояния (КОС), исследование системной гемодинамики, оценку тяжести интоксикации по лейкоцитарным индексам интоксикации Каль-Калифа (ЛИИ) [11], Островского (ЛИО), индексу сдвига лейкоцитов крови Ябучинского (ИСЛК) [19], содержанию в крови молекул средней массы (МСМ) по методике Габриэляна и др. (1983) [20]. Показатели фагоцитоза (фагоцитарный индекс, фагоцитарное число) подсчитывали в мазках, окрашенных по Романовскому из расчета на 1000 нейтрофилов по стандартным методикам [12; 17]. Иммунологические показатели оценивали по реакции розеткообразования (Е-РОК) [4; 12; 16]. В-клеточную популяцию лимфоцитов оценивали при помощи двух видов реакций розеткообразования — М-РОК и ЕА-РОК [16]. Содержание фракций иммуноглобулинов (А, М, G, sIg A) устанавливали с помощью метода радиальной иммунодиффузии по методу Манчини (1965) [34]. Уровень ЦИК крови определяли спектрофотометрически по степени их преципитации в 3,5%-ном растворе полиэтиленгликоля с молекулярной массой 6000 Д [21]. Средний цитохимический коэффициент (СЦК) содержания в нейтрофилах лизосомально-катионных белков вычисляли по модифицированной формуле Астальди-Верга [2; 12].

Параметры кислородного баланса определяли на 1-е и 2-е сутки после операции. Определение парциального давления кислорода и показателей КОС проводилось на газоанализаторе «Stat Profile Ultra», минутный объем дыхания – с помощью волюметра «VEB». Расчетные параметры системной гемодинамики, газообмена, системы транспорта кислорода и КОС получали, используя стандарты NCCLS и формулы Г.А.Рябова (1988) [25].

Полученные результаты обработаны с помощью программы «STATISTICA» (V.6). Достоверность различий определяли с помощью параметрических и непараметрических методов статистики.

Результаты и обсуждение

У пациентов с перитонитом в обеих группах в 1-е сутки после операции были отмечены существенные нарушения респираторного, объемного и тканевого компонентов, что сопровождалось повышением альвеолярно-артериальной разницы по кислороду (Aa DO₂), снижением коэффициента утилизации кислорода (КУ O₂), снижением показателей ЦВД, ударного (УО) и минутного объема сердца (МОС). У пациентов II-й группы ко 2-м суткам послеоперационного периода наметилась тенденция к стабилизации показателей системной гемодинамики (при снижении УО и МОС в 1,15 и 1,14 раза) и сохраняющемся дефиците оснований (ВЕ). У пациентов I-й группы в эти сроки сохранялась гиповолемия, снижение ЦВД (в 1,87 раза), УО и МОС (в 1,27 и 1,17 раза соответственно). Стабилизация САД достигалась за счет увеличения ОПСС (в 1,62 раза к норме) на фоне тахипноэ, метаболического ацидоза, снижения уровня pH и ВЕ.

У пациентов основной группы на 7-е сутки послеоперационного периода отмечена тенденция по стабилизации основных показателей гемодинамики, при которой ЧСС, САД приближались к норме ($p > 0,05$) [табл. 2]. Показатели ЦВД указывали на сохраняющиеся незначительные гиповолемические нарушения, что подтверждалось также сниженными (по отношению к норме) показателями ударного объема и минутного объема кровообращения (в 1,09 и 1,02 раза соответственно). На 7-е сутки после операции у пациентов основной группы отмечалась нормализация частоты дыхания, а также относительная стабилизация pH.

Таблица 2

Показатели системной гемодинамики больных перитонитом при различных способах лечения, М±m

Показатель, единицы	Нормальные показатели (n = 8)	I группа (n = 10)			II группа (n = 16)		
		1-е сутки послеоперационного периода	2-е сутки послеоперационного периода	7-е сутки послеоперационного периода	1-е сутки послеоперационного периода	2-е сутки послеоперационного периода	На 7-е сутки послеоперационного периода
ЧСС, уд/мин	73,8±3,25	111,3±5,4*	104,7±4,21	88,7±4,7	110,1±4,17*	96,8±6,2	80,3±7,22
САД, мм рт.ст.	89,25±2,34	92,1±4,3	93,4±3,71	85,7±4,1	91,8±3,88	87,3±3,72	80,1±2,71
ЦВД, см. водн.ст.	7,19±0,51	5,8±0,97*	5,7±1,3	4,29±0,32*	5,6±1,13*	6,1±0,94	6,95±0,7**
УО, мл	83,2±3,24	60,2±3,76	65,5±3,41	71,2±2,95*	62,3±4,02	72,3±3,67	76,3±3,52
МОС, л/мин	6,17±0,64	5,26±0,38	5,28±0,37	5,91±0,23*	5,24±0,48	5,41±0,32	6,02±0,43
ОПСС, динхс ⁻¹ см ⁻⁵ /м ²	2093,1±85,2	3098,7±110,2	3390,7±98,2	2764,3±127,5	3094,1±122,5	2994,3±101,6**	2012,4±92,4**
pH	7,4±0,06	7,33±0,07	7,34±0,06	7,36±0,02	7,32±0,03	7,36±0,06	7,39±0,07
ЧД, в мин	16,2±1,43	24,9±1,53*	23,2±2,01*	19,8±1,12	24,7±2,01*	21,1±1,89*	17,2±1,53

Примечание: *-различия достоверны по сравнению с нормальным значением, $p < 0,05$ **-различия достоверны в сравниваемых группах, $p < 0,05$

У больных контрольной группы на 7-е сутки после операции сохранялись: гиповолемия, снижение ЦВД (в 1,68 раза по отношению к норме, $p < 0,05$), УО и МОС (в 1,17 и 1,04 раза соответственно по отношению к норме, $p < 0,05$). Сохраняющимся расстройством системной гемодинамики сопутствовал умеренный метаболический

ацидоз, а также недостоверное увеличение частоты дыхания (в 1,22 раза по отношению к норме).

При оценке показателей эндогенной интоксикации и воспалительного синдрома в 1-е сутки послеоперационного периода у больных как в основной, так и в контрольной группах отмечено достоверное увеличение МСМ (в 2,13 и 2,04 раза соответственно по отношению к норме, $p < 0,05$), рост ЛИИ (в 9,96 и 10,01 раза к норме, $p < 0,01$), ЛИО (в 4,21 и 4,14 раз, $p < 0,05$), а также ЛИЯ (в 3,4 и 3,45 раза, $p < 0,01$). При этом был выявлен недостоверный рост шокового индекса в 1,52 и 1,48 раза соответственно к норме, $p > 0,05$.

Таблица 3

Динамика показателей интоксикации у больных перитонитом при различных способах лечения

Показатель, единицы	Нормальные значения (n=8)	I группа (n=10)		II группа (n=16)	
		1-е сутки послеоперационного периода	На 7-е сутки после операции	1-е сутки послеоперационного периода	На 7-е сутки после операции
ЛИИ Каль-Калифа, усл. ед.	0,69±0,13	6,91±0,72#	1,59±0,4	6,87±0,64#	1,12±0,41**
ЛИИ Островского, усл. ед.	1,62±0,16	6,70±1,75*	2,2±0,28	6,82±1,63*	1,61±0,16**
ИСЛК Ябучинского, усл. ед.	1,82±0,16	6,27±0,68#	3,02±0,54	6,19±0,47#	2,14±0,51*
Индекс Алговера-Бурри	0,58±0,03	0,86±0,21	0,67±0,14	0,88±0,13	0,61±0,11
МСМ, усл. ед.	0,24±0,04	0,49±0,06*	0,39±0,07	0,51±0,08*	0,26±0,03**

Примечание: *-различия достоверны по сравнению с нормальным значением, $p < 0,05$ **-различия достоверны в сравниваемых группах, $p < 0,05$ #-различия достоверны по сравнению с нормальным значением, $p < 0,01$

При включении предложенной лекарственной схемы у пациентов основной группы к 7-м суткам послеоперационного периода выявлено достоверное снижение МСМ в 1,96 раза к исходному уровню ($p < 0,05$) и уровней ЛИИ, ЛИО и ЛИЯ (в 6,13; 4,24 и 2,89 раза соответственно к исходному уровню, $p < 0,01$). При этом вышеуказанные показатели были ниже таковых в контрольной группе на 33,3% ($p < 0,05$); 29,6% ($p < 0,05$); 26,8% и 29,1% ($p < 0,05$).

При анализе основных иммунологических показателей в сравниваемых группах больных в 1-е сутки послеоперационного периода установлен нейтрофильно-лимфоцитарный тип изменения гемограммы [13] при умеренно выраженном лейкоцитозе с его полной нормализацией к 7-м суткам послеоперационного периода.

Также отмечено существенное снижение (по отношению к группе доноров) процентного (на 47,5% и 48,4%, $p<0,01$) и абсолютного (на 21% и 22,1% соответственно) содержания лимфоцитов; абсолютного содержания Т-лимфоцитов (на 14% и 13,1% соответственно, $p<0,05$); активных Т-лимфоцитов (на 23,3% и 26% соответственно, $p<0,05$); абсолютного содержания В-лимфоцитов (на 8,7% и 4,3% соответственно); а также дефицит иммуноглобулинов классов А и G.

В 1-е сутки послеоперационного периода был выявлен значительный дефект фагоцитарной активности нейтрофилов ($p<0,05$), снижение фагоцитарного индекса и лизосомально-катионного теста ($p<0,05$) в обеих сравниваемых группах [табл. 4]. В основной группе пациентов после проведенного лечения на фоне снижения лейкоцитоза отмечен рост относительного и абсолютного числа лимфоцитов (на 35% и 26% соответственно по отношению к 1-м суткам послеоперационного периода, $p<0,05$); абсолютного числа активных Т-лимфоцитов (на 24,3%, $p<0,05$), а также значительное повышение фагоцитарной активности нейтрофилов и значения лизосомально-катионного теста (на 33,6% и 43,4% соответственно по отношению к 1-м суткам послеоперационного периода, $p<0,05$), причем последние значения достоверно отличались от таковых в контрольной группе пациентов ($p<0,05$).

Таблица 4

Динамика иммунологических показателей у больных распространенным перитонитом при различных способах лечения

Показатель	Норма n=8	I группа		II группа	
		1-е сутки после операции	7-е сутки после операции	1-е сутки после операции	7-е сутки после операции
Лейкоциты, абс	5,71±1,16	12,61±1,98	7,29±2,51**	12,43±1,62	6,61±1,76**
Лимфоциты, %	35,44±7,5	18,6±4,54#	22,4±5,31	18,29±4,21#	24,69±2,1**
Лимфоциты, абс.	1,95±0,31	1,54±0,65	1,71±0,5	1,52±0,33	1,92±0,24**
Фагоцитарная активность нейтрофилов, %	62,0±9,7	37,7±4,41#	46,2±6,62	39,2±5,12#	52,37±5,14**
Фагоцитарный индекс, абс.	2,02±0,24	1,93±0,27	1,96±0,19	1,94±0,19	1,99±0,17
ЛКТ-тест (лизосомально-катионный), усл. ед.	1,39±0,19	0,98±0,13#	1,09±0,05	0,94±0,16#	1,35±0,12##
Т-лимфоциты общие (Е-РОК), %	56,11±4,29	48,25±4,95	56,21±3,98	48,76±4,2	58,81±5,73
Т-лимфоциты общие (Е-РОК), абс.	1,07±0,13	0,92±0,09	1,03±0,05	0,93±0,07	1,06±0,08
Т-лимфоциты активные (АЕ-РОК), %	38,78±5,73	31,9±8,2	33,8±6,88	30,4±6,61	34,16±5,11
Т-лимфоциты активные (АЕ-РОК), абс.	0,73±0,05	0,56±0,08#	0,62±0,09	0,54±0,07#	0,67±0,06**
В-лимфоциты (М-РОК), %	12,56±3,51	11,2±5,82	14,6±3,11	12,1±3,15	16,1±4,71
В-лимфоциты (М-РОК), абс.	0,23±0,04	0,22±0,02	0,25±0,08	0,22±0,03	0,29±0,06
Ig M, г/л	1,49±0,31	1,82±0,33	1,87±0,34	1,67±0,32	2,21±0,23
Ig A, г/л	2,25±0,14	2,14±0,23	2,47±0,27	2,16±0,24	2,56±0,22
Ig G, г/л	12,09±1,72	9,8±1,4	10,2±2,37	9,67±1,23	12,1±2,83
ЦИК, ед.	23,22±7,59	26,3±6,3	48,3±9,44	27,81±4,94	44,8±7,12

Примечание: #-различия достоверны по сравнению с нормальными показателями, $p<0,05$; ##-различия достоверны в сравниваемых группах, $p<0,05$; ** -различия достоверны по сравнению с показателями в 1-е сутки послеоперационного периода.

В основной группе отмечено также недостоверное повышение содержания основных классов иммуноглобулинов.

У пациентов контрольной группы после проведенного лечения к 7-м суткам послеоперационного периода отмечено достоверное снижение лейкоцитоза ($p < 0,05$), повышение абсолютного содержания лимфоцитов. В этой же группе после лечения отмечен относительный и абсолютный рост количества Т-супрессоров (на 4,1% и 11,1% соответственно к 1-м суткам послеоперационного периода, $p > 0,05$), что свидетельствовало об угнетении клеточного звена иммунного ответа за счет дезинтеграционных механизмов нарушения содержания основных субпопуляций лимфоцитов.

Выводы:

1. Предложенная лекарственная схема в комплексном лечении больных с распространенным перитонитом позволяет стабилизировать нарушенные показатели респираторного, объемного и тканевого компонентов, а также системной гемодинамики уже ко 2-м суткам послеоперационного периода.

2. Данный метод лечения приводит к нормализации показателей сократительной функции миокарда и ОПСС при одновременной стабилизации показателей КОС к 7-м суткам послеоперационного периода.

3. У пациентов основной группы к 7-м суткам послеоперационного периода отмечены: достоверное снижение показателей эндогенной интоксикации и воспалительного синдрома, тенденция к нормализации Т-клеточного звена иммунитета, а также стимуляция фагоцитарной и метаболической активности иммуноцитов.

Литература

1. Алексеев С.А. Абдоминальный хирургический сепсис. – Мн.: Юнипак, 2005 – 256 с.

2. Антимикробная активность нейтрофильных гранулоцитов и методы ее определения в хирургической клинике: Сообщение II: Кислородозависимая бактерицидная система нейтрофильных гранулоцитов / Е.Б. Медвецкий, Ю.П. Спаженко, Е.П. Тумасова, Е.А. Хильченко // Клиническая хирургия.-1991.-№ 11.-С.51-55.

3. Белобородов В.Б. Сепсис – современная проблема клинической медицины // Русский медицинский журнал – 1997. – Т.5, № 24. – С. 1591 – 1596.

4. Болотников И.А., Добротина Н.А., Лызлова С.Н. Иммунология. Иммунитет. Иммунологические реакции: Учебное пособие. – Петрозаводск, 1987.-96 с.

5. Гельфанд Б.Р., Гологорский В.А., Бурневич С.З и др. Абдоминальный сепсис: современный взгляд на нестареющую проблему. Стратегия и тактика лечения // Вестник интенсивной терапии – 1997.-№ 1. – С. 10 – 16.

6. Гельфанд Б.Р., Филимонов М.И., Бурневич С.З. Абдоминальный сепсис // Русский медицинский журнал – 1999.-№5 – С. 6 – 7.

7. Гринев М.В., Громов М.И. Сепсис. Полемические аспекты проблемы // Вестник хирургии – 1997.-№ 4. – С. 56 – 59.

8. Ерюхин И.А., Шашков В.Б. Эндотоксикоз в хирургической практике. СПб.: Logos, 1995. – 303 с.

9. Ивницкий Ю.Ю., Головкин А.И., Сафронов Г.А. Янтарная кислота в системе средств метаболической коррекции функционального состояния и резистентности организма. СПб., Лань, 1998. – 82 с.

10. Иммуный статус при перитоните и пути его патогенетической коррекции: Руководство для врачей. / Ю.М.Гаин, С.И.Леонович, Н.В.Завада, С.А.Алексев, В.В.Руденок, С.В.Шахрай, А.В.Луневский – Мн.: ООО «Юнипресс», 2001. – 256 с.
11. Каль-Калиф Я.Я. О «лейкоцитарном индексе интоксикации» и его практическом значении // Врачебное дело.-1941.-№ 1.-С.31-33.
12. Клиническая иммунология / Под ред. А.В. Караулова. – М.: Медицинское информационное агентство, 1999.-604 с.
13. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунограмма в клинической практике. – М.: Наука, 1991.
14. Лебедев В.В. Имунофан – синтетический полипептидный препарат нового поколения: иммунологические и патогенетические аспекты клинического применения // Иммунология. – 1999.-№ 1. – С. 25 – 30.
15. Лейдерман И.А., Руднов В.А. Оценка эффективности метода коррекции синдрома гиперметаболизма у больных с полиорганной недостаточностью // Вестник интенсивной терапии – 1998. – №2. – С. 17 – 18.
16. Лимфоциты: Методы: Пер. с англ. / Под ред. Дж. Клауса.-М.: Мир, 1990.-393 с.
17. Микробиология и иммунология: Учебник / Под ред. А.А. Воробьёва. – М.: Медицина, 1999.-464 с.
18. Оболенский С.В. Реамберин – новое средство для инфузионной терапии в практике медицины критических состояний: Методические рекомендации. СПб., 2002. – 23 с.
19. Островский В.К., Алимов Р.Р., Мащенко А.В. Лейкоцитарные индексы в диагностике гнойных и воспалительных заболеваний и в определении тяжести гнойной интоксикации // Вестник хирургии – 2003, Т. 162, № 6. – С. 102 – 104.
20. Парфёнова А.Г., Чертадзева И.Ф., Ситина В.К. Средние молекулы – маркер эндогенной интоксикации // Врачебное дело.-1987.-№ 4.-С. 72-77.
21. Пособие по иммунологии / Д.К. Новиков, Н.В. Железняк, С.В. Жаворонок, И.И. Генералов.-Витебск: ВГМИ, 1996.-125 с.
22. Реамберин в терапии критических состояний: руководство для врачей, издание третье,-дополненное. СПб., 2001. – 160 с.
23. Реамберин: реальность и перспективы: Сборник научных статей. СПб., 2002 – 168 с.
24. Руднов В.А. Современные принципы антибактериальной терапии сепсиса // Антибиот. и химиотер. – 2000. – Т. 45, № 7. – С. 3 – 5.
25. Рябов Г.А. Гипоксия критических состояний. – М.: Медицина, 1988. – 288 с.
26. Саакян И.Р., Саакян А.Г. // Вопросы медицинской химии. – 1998. – Т. 44., № 2. – С. 151 – 157.
27. Сапин М.Р., Никитюк Д.Б. Иммунная система, стресс и иммунодефицит. – М.: АПП «Джингар», 2000. – 184 с.
28. Сачек М.Г., Косинец А.М., Адаменко Г.П. Иммунологические аспекты хирургической инфекции. – Витебск, 1994. – 140 с.
29. Соколов Ю.А. Основные причины летальности у больных с интраабдоминальной инфекцией: частота встречаемости, особенности микроскопических изменений, сопутствующей патологии (по данным ретроспективного патологоанатомического анализа) / Сб. трудов, посвящ. 10-летию Военно-мед. факультета в БГМУ. – Мн.: «Технопринт», 2005. – С. 178 – 183.

30. Суслов Е.Н., Малюк В.И., Коржов В.И. и др. // Проблемы туберкулеза. – 1980.-№ 2. – С. 57 – 59.
31. Хрупкин В.И., Алексеев С.А. Оценка иммунологических нарушений у больных распространенным перитонитом // Военно-медицинский журнал – 2003. – Т. 324, № 9. – С. 30 – 34.
32. Щерба М.И., Петров В.Н., Рысс Е.С. и др. Железодефицитные состояния. – Л.: Наука, 1975. – 267 с.,
33. Ярилин А.А. Основы иммунологии. – М.: Медицина, 1999.
34. Manchini G., Carbonara A.O., Hireman S.E. Immunochemical quantitation of antigens by single radial // Immunochemistry.-1965.-N 2.-P.235.
35. Vinitiski L.Y., Bunatian K.A. // Intern. J. Immunorech. – 1999. – Vol. 14. – P. 76.
36. Zhang T., Sener A., Mallaisse W.J. // Archives Biochemistry & Biophysics. – 1994. – Vol. 314.-№ 1/-P. 186 – 192.