

2000-49

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

На правах рукописи

МАМАКЕЕВ КАНАТ МАМБЕТОВИЧ

**ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ  
ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ХОЛЕЦИСТИТА**

(Клинико-экспериментальное исследование)

14.00.27 – Хирургия

14.00.16 – Патологическая физиология

Автореферат диссертации  
на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Бишкек - 2000

Работа выполнена в Проблемной лаборатории клинической и экспериментальной хирургии (зав.- проф. И.А. Ашимов) Национального хирургического центра (дир.- академик М.М. Мамакеев) Министерства здравоохранения Кыргызской Республики.

#### Научные консультанты:

1. доктор медицинских наук, профессор И.А. Ашимов
2. доктор медицинских наук А.Г. Рачков

#### Официальные оппоненты:

1. доктор медицинских наук, профессор К.Д. Дурманов (140027)
2. доктор медицинских наук, профессор Р.К. Рахмонов (140027)
3. доктор медицинских наук Г.А. Захаров (140016)

#### Ведущие учреждения:

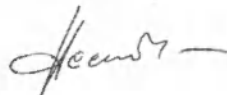
1. Научный центр хирургии им. А.И. Сызганова Министерства здравоохранения, науки и культуры Республики Казахстана (Алматы);
2. Научный центр хирургии им. В.В. Вахидова Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (Ташкент).

Защита состоится «10» III 2000 года в 12.00 часов на заседании специализированного совета Д 14.98.75 при Кыргызской государственной медицинской академии (720061, Бишкек, ул. Исы Ахунбаева, 92).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Кыргызской государственной медицинской академии (720061, Бишкек, ул. Исы Ахунбаева, 92).

Автореферат разослан «10» II 2000 года.

Ученый секретарь  
специализированного совета,  
кандидат медицинских наук,  
доцент



Т.А. Осмонов

## ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

**Постановка проблемы:** Бесспорно, повсеместное увеличение заболеваемости (В. Д. Федоров и соавт., 1990, 1997; Р.К. Рахмонов и соавт., 1997; Stickel W., 1998; Tauffer M. et al., 1998; А. Р. Укпанов, 1998 и др.), появление новых факторов риска (М. М. Мамакеев, 1986; И. А. Ашимов, 1990, 1994; Р. А. Оморов, 1997; О.К. Дарменов, 1997; М.А. Алиев и соавт., 1997; Ш.И. Каримов и соавт., 1997 и др.), «утяжеление» самого контингента больных острым холециститом (М.А. Сейсенбаев и соавт., 1988; Б. М. Друянов и соавт., 1989; А. М. Ашуров и соавторы, 1997; Thompson R.W. et al., 1993; Kahng K.U. et al., 1994 и др.), представляют серьезную научно-практическую проблему современной хирургии.

Проблемы эти решаются, причем достаточно активно, а одним из современных и перспективных направлений оптимизации результатов лечения безусловно является видеолaparоскопическая хирургия острого холецистита (ОХ), в последние годы все более доступная, а также щадящая по сути метод (М.Б. Бугубаев, 1992; В.Я. Девятков и соавт., 1996; М.М. Мамакеев и соавт., 1997; В.И. Федоров и соавт., 1998; М.А. Алиев и соавт., 1999 и др.). Хотя следует признать, что научно-методологические аспекты этого нововведения малоизучены (И.А. Ашимов, 1998).

Вместе с тем, отсутствие весомых сдвигов в оптимизации хирургического лечения больных ОХ наталкивает мысль ряда авторов на то, что тактико-технические решения в оптимизации качества лечения больных вроде бы исчерпали себя и следует полагаться в этом, по их мнению, на выяснение глубинных патофизиологических механизмов и принятия мер патофизиологической коррекции нарушений систем внутренней среды организма больного как главного и неоспоримого фактора улучшения результативности лечения любой патологии, в том числе и ОХ (И.А. Ашимов, 1994; Т.К. Рузов, 1996; Б.С. Ниязов, 1999; Kadakia S.C., 1993 и др.).

На наш взгляд, на фоне всех проблем, сравнительно малоизученными являются вопросы, связанные с характеристикой клинико-функциональной взаимосвязи: обмена микроэлементов и ОХ; кислородного градиента и ОХ; иммуногемостаза и ОХ. Эти системы подпадают под категорию наиболее чутко реагирующих в организме механизмов компенсаторно-приспособительной природы (И.В. Люлько, 1992; Ш.Ф. Ибишов, 1992; И.А. Ашимов, 1994; Б.И. Мирошников и соавт., 1996; А.Г. Рачков и соавт., 1998; К.М. Мамакеев, 1999;

В. М. Cornforth, 1998. Hegstad A.C. et all., 1998. Fusell C. et all., 1997 и др.)  
Нерешенные, спорные моменты перечисленных нами этиопатогенетических проблем и являются объектом наших исследований.

**Цель исследования.** Улучшить результативность хирургического лечения больных ОХ на основе выявления и изучения новых патогенетических механизмов развития и формирования патологии, а также клинико-функциональной оценки степени их влияния на системы иммуногемостаза, «кислородного градиента» и обмена микроэлементов с научно-методологической оценкой эффективности лапароскопической холецистэктомии (ЛХЭ).

**Проблемные научные задачи:**

1. Изучить состояние и динамику иммуногемостаза, а также кислотно-щелочного равновесия у больных ОХ до и после ЛХЭ. Охарактеризовать морфо-функциональное состояние желчного пузыря (ЖП) у экспериментальных животных в условиях гипоксической гипоксии;

2. На основании полученных данных и медико-биологического прогноза о возможном влиянии на морфо-функциональное состояние ЖП, на систему иммуногемостаза, а также состояние кислородного бюджета и обмена микроэлементов, обосновать стратегию по выделению гуморального пептидного фактора в организме больных ОХ;

3. Выделить и идентифицировать гуморальный пептидный фактор из удаленных, воспаленных ЖП больных ОХ, а также изучить их влияние на содержание химических микроэлементов в пузырной желчи, печени, крови, костях экспериментальных животных, на содержание билирубина, показателей крови и иммунитета;

4. Дать вероятную медико-биологическую оценку роли выделенных гуморальных пептидов на процесс формирования морфо-функциональной патологии ЖП и его исход.

**Прикладные задачи:**

1. Обобщить опыт ЛХЭ у больных ОХ с клинико-функциональным анализом её результатов, на основании которых подчеркнуть научно-методологическую значимость метода;

2. Обобщить опыт клинико-функциональных исследований сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного гемостаза при ЛХЭ с разработкой

лабораторно-физиологических критериев, на основании которых оптимизировать сроки оперативного вмешательства;

3. Обобщить опыт полифункциональных исследований КЩС крови при ЛХЭ с выяснением ведущего гуморального механизма нарушений газового состава крови и её компонентов, на основании которого наметить меры их физиологической коррекции;

4. Обобщить опыт биохимических исследований при ЛХЭ с разработкой алгоритма лабораторно-физиологических критериев оценки морфофункционального состояния ЖП.

**Научная новизна.** В результате проведенной работы показано, что ЛХЭ приводит к глубокому угнетению клеточного и гуморального иммунитета и формированию в организме больных ОХ тромбгеморрагмического синдрома (ТГС-синдрома). Установлено, что депрессия клеточного и гуморального иммунитета, формирование ТГС-синдрома после ЛХЭ обуславливается циркулирующей в организме больных ОХ специфических гуморальных G-пептидов.

Впервые в мире из удаленных воспаленных ЖП больных ОХ после ЛХЭ методом уксуснокислой экстракции выделены 2 фракции гуморальных G-пептидов. Показано, что больных ОХ выявляется выраженная гипоксемия, обусловленная не только нейрорецепторными нарушениями газообмена в легких, но и непосредственным влиянием G-пептидов.

Показано, что G-пептиды расположены на мембране эритроцитов и способны нарушать газовый состав крови, формируя тем самым гипоксемию. Установлено, что удаление G-пептидов с «белковой рубашки» эритроцитов способствует нормализации газового состава, проявляющейся увеличением  $pO_2$  и снижением  $pCO_2$  в крови.

В эксперименте на животных показано, что выделенные из ЖП больных ОХ G-пептиды при парентеральном введении способны не только изменять содержание микроэлементов в печени, крови, костях, но и формировать малосолнотабельные в пузырной желчи фосфатные соединения этих же химических элементов.

Показано, что внутримышечное введение G-пептидов формирует в организме животных нарушения клеточного и гуморального иммунитета аналогичные дисфункции иммунитета у больных ОХ. Установлено, что

пробывание здорового организма в условиях гипоксической гипоксии вызывает выраженные морфофункциональные изменения стенки ЖП.

По сути настоящее исследование является первой в отечественной и зарубежной хирургии работой, позволившей выявить патогенное влияние G-пептидов на показатели иммуногемостаза, «кислородного градиента», обмена химических микроэлементов в организме экспериментальных животных, и вероятно в организме больных ОХ.

**Практическая ценность.** Обобщен опыт ЛХЭ у больных ОХ с клинико-функциональным анализом её результатов, на основании которых подчеркнуть научно-методологическую значимость метода. Кроме того, обобщен опыт клинико-функциональных исследований сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного гемостаза, а также полифункциональных исследований КЩС крови при ЛХЭ с разработкой лабораторно-физиологических критериев, на основании которых оптимизировать сроки оперативного вмешательства;

Впервые показано, что предполагаемые операционные, послеоперационные осложнения хирургического лечения ОХ могут быть обусловлены воздействием гуморальных G-пептидов. Конкретными экспериментами показано влияние G-пептидов на изменение состава пузырной желчи и оценена роль этих соединений в этиопатогенезе ОХ. Показаны конкретные пути влияния условий высокогорья Кыргызской Республики на этиопатогенез ОХ. Показаны пути и возможности коррекции с помощью АТФ гипоксемии при хирургическом лечении больных ОХ.

**Основные положения диссертации, выносимые на защиту:**

1. У 100% больных ОХ несмотря на меньшую агрессивность ЛХЭ после операции выявляется различной тяжести и глубины ТГС-синдром и депрессия иммунитета;

2. Выявленная нами гиперфибриногенемия объясняется циркуляцией и накоплением в крови больных ОХ близких по молекулярной массе к фибриногену неизвестных ранее в медицине белковых соединений (G-I-пептидов и G-II-пептидов);

3. Установленную нами гипоксемию у больных ОХ можно объяснить локализацией G-I и G-II – пептидов на мембране эритроцитов и в связи с этим нарушениями диффузии  $O_2$  и  $CO_2$  в красных кровяных тельцах;

4. Удаление с мембраны эритроцитов «белковой рубашки» с G-пептидами способствует нормализации газового состава крови больных ОХ;

5. Высокие колебания «кислородного градиента» у больных ОХ предполагают ставит условия высоких гор одним из возможных факторов риска и причин ОХ и холелитиаза.

**Апробация работы.** Материалы диссертации доложены на клинических конференциях кафедры госпитальной хирургии КГМА и кафедры хирургии ФУВ (1991,1992,1994,1995,1996), НХЦ МЗ КР (1997,1998), на 2 съезде хирургов Кыргызстана (Бишкек, 1995), на республиканской научно-практической конференции с международным участием (Бишкек, 1997), на 1 международной конференции молодых хирургов Кыргызстана (Бишкек, 1998), на конгрессе эндоскопических хирургов Российской Федерации (г. Москва, 1999); на республиканской научно-практической конференции Узбекистана «Вахидовские чтения» (г. Ташкент, 1998); на научном симпозиуме «Династия в хирургии» (Бишкек, 1999); на 1 конгрессе хирургов Казахстана (Алматы,1997), на заседании медицинского совета по экспериментальной хирургии (1999), на заседании ученого совета НХЦ (1999), на заседании Ассоциации хирургических обществ Кыргызстана (1999), на заседании межкафедральной комиссии по предварительной защите диссертаций хирургического профиля при КГМА (2000).

**Внедрения.** Основные положения диссертации внедрены в учебные программы кафедры госпитальной хирургии КГМА, кафедры хирургии ФУВ РЦНПМиФР. По теме диссертации опубликовано в печати 40 научных работ, получены 1 патент на изобретение, 2 патента на авторское право, издана 1 монография «Экстренная хирургия» (Бишкек,1999), 1 атлас «Атлас патогистотопохимии печени» (Бишкек,1999).

**Структура диссертации.** Диссертация изложена на 238 страницах машинописного текста, состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций. Приложение, оформленное в виде второго тома диссертации состоит из 64 таблиц, 122 рисунков. Библиографический указатель включает 430 источников, в том числе 260 из стран ближнего и 170- из стран дальнего зарубежья.



## ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

*Материал и методы исследования.* Клинико-лабораторные исследования выполнены у 367 больных ОХ, поступивших в НХЦ МЗ КР за период 1997-1999 года и оперированных методом ЛХЭ. Мужчин было 78 (21%), женщин 289 (79%), лиц старше 60 лет - 89 (21,5%). Все 367 (100%) больных оперированы в остром периоде заболевания. Удельный вес экстренно оперированных больных ОХ составил 54 %, срочно оперированных - 38%, и оперированные в отсроченном порядке - 8%. Острый катаральный холецистит (ОКХ) установлен у 172 (46,9%) больного, флегмонозный (ОФХ) - у 134 (33,8%), гангренозный (ОГХ) - у 61 (19,3%).

Диагностику морфологической формы ОХ верифицировали на основании методики эндоскопической и сонографической видео- и морфометрии (И.А.Ашимов, 1994). ЛХЭ выполняли по видоизмененной методике: предварительно осуществляли пункцию и санацию ЖП путем прокола его стенки в области дна. После эвакуации содержимого (гноя, застойная желчь) полость ЖП многократно промывали теплым раствором фурациллина. Посевы, сделанные из ложа пузыря, подпеченочного пространства показали надлежащую стерильность. Тем не менее в большинстве случаев после ЛХЭ подпеченочное пространство дренировали силиконовой трубкой и резиновыми дренажами-полосками, которых удаляли на 3-5 сутки (М.М.Мамакеев и соавт., 1997).

Среди сопутствующих заболеваний у больных ОХ преобладали атеросклероз сосудов (25,5%), а также заболевания сосудистой и дыхательной систем, соответственно у 17,8% и 14,3% больных. У экстренно оперированных больных в послеоперационном периоде иммуногемостазиологические осложнения наблюдались в 100% случаев и бронхо-легочные - в 16,7%. У 6% больных имелись признаки сердечно-сосудистой недостаточности. Местный перитонит имел место у 11,3%, диффузный перитонит - у 2%.

Осложнения наблюдались в 31 (8,4%) случаев. Интраоперационные осложнения наблюдались у 15 (4,08%) больных: ранение воротной вены - 1 (0,2%), повреждение холедоха - 2 (0,5%), кровотечение из пузырной артерии - 2 (0,5%), перфорация ЖП - 3 (0,8%), другие осложнения - 4 (1,08%). Послеоперационные осложнения были у 16 (4,35%) больных: подпеченочный абсцесс - 1 (0,2%), подпеченочная гематома - 2 (0,5%), подпеченочный инфильтрат - 5 (1,36%), желчеистечение из ложа ЖП - 5 (1,36%),

несостоятельность клипирования пузырного протока - 2 (0,5%), спаечная деформация двенадцатиперстной кишки (ДПК) - 1 (0,2%). Эти осложнения потребовали лапаротомии - у 5 (1,36%) больных, релапароскопии - у 1 (0,2%) пациента и пункции гнойника под сонографическим контролем. Все больные ОХ обследовались в момент поступления, на 1-е, 3-и, 5-е и 8-е сутки после ЛХЭ. Больных после ЛХЭ мы умышленно задерживали в клинике, хотя полагается на 3-ьи сутки при гладком течении выписать их на дальнейшее амбулаторное наблюдение.

Эксперименты поставлены в весенне-летний период, на 100 беспородных кроликах обоего пола, массой 3,5 - 5 кг и 120 линейных крысах Vistar массой 180 - 200 г. Все животные до начала экспериментов выдерживались в виварии не менее 2-х недель, где они находились на обычном, утвержденном ГОСТом, рационе для кормления животных. С целью изучения влияния высокогорной гипоксии на морфо-функциональное состояние ЖП опыты на 100 крысах и 76 кроликах были проведены на высокогорной научной базе «пер.Туя-Ашу» (высота 3200 м н.у.м.). У животных также изучалось морфофункциональное состояние стенки ЖП и микроэлементный состав пузырной желчи. Исследования проведены до подъема животных в горы (20 крыс и 10 кроликов), на 3-й (20 крыс и 10 кроликов), 7-й (20 крыс и 10 кроликов), 15-й (20 крыс и 10 кроликов), 30-е дни пребывания их в горах. Гистологические срезы стенки ЖП окрашивались гематоксилин-эозином и по Ваг-Гизону.

*При изучении микроциркуляторного гемостаза использовали:* 1). Методы, характеризующие состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза включали: подсчет количества тромбоцитов в богатой тромбоцитами плазме (А. Fonic, 1983); адгезия тромбоцитов (S.E. Moolten et al., 1983; Т.А. Одесская и соавт., 1971); адгезия кровяных пластинок (Вом, 1976; С.С. Хнычев, 1977), ретракция кровяного сгустка (Т.А. Одесская и соавт., 1971);

2). Методы, характеризующие общую коагуляционную активность крови: время свертывания цельной крови в силиконированных и несиликонированных пробирках (Ли-Уайт, 1983); время рекальцификации плазмы (Н. Bergergof, 1983); каолиновое время плазмы P.G.S. Hattersley 1983; З.С. Баргаган, 1975; 1979); Каолин-кефалиновое время (J. P. Caen et. al, 19983); толерантность плазмы к гепарину (А. Poller, 1983); аутокоагуляционный тест (В. Berkarda et al, 1983, З.С. Баргаган, 1972);

3). Методы, характеризующие фазы процесса свертывания крови, антикоагуляторную активность и паракоагулянтные тесты. Протромбиновое время А.Т. Qwick 1983); тромбиновое время (Э. Сирман, 1983); ссвертывающийся фибриноген (Р.А. Рутберг, 1983); остаточный фибрион (Р.А. Рутберг, 1983); активность фибриназы протаминсульфаный тест (Lipinski et all, 1971); этаноловый тест (Н.С. Godall et all, 1983); 4). Методы, характеризующие фибринолитическую активность крови: тотальный эуглобулиновый фибринолиз (Н. Kowarsyk, К. Buluck 1983). Хагеман - зависимый фибринолиз (К.Н. Веремеенко и соавт., 1978).

*Методы изучения микроэлементного состава желчи и иммунной системы:* Методом эмиссионной атомно - абсорбционной спектрографии, на базе НИИ геологии НАН КР (лаборатория спектрокопии), изучен микроэлементный состав пузырной желчи, стенки ЖП, желчных камней у 100 - оперированных больных ОХ. При этом у 38 больных с флегмонозной и гангренозной формой воспаления ЖП, желчь имела четко выраженные фракции: жидкую и осадок, спектрограммы которых мы исследовали отдельно. В группе клинического контроля, мы исследовали спектрографически пузырную желчь и стенки ЖП у 26 внезапно умерших людей в Республиканском Бюро судебно-медицинской экспертизы.

Контрольную группу для проведения патоморфологических исследований составляли 26 человек, скоропостижно скончавшихся от заболеваний не связанных с патологией печени и ЖП (автотранспортные травмы, несовместимые с жизнью повреждения головного мозга, мгновенная смерть, утопление, острая сердечно-сосудистая недостаточность). Сроки от момента наступления смерти до забора материала не превышали 24 часа. Материал, полученный на вскрытиях тщательно контролировался морфологически, и исключались случаи с явлениями посмертного аутолиза. Причем эта группа тщательно подбиралась с учетом того, что при секции у всех обследованных трупов, ЖП не имел визуальных признаков воспаления, морфологической деструкции и в просвете ЖП не было ни одного желчного конкремента

Спектрограмма выявляла количественное содержание Mn, Ni, Co, Ti, W, Mo, V, Cr, Zr, Hf, Nb, Ta, Cu, Pb, Ag, Sb, Bi, As, Zn, Cd, Sn, Ge, Ga, Sr, Ba, Li, Th, U, всех элементов семейства платиноидов, Au, Sc, Al, Mg, Fe, Ca, Na, K. Чувствительность метода составляла  $1 \times 10^{-3}$  - экв. обследованного вещества.

В работе также использовались данные общеклинических обследований крови, мочи, билирубина, сахара и эхография печени и ЖП. Состояние сердечно-сосудистой системы оценивалось по данным ЭКГ. КЩР равновесие крови определялось на аппарате «Microastrup»; рН, рСО<sub>2</sub>, ВЕ, ВЕ еcf, ВВ, НСО<sub>3</sub>, РО<sub>2</sub> (А.И. Мартынов и соавт., 1998).

У 100 больных до ЛХЭ на 5-е, 8-е сутки после операции изучен клеточный иммунитет: Т-супрессоры (J. Kagan et all., 1980.). В характеристику иммунного статуса обследованных больных входило определение суммарного цитотоксического коэффициента (Г. Фринель, 1987), фагоцитарный показатель (Р.В. Петров, 1983), среднее количество частиц поглощенного латекса на одну клетку, исходя на 100 клеток (R. Hyde et all., 1978), интегральный фагоцитарный индекс (A. Moretta et all., 1981). Для группы клинического контроля эти показатели иммунитета определялись у 10 практически здоровых людей. У этих же больных показатели гуморального иммунитета, мы оценивали по количественному содержанию JgA, (P. Goosen, 1980), JgM, (C. Sapin et all., 1976), JgY, (R.J. Johnson et all., 1977).

*Методы экспериментальных исследований.* Кровь одноразовым шприцом забирали во фторопластовую или силиконированную посуду с цитратом натрия и (3,8%) в соотношении 9:1 и тот же час центрифугировали и применяли для исследований. В связи с тем, что нами впервые применена, в работе, оригинальная и уникальная методика выделения щелочных полипептидов из стенки воспаленного ЖП больных ОХ после ЛХЭ, мы сочли необходимым сделать исключение и полностью привести методику экстрагирования:

1). *Заготовка ЖП.* Всего собрано удаленных, воспаленных, ЖП у 367 - больных оперированных в НХЦ за период 1998-1999 г. Путем промывания под проточной водой ЖП тщательно очищались от слизи, гноя, крови и фибриновых наложений и затем замораживались при - 20<sup>0</sup>С и хранились в морозильнике;

2). *Технология приготовления.* Замороженные ЖП, оттаивались, промывались в холодной воде и затем, измельчались на мясорубке, а полученная масса в фарфоровой ступке, с фарфоровым пестиком, мелко истолченным стеклом гомогенизировалась. После этого, полученное сырье загружали в стеклянный реактор с 3 % раствором уксусной кислоты при +4<sup>0</sup>С. Содержимое реактора регулярно перемешивалось электромагнитной мешалкой.

Одну часть полученной массы ЖП смешивали с пятью частями раствора уксусной кислоты. Также в реактор с электронной мешалкой, к раствору уксусной кислоты добавляли хлористый цинк из расчета 1 г на 1 л кислоты;

3.) *Экстракция.* Экстракцию проводили в течение 72-х часов при комнатной температуре с периодическим минимальным перемешиванием по одному часу 3 раза в день. По окончании процесса экстракт отфильтровывали через 8-10 слоев марли и тщательно профильтровывали через обеззоленный фильтр. Получалось опалесцирующего цвета экстракт;

4.) *Осаждение.* В охлажденный ацетон тонкой струйкой при постоянном помешивании, медленно переливают профильтрованный экстракт в соотношении 1:5 (одна часть экстракта и пять частей охлажденного ацетона);

5.) *Отстаивание и фильтрация осадка.* Формирование осадка продолжается не менее трех суток при температуре не выше 10<sup>0</sup>С. Осадок фильтруют под вакуумом через два слоя обеззоленного бумажного фильтра. Затем осадок на чистом фильтре три раза промывают чистым ацетоном. Полученный осадок подвергается вакуумной сушке (степень разряжения- 2 атм. при t =25<sup>0</sup>С).

В результате получены две полипептидные фракции, которым мы дали название Gallstone-I (G-I) и Gallstone-II (G-II). Эти полипептиды расфасовывали в стерильные стеклянные флаконы, которые закрывали стерильной резиновой пробкой и закатывали алюминевым колпачком. Выделенные полипептидные фракции G-I и G-II исследовались методом тонкослойной хроматографии на стандартных пластинка со слоем силикагеля «Kieselgel 60 F<sub>254</sub> DC Alufolien» (M.E. Davies et al., 1978). Изучены также эти соединения методом инфракрасной спектрографии на спектрометре «Impract-420» (A.J. Hadley et al., 1992). Полученные нами данные были введены в Internet (URL. WWW. Iscas.org). В системе Internet была обнаружена поисковая программа «Omnis», с помощью которой полученные нами результаты сравнивались с имеющимися мировыми аналогами.

С целью изучения влияние парентерального введения выделенных полипептидных фракций на морфофункциональное состояние стенки ЖП и печени, мы провели следующие эксперименты. Экспериментальные животные были разбиты на следующие группы:

1-я группа. 30 - крыс (30 кроликов), у которых был обследован морфологический фон морфофункционального состояния стенки ЖП и печени

и химический микроэлементный состав пузырной желчи и печеночной ткани, стенки ЖП, крови и костной ткани, до изолированного и сочетаемого введения полипептидных фракций Gallstone-I и Gallstone-II;

2-я группа. 30 крыс (30 кроликов), у которых было исследовано морфофункциональное состояние стенки ЖП, печеночной ткани, а также химический микроэлементный состав пузырной желчи, стенки ЖП, крови, костной ткани, на 5-й день введения полипептидных фракций G-I и G-II;

3-я группа. 30 крыс (30 кроликов), у которых было исследовано морфофункциональное состояние стенки ЖП, печеночной ткани, а также химический микроэлементный состав пузырной желчи, стенки ЖП, крови, костной ткани на 10-й день изолированного и сочетанного введение полипептидных фракций G-I и G-II;

4-я группа. 30 крыс (30 кроликов), у которых было исследовано морфофункциональное состояние стенки ЖП, печеночной ткани, а также химический микроэлементный состав пузырной желчи, стенки ЖП, крови, костной ткани, на 10-й день после окончания десятидневного изолированного и сочетанного введения полипептидных фракций G-I и G-II. (20 день опыта);

5-я группа. 30 крыс (30 кроликов), у которых было исследовано морфофункциональное состояние стенки ЖП, печеночной ткани, а также химический микроэлементный состав пузырной желчи, стенки ЖП, крови, костной ткани на 20-й день после окончания десятидневного изолированного и сочетанного введения полипептидных фракций G-I и G-II. (30 день опыта);

6-я группа. 30 крыс (30 кроликов), у которых было исследовано морфофункциональное состояние стенки ЖП, печеночной ткани, а также химический микроэлементный состав пузырной желчи, стенки ЖП, крови, костной ткани на 30-й день после окончания десятидневного изолированного и сочетанного введения полипептидных фракций G-I и G-II. (40 день опыта).

Всего в этих опытах было использовано 200 крыс линии Vistar и 106 кроликов. Полипептидные фракции Gallstone вводились животным внутримышечно в дозе 1-2 мг/кг масса тела 1 раз в сутки в течение 10-ти дней. В качестве контроля служили лабораторные крысы линии Vistar и кролики, которым в течение 10-ти дней 1 раз в сутки внутримышечно вводился



физиологический раствор в дозе 1мл/кг масса тела (плацебо). Эти контрольные животные забивались на те же сроки, что и опытные кролики и крысы.

Материал, взятый от экспериментальных животных для морфологических исследований, сразу помещался в 10% раствор формалина. Пузырная желчь, стенка ЖП, кусочки печени, кровь, костная ткань предназначенные для спектральных исследований химического микроэлементного состава помещались в химически чистые стерильные пенициллиновые флаконы, которые затем подвергались 10-ти дневному высушиванию при 37°C в термостате. Эти флаконы с образцами материала закрытые стерильной резиновой пробкой, отправлялись на спектрографирование в лабораторию спектрального анализа Департамента Геологии и Охраны недр при Правительстве Кыргызской Республики.

Кроме того, у опытных и контрольных животных (кроликов) исследовались показатели клеточного и гуморального иммунитета в том же методическом объеме, что и у больных холециститами. Эти иммунологические исследования были выполнены в лаборатории иммунологии КНИИ туберкулеза. Также, у всех контрольных и опытных животных во все дни обследования определялись общий анализ крови, содержания общего, прямого и непрямого билирубина в крови, сахара в крови.

Контрольные опытные животные содержались в прозрачных плексиглазовых клетках с хорошей вентиляцией. За животными велось тщательное визуальное наблюдение, результаты которого записывались ежедневно. Полученный материал обработан методом вариационной статистики для связанных и несвязанных между собой наблюдений и вычислен показатель достоверности различий (P).

#### ПОЭТАПНО-ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНАЯ АРГУМЕНТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ.

В связи с тем, что микроциркуляция в сосудах (Palmbiad J. et al., 1981; Perez H.D. et al., 1980), особенно в капиллярах (Pommier C.Y., Mullinax P.J., 1981; Puncord N., 1982) в основном определяется состоянием динамической функцией тромбоцитов и коагуляционным потенциалом крови, мы в начале поставили задачу изучить гемостаз. Нам удалось обнаружить достаточное число исследований, посвященных изучению системы гемостаза при хирургическом лечении больных (Robbins S., Angel M., 1980; Abilgaard I., 1996;

Courbier R. et al., 1989; Detrie R., Frileux C., Dreux C., 1992; Hollomd D., Kolodir S., 1988; Kudriaskov B.A., Kalishevskaya T.M., Kolomina S.M., 1989).

Мнения всех ученых единодушны в том, что у больных ОХ уже до операции в момент поступления в стационар имеются выраженные нарушения свертывания крови, протекающие по типу тромбгеморрагического синдрома. И несмотря на то, что разные исследователи, это называли коагулопатией потребления (McCuskey et al., 1980), ДВС-синдромом (McKoy D.J., De Bacalao, Sedlis A., 1984) тромбгеморрагическим синдромом (Sinaros E.W., Coen J., 1996), синдромом вторичной гипокоагуляции (Larcid I.L.), суть этого явления одна. Клинико-лабораторные показатели, свидетельствуют о развитии в организме больных ОХ ТГС-синдрома.

Полученные нами данные, подтверждают эти сведения, имеющиеся в литературе. Сама ХЭ усугубляет острое, подострое или хроническое течение ТГС-синдрома у больных ОХ (Ffantone I.C., Ward P.A., 1982). Причем степень отягощения течения послеоперационного периода (Beller S., Rechner J., 1998; Bergren W., Arvidson D., 1998) и частота послеоперационных осложнений (Pezzolla F., Loruso D., 1997; Ker C.Y., Kuo K.K., Chen H.J., 1998; Caudelari et al., 1998), коррелирует со степенью и тяжестью морфологической деструкции ЖП.

Следует отметить, что ранее все исследования в литературе по изучению состояния системы гемостаза выполнены у больных ОХ на фоне классической лапаротомной ХЭ. В наших же исследованиях имеем возможность изучить гемостаз после ЛХЭ. Если развитие тромбгеморрагического синдрома у больных ОХ после классической лапаротомной ХЭ было понятным не только нам, но и всем исследователям (Hoffman et al., 1998), то мы ожидали то, что у больных ОХ ЛХЭ, в силу своей, прежде всего заметно меньшей травматичности не должна была бы формировать изменения в микроциркуляторном гемостазе (Hohaus T. et al., 1998; Asperger W. et al., 1998). Однако при исследовании у 367 больных микроциркуляторного гемостаза, нами были выявлены такие же, как и при лапаротомной ХЭ, достаточно глубокие нарушения гемостаза, укладываемые в критерии ТГС-синдрома. Закономерен вопрос: Почему ЛХЭ, хотя она менее агрессивна по сравнению с лапаротомной, вызывает такие же выраженные изменения состояния гемостаза? Нами было предложено два пути объяснения этого факта:

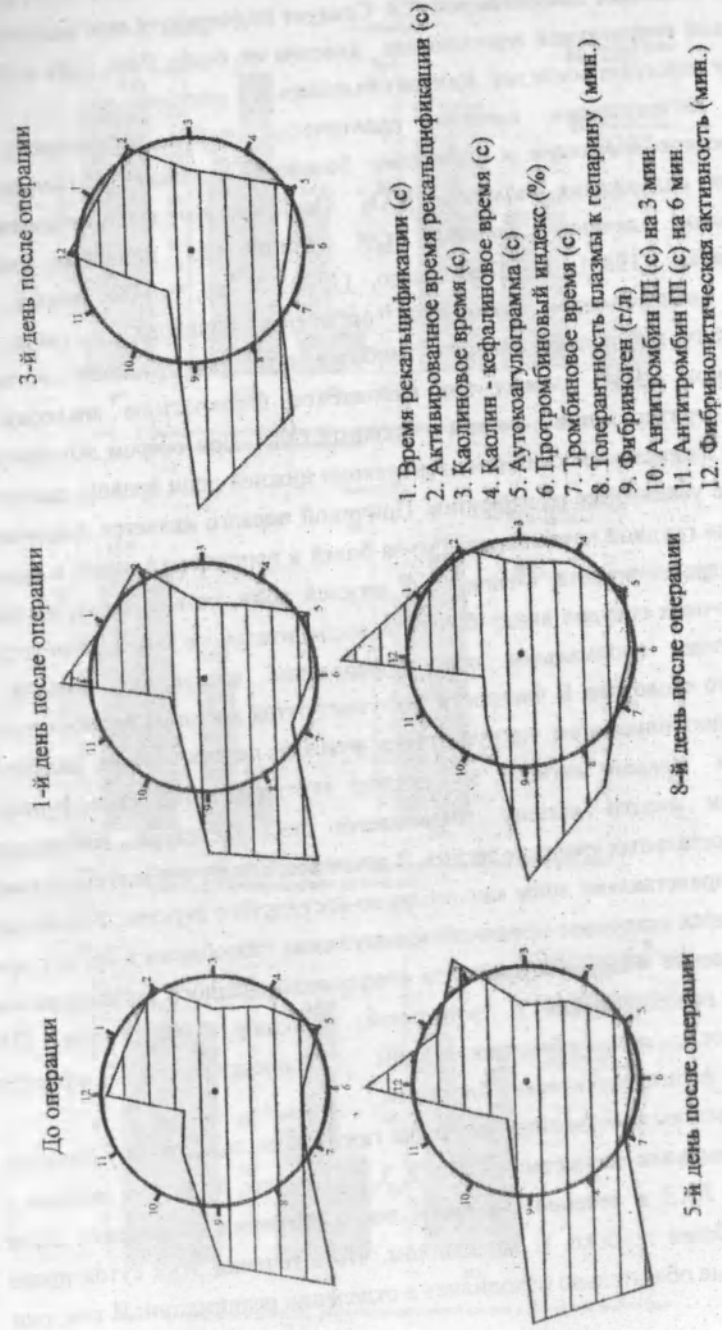


1). если учесть, что система микроциркулярного гемостаза является чрезвычайно лабильной, реагирующей на любой стресс (М.А.Алиев, Г.А.Захаров, Ш.Д.Дуйшеналиева, 1973), в том числе и операционный (М.А.Алиев и соавт., 1989), то на ее состояние также оказывают влияния сопутствующие заболевания у больных ОХ, а такой контингент составил 54,6% из числа обследованных больных. И наконец, состояние системы микроциркуляторного гемостаза подвержено влиянию биоритмов – суточным (М.А.Алиев, 1989), месячным (Г.Х.Довгялло, В.Л.Крыжановский, 1973), кварталным (В.А.Исабаева, 1983), полугодовым (М.Кошаков, 1978), годовым (Б.С.Алакройнский, 1983; Н.И.Моисеева, В.М.Сысуев, 1981), трех-семи, одиннадцатилетним циклам (А.А.Ольшанский, И.П.Нетрабко, 1979; С.И.Рапопорт и соавт., 1981).

Для того, чтобы разобраться с влиянием биоритмов на микроциркулярный гемостаз, мы тщательно проанализировали состоянием системы гемостаза в целом у больных ОХ, в предоперационном периоде, на 1, 3, 5, 8 сутки после ЛХЭ, по месяцам, в течении всего срока выполнения работы. Не вдаваясь в детальное обсуждение полученных данных, которые кстати однозначно свидетельствуют о том, что у больных ОХ как до операции, так и на различные сроки после ХЭ, развивается выраженный ТГС-синдром, нам удалось выявить то, что, несмотря на меньшую агрессивность ЛХЭ, тяжесть и глубина острого, подострого, хронического течения ТГС-синдрома, выражены буквально в 100% у всех обследованных нами больных (рис.1). Формирование ТГС-синдрома при хирургическом лечении больных ОХ должно сопровождаться падением содержания фибриногена в крови. Это общеизвестный факт (Chmelniki L., Swoboda K., Olejczyk M., 1998), который подтверждался нами неоднократно в других, не имеющих отношения к нашей работе исследованиях. В нашей же работе, несмотря на очень тщательное исследование и описание состояния микроциркуляторного гемостаза при хирургическом лечении больных ОХ, с упорным постоянством выявлялась гиперфибриногемия.

Конечно, и по данным других исследователей (Л.Н.Алферова, Л.Б.Альберт, 1970; Б.А. Кудряшов, 1970), также выявлялось повышенное содержание фибриногена в крови. Но этими исследователями факт гиперфибриногемии объяснялась тромбинемией (М.С.Мачабели, 1971; Д.П.Павловский, 1977) и действием тканевого тромбопластина (М.С.Мачабели,

Рис. 1. Состояние гемостаза у больных острыми холециститами до и после ЛХЭ.



1970; В.С.Совельев, 1984; А.И.Трегубенко, 1982; Я.П.Юрчишин, 1979; К.Раби, 1974), как следствие лапаротомной ХЭ. Следует подчеркнуть еще раз тот факт, что тяжелой оперативной агрессии как явление не было. Речь идет о ЛХЭ и состоянии гемостаза после нее. Как же объяснить эти данные?

По литературным данным, практически любое заболевание или патологическое состояние в организме больного, приводит к гипоксии и повышению содержания в крови  $\text{HCO}_3^-$ . Особенно этот факт актуален при хирургическом лечении больных ОХ. Достаточно привести работы Т.А.Аралбаева, (1983), Д.Л.Пиковского, (1978) и др, чтобы понять, что проблема кислородного обеспечения организма больного, то есть его «кислородного градиента», является наиболее чутко реагирующей системой. И.А. Ашимов (1994) выявил так называемое перекрестное альвеолярно-сосудистое шунтирование в легких у больных ОХ: «При остром холецистите развивается аномальное снижение вентиляции нижней доли правого легкого и аномальное увеличение ее перфузии. Причиной первого является увеличение «ригидности» грудной клетки справа из-за болей и напряжения мышц в правом верхнем квадранте живота, а гиперемия нижней доли, по-видимому, вызвана парезом легочных сосудов ввиду близости воспалительного очага. Вследствие этого наступает аномальное перераспределение воздушного потока и пульсаторного кровотока. В частности наступает отток крови из верхних долей в пользу функционального нагруженного участка легких, каким являются нижние зоны правого легкого, и викарная вентиляционная гиперфункция верхней доли левого легкого. Развивается несоответствие вентиляции кровотоку на остальных участках легких. В итоге все четыре исследуемых нами зоны легких представляют зоны «альвеолярно-сосудистого шунта». Указанный феномен является основным механизмом нарушения газообмена в легких при ОХ. Сопоставление моделей аварийного и оптимизированного регулирования регионарной гемодинамики и зональной функции легких при ОХ свидетельствуют об обнадеживающим терапевтическом эффекте симпатической фармакологической блокады».

По результатам собственного изучения газового состава крови у больных ОХ, мы также выявили гипоксемию (Рис. 2, 3, 4). Причем, по нашим данным у больных после ЛХЭ в течение 1-х суток после операции гипоксемия была выражена наиболее глубоко. И это при том, что в течении этих суток после операции больные обязательно находились в отделении реанимации. И там, они

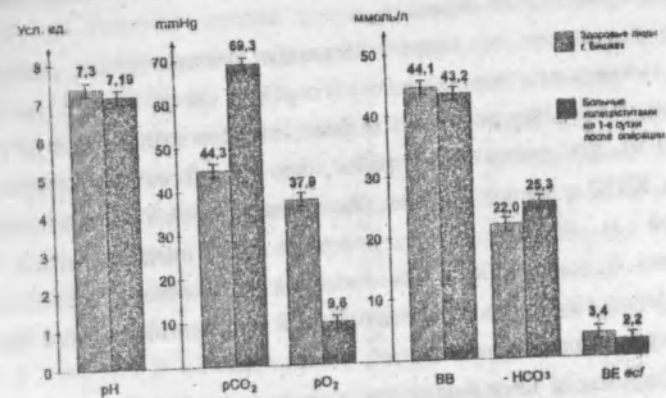


Рис. 2. Показатели газового состава в артериальной крови у больных холециститом на первые сутки после операции.

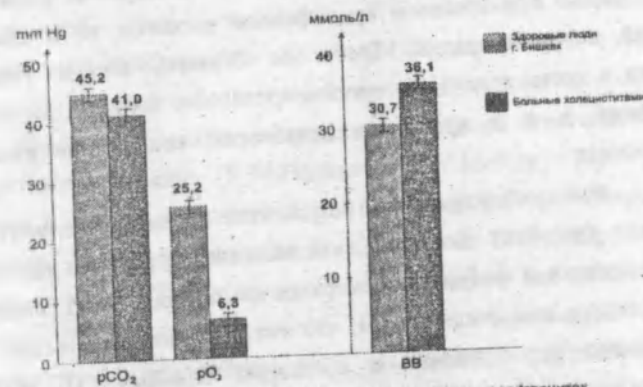


Рис. 3. Показатели pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub> и ВВ номограммы в нативных эритроцитах у больных холециститом до операции.

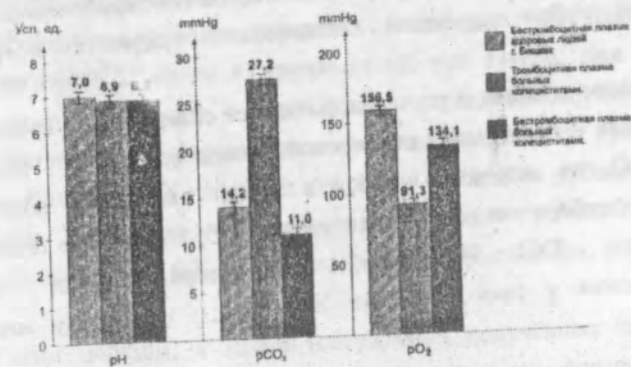


Рис. 4. Показатели pH, pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub> в нейтрофильной плазме у больных холециститом.

как правило, получали нормобарическую оксигенотерапию. И несмотря на это, у них  $pO_2$  было существенно снижено.

Однако в отличие от вышеприведенных литературных данных, мы постарались выявить причину пониженного  $pO_2$  в крови при хирургическом лечении больных ОХ. Нас поразил тот факт, что при выполнении в течении последних 30-50 лет аналогичных работ, все исследователи ограничились определением КЩС в цельной крови, будь она венозной из локтевой вены (А.И.Мартынов и соавт., 1998), венозной из нижней полой вены (М.М.Середенко и соавт., 1981) или венозной из V. porte (А.А.Ненашев и соавт., 1981). Между тем, кровь является сложной многокомпонентной системы, состоящей из клеток крови и плазмы.

У нас оформилось предположение, а не существует ли в компонентах крови какой-либо гуморальный фактор, который препятствует ее насыщению кислородом не только при обычном атмосферном дыхании, но и даже при нормобарической оксигенотерапии. Здесь мы считаем, весьма уместным подчеркнуть, что в крови у этих же прооперированных больных выявлялась гиперфибриногемия, т. е. в крови накапливалось содержание какого-то белкового соединения.

И если, при обсуждении результатов гемостазиологических исследований, мы этот факт оценивали, как накопление в крови продуктов деградации фибриногена и фибрин-мономерных комплексов (М.И.Романяк и соавт., 1984), то теперь нам стало ясным, что это белковое соединение (или соединения), помимо формирования в организме больных ОХ острого, подострого или хронического течения ТГС-синдрома, сочетается с выраженной гипоксемией. Причем, чем больше выражена степень гиперфибриногемии и гипоксемии, тем глубже нарушения «кислородного градиента» в крови у больных ОХ.

Также важным является и то, что повышенное содержание в крови, пока нам неизвестных белковых соединений сопровождается блокадой проникновения  $O_2$  из легочных альвеол в кровь, т.е. делает абсолютно неэффективной нормобарическую оксигенотерапию у больных ОХ в течение 1-2-х суток после ЛХЭ. Интересно, что именно в этот период гиперфибриногемия у таких больных достигала, по-нашему мнению, абсурдных величин.

С целью поиска объяснений этих фактов, мы решили не ограничиться определения газового состава цельной венозной крови у больных ОХ, а проследить, как изменяется  $pO_2$  и  $pCO_2$  при хирургическом лечении больных ОХ в компонентах крови (эритроцитной массе, тромбоцитной, бестромбоцитной плазме и лейкомассе). Если действительно в крови у больных ОХ имеется какое-либо белковое соединение, концентрация которого имеет обратно пропорциональную корреляцию с  $pO_2$ , то мы можем найти ответ на поставленный вопрос, в каком конкретном компоненте крови этот полипептид нарушает  $pO_2$ . Оказалось, что в эритромассе  $pO_2$  резко снижена.

Тут дать однозначную оценку этих данных, нам было затруднительно. Дело в том, что у обследованных наших больных ОХ, как мы уже ранее отмечали в 100% случаев, выявляется ТГС-синдром. Нам стало понятным, что если учесть довольно четкое представление в современной литературе о том, что львиная доля изменений ТГС-синдрома, обусловлена именно эритроцитным компонентом крови (M.Cousin et al., 1985), т.к. именно эритроциты и есть, то абсолютное клеточное большинство крови (J.Dulac et al., 1980). Более того, сладж-синдром и обусловлен агрегацией эритроцитов в «монентные столбики» (R.M.Hordaway, D.Y.McKoy). Также, общественным является и то, что практически все белковые факторы микроциркуляторного гемостаза. Которые участвуют в патогенезе ТГС-синдрома, находятся на мембране тех же самых эритроцитов, в составе так называемой «белковой рубашки» (B.Lipinski, K.Worowski, 1989). И у нас возникло предположение, а не являются ли эритроциты теми «таксонами», на которых эти белковые соединения циркулируют в крови у больных ОХ.

Кстати, находясь именно на мембране эритроцитов, эти так называемые «парафибриногенные» белки, наверняка-то и препятствуют процессу диффузии  $O_2$  из легочной альвеолы в эритроцит. И тем самым, они формируют ту выраженную гипоксемию, о которой мы говорили выше. Поэтому, нам стало ясным, что нужно исследовать газовый состав эритромассы при хирургическом лечении больных ОХ отмытой от этой «белковой рубашки». К нашему удивлению оказалось, что удаление «белковой рубашки» с мембраны эритроцитов больных ОХ способствовало в них увеличению  $pO_2$  и уменьшению  $pCO_2$ .

Таким образом, в нашем обсуждении полученных результатов, мы можем уверенно констатировать факт, о том, что формирующийся при



хирургическом лечении ОХ в организме больных ТГС-синдром, обусловлен накоплением в крови неизвестных ранее в медицине белковых соединений, которые располагаются на мембране эритроцитов и способны нарушать обмен кислорода и углекислого газа красных кровяных телец. И более того, обуславливать неэффективность нормобарической оксигенотерапии в течении 1-х суток, после ЛХЭ.

В своем обсуждении полученного материала, мы не будем детально приводить все полученные данные, а только лишь отметим следующее: при изучении газового состава тромбоцитной плазмы, наше внимание привлек следующий факт. Что бы этот факт стал понятен, мы должны отметить технические особенности получения бестромбоцитной плазмы. Дело в том, что для ее получения, плазму необходимо подвергнуть центрифугированию при 3000 об/мин не менее 30 мин. И тут выявилось, что такой режим обработки способствовал увеличению  $pO_2$  и уменьшению  $pCO_2$  в бестромбоцитной плазме.

Таким образом, полученные нами данные показывают, что «на модели ЛХЭ» убедительно выявились данные, свидетельствующие о том, что в крови и ее компонентах больных ОХ не только циркулируют в крови, но и накапливаются пептидные соединения, способные формировать ТГС-синдром и нарушать газовый состав крови. Причем эти полипептиды в качестве «такси» используют эритроциты. Эти белковые соединения можно удалить с эритроцитов, путем отмывания их физиологическим раствором «белковой рубашки» или центрифугированием более 3000 об/мин не менее 30 мин.

Однако, несмотря на имеющиеся нарушения диффузии  $O_2$  из легочных альвеол в кровь последней все же имеется достаточное для жизни больного  $pO_2$ . Чем же это обусловлено? Ответ на этот вопрос, мы нашли при определении газового состава в тромбоцитно-лейкоцитной смеси больных ОХ. Оказалось, что стоит только в исследуемый компонент крови добавить тромбоцитно-лейкоцитную смесь, как показатели ее газового состава достигали значений практически здоровых людей (контрольной группы). Чтобы объяснить это явление, необходимо провести отдельные исследования.

Мы же ограничим свою оценку этого факта высказыванием в следующих двух предположений: первое - либо тромбоциты в своем составе цитоплазмы или «белковой рубашки» содержат соединения, способствующие процессам диффузии кислорода во внутрь эритроцита. И второе - эти же клетки могут

содержать ингибитор, инактивирующий гипоксическое действие белковых соединений, находящихся на мембране эритроцитов больных ОХ. Какая из этих двух точек зрения окажется верной, выявится при выполнении в будущем этих перспективных на наш взгляд, исследований. Ибо выявление сущности этого факта позволит понять не только механизм гипоксемии у больных ОХ, но и укажет путь коррекции ее, а также сделает эффективной нормобарическую оксигенотерапию после ХЭ. А нормализация газового состава крови таких больных, безусловно, будет способствовать снижению частоты и глубины тяжести послеоперационных газобменных осложнений.

Таким образом, казалось бы отвлеченные от насущных проблем хирургии ЖП результаты наших исследований имеют непосредственное отношение к разработке абсолютно новых, неизвестных ранее в медицине, путей и принципов профилактики послеоперационных осложнений. Глубокая гипоксемия у прооперированных больных сохраняется и на 3-и сутки после ЛХЭ. Это еще лишний раз подчеркивает исключительную актуальность и практическую ценность наших рассуждений, т.к. именно в течении этого периода и формируются ранние послеоперационные осложнения.

Мы попытались провести коррекцию газового состава крови с помощью АТФ. Вообще-то, в литературе мы нашли работы (Ю.А.Сон, 1981), подтверждающие правильность нашего выбора. Мы с уверенностью при обсуждении этой проблемы, можем отметить, что АТФ действительно может помочь в нормализации газового состава крови у больных ОХ. Причем, назначение АТФ таким больным необходимо осуществлять уже в период предоперационной подготовки.

Однако эти результаты исследований выявили еще один, по нашему мнению, новый факт. Проблема здесь заключается в том, что добавление *in vitro* в кровь АТФ делало ее ярко-алой. Мы на микроаструпе провели дополнительные исследования и убедились, что по показателям КИЦР, венозная кровь стала артериальной. То есть АТФ «артериализовала» венозную кровь. Ранее это явление в литературе описывалось только при венозной крови в условия гипербарооксигенации. А мы подчеркнем, что с помощью АТФ, становилась артериальной в условиях нормального атмосферного парциального давления кислорода.

Конечно, в нашей работе, до конца исследовать это явление было невозможно. Это перспективное научное направление по изучению путей

коррекции газового состава крови, а следовательно, и профилактики послеоперационных осложнений, явится предметом наших дальнейших исследований. Однако, мы не смогли удержаться от искушения высказать предположения о том, что накапливающийся в крови белковый фактор, вполне возможно, обладает ингибирующим действием на обмен таких макроэргических соединений, как АТФ, АДФ и АМФ. Вполне вероятно, что изучение путей блокады ингибиции ресинтеза АТФ, явится эффективным средством, не только нормализации газового состава крови, но и нужным для практической хирургии средством профилактики послеоперационных осложнений.

Мы не смогли обойти вниманием такой вопрос: Если в крови у больных ОХ уже до операции выражена гипоксемия, то как на состояние больных может влиять гипоксическая гипоксия, т.е. недостаток кислорода во вдыхаемом воздухе? Ведь гипоксическая гипоксия, по своей сути может быть высокогорной (Т.С.Мейманалиев и соавт., 1994) или барокамерной (М.М.Миррахимов, Г.В.Белов, Н.Н.Бримкулов, 1994). И какую роль гипоксия может играть вообще в патогенезе холецистита? Так как практически 80% территории Кыргызской Республики является высокогорной. Не являются ли условия высокогорья одной из возможных причин холецистита и холелитиаза?

Всем должно быть понятным, что какими бы не были идеальными хирургические методы лечения ОХ, все же лучшим является профилактика холелитиаза и ОХ. Высказанные нами мысли, подтверждаются также и тем, что в литературе имеется большое число работ, свидетельствующих не только об изменении солидотельности компонентов желчи и функции печени при различных видах стресса (Ю.Н.Анищенко, 1977; К.М.Акылбеков, и соавт., 1989; Хоанг-Као-Тай, 1977), но и показывающих, что условия высокогорья также являются стрессорными факторами (М.А. Алиев, 1989; З.А. Захаров, 1991; Д.З. Закиров, 1990).

Также известно, что в условиях высокогорья изменяется физиологический уровень функционирования центральной (С.Б.Данияров, А.Г.Зарифьян, 1978; И.К.Ниязбекова, 1994) и вегетативной нервной систем (И.К.Ниязбекова, С.В.Шалух, 1982; Е.М.Бебинов и соавт., 1982). С этими данными полностью коррелируют результаты исследований М.М. Мамакеева, И.А. Ашимова (1994), о том, что изменения степени активности СНС имеет прямое влияние на микроциркуляцию крови у больных ОХ. Также нельзя не

отметить и те работы в литературе, свидетельствующие о том, что в организме, как здоровых людей, так и больных хроническими ОХ в условиях высокогорья, формируется так называемая «централизация» крови (Ю.Х.М.Шидиков, 1981), т.е. накопление ее во внутренних органах, в основном печени, ЖП, желудке и кишечнике.

По данным Я.В. Ганиткевича (1990) известно, что желчные кислоты способны регулировать функциональное состояние мембран клеток. А если учесть, что в горах понижается осмотическая стойкость эритроцитов (М.М.Миррахимов и соавт., 1978) и феномен «централизации крови», то мы можем с уверенностью сделать вывод о том, что в условиях высокогорья должно изменяться не только морфофункциональное состояние ЖП, но и химический микроэлементный состав желчи, т.к. в горах изменяется активность Са-АТФазы (В.И.Антонов, Ж.А.Чотоев, 1978; Ж.А.Чотоев, 1978).

Если в начале своей работы, мы на обширном материале показали нарушения микроциркуляторного гемостаза у больных ОХ, то логично возникает проблема влияния нарушений микроциркуляторного гемостаза, не только на этиопатогенез, но и проблему хирургического лечения холецистита. Ход таких рассуждений, тем более убедителен еще и тем, что в литературе имеется огромное число работ, свидетельствующих о формировании в организме здорового человека в горах высокогорного тромбгеморрагического синдрома (О.Н.Нарбеков и соавт., 1984; С.Б.Данияров и соавт., 1988). Эти данные литературы, являются тем обоснованием, которое заставило нас изучить влияния условий высокогорья на морфофункциональное состояние ЖП.

Динамика морфофункциональных изменений гепатоцитов и стенки ЖП свидетельствует о том, что в горах резко изменяется структура и функции ЖП. В первые часы и дни пребывания организма в горах слизистая ЖП структурно не изменяется, морфологически его клетки хорошо просматриваются, в них четко выражены многочисленные секреторные вакуоли, - свидетельствующие о гиперсекреции. В последующие более длительные сроки пребывания организма в горах выявляется дилатация ЖП, он становится дряблым, содержит обильное содержимое, которое в дальнейшем, к тридцатому дню пребывания в горах организуется, уплотняется, локализуется пристеночно и к этому сроку формируется выраженная атрофия слизистой (Рис.5).

Общезвестными в литературе фактами являются роль не только стресса



А



Б



В

Рис. 5. Срез стенки желчного пузыря на 3-й (А), 15-й (Б), 30-й (В) дни пребывания здоровых животных в условиях высокогорья. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение 7X40.

в этиологии и патогенезе холецистита (С.У. Axelson et all., 1998), но и повышения содержания в крови больных ОХ катехоламинов (В.О. Milkov et all., 1997) и медиаторов (J.S. Brunkhorst et all., 1998). Между тем, полученные нами результаты свидетельствуют о том, что даже при кратковременном (тридцатидневном) пребывании в условиях высокогорья выявляются глубокие морфофункциональные сдвиги ЖП. Эти данные мы считаем уместным увязать с работами Д.З. Закирова, 1983; М.А. Алиева, 1988; Г.А. Захарова, 1970, свидетельствующие о том, что пребывания в условиях высокогорья является глубоким и тяжелым стрессом даже для здорового организма. А если в горы попадает больной с ОХ, с уже повышенным содержанием в крови адреналина, то становится ясным, что адаптация, мы подчеркиваем, что кратковременная, способна уже с этой точки зрения выступать отягощающим фактором для таких больных.

Более того, как в условиях высокогорья (Н.В. Устимова, 1981), так и в условиях различной оксигенации (И. С. Мудрая, В. В. Ткачук, 1986), меняется не только  $\beta$  - адренергические реакции предсердий и желудочков сердца, печени, но и ЖП. Такой ход рассуждений невольно приводит нас к выводу о том, что морфофункциональные изменения стенки ЖП при кратковременной адаптации к высокогорью могут быть обусловлены не только изменениями чувствительности  $\beta$  - адренергических рецепторов (В.Г. Харченко и состав., 1987), но и нарушениями тонуса симпатической вегетативной нервной системы (В. Г. Харченко и состав., 1987). И действительно в «высокогорной» литературе имеется достаточное число работ выполненных академиком С.Б. Данияровым (1986), Ю.М. Ланским (1988), И.К. Ниязбековой (1993), Е.М. Бебиновым (1988) и др., результаты которых свидетельствуют не только о глубоких морфофункциональных нарушениях вегетативной системы, но и невольно приводят нас к заключению, что эти причины могут стать отягощающими в этиопатогенезе холецистита в период кратковременной адаптации организма к горам.

Полностью осмыслить полученные нами результаты с данными исследований школы С.Б. Даниярова в нашей диссертации нет возможности, но все же хочется добавить, что в период кратковременного пребывания организма в горах выявляется централизация (печень, ЖП) крови (П.В. Устимова, 1981), формируется хронический высокогорный ДВС - синдром (Л.Г. Рачкова, 1986),



которые несомненно оцениваются нами, как факторы отягощающие функцию ЖП.

Мы в своем обсуждении не можем также не затронуть и следующее. Дело в том, что пребывание здорового и больного организма в горах связано с воздействием не только гипоскопии (П.Н.Гольдберг, 1978; А.Г.Зарифян, С.Б.Данияров, 1978), высокогорных метеофакторов (Е.М.Бебинов и соавт., 1982), нарушениями в гемодинамике (М.И.Рыскулбеков, 1982), гемостазе (Р.Р.Тухватшин, Д.Ш.Джумадилова, 1993), но и действительно иного химического состава воды в горах. Дело в том, что вода на высокогорной научной базе п. Туя-Ашу, содержит 12 химических микроэлементов, а вода Чуйской долины и в г.Бишкек имеет 56 химических микроэлементов (З.А. Айдаров, 1994). Причем, все эти химические микроэлементы содержащиеся в воде г.Бишкек по тяжести воздействия на организм человека и животных подразделяются на четыре класса опасности.

Размышления о возможном влиянии химического состава воды на этиопатогенез ОХ, а также углубленный литературный поиск, привели нас к следующим заключениям. Химический состав воды буквально каждого региона нашей планеты строго индивидуален, и обусловлен сложными сложившимися много миллионными взаимоотношениями водной среды и геологическими особенностями региона. Причем, эти гидрогеохимические особенности геологических провинций удивительно устойчивы и постоянны. Достаточно привести известные всем факты о том, что водные источники-"родники", в течении десятков тысячелетий дают воду с постоянным химическим составом.

Химический состав определенных водных источников, несомненно, обладает лечебным действием на этиопатогенез ОХ. Водные источники в таких гидрогеохимических провинциях получили название и статус курортов. Литература, посвященная изучению влияния соен курортных водноисточников на этиопатогенез ОХ исключительно обширна. Мы встретили буквально сотни тысяч работ посвященных этой проблеме. Понятно, что привести их в нашем обсуждении нет возможности. Да и, в принципе в этом нет необходимости. Дело в том, что у нас сформировалось убеждение, что если химический состав воды на курортах (особенно Львов, «Нюся», «Нафтуся») способен предупредить развитие камней в желчных путях или растворять уже образовавшиеся конкременты, то иной химический состав воды вполне

возможно может способствовать образованию желчных камней.

Таким образом, ход наших рассуждений привел нас к постановке конкретного вопроса: Не способствует ли химический состав воды в различных регионах КР желчекамнеобразованию? Если способствует, то каковы меры профилактики ОХ в Кыргызстане? Мы прекрасно понимаем, что это предмет уже отдельного научного исследования, но все же сочли себя обязанными отметить следующие. Оказалось, что в химическом составе ЖП в принципе содержится одни и те же химические микроэлементы. Понятно, что в организм они падают с водой или с пищей, а в конечном итоге все равно с водой. Но нам не совсем было ясным, что заставило эти химические микроэлементы в пузырной желчи образовывать малосолубельные в желчи конкременты.

После проведения исследований по влиянию G-пептидов на химический состав пузырной желчи- камнеобразование в организме больных может явиться следствием циркуляции этих G-пептидов, и образованию в полости ЖП малосолубельных в желчи соединений. Оказалось, что эти же химические микроэлементы содержатся и в желчных камнях больных ОХ. То есть были выявлены "виновные" химические микроэлементы в желче-камнеобразовании. Конечно, велико было искушение показать это только в утвердительной форме. Но и сразу же предложить для профилактики желчекамнеобразования в КР, использование водопроводной сети специальных фильтров для очистки питьевой воды от таких химических микроэлементов.

С этой целью, мы в своей работе даже подбирали больных в основном с Иссык-Кульской области. Так как именно в этой области КР каждый населенный пункт имел отдельный водоисточник, с уже известным содержанием химических микроэлементов. Мы с абсолютной уверенностью утверждаем, что химический состав воды места проживания больных; четко коррелирует с химическим составом желчных камней. Причем, эти наши данные созвучны исследованиям Э.Х. Сафоряна, (1981), выполненными в Араратской долине Армении, Л.П.Котельникова, Э.А.Остапенко, (1989), А.З.Аровал, П.Ф.Крышель (1981), выполненных в Липецке, Г.А.Мироненко, Т.А.Юргенсон (1976), Х.Х.Мансуров (1987), Х.Х.Мансуров и соавт.(1981), выполненных в Северо-восточном Казахстане и т.д. Однако, мы все же от окончательной оценки наших данных пока воздержимся. Необходимо провести новые углубленные научные исследования. И это понятно, так как эти же химические микроэлементы являются жизненно важными коферментами для

организма человека и животных.

Излагая дальнейшее обсуждение полученных данных, мы считаем, что пора дать физиологическую оценку роли в организме больных ОХ выделенных нами G-факторов. Прежде всего, мы подчеркнем, что роль пептидов в физиологии и патологии ЖКТ, сама по себе не так уж и нова. Еще в 1976 г. Н.М. Тимофеева, А.Ф. Смирнова, используя «кислородный критерий», (Метьюс, 1971), сформулировали теорию так называемого «пептидного транспорта» при пищеварении и усвоении белка организмом. Суть их точки зрения заключается в том, что существуют так называемые пептиды-переносчики или «таксиконы», в комплексе с которыми белок из просвета кишечника всасывается в кровь.

Можно также привести данные К.Г. Шлыгина и соавт. (1977), о том, что главным регулирующим звеном работы внепеченочных желчных путей являются гастрины. Известны серии работ Г.Н. Верещагина, (1970), А.И. Краковский и соавт. (1976-1978), о том, что более частное развитие ОХ у женщин обусловлено действием пептида - окситоцина, который не только сокращает мышцы матки, но и влияет на активность  $Na^{+}$ ,  $K^{+}$ ,  $Mg^{+2}$ ,  $Ca^{+2}$  - АТФ-фазы, что в свою очередь, не только способствует вымыванию кальция из костей, но и нарушает обмен этих микроэлементов в клетках слизистой ЖП.

Общеизвестны в литературе эффекты таких пептидов как, тималин (Ю.К. Кокотов и соавт., 1986), лейкенкефалин (В.Н. Анисимов и соавт., 1990), не только при холециститах, но и при дуоденитах, язвенных колитах, (А.А. Шахназаров, 1984), холангегепаритах (Ю.В. Тельних и соавт., 1986). Кетаты, такие основные ферменты ЖКТ, как трипсин, трипсиноген, пелсин, пепсиноген, также являются пептидами (О. Авдбакиев и соавт., 1979), при чем по новейшим литературным данным, граница между пептидными гормонами ЖКТ и пептидами - медиаторами все больше стирается (П.К. Климов и соавт., 1978).

Пептидные гармоны в организме вездесущи, они являются не только нормальной составной частью практически любых внутренних сред организма, но и в определенных количествах выделяются слюной (И.С. Пинепис и соавт., 1996-1997), желудочным соком (И.Г. Рыков, 1998; Б.Н. Кузник и соавт., 1988; А.Н. Лопекина, 1992), слизистой всех отделов кишечника (А.В. Степанов, 1997) и слизистой ЖП (Ю.А. Витковский, 1997). Эти пептиды производятся известными американскими фирмами: "Signa", "Serva", "Enndo", "Jabs", "Boots" (С.Г. Теплюк, 1984), причем различные, как опытные, так и промышленные

партии этих пептидов имеют различную биологическую активность их действия на желчную секрецию (Л.П. Аверьянова, 1975; П.Ф. Крышень и соавт., 1981).

Предпосылки существования G-факторов в литературе имелось и ранее. Так Э.Х. Сафорян (1981) методом дискэлектрофореза желчи в полиакриламидном геле у больных ОХ выявил семь белковых фракций, тогда как у больных ОХ их было всего пять. Данные о том, что слюна (Д.Л. Токар и соавт., 1991), содержимое желудка (В.П. Мищенко и соавт., 1990), слизистая желчного пузыря (Л.П. Моежик и соавт., 1991), влияют на свертывание крови в литературе имелось давно. В.А. Рудаков (1979) показал, что в секрете слизистой ЖП, содержится вещество, способствующее биосинтезу протромбина. Причем, эти соединения в секрете слизистой ЖП имели суточные, месячные, квартальные биоритмы выделения (Э.Ф. Канаева, 1981). А Н.П. Михайловская (1978), эти соединения относил к серомукоидам и считала, что количество этих серомукоидов коррелирует со степенью деструкции ЖП при ОХ.

К нашему удивлению, поисковая программа "Onnie" в системе internet обнаружила целый сайт, посвященный уже открытым и вновь открываемыми или синтезируемым химическим или биохимическим соединениям. Оказалось, что таких соединений более 3 млн. Электронно-компьютерное сравнение выделенных нами G-I и G-II - пептидов с этой базой данных выявило схожесть G-пептидов с Antipain дихлоридом печени, дериватами инсулина и некоторыми белками, содержащимися в крови крупного рогатого скота. Выявленные в internet нами данные подтверждались исследованиями П.С. Лященко и соавт. (1989), о том, что такой пептид как инсулин способен повышать в пузырной желчи на 111% содержание холатов, на 138% уровень кальция и на 189% содержание неорганического фосфора (рис. 6, 7, 8, 9).

Дело в том, что нас не покидала мысль о том, что мы могли выделить из удаленных, воспаленных ЖП больных ОХ после ЛХЭ неспецифические желчно-пузырные G-факторы, а обычные белковые медиаторы воспаления. В связи с этим мы сочли необходимым привести нашу оценку современных литературных данных по данной проблеме. В.В. Серов и соавт. (1995) воспалительные гуморальные факторы по химическому составу подразделяют на биогенные амины гистамин (Heltianu C., Simionescu M., Simionescu N., 1983), серотонин, простагландины, лейкотриены (Levin E., Marze C., Andersan G.

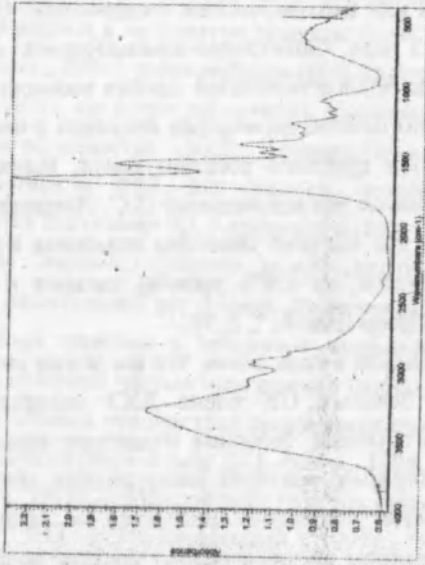


Рис. 6. Инфраспектрограмма G-1.

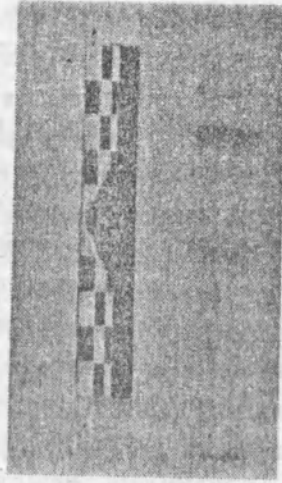


Рис. 8. Послойная хроматограмма G-1.

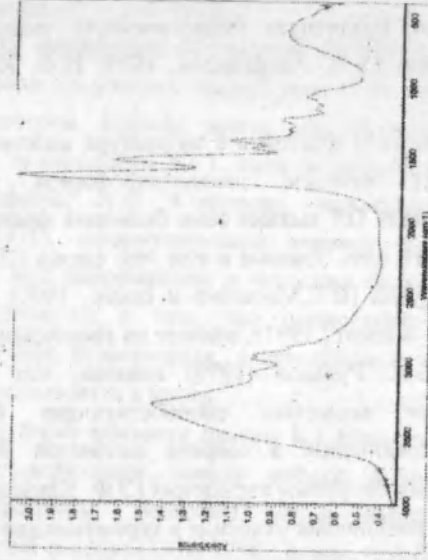


Рис. 7. Инфраспектрограмма G-2.

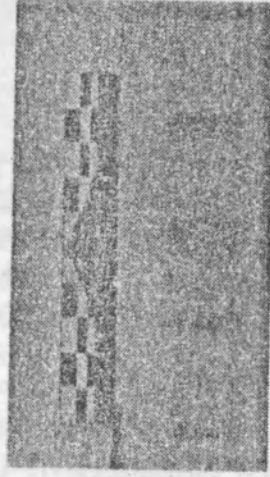


Рис. 9. Послойная хроматограмма G-2.

1984), кислородные радикалы и гидроперекиси липидов, полипептиды - брадикинин, каллидин (Lasson A., Ohisson K., 1984), белки (комплеммент (Sandberg A.I., 1981), лизосомные ферменты (Pommier C.G., et al., 1983; Cosio F.G., 1984). Что касается серотонина и гистамина, то по данным авторов (Rothschild A.M., Goures E.L., Gousalves R.P., 1982) методика их выделения и определение их биологической активности полностью отличается от нашего используемого метода. Следовательно, по нашей методике мы не могли выделить гистамин и серотонин.

Воспалительными гуморальными факторами являются полипептиды - каллекреин, брадикинин, каллидин и т.д. Однозначно ответить, что мы в наших опытах не могли выделить эти вещества мы ответить не можем. Однако все сосудистые (Stern D. et al., 1985), клеточные (Orning L., Hammarstrom S., Samuelsson B., 1980; Metcald D., 1987), плазменные (Marcus A.J., 1988) факторы гемостаза и фибринолиза в том числе и каллекреины (Muller-Esterl W., 1987), а также комплемент содержатся в крови. Мы же в своих опытах удаленные, воспаленные ЖП вскрывали, тщательно промывали от крови и экссудата в проточной водопроводной воде. Безусловно, некоторая часть крови в интрамуральных сосудах ЖП осталась и содержала эти полипептиды. Окончательный ответ на эти вопросы может дать хроматография, выделенных нами G-факторов и каллекреинов.

К медиаторам воспаления обязательно находящимся в стенке ЖП относятся и пептиды, выделяемые моноцитами - монокины (Rocklin R.E. et al., 1980), лимфоцитами - лимфокины (Lee C.W. et al., 1983). Однако для выделения монокинов и лимфокинов надо с помощью фикола сконцентрировать моноциты и лимфоциты с чистотой концентрации хотя бы 99% в объеме нескольких сот грамм и только тогда можно говорить о выделении из концентрата этих полипептидов. Безусловно, таких условий у нас в экспериментах не было. Нам кажется, вполне правомочным эти рассуждения отнести и к системе гемостаза с фибринолизом. Понятно, что чтобы получить, допустим 2 грамма VIII - антигемофильного фактора для больных гемофилией необходимо 10 литров крови здоровых людей (Kaine W.R., Davie E.W., 1988).

Если все же нами действительно впервые в мире выделен новый пептидный регулятор у больных ОХ, то невольно возникает искушение связать его с желчекамнеобразованием. И казалось бы очень просто G-фактор + компоненты желчи + патофизиологические условия (холестаз, дискинезии,



инфекция, десквамация эпителия, атеросклероз) и происходит желчекамнеобразование. Однако при рассмотрении этой проблемы с философско-методологической точки зрения (И.А. Ашимов, 1997) становится ясным, что это далеко не так. Ну, во-первых, каждый фактор в здоровом, а тем более и в больном организме имеет свой активатор и ингибитор. Более того, каждый активатор имеет своего ингибитора и активатор активатора и т.д. То есть, наша рабочая гипотеза позволяет предсказать нам, что наряду с G-факторами в стенке воспаленного удаленного ЖП должен существовать еще один или несколько гуморальных факторов, способствующих желчекамнеобразованию. Понятно, что этот прогнозируемый гуморальный фактор надо искать, прежде всего в желчных камнях.

Завершая обсуждение полученных нами данных, мы испытываем некоторое неудовлетворение. Дело в том, что, мы как и сотни тысяч других исследователей, изучали и искали ответы на вопрос: Почему образуются желчные камни? Ведь не всё население Земного Шара болеет ЖКБ. По последним данным (Freitag M., Elsneg Я., Guhl U., 1998) только 30% населения планеты являются носителями желчных камней или болеют ЖКБ. И вот здесь, по-нашему мнению, более важным вопросом является вопрос не почему образуются камни, а почему они не образуются.

Предлагаемая нами рабочая гипотеза о патологических гуморальных факторов литогенеза позволяет прогнозировать, что в стенке здорового ЖП должен быть пептид не только препятствующий камнеобразованию, но и растворяющий камни в просвете ЖП пузыря. И действительно в процессе работы с мировой литературой выяснилось, что желчные камни не образуются в ЖП собак (Мансуров Х.Ф., 1985). Более того, желчные камни человека, зашитые в ЖП собаки, растворялись. Мы предполагаем, что стенка ЖП собаки и возможно здорового организма человека содержит фактор, препятствующий желчекамнеобразованию и растворяющий желчные камни. Если это действительно окажется так, то появится возможность его выделения, изучения физико-химических свойств и практическая медицина обогатится новым лекарственным препаратом, растворяющим желчные камни в ЖП. Однако это делает необходимым сравнение химического состава пузырной желчи людей и химического состава пузырной желчи кроликов. Какие же химические микроэлементы в той и другой желчи? Может ли быть сопоставима желчь кроликов с желчью людей.

В жидкой пузырной желчи людей в принципе содержались те же химические микроэлементы, что и у кроликов. Так, если у здоровых кроликов в желчи содержание титана составляло  $0,003 \pm 0,008$ , то у людей оно достигало  $0,038 \pm 0,001$ , никеля —  $0,7 \pm 0,009$ , а у людей  $0,5 \pm 0,005$ , магния у кролика  $0,8 \pm 0,02$  и у людей  $0,8 \pm 0,02$ , алюминия  $0,02 \pm 0,0008$  у кроликов, у людей  $0,09 \pm 0,0006$ ; хрома  $1,1 \pm 0,0$  у кроликов,  $2,0 \pm 0,08$  у людей и т.д. Однако если у здоровых кроликов в пузырной желчи содержалось всего двенадцать химических микроэлементов, то у людей их было двадцать. И наоборот, в пузырной желчи у кроликов отсутствовали Mo, Zr, Pb, Ag, Ba, Mn, Sr, Ga, а в желчи людей эти элементы выявлялись. А такие химические микроэлементы как Mo, Zr, Ba, Mn, Au, Ag под влиянием внутримышечного введения G-факторов в желчи кроликов стали выявляться. То есть химический микроэлементный состав желчи людей и кроликов в принципе сопоставим. Это, как мы уже отмечали ранее свидетельствует с одной стороны не только об общности механизмов регуляции содержания этих элементов в желчи, но и о единстве путей их проникновения в организм человека и кролика (водно-пищевой путь).

Но здесь нельзя не отметить в нашей оценке полученных данных следующие моменты. Дело в том, что чистую пузырную желчь у практически здоровых людей мы взять не смогли. Да это и практически не возможно. А в наших исследованиях мы использовали пузырную желчь, полученную из неизменных (то есть из здоровых) желчных пузырей внезапно умерших людей. Конечно, сам ЖП на вскрытии трупов был неизменным и не содержал никаких желчных конкрементов. Но сами-то люди практически во всех случаях погибли от алкогольной интоксикация, утопления, автоаварии, ножевых и огнестрельных ранений и т.д. Таким образом, говорить о том, что мы изучали химический микроэлементный состав пузырной желчи здоровых людей можно лишь с известной условностью.

Ранее мы (К.М. Мамакеев и соавт., 1999) касались вопроса изучения химического состава желчи и желчных камней у прооперированных больных ОХ. Сравнение химического состава пузырной желчи больных ОХ и химического состава пузырной желчи кроликов показывает, что химический состав желчи их почти идентичен. Наша оценка этого факта не может быть однозначной. Во-первых, это свидетельствует об общности механизма регуляции химического состава желчи человека и животных. Тот факт, что

полипептид G-I, выделенный из воспаленного удаленного ЖП больных ОХ – то есть ЧЕЛОВЕКА – способен изменять химический состав желчи ЖИВОТНЫХ свидетельствует об отсутствии видовой специфичности G-I. То есть он, выделенный из организма животных, также мог бы влиять на химический состав желчи ЧЕЛОВЕКА.

Тут целесообразно напомнить, что некоторые животные – собаки – не только не болеют ЖКБ, но и оперативным путем вшитые им в желчный пузырь желчные камни человека растворяются (Л.Г.Калеткина, 1969; И.О.Мансурова и соавт., 1973; И.Л.Мохунь и соавт., 1973; Х.Х.Мансуров и соавт., 1981; Ф.Х.Мансурова, 1981; Х.Х.Мансуров, 1987). Следовательно в ЖП собаки мы можем предполагать наличие пептидного фактора, препятствующего желчекамнеобразованию. И он, будучи выделенным из ЖП собаки, может оказывать лечебное действие при введении его в организм человека. Точно также как инсулин, гепарин и т.д. выделяемые из органов и тканей животных оказывают медикаментозный эффект в организме человека.

Во вторых, идентичный состав химических микроэлементов желчи человека и животных наводит на мысль об общности путей проникновения микроэлементов в организм человека и кролика может быть скорее всего водным, так как попасть в организм человека и кролика эти соединения могут только в виде водо-растворимых солей через воду или пищу, а в целом все равно только водным путем. а вот это-то наводит нас на мысль: Не может ли вода в различных гидрогеохимических регионах Кыргызской Республики способствовать, конечно с учетом и других общеизвестных факторов (возраст, инфекция, питание, застой желчи, сопутствующие заболевания и т.д.) желчекамнеобразованию? Нам видится эта мысль особенно ценной и поэтому еще, что определенные геохимические зоны в разных странах имеют такой химический состав воды, который способствует растворению желчных камней, только эти геохимические зоны называются курортами.

Чтобы наиболее полно представить себе роль G-пептидов в организме при хирургическом лечении больных ОХ мы сочли целесообразным дать сравнительно-прогностическую оценку в контексте действия уже известных и изученных пептидов гастрин (Л.А.Кованова и соавт., 1974), холецистокинин-панкреозимина (С.С.Криницкий, 1978, Н.В.Клычков и соавт., 1977). Так данные Н.П. Кожухарь и соавт. (1977) о влиянии гастрин и секретин на электрическую активность слизистой желудка, позволяют нам утвердительно

предполагать, что G-пептиды будут влиять на электрическую активность, а следовательно и моторику желудка. Эти исследования продолжили А.И. Геллер и соавт. (1978), которые показали, что под влиянием пептидов желудка повышается скорость кровотока и кровенаполнение внутрипеченочного кровообращения.

Учитывая то, что гастрин (Е.Н.Кочина, 1981) и секретин (Л.П. Аверьянова, 1979) влияют на секрецию ЖП, мы полагаем, что выделенные нами G-пептиды способны нарушать секрецию слизистой желудка в организме больных ОХ. Именно эти являлись для нас основанием для проведения экспериментальных исследований по влиянию G-пептидов на микроэлементный состав желчи. Мы также хотим подчеркнуть сложность взаимоотношений в организме больных ОХ, интестинальных гормонов гастрита и секретина. Имеются данные, что гастрин способен связываться с секретинном по принципу реакции «антитело-антиген» и таким образом, вероятно, регулируется биологическая активность этих пептидов.

Наша оценка этих литературных данных заключается в высказывании мысли о том, что желчные конкременты в желчных путях могут явиться основой анемий. Это предположение заставило нас дать более весомую оценку данным о том, что G-пептиды у экспериментальных животных изменяли содержание железа в крови. Нужно также учесть, что среди всех обследованных больных ОХ 79% были женщины, которые как в странах центральной Азии (У.А. Арипов и соавт., 1989), так и в Кыргызстане в 100% страдают анемией. Это не только позволяет нам очертить перспективное направление в будущих исследованиях по влиянию G-пептидов на кроветворение, но и отметить следующее. Дело в том, что больные ОХ женщины, по нашим данным, находились в основном в активном детородном периоде, это подчеркивает актуальность изучения влияния G-пептидов не только на репродуктивную функцию женщин, (возможно и мужчин), но и на здоровье не только новорожденных, перинатальную патологию, но и в целом на здоровье нации.

Касаясь взаимоотношений проблемы хирургического лечения ОХ, мы не могли не констатировать и такой факт (А.Ф.Киселева, 1986). Дело в том, что рост в последние годы числа больных с искусственными клапанами сердца выявил у них как правило обязательное желчекамнеобразование во внепеченочных желчных путях (В.В. Гриценко и соавт., 1990), в литературе эти

факты объясняются хроническим микротромбообразованием на искусственных клапанах сердца, а следовательно и ускоренным эритролизом у этих больных, что в свою очередь формирует гиперпродукцию билирубина (Л.В.Филев и соавт., 1982), являющегося биохимической основой образования конкрементов в ЖП.

По данным М.А.Степанова (1991), известно, что секретин вызывает колебания систолического и диастолического давления крови у больных ОХ. Это с одной стороны не только дало возможность нам предположить влияние G-пептидов на функцию сердца, но и заставило нас провести более глубокий анализ литературных данных. Оказалось, что описаны уникальные и чрезвычайно интересные случаи (В.В. Виноградов и соавт., 1984) восстановления водителя собственного сердечного ритма у больных ОХ с искусственным водителем сердечного ритма после ХЭ.

Мы в целом можем оценить это только как прекращение патогенного влияния выделенных нами GI-факторов на проводимость миокарда. Вообще-то между патологией ЖП и нарушениями сердечной деятельности в литературе так много данных, что даже их нет возможности привести в нашем обсуждении, но они явились основанием для формирования и использования такого термина «холецисто-кардиальный синдром Боткина». Между тем все исследования почти единодушно этот синдром объясняют нейрорецепторными воздействиями воспаленного ЖП. Между тем, полученные нами данные делают необходимым переоценку этих взглядов, т.к. мы однозначно считаем, что именно выделенные нами G-пептиды являются физиологической основой патогенного воздействия воспаленного ЖП на функцию сердца. Конечно это только лишь наше предположение, безусловно, оно нуждается в дополнительных исследованиях. Однако в любом случае наличие G-пептидов в организме больных ОХ является весомым фактом для обоснования более активной тактики хирургического лечения ОХ.

Интересны для оценки результатов наших исследований литературные данные о холецистокинин-панкреозенине. Вообще-то, считается (Ю. И. Рафес и соавт., 1978), что в здоровом организме холецистокинин способен уже через 2-5 мин. уменьшать объем и поперечных желудочного пузыря, увеличивать в 1,5 раза объем порции «С» желчи и снижать в 1,5 раза в пузырной желчи содержание билирубина. Мы только отметим, что выделенные нами G-пептиды также способны изменять химический состав желчи. Так как

холецистокинин способен по своим физиологическим эффектам на функцию ЖП, выступать антагонистом секретина (Ю.И.Рафес и соавт., 1978), мы можем предположить, что G-пептиды также будут находиться с холецистокинином в достаточно сложных морфофизиологических взаимоотношениях.

По данным Е.А. Поповой и соавт. (1973), если содержание холестерина у здоровых людей, составляло 0,08 – 0,10, то у больных дискинезией ЖП экскреция холестерина увеличивалась до 0,15 – 0,20. Причину и механизм высокой секреции холестерина авторы объяснить не смогли. Между тем, по нашему мнению, причина этого явления вполне может быть объяснена появлением в крови больных дискинезиями желчных путей G-пептидов.

Ранее пусковым моментом в желчекамнеобразовании, считался метаболит холестерина – холестанол (М.И. Крикштопайтис, и соавт., 1988). Однако, мы в доступной нам литературе не обнаружили ни одной работы, подтверждающей или опровергающей эту точку зрения. В отличие от имеющихся в литературе данных, мы высказываем точку зрения, что выделенные нами желчно-пузырные факторы, могут явиться причиной холелитиаза. Между тем, последний ранее также объяснялся изменениями соотношения в содержании фосфолипидов и холестерина в крови (Г.Л. Вавилова и соавт., 1978).

Важнейшими литературными факторами, мы считаем, что секретин способен значительно облегчать состояние декомпенсации после резекции желудка (Л.Я.Мельниченко и соавт., 1980), предупреждать формирование демпинг-синдрома после гастрэктомии (Ю.И. Рафес и соавт., 1977), давать положительный лечебный эффект у больных с рефлюкс-эзофагитом (В.Г. Кузнецов и соавт., 1977), больных с постхолецистэктомическим синдромом (Г.А. Волцилинец и соавт. (1977), С.Н.Крутиков (1982), М.Д.Коральков и соавт., (1978) апробировали и показали информативность у больных ОХ «панкреозимин секретинового теста». И хотя по оценке самого авторов эта методика второстепенная, она позволяет диагностировать заболевания не только желчевыводящих путей, но и поджелудочной железы. Эта работа позволяет нам прогнозировать возможность использования G-пептидов у больных ОХ, не только для диагностики заболевания желчевыводящих путей, но и заболеваний поджелудочной железы.

В настоящее время общепринято (А.Н. Метропольский и соавт., 1979), что основными критериями оценки трудоспособности больных ОХ после ХЭ



являются сопутствующие заболевания желудка, двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы, наличие старых и ризидуальных желчных камней. Но все же, по мнению этих авторов, единого лабораторного теста оценки прооперированных больных ОХ нет. Мы можем предположить, что циркуляция GI-пептидов в организме больных после ХЭ может обуславливать сопутствующие заболевания перечисленных органов, т.е. вполне вероятно, что наличие или отсутствие G-пептидов в крови у таких больных может явиться объективным клинико-лабораторным тестом оценки трудоспособности больных после ХЭ, конечно с учетом возраста (В. П. Терещенко, 1977) и физиологического состояния организма (А.З. Яровая, 1979).

Касаясь обсуждения проблемы роли инфекции в этиопатогенезе холецистита, мы можем отметить следующие. Что также как и по данным (Г.Г. Каранова и соавт., 1976), М.А. Андрейтина (1988) инфицированность пузырной желчи колебалась от 48 до 62% бакпосева. Причем, нами при посевах была выявлена так же, как и у других исследователей монофлора (В.Г. Дорофейчук и соавт., 1973; С. А. Коллашник, 1974; А.М. Крендич и соавт., 1979; Г.В. Смирнова и соавт., 1983, О.С. Шкроб и соавт., 1984; К.С. Житникова и соавт., 1986; С.Л. Рачкевич, 1989).

Подводя итоги наших обсуждений, касающихся механизмов взаимосвязей функциональных подсистем, в частности «кислородного бюджета», микроэлементного обмена и иммуногемостаза) в организме больных острым холециститом хотелось бы подчеркнуть, что на сегодня неотъемлемой составной частью научных исследований в клинической хирургии должна быть концепция уровней организации (И.А. Ашимов, 1998). Без системного подхода невозможно оптимально решить научную проблему такой сложной патологии, как ОХ.

Надо исходить из того, что человек – индивидуальная морфофизиологическая и биохимическая система, а «кислородный градиент», микроэлементный обмен и иммуногемостаз – являются наиболее важными интегративными системами в организме больного. Принцип компенсации и срыв адаптационных механизмов этих систем являются тесно сопряженными процессами. К сожалению, до сих пор невыясненными остаются их топографическая, динамическая и биологическая координация с процессом формирования и течения ОХ.

ОХ есть динамический регуляторный процесс, причем тенденции в сторону улучшения или ухудшения во многом зависят от степени и уровня их интегративной функции. Теоретическое осмысление подобных взаимодействий обязательно опирается в теорию причинности в патологии. Изучение организма в целом предполагает познание не только его составных частей (в данном случае речь идет о «кислородном бюджете», микроэлементном обмене и иммуногемостазе), но и их взаимодействии между собой и в конечном итоге с патологией, которая есть в этот момент.

Если исходить из того, что взаимодействие является истинной *Causa finalis* (конечной причиной) ввещей, то можно предположить, что существует некая интегративная или патогенная биохимическая система связи, которая в организме изменяет функцию указанных систем, либо расширяет, сужает их функцию, усиливает или снижает функцию и уровень воздействия. Сказанное определяет нашу рабочую гипотезу.

В процессе многоуровневого исследования, выполненных с позиции целостности организма, принципа причинности и уровневой организации систем нами выделен биохимический фактор, как нам кажется, выполняющий роль той самой интегративной системы взаимосвязей указанных систем. Через жесткую систему аргументации мы выдвигаем следующую рабочую концепцию:

1). ЛХЭ у больных ОХ несмотря на меньшую по сравнению с классической лапаротомной ХЭ также вызывает формирование гипергипокоагуляционных фаз ТГС- синдрома и угнетение клеточного и гуморального иммунитета в организме больных. Формирование фаз хронического течения ТГС-синдрома и депрессия иммунитета начинаются со стресс-реакции (в том числе и операционного) и лабораторно - клинически проявляется гиперфибриногемией, гипоксемией. Причем, эта гипоксемия усугбляется в течение одних суток после ЛХЭ и не поддается коррекции нормобарической оксигенотерапией и является клинико-функциональной основой для развития осложнений в послеоперационном периоде;

2). Выявленные нами G-пептиды циркулируют в крови больных ОХ на эритроцитах и способны нарушать диффузию кислорода через мембрану красных кровяных телец. Двукратное отмывание эритроцитов от «белковой рубашки» и жесткий режим центрифугирования удаляют G-пептиды с мембран

эритроцитов и способствуют нормализации парциального давления кислорода и углекислого газа в крови больных ОХ;

3). Циркулирующие в крови больных ОХ G-пептиды способны в условиях эксперимента в организме животных изменять содержание микроэлементов в печени, крови, костях и формировать малосолнотабельные в пузырной желчи фосфатные соединения этих же химических элементов;

4). Медико-биологическая роль образования, циркуляции и накопления G-пептидов в организме больных ОХ, оценивается нами, как закономерная адаптационная реакция изучаемых систем иммуногемостаза, «кислородного градиента» и обмена микроэлементов;

5). Внутрисистемные изменения иммуногемостаза, «кислородного градиента», обмена микроэлементов в организме больных ОХ имеют патологический характер, однако формирование в процессе развития ОХ G-пептидов, по нашему мнению, должно определить саногенную роль, которую ещё предстоит изучить.

#### ВЫВОДЫ

1. Лапароскопическая холецистэктомия является операцией выбора у больных острым холециститом. ЛХЭ способствует снижению летальности и осложнений в сравнении с традиционной холецистэктомией, соответственно в 3 и 2 раза, уменьшая сроки пребывания больных в 2-3 раза при соблюдении модифицированного способа, суть которого заключается в интраоперационной, превентивной, санационной пункции желчного пузыря и дренирования подпеченочного пространства.

2. У больных ОХ на фоне ЛХЭ, несмотря на меньшую агрессивность по сравнению с лапаротомной, развивается различной тяжести и глубины ТГС-синдром, тяжесть течения которого коррелирует со степенью морфологической деструкции ЖП, а следовательно и с частотой послеоперационных осложнений.

3. Особенностью патогенеза ТГС-синдрома является угнетение не только микроциркуляторного гемостаза, но и клеточного, гуморального иммунитета в условиях стабильной гиперфибриногемии. Причем формирование ТГС-синдрома и гиперфибриногемии обуславливаются циркуляцией в организме больных ОХ специфических гуморальных белковых факторов;

4. Придерживаясь рабочей гипотезы о том, что формирование ТГС-синдрома и гиперфибриногемии обуславливается циркуляцией в организме больных ОХ специфических гуморальных белковых факторов из удаленных воспаленных ЖП больных ОХ нам удалось выделить две гуморальные белковые фракции (Галлстон-пептиды), которые локализуясь на мембране эритроцитов блокируют диффузию  $O_2$  и  $CO_2$  и способствуют развитию гипоксемии.

5. Удаление их с «белковой рубашки» эритроцитов двукратным промыванием физиологическим раствором и жестким режимом центрифугирования способствует нормализации газового состава, проявляющейся увеличением в крови парциального давления  $O_2$  и снижением  $CO_2$ .

6. Парентеральное введение экспериментальным животным Gallstone – пептидов способно изменять не только уровень микроэлементов в печени, крови, костях, но и формирует малосолнотабельные в пузырной желчи фосфатные соединения этих же химических элементов. Кроме того, в организме экспериментальных животных они вызывают депрессию клеточного и гуморального иммунитета, аналогичную дисфункциям иммунитета у больных ОХ. Биологическая роль образования G-пептидов в организме больных ОХ оцениваются нами, как закономерная адаптационная реакция гепатобилиарной системы.

7. В процессе индивидуальной адаптации к условиям высокогорья (3200 м н.у.м.) в организме здоровых животных развиваются морфофункциональные изменения в стенке ЖП и печёночной ткани, проявляющиеся дезорганизацией балочного строения печени, жировой дистрофией гепатоцитов, паралитической дилатацией ЖП, его атонией на третий день и десквамацией слизистой на 30-е дни пребывания в горах.

8. Высокогорный климат способствует в организме экспериментальных животных формированию «высокогорной» дискинезии желчных путей с нарушением концентрационной и секреторной функции ЖП, а также застоя в его полости желчи. На гистологических срезах стенки ЖП животных после их тридцатидневного пребывания в горах морфологические признаки секреции в основном выражены в основании ворсинок, которые на отдельных участках слизистой атрофированы.

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Хирургам при обсуждении любых, даже сугубо практических вопросов следует взять за правило рассуждать следующим образом: человек – индивидуальная морфофизиологическая и биохимическая система, а «кислородный градиент», микроэлементный обмен и иммуногемостаз – являются наиболее важными интегративными системами в организме больного. ОХ – есть динамический регуляторный процесс, причем тенденции в сторону улучшения или ухудшения во многом зависят от степени и уровня их интегративной функции;

2. Хирургам следует помнить о том, что даже ЛХЭ, несмотря на ее явно меньшую агрессивность в сравнении с традиционной холецистэктомией все же приводит к глубокому угнетению клеточного и гуморального иммунитета и способствует формированию в организме больных ОХ ТГС-синдрома. Без системного решения патофизиологических моментов невозможно решить практическую задачу по оптимизации хирургического лечения больных ОХ;

3. Лапароскопическая холецистэктомия является операцией выбора у больных острым холециститом. ЛХЭ способствует снижению летальности и осложнений в сравнении с традиционной холецистэктомией, соответственно в 3 и 2 раза, уменьшая сроки пребывания больных в 2-3 раза при соблюдении модифицированного способа, суть которого заключается в интраоперационной, превентивной, санационной пункции желчного пузыря и дренирования подпеченочного пространства.

4. Хирургу следует иметь виду то, что опыт и осмысление виделапароскопической хирургии ОХ с клинико-функциональным анализом ее результатов, а также опыт и осмысление клинико-функциональных исследований сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного гемостаза, полифункциональных исследований кислотно-щелочного равновесия с разработкой лабораторно-физиологических критериев способствует их целостной многоуровневой оценке научно-методологических аспектов хирургического метода лечения, в том числе и ЛХЭ, и, в конечном итоге способствует улучшению результативности лечения больных;

4. Хирургу следует помнить и о том, что послеоперационные осложнения у больных ОХ быть обусловлены воздействием гуморальных факторов, а также то, что влияние их на этиопатогенез острого и хронического калькулезного

холецистита вероятно. Вероятны и влияния условий высокогорья Кыргызской Республики на этиопатогенез ОХ, а в схему послеоперационной терапии больных для коррекции гипоксемии в послеоперационном периоде целесообразно включить АТФ.

### СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Частота и причины гнойно-воспалительных осложнений при неотложной хирургии острого холецистита. //Здравоохранение Киргизии. – 1990. – №5. – С. 55 – 56 (соавт. Ж.Т.Бектуров).
2. Комплексное прогнозирование послеоперационных раневых осложнений при остром холецистите. //Деп. В КырНИИНТИ. – 684. – Кы – 94 – 6 с. (соавт. М.М.Мамакеев, И.А.Ашимов).
3. Комплексная профилактика послеоперационных раневых осложнений при остром холецистите. //Деп. В КырНИИНТИ. – 689. – Кы – 94 – 7 с. (соавт. М.М.Мамакеев, И.А.Ашимов).
4. Прогнозирование и профилактика послеоперационных раневых осложнений при остром холецистите// в кн.: Неотложная хирургия/ сб. научных трудов кафедры госпитальной хирургии КГМА. – Бишкек, 1995. – Вып. №1. – С. 7 – 12 (соавт. М.М.Мамакеев, И.А.Ашимов).
5. Комплексное прогнозирование послеоперационных раневых осложнений при остром холецистите// в кн.: Неотложная хирургия/ сб. научных трудов кафедры госпитальной хирургии КГМА. – Бишкек, 1995. – Вып. №2. – С. 4 – 5 (соавт. И.А.Ашимов).
6. Комплексная профилактика послеоперационных раневых осложнений при остром холецистите// в кн.: Неотложная хирургия/ сб. научных трудов кафедры госпитальной хирургии КГМА. – Бишкек, 1995. – Вып. №2. – С. 19 – 20 (соавт. И.А.Ашимов).
7. Особенности нарушений метаболизма в печени больных острым холециститом// Мат. II съезда хирургов Кыргызстана. – Бишкек, 1995. – С. 234 – 235 (соавт. У.Б.Байзаков, И.А.Ашимов, И.К.Акылбеков).



8. Лапароскопическая холецистэктомия при остром холецистите// Мат. II Московского конгресса по эндоскопической хирургии. – Москва, 1997.- С. 66 – 67. (соавт. М.М.Мамакеев, Д.С.Абдуллаев, Э.А.Тилеков).
9. Наш опыт лапароскопической холецистэктомии при остром холецистите// Мат. Респ. научно-практич. конф. с международным участием. – Бишкек, 1997. - С. 68 – 69. (соавт. М.М.Мамакеев, Д.С.Абдуллаев, Э.А.Тилеков).
10. Результаты видеолапароскопических вмешательств в научном центре хирургии МЗ Кыргызстана// Мат I конгресса хирургов Казахстана. – Алматы, 1997.- С. 29. (соавт. М.М.Мамакеев, Д.С.Абдуллаев, Э.А.Тилеков, А.М.Калжикеев, К.К.Кадыров).
11. Тактико-технические решения при ранениях живота// Мат I конгресса хирургов Казахстана. – Алматы, 1997.- С.113 (соавт. Ж.Т.Бектуров, Т.А.Аралбаев, К.С.Сыдыгалиев).
12. Лапароскопическая холецистэктомия при остром холецистите// Мат. II Московского межд. конгресса по эндоскопической хирургии. – Москва, 1997. – С. 66 – 67 (соавт. М.М. Мамакеев, Д.С. Абдуллаев, Э.А. Тилеков).
13. Опыт видеолапароскопических операций// в кн.: Современные проблемы неотложной хирургии/ Мат. межд. конф. – Бишкек, 1997. - С. 63 – 64 (соавт. М.М.Мамакеев, Дж.С.Абдуллаев, Э.А.Тилеков).
14. Некоторые аспекты профилактики нагноений послеоперационных ран// в кн.: Гнойно-септическая хирургия/ сб. научн. тр. Том I. – Бишкек, 1997. - С. 12 – 20 (соавт. А.А.Сопуев, Б.М.Иманов, М.Б.Омурзаков).
15. Лапароскопическое лечение острого холецистита// в кн.: Современные проблемы неотложной хирургии/ Мат. междун. конф., Бишкек, 1997. - С. 63 (соавт. М.М.Мамакеев, Дж.С.Абдуллаев, Э.А.Тилеков).
16. Клиническая оценка химического состава желчных камней у больных желчекаменной болезнью// Хирургия Кыргызстана. - 1998. - №1. - С. 66 – 71 (соавт. Э.Т.Омуралиева, Д.Т.Сыргаев, Э.С.Эсеналиев, Б.М.Колигов).
17. Состояние системы гемостаза при реконструктивных операциях у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки// в кн.: Актуальные вопросы реконструктивной хирургии пищевода и желудка/ Мат. респ. научно-практ. конф «Вахидовские чтения-98» - Ташкент, 1998. - С. 155 – 157 (соавт. Э.Т. Омуралиева, Д.Т. Сыргаев, Э.С. Эсеналиев, Б.М. Колигов).
18. Обмен кальция и его антагонистов и реабилитация больных ЖКБ в период деадаптации к высокогорью// International journal on immunorehabilitation. – Moscow, 1998. №8. – P.162 (соавт. Э.Т. Омуралиева, Д.Т. Сыргаев, Э.С. Эсеналиев, Б.М. Колигов).
19. Обмен кальция и реабилитация больных ЖКБ в условиях высокогорья// International journal on immunorehabilitation. – Moscow, 1998. №8. – P.- 162 (соавт. Э.Т. Омуралиева, Д.Т. Сыргаев, Э.С. Эсеналиев, Б.М. Колигов).
20. Применение антибиотиков в профилактике послеоперационных раневых осложнений// в кн.: Современные методы исследования и лечения в медицинской науке и практике/ - Бишкек, 1998. - С. 683 – 686 (соавт. М.Б.Омурзаков, А.А.Сопуев).
21. Особенности клинического течения острого холецистита, осложненного обтурацией общего желчного протока камнем, «механической желтухой»// в кн.: Гепатопанкреатобилиарная хирургия/ сб. научн. тр. Бишкек, 1998. - С. 33 – 37 (соавт. Б.С.Ниязов, Э.У. Алыбьев, М.Т.Рысбеков, В.М.Иманов, Б.А.Эралиев).
22. Показатели гемостаза после лапароскопической холецистэктомии// Мат II конгресса эндоскопических хирургов. - Москва, 1999. – С. 106 (соавт. М.М.Мамакеев, Э.Т.Омуралиева, Д.Т.Сыргаев, Э.С.Эсеналиев, К.Колигов).
23. Хирургия деструктивных форм острого холецистита под видеолапароскопическим контролем// Мат. II конгресса эндоскопических хирургов. – Москва, 1999. – С. 108 (соавт. М.М.Мамакеев, Д.С.Абдуллаев, Э.А.,Тилеков, К.С.Кадыров).
24. Микрофлора содержимого желчного пузыря при лапароскопических холецистэктомиях. Мат. II конгресса эндоскопических хирургов. - Москва,

1999. – С. 107 (соавт. М.М.Мамакеев, К.М.Мамакеев, Э.Т. Омуралиева, Д.Т.Сыргаев, Э.С.Эсеналиев, Б.М.Колигов).
25. Влияние сезонных ритмов на показатели микроциркуляторного гемостаза у больных холециститами после лапароскопической холецистэктомии (январь, февраль, март)// Деп. в справочно-информационном фонде ГПТБ КР. – Бишкек, 1999. - №1053 - С. 22.
26. Влияние сезонных ритмов на показатели микроциркуляторного гемостаза у больных холециститами после лапароскопической холецистэктомии (апрель, май, июнь)// Деп. в справочно-информационном фонде ГПТБ КР. – Бишкек, 1999. - №1054 – С. 22.
27. Влияние сезонных ритмов на показатели микроциркуляторного гемостаза у больных холециститами после лапароскопической холецистэктомии (июль, август, сентябрь)// Деп. в справочно-информационном фонде ГПТБ КР. – Бишкек, 1999. - №1055 – С. 22.
28. Влияние сезонных ритмов на показатели микроциркуляторного гемостаза у больных холециститами после лапароскопической холецистэктомии (октябрь, ноябрь, декабрь)// Деп. в справочно-информационном фонде ГПТБ КР. – Бишкек, 1999. - №1056 – С. 22.
29. Показатели гемостаза у больных острыми флегмонозными холециститами после лапароскопической холецистэктомии// в кн.: Династия в хирургии/ Мат. научн. симп. - Бишкек, 1999. - С. 16 – 21.
30. Показатели гемостаза у больных острыми катаральными холециститами после лапароскопической холецистэктомии// в кн.: Династия в хирургии/ Мат. научн. симп. Бишкек, 1999. - С. 21 – 26.
31. Антибиотикопрофилактика мандолом послеоперационных раневых гнойных осложнений у больных острым аппендицитом// в кн.: Династия в хирургии/ Мат. научн. симп.- Бишкек, 1999. - С. 79 – 82. (соавт. А.А. Сопуев, Т.А. Акматов, А.Д. Алмалиева, О.А. Салибаев).

32. Влияние АТФ на газовый состав компонентов крови у больных холециститами после лапароскопической холецистэктомии// в кн.: Династия в хирургии/ Мат. научн. симп. - Бишкек, 1999. - С. 130 – 140.
33. Состояние системы гемостаза у больных закрытой травмой груди// в кн.: Династия в хирургии/ Мат. научн. симп. Бишкек, 1999. - С. 148 – 152 (соавт. Ж.Т.Бектуров).
34. Показатели гемостаза у больных хроническими холециститами после лапароскопической холецистэктомии// в кн.: Актуальные проблемы хирургии/ сб. научн. тр. - Бишкек, 1999. - С. 188 – 191.
35. Показатели гемостаза у больных гангренозными холециститами после лапароскопической холецистэктомии// в кн.: Актуальные проблемы хирургии/ сб. научн. тр. - Бишкек, 1999. - С. 192 – 196.
36. Показатели гемостаза у больных холециститами после лапароскопической холецистэктомии// в кн.: Окружающая среда и здоровье человека/ сб. научн. тр. - Бишкек, 1999. - С. 210 – 218. (соавт. Д.Т.Сыргаев, К.М.Эргешов, Б.М.Колигов, А.Г.Рачков).
37. Показатели системы гемостаза у больных с изолированными и сочетанными травмами груди и живота// в кн.: Актуальные проблемы хирургии/ сб. научн. тр. - Бишкек, 1999. - С. 147 – 151 (соавт. Ж.Т. Бектуров).
38. Показатели гемостаза у больных хроническими холециститами после лапароскопической холецистэктомии// в кн.: Актуальные проблемы хирургии/ сб. научн. тр. - Бишкек, 1999. - С. 188 – 191.
39. Экстренная хирургия/ Монография под ред. проф. И.А.Ашимова. – Бишкек, 1999 – 416 с.
40. Атлас патогистопохимии печени/ Атлас.- Бишкек, 1999. – 132 с. (соавт. Б.С.Ниязов, К.М.Мамакеев, Б.А.Эралиев).

#### ИЗОБРЕТЕНИЯ И РАЦПРЕДЛОЖЕНИЯ

1. Способ контроля содержания золота в операционном материале (пузырная желчь, стенка желчного пузыря, желчного камня): Патент на изобретение. - Бишкек, 1999.-№ (соавт. Э.Т. Омуралиева, Д.Т.Сыргаев, И.А.Кадкина).

2. Новые пептидные биорегуляторы из стенки и камней удаленных желчных пузырей у больных холециститами: Патент на авторское право.- Бишкек, 1999.-№ . (соавт. А.Ч.Усупбаев).

3. Новые пептидные биорегуляторы из стенки желудка больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки после резекции желудка и патогенез почечно-каменной болезни: Патент на авторское право.- Бишкек, 1999.-№ . (соавт. А.Ч.Усупбаев).

5. Способ ультразвуковой диагностики послеоперационных раневых осложнений при остром холецистите (удост. на рацпредложение №647, выданный БРИЗ КГМИ от 22.07.94, соавт. И.А.Ашимов);

6. Модифицированный способ электропотенциометрии области послеоперационной раны для ранней диагностики послеоперационных раневых осложнений при остром холецистите (удост. на рацпредложение №649, выданный БРИЗ КГМИ от 22.07.94, соавт. И.А.Ашимов);

7. Способ поэтапно-последовательной  $CO_2$  – лазерной обработки и сварки краев раны у больных острым холециститом (удост. на рацпредложение №650, выданный БРИЗ КГМИ от 22.07.94, соавт. И.А.Ашимов);

8. Дифференциально-диагностическая карта раневого процесса при остром холецистите (удост. на рацпредложение №651, выданный БРИЗ КГМИ от 22.07.94, соавт. И.А.Ашимов);

9. Прогностическая карта вероятности развития послеоперационных раневых осложнений при остром холецистите (удост. на рацпредложение №652, выданный БРИЗ КГМИ от 22.07.94, соавт. И.А.Ашимов);

10. Способ УВЧ-терапии послеоперационной раны у больных острым холециститом (удост. на рацпредложение №653, выданный БРИЗ КГМИ от 22.07.94, соавт. И.А.Ашимов);

11. Способ прогнозирования заживления послеоперационных ран при остром холецистите (удост. на рацпредложение №654, выданный БРИЗ КГМИ от 22.07.94, соавт. И.А.Ашимов)

## АННОТАЦИЯ

диссертации К.М.Мамакеева «Этиопатогенетические проблемы хирургического лечения острого холецистита» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 140027-хирургия и 140016-патологическая физиология.

В работе изложены результаты клинко-лабораторных исследований 367 больных острым холециститом до и после лапароскопической холецистэктомии, а также экспериментальных исследований 306 животных (106 кроликов и 200 крыс). Показано, что даже лапароскопическая холецистэктомия приводит к глубокому угнетению клеточного и гуморального иммунитета и способствует формированию в организме больных острым холециститом тромбгеморрагического синдрома. Установлено, что депрессия иммуногемостаза обуславливается циркуляцией в организме больных специфических гуморальных пептидов. Впервые в мире из удаленных воспаленных желчных пузырей больных острым холециститом методом уксуснокислой экстракции выделены 2 фракции гуморальных пептидов, названных Галлстон-пептидами (Gl-I, Gl-II). Показано, что у больных выявляется выраженная гипоксемия, обусловленная, в том числе и непосредственным влиянием Галлстон-пептидов, которые располагаясь на мембране эритроцитов, способны нарушать газовый состав крови. Установлено, что удаление Галлстон-пептидов с «белковой рубашки» эритроцитов способствует нормализации газового состава, проявляющейся увеличением  $pO_2$  и снижением  $pCO_2$  в крови. В эксперименте на животных показано, что Галлстон-пептиды при парентеральном введении способны не только изменять содержание микроэлементов в печени, крови, костях, но и формировать малосолнотабельные в пузырной желчи фосфатные соединения этих же химических элементов. Показано, что их внутримышечное введение формирует в организме животных нарушения клеточного и гуморального иммунитета аналогичные дисфункции иммунитета у больных острым холециститом. Установлено, что пребывание здорового организма в условиях гипоксической гипоксии вызывает выраженные морфофункциональные изменения стенки желчного пузыря. Впервые в республике обобщен опыт видеолапароскопической хирургии острого холецистита с клинко-функциональным анализом её результатов, на основании которых подчеркнуть научно-методологическую значимость метода. Кроме того, обобщен опыт клинко-функциональных исследований сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного гемостаза, а также полифункциональных исследований кислотно-щелочного равновесия крови при лапароскопической холецистэктомии с разработкой лабораторно-физиологических критериев. На их основании показано, что послеоперационные осложнения могут быть обусловлены воздействием указанных гуморальных факторов. Высказана мысль о путях влияния условий высокогорья на этиопатогенез калькулезного холецистита. Показаны пути и возможности коррекции с помощью АТФ гипоксемии у больных в послеоперационном периоде.

Диссертация иллюстрирована 64 таблицами и 122 рисунками. Библиография включает 450 источников, в том числе 180 зарубежных авторов.



## SYNOPSIS

to K.M. Mamakeyev's dissertation "Etiopathogenetical Problems on Surgical Treatment of Acute Cholecystitis" for degree of a Doctor of Medical sciences on specialty 140027-surgery and 140016-pathological physiology.

The work states clinic laboratory research results carried out on 367 patients suffered from acute cholecystitis before and after laparoscopic cholecystectomy as well as 306 animals experimental exploration (106 rabbits and 200 rats). It was revealed that laparoscopic cholecystectomy leads to deep depression of cellular and humoral immunity and promotes thrombohemorrhagic syndrome forming in patients organism suffered from acute cholecystitis. Immunogemostas depression is defined to be stipulated by a specific humoral peptids circulation in patients organism. For the first time in a world 2 factions of humoral peptids called Gallstone-peptids (GI-I, GI-II) were released from patients' removed inflamed gall-bladders using the method of acetic extraction who suffered from acute cholecystitis. It was revealed the patients showed expressed hypocsemia stipulated by the Gallstone peptids influence which located on the erythrocytes membrane and break blood gas composition. Gallstone peptids removal from the so called erythrocytes "protein shirt" promotes the gas composition normalization revealed with the pO<sub>2</sub> raise and pCO<sub>2</sub> reduction in the blood. Animal experiment revealed Gallstone peptids introduced by injection are able not only to change microelements content in a liver, blood, bone but are able to form less soluble phosphate combination of those chemical elements. Their intramuscular injection causes in animals organism cellular and humoral immunity disturbance analogous to immunity dysfunction in patients with acute cholecystitis. Healthy organism's existence in hypoxic conditions causes gall-bladder walls expressed morphofunctional changes. For the first time in the republic the acute cholecystitis videolaparoscopic surgery experience with clinic functional analysis of its results has been summarized, on the basis of that the scientific methodological significance of the method is stressed. Besides the experience of clinic functional research of vascular thrombocyte coagulation hemostasis has been summarizes as well as polyfunctional research of acid alkaline balance in blood at laparoscopic cholecystectomy with the laboratory physiological criterions development. It has been revealed on that basis that the post operating complications can be stipulated by the effect of indicated humoral factors. The idea is expressed that high-mountain condition affects the etiopathogenesis calculous cholecystitis. The correction ways and possibilities with the ATF hypocsemia in patients at the post operating period are shown.

*Dissertation is illustrated with 64 tables and 122 drawings. Bibliography includes 450 sources with 180 foreign authors.*

Хирургия – 14.00.27, жана патологиялык физиология – 14.00.16 адистиги боюнча медицина илимдеринин доктор илимий даражасына изденууга арналган «Чукул холециститти дарылоо этиопатогенездик проблемалар»

## АННОТАЦИЯСЫ

Диссертацияда 367 чукул холециститтеги ооругандардын операцияга чейинки жана андан кийинки жыйынтыктары берилген, жана ошондой эле 306 эксперименталдык изилдоолордун натыйжалары келтирилген. ЛХЭ жолу менен жасалса дагы клеткалык жана гуморалдык иммунитет басырылат, ошондой эле тромбгеморрагиялык синдром пайда болот. Организмде гуморалдык пептид иммунитетти азайтканы такталган. Дуйнодо биринчи жолу сезгенген от баштыкчасынан эки гуморалдуу фактор алынган. Алардын аталышы Gallstone – пептид (GI – I, GI - II). Gallstone – пептидтер эритроциттин мембранасында жайланып кандын газ тендемесин бузат. Gallstone – пептидтерди эритроциттердин мембранасынан алуу менен кандын газ тендемеси ордуна келгени такталган. Экспериментте Gallstone – пептидтерди куйуу менен боордо, канда, соокто микроэлементтердин озгорушу байкалган, жана ошондой эле от баштыкчасында отто эрибеген фосфаттуу туздар жаралат. Гипоксиялык гипоксия шартында оорубаган адамдардын от баштыкчасында морфофункционалдык озгоруулор далилденген. Биринчилерден Респубикада видеолaparоскопиялык хирургия жолу менен чукул холециститтеги оорулардын клиникалык, функционалдык анализдери изилденген. Изилдоолордун натыйжасында операциядан кийинки мезгилдеги оордошу гуморалдык фактордун тиешеси бар экени билинген. Таштуу холецистит бийик тоо шартында пайда болоруна ой айтылган. Операциядан кийинки учурда организмде болгон гипоксияны АТФ менен тендоонун жолдору берилген.

*Диссертацияда 64 таблица, 124 сурот менен жасалган. Библиографияга 450 илимий макала булактары киргизилген, ошонун санында 180 чет элдик автору бар.*

SYNOPSIS

Сдано в печать 10.02.2000г. Формат бумаги 60x84/16.  
Объем 2,0 печ.листа. Заказ №36. Тираж 100.

Отпечатано в типографии КГНУ.

Диссертация изложена в 54 таблицах и 122 рисунках. Библиография содержит 130 источников с 180 ссылок на авторов.