

УДК 616-092

РОЛЬ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Е.Л. ИСМАИЛОВ, С.Н. ЕРАЛИНА, М.М. СИЕЗБАЕВ

Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан



Исмаилов Е.Л.

Митохондриальная дисфункция играет важную роль в развитии полиорганной недостаточности. Одной из основных причин, усугубляющих тканевую гипоксию, является тяжелая эндотоксическая агрессия, которая сопровождается сепсисом и вызывает митохондриальную дисфункцию. Одним из путей коррекции митохондриальной дисфункции является наиболее раннее применение методов экстракорпоральной детоксикации, до гемодинамических сдвигов в организме.

Ключевые слова: гипоксия, митохондриальная дисфункция, экстракорпоральная детоксикация, полиорганная недостаточность.

Для цитирования: Исмаилов Е.Л., Ералина С.Н., Сиезбаев М.М. Роль митохондриальной дисфункции при полиорганной недостаточности // Медицина (Алматы). – 2018. - №4 (190). – С. 15-22

ТҰЖЫРЫМ

ПОЛИОРГАНДЫ ЖЕТКІЛІКСІЗДІК КЕЗІНДЕГІ МИТОХОНДРИАЛЬДЫ ДИСФУНКЦИЯНЫҢ РӨЛІ

Е.Л. ИСМАИЛОВ, С.Н. ЕРАЛИНА, М.М. СИЕЗБАЕВ

С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті,
Алматы қ., Қазақстан Республикасы

Полиорганды жеткіліксіздіктің дамуы кезінде митохондриальды дисфункция маңызды роль атқарады. Тіндік гипоксияны ауырлата түсетін негізгі себептердің бірі ретінде ауыр эндотоксинді агрессия саналады, онымен қоса жүретін сепсис митохондриальды дисфункцияны туғызады. Митохондриальды дисфункцияны түзету жолдарының бірі ретінде ағзада гемодинамикалық ауытқуларға дейін экстракорпоральды детоксикация әдістерін анағұрлым ертерек қабылдау болып есептеледі.

Негізгі сөздер: гипоксия, митохондриальды дисфункция, экстракорпоральды детоксикация, полиорганды жеткіліксіздік.

SUMMARY

ROLE OF MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION IN MULTI-ORGAN FAILURE

YeL ISMAILOV, SN YERALINA, MM SIEZBAYEV

Asfendiyarov Kazakh National medical university, Almaty c., Republic of Kazakhstan

Mitochondrial dysfunction plays an important role in the development of multi-organ failure. One of the main reasons worsening tissue hypoxia is the hard endotoxin aggression which follows sepsis and causes mitochondrial dysfunction. One of the main ways for correction of mitochondrial dysfunction is the earliest application of extracorporeal detoxification methods, up to hemodynamic changes in the organism.

Keywords: hypoxia, mitochondrial dysfunction, extracorporeal detoxification, multi-organ failure.

For reference: Ismailov YeL, Yeralina SN, Siezbayev MM. Role of mitochondrial dysfunction in multi-organ failure. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2018;4(190):15-22 (In Russ.)

Контакты: Исмаилов Еркинбек Лесбекович, канд. мед. наук, доцент кафедры «Анестезиологии и реаниматологии, трансфузиологии с курсом скорой неотложной медицинской помощи» Международного института последипломного образования, г. Алматы, ул. Абая 58а, индекс 050008. E-mail: keshha069@gmail.com

Contacts: Erkinbek Ismailov, Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor of the Department of Anesthesiology and Reanimatology, Transfusiology with the Emergency First Aid Course of the International Institute of Postgraduate Education, Almaty c., Abay str. 58a, index 050008. E-mail: keshha069@gmail.com

Поступила: 03.04.2018

Критические состояния и полиорганная недостаточность (ПОН) являются основным камнем преткновения в лечении всех пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии, и часто являются основной причиной их смерти.

ПОН представляет собой систему осложнений, которые развиваются у больных, находящихся в критических состояниях. Сюда входят расстройства системы кровообращения, иммунорегуляции, дыхания, дисфункция эндотелиальных клеток, гиперметаболизм, печеночно-почечная недостаточность и т.д. Смертность при ПОН зависит от количества пораженных органов. Следует отметить, что недостаточность

всех органов имеет практически равное патогенетическое значение. Однако разные органы играют неодинаковую роль в продуцировании воспалительных медиаторов и потребности организма в кислороде. При этом не сама по себе доставка кислорода в условиях гипоксии в «изголодавшиеся» ткани играет главную роль, а нарушение утилизации кислорода способствует развитию и прогрессированию ПОН и ее осложнений. Митохондриальная дисфункция и снижение синтеза АТФ лежат в основе тканевой гипоксии и летальности [1].

Тканевая гипоксия – это не результат неадекватной доставки, а следствие нарушения использования клеткой

кислорода. Его еще именуют гистотоксической гипоксией.

Гистотоксическая гипоксия присутствует во всех септических органах, где энергетический провал вызван не из-за недостаточного снабжения кислородом, а обусловлен нарушениями функции митохондрий, где кислород не усваивается для синтеза энергии [2].

Именно в условиях гипоксии зарождается активация свободнорадикального окисления, метаболический хаос и энергетический голод, что приводит к расстройству тканевого дыхания на уровне митохондрий. И на фоне гипоксии в виде ацидоза, гипотермии и коагулопатии развивается «триада смерти» (рис. 1).

Эта «триада смерти» на сегодняшний день рассматривается как основной причинный фактор декомпенсации гемодинамики, дыхания, ЦНС, функции печени, кишечника, почек и т.д. Все эти повреждения требуют включения высокотехнологичных, дорогостоящих лечебных методик (проведение ИВЛ, поддержка гемодинамики, использование диализных, сорбционных методов детоксикации, коррекции КОС, ДВС, ССВО) для стабилизации нарушенных функций организма.

Вот почему первоочередной задачей организации лечебного процесса, в основе своей это интенсивная терапия, являются профилактические мероприятия лечения ПОН.

Следствием нарушения использования клеткой кислорода является гипоксия органов и тканей, а реперфузия с выделением избытка кислородных радикалов и цитокинов (IL-1, TNF-а) в значительной мере дополнительно приводит к повреждению митохондрий [1].

Последующее течение ПОН может быть представлено как системный воспалительный ответ организма с повреждением конкретного органа или системы органов.

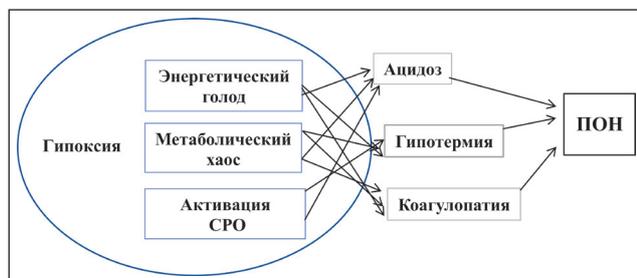


Рисунок 1 - Гипоксия в формировании «триады смерти»

Лечебные мероприятия ПОН должны опираться на учет причинно-следственной связи в понимании жесткой кислородной зависимости в каждой клеточной единице и состоянии ее энергетического баланса.

Нет кислорода, нет энергии, нет и функции клетки, органа. Дефицит энергии является ключевым моментом клеточных расстройств, которая не усвоится без кислорода, а кислород не усвоится без энергии - этот цикл замкнутого круга и определяет функционирование митохондрий и всей состоятельности ферментных систем. Именно энергия в лице аденозинтрифосфата (АТФ), синтезируемого митохондриями при участии кислорода, является единственным субстратом для восстановления и сохранения клетки.

Известно, что причиной снижения синтеза энергии при

гипоксии являются изменения активности митохондриальных ферментов на субстратном участке дыхательной цепи, где ведущую роль играет HIF-1 (гипоксия-индуцированный фактор), синтез которой начинается по сигналу от сукцинатзависимого рецептора GPR91 [3].

В экспериментах было показано, что после развития септического шока максимальная выработка АТФ была нарушена только в звене сукцинат-зависимом дыхании, то есть на субстратном участке дыхательной цепи [2].

В других исследованиях при сепсисе метаболические расстройства и повышение анаэробного дыхания происходили еще до значительных сдвигов в гемодинамике, и эти метаболические реакции в клетках и органах в целом могут быть важными адаптивными ответными мерами для предотвращения развития ПОН и других осложнений [4].

Это доказывает, что в период ранней адаптации к гипоксии происходят гемодинамические расстройства, а устранять митохондриальную дисфункцию нужно до гемодинамической катастрофы или в ранние сроки после таковой [5].

Как известно, в основе течения тяжелого острого панкреатита лежит чрезмерный системный воспалительный ответ, приводящий к нескольким органным дисфункциям, что и является основной причиной смерти. При экспериментальном остром панкреатите было отмечено, что такие жизненно важные органы, как легкие, почки и печень, подвержены нарушениям митохондриального энергетического обмена уже в течение первых 48 часов, что приводит к прогрессированию острого панкреатита с переходом его в панкреонекроз. Исследования показали, что при остром панкреатите наиболее распространенным фактором повреждения митохондрий с последующим кризисом биоэнергетики является истощение синтеза АТФ во всех клетках поджелудочной железы, что приводит к манифестации и прогрессированию воспаления (ССВО) [6, 7].

Несмотря на развитие активной хирургической тактики, современных технологий жизнеобеспечения, появления новых антибактериальных препаратов и др., летальность при сепсисе не снижается и варьирует в пределах 30-90% [11, 12].

Сепсис является большой проблемой для здравоохранения, так как затраты на его лечение в 2011 году в США достигли цифры в \$ 20 млрд., что составило 5,2% от всех затрат госпиталей [41].

Регистрация случаев заболевания сепсисом неуклонно растёт, что, вероятно, связано со старением населения, с большим количеством сопутствующей патологии и лучшим распознаванием сепсиса [42, 43]. Во всём мире сепсис является лидирующей причиной летальности у пациентов в критическом состоянии [44, 45]. К этому же мы всё больше и больше начинаем понимать, что пациенты, пережившие сепсис, часто имеют длительную нетрудоспособность, связанную с нарушениями физического состояния, психологическими и когнитивными нарушениями, а это требует ряд дополнительных и значительных затрат на реабилитацию и социальную адаптацию в социуме [46].

В этой связи поиск и апробация эффективных методов интенсивной терапии тяжелых форм сепсиса приобретают особую актуальность.

Тяжелая эндотоксиновая агрессия, сопровождающая сепсис, является одной из основных причин, вызывающих митохондриальную дисфункцию и усугубляющих тканевую гипоксию организма в целом. В эксперименте введение ультрафильтраата больным сепсисом приводило к острой сердечно-сосудистой недостаточности и гибели подопытных животных [8].

Основным источником эндогенной интоксикации при абдоминальном сепсисе является желудочно-кишечный тракт. Иницирующим звеном патогенеза абдоминального сепсиса является попадание в кровотоки фрагментов оболочки грамотрицательных бактерий, по химической структуре относящихся к липополисахаридам [47, 48].

Высвобождение эндотоксина происходит при разрушении стенок бактерий. Попадание эндотоксина в кровеносное русло сопровождается нарушениями микроциркуляции: увеличивается проницаемость сосудистой стенки, развивается распространенное повреждение клеток эндотелия [49, 50].

Исследования Е.Л. Исмаилова в эксперименте доказали, что интраоперационное распространение микрофлоры лимфогематогенным путем приводит к генерализации инфекции во время оперативных вмешательств на фоне перитонита [51].

Если раньше считалось, что в основе сепсиса было прогрессирование системного воспалительного ответа с активацией провоспалительных нейромедиаторов (цитокинов), то полученные научные данные свидетельствуют еще и о прогрессировании всех противовоспалительных систем цитокининов в организме [52].

К числу факторов эндогенной интоксикации следует отнести:

1. Микроорганизмы и продукты их жизнедеятельности;
2. Бактериальные эндо- и экзотоксины;
3. Промежуточные и конечные продукты нормального обмена веществ за пределами допустимых концентраций (лактат, аммиак, мочевины, креатинин, билирубин);
4. Продукты извращенного обмена веществ (альдегиды, кетоны, многоатомные спирты, карбоновые кислоты);
5. Компоненты регуляторных систем в повышенных (патологических) концентрациях (ферменты свертывающей, фибринолитической и других систем, циркулирующие иммунные комплексы, биогенные амины, нейромедиаторы и продукты перекисного окисления липидов);
6. Цитозольные и мембранолокализованные ферменты (трипсин, амилаза и др.);
7. Токсические вещества кишечного происхождения: индол, скатол, пурресцин [9, 10].

Все вышеперечисленные токсины проникают в кровь из очагов их образования и распределяются в органах и системах, где происходят их фиксация и биотрансформация (печени, иммунной системы, легких), в органах выделения (печени, в почках, желудочно-кишечном тракте, легких, коже), в органах и тканях депонируются токсины (жировой, нервной, костной, лимфоидной и соединительной тканях, органах эндокринной системы).

Избыточное накопление токсичных веществ наступает тогда, когда их образование и количество в организме превышают их трансформацию и выведение.

В патогенетическом аспекте токсичные вещества вызывают различные реакции:

- на межорганным и межсистемном уровнях наблюдаются активация калликреин-кининовой системы, усиление коагуляции и фибринолиза и т.д.;
- на уровне клеточных структур отмечаются цитолитический эффект, активация лизосомальных ферментов, блокирование митохондриальной энергетики, активация свободнорадикальных процессов и т.д.

Это приводит к формированию синдрома эндогенной интоксикации в виде нарушений капиллярной перфузии, сосудистого тонуса, реологических свойств крови, водного и электролитного баланса, тромбозов, гиповолемии и т.д.

Одним из перспективных направлений в коррекции нарушений гомеостаза у больных, находящихся в критических состояниях, является применение методов экстракорпорального очищения крови.

Учитывая огромную роль эндотоксина в патофизиологии сепсиса, применение только методов экстракорпорального очищения крови позволяет уменьшить уровень медиаторов септического процесса в системном кровотоке [13, 14].

Так, по данным С.Е. Хорошилова, своевременное применение методов экстракорпоральной детоксикации при абдоминальном сепсисе позволяет в ранние сроки лечения улучшить тканевую перфузию [15].

Эти методы экстракорпоральной детоксикации дают возможность управления водно-электролитным равновесием и позволяют достигнуть гемодинамической стабильности, регуляции температурного баланса, дают больше времени для принятия решений по тактике ведения пациента, позволяя элиминировать медиаторы провоспалительной реакции и активированные факторы крови, продукты паракоагуляции и другие вещества, которые являются результатом гиперфункционирования иммунной системы, и оказывающие повреждающее действие на ткани и клетки [16, 17, 18].

В настоящее время среди методов экстракорпорального очищения крови наибольшее распространение получили методы заместительной почечной терапии: гемодиализ, ультрафильтрация, гемофильтрация, гемодиализация. Они уверенно заняли свое место в комплексной терапии как одно из направлений коррекции гомеостаза у больных реанимационного профиля.

Среди фильтрационных методов большое внимание при комплексном лечении сепсиса уделяется методам гемофильтрации и гемодиализации [21, 22, 36, 37].

Среди этих методов гемодиализация (ГДФ) является более мощным способом очищения крови, сочетая в себе 2 способа массопереноса – диффузию и конвекцию, и, следовательно, охватывает весь спектр веществ, которые удаляются при гемодиализе и гемофильтрации (рис. 2).

Процедура, при которой из крови сквозь высокопроницаемую мембрану посредством комбинации диффузии и конвекции удаляются накопленные продукты метаболизма. Замещающий раствор (субституат) может быть пущен как до фильтра, так и после.

Помимо адекватной коррекции азотемии в процессе гемодиализации хорошо элиминируются многие токсины (табл. 1).

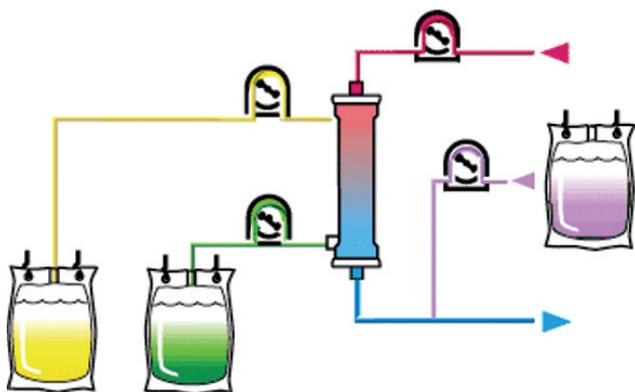


Рисунок 2 - Схема гемодиализации

Таблица 1 - Токсины, элиминируемые при гемодиализации

Провоспалительные цитокины - TNF- α , IL-1b, IL-6, IL-8
b2-микроглобулин
Миоглобин
Анафилатоксины – C3a, C5a
Паратгормон
Лизоцим
α -амилаза
Креатинфосфокиназа
Щелочная фосфатаза
Трансаминазы
Оксид азота
Иммуноглобулины
Иммунные комплексы
Креатинин
Мочевина
Аммиак

Что касается времени начала экстракорпоральной детоксикации при сепсисе, то всеобщее понимание необходимости выбора оптимального времени для начала экстракорпоральной детоксикации породило множество дискуссий и вопрос о том, что считать «ранним», а что «поздним» стартом экстракорпоральной детоксикации, до сих пор не решен [34, 35, 39].

Различными исследователями высказывались опасения, что раннее начало заместительной почечной терапии подвергает пациентов необоснованному риску [25].

Однако данная проблема является достаточно редкой и менее значимой по сравнению с высоким риском неблагоприятного исхода при сепсисе [26].

В литературе недостаточно четко сформулированы объективные критерии раннего начала продленной заместительной почечной терапии у больных с полиорганной недостаточностью различной этиологии. С одной стороны, начало продленной заместительной почечной терапии при сепсисе (до развития полиорганной недостаточности) влечет высокие экономические затраты, т.к. невозможно достоверно прогнозировать дальнейшее течение заболевания, с другой - начало в условиях септического шока и выраженной полиорганной недостаточности не обладает органопротективным эффектом, не способствует снижению затрат на лечение, так как

проводится в разгар развития ПОН с декомпенсацией всех жизненно важных органов и систем. Имеющиеся публикации касаются, в основном, раннего начала продленной заместительной почечной терапии при острой почечной недостаточности, где продемонстрирована достаточная эффективность в ее предупреждении и лечении [19, 20].

В настоящее время предпочтительным будет раннее применение высокопоточной гемодиализации с достаточно большим объемом замещения у больных с септическим шоком как единственной альтернативы коррекции генерализованного воспаления, профилактики и быстрого реверсирования органических повреждений [25].

Применение низкопоточных способов гемодиализации будет оправданным на последующих этапах лечения у больных с продолжительным периодом олигурии при условии адекватного контроля сепсиса.

Результаты многоцентрового исследования показали повышение выживаемости у больных с сепсисом и острой почечной недостаточностью при применении высокообъемной вено-венозной гемодиализации в режиме септической дозы 30-35 мл/кг/час [23].

Однако в дальнейшем получили распространение два разных метода высокообъемной вено-венозной гемодиализации: постоянный высокообъемный, обеспечивающий скорость 50-70 мл/кг/час в течение 24 часов, и интермиттирующая высокообъемная гемодиализация с короткими сеансами лечения и очень высоким объемом со скоростью 100-120 мл/кг/час в течение 4-8 часов (позже этот метод стали называть пульсовой высокообъемной гемодиализацией) [24].

Учитывая, что показания к применению этих методов расширились и вышли за пределы почечных показаний, по нашему мнению, термин «НЗПТ – непрерывная заместительная почечная терапия» нуждается в пересмотре, а ориентирование только на почечные показания при лечении тяжелого сепсиса было бы узконаправленным.

Получается, если ждать почечную дисфункцию, мы получаем ПОН. Это противоречит тактике профилактики ПОН, так как было сказано выше, при сепсисе развитие митохондриальной дисфункции происходит еще до значительных сдвигов в гемодинамике. А наиболее ранняя коррекция митохондриальной дисфункции и составляет основу терапии ПОН.

Современной тенденцией является раннее начало экстракорпоральной детоксикации для повышения эффективности лечения ПОН [21, 22, 27].

Кроме того, раннее начало экстракорпоральной детоксикации на фоне острой почечной недостаточности (ОПН) не способствует ухудшению остаточной функции почек при синдроме системного воспалительного ответа (ССВО) [28].

В одних исследованиях было доказано, что ранняя диагностика и своевременное начало интенсивной медикаментозной терапии позволяют у 49% больных предотвратить развитие тяжелого почечного повреждения. Отсутствие выраженного диуретического эффекта в течение 12 часов или нарастание азотистых шлаков крови более чем в 1,5 раза при острой почечной недостаточности является показанием для начала проведения заместительной почечной терапии, не дожидаясь развития тяжелых уремических осложнений [29].

При присоединении печеночной недостаточности более эффективным является совместное использование гемодиализа с альбуминовым диализом [53].

В решении вопроса назначения при сепсисе методов экстракорпоральной детоксикации необходимо учитывать тяжесть состояния больного (ССВО, шкалы APACHE II, SOFA), данные лабораторных и инструментальных показателей, нарастание эндотоксикоза (ЛИИ, ЯИИ, НЛИ) [38, 40].

Несмотря на то, что на сегодняшний день необходимость коррекции эндотоксиновой агрессии при сепсисе бесспорна, к сожалению, она решается не на должном уровне (гемокоррекция с помощью эфферентных методов терапии проводится в условиях отделения хронического гемодиализа, без четкой системы организации этой службы в отделениях реанимации и интенсивной терапии, где данная методика применяется, не разработаны алгоритмы применения методов экстракорпоральной детоксикации, нет протоколов лечения эндотоксикоза и т.д.) [33].

И хотя до сих пор нет однозначных данных, подтверждающих существенное снижение госпитальной летальности у пациентов с ранней тактикой начала экстракорпоральной детоксикации, имеется множество исследований, указывающих на повышение выживаемости и снижение ранней летальности у больных с сепсисом [30, 31, 32].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Орлов Ю.П., Говорова О.М., Брусенцова О.М. Есть ли место для сукцинатов в программе терапии шока? // Вестник интенсивной терапии. – 2015. – №4. – С. 16 -21
- 2 Brealey D., Brand M., Hargreaves I., Heales S., Land J., Smolenski R., Davies N.A., Cooper C.E., Singer M. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock // *Lancet*. – 2002. – Vol. 360. – P. 219-223
- 3 Tannahill G.M., Curtis A.M., Adamik J., PalssonMcDermott E.M., McGettrick A.F., Goel G., Frezza C., Bemard N.J., Kelly B., Foley N.H., Zheng L., Gardet A., Tong Z., Jany S.S., Corr S.C., Haneklaus M., Caffrey B.E., Pierce K., Walmsley S., Beasley F.C., Cummins E., Nizet V., Whyte M., Taylor C.T., Lin H., Masters S.L., Gottlieb E., Kelly V.P., Clish C., Auron P.E., Xavier R.J., O'Neill L.A. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 β through HIF-1 α // *Nature*. – 2013. – Vol. 496(7444). – P. 238-242
- 4 Protti A., Carru J., Frost M.T., Taylor V., Stidwill R., Rudiger A., Singer M. Succinate recovers mitochondrial oxygen consumption in septic rat skeletal muscle // *Crit. Care Med*. – 2007. – Vol. 35(9). – P. 2150-2155
- 5 Whelan S.P., Carchman E.H., Kautza B., Nassour I., Mollen K., Escobar D., Gomez H., Rosengart M.A., Shiva S., Zuckerbraun B.S. Polymicrobial sepsis is associated with decreased hepatic oxidative phosphorylation and an altered metabolic profile // *J. Surg. Res*. – 2014. – Vol. 186(1). – P. 297-303
- 6 Орлов Ю.П., Лукач В.Н., Глущенко А.В. Эффективность реамберина в программе интенсивной терапии распространенного перитонита // Новости хирургии. – 2013. – Т. 21(5). – P. 58-64
- 7 Trumbeckaite S., Kuliaviene I., Deduchovas O., Kincius M., Baniene R., Virketyte S., Bukauskas D., Jansen E., Kupcinskas L., Borutaite V., Gulbinas A. Experimental acute pancreatitis induces mitochondrial dysfunction in rat pancreas, kidney and lungs but not in liver // *Pancreatol*. – 2013. – Vol. 13(3). – P. 216-224

ВЫВОДЫ

1. В основе полиорганной недостаточности лежит развитие гипоксии и митохондриальной дисфункции у больных, находящихся в критических состояниях.

2. Одним из путей коррекции митохондриальной дисфункции организма является наиболее раннее применение методов экстракорпоральной детоксикации, не дожидаясь почечной дисфункции и гемодинамических расстройств, что повышает ее эффективность при лечении ПОН.

3. Среди фильтрационных методов детоксикации по своей эффективности при лечении сепсиса и ПОН занимают методы гемофильтрации и гемодиализации.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. Orlov YuP, Govorova OM, Brusentsova OM. Is there a place for succinates in the program of shock therapy? *Vestnik intensivnoy terapii = Bulletin of intensive therapy*. 2015;4:16 -21 (In Russ.)
2. Brealey D, Brand M, Hargreaves I, Heales S, Land J, Smolenski R, Davies NA, Cooper CE, Singer M. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet*. 2002;360:219-23
3. Tannahill GM, Curtis AM, Adamik J, PalssonMcDermott EM, McGettrick AF, Goel G, Frezza C, Bemard NJ, Kelly B, Foley NH, Zheng L, Gardet A, Tong Z, Jany SS, Corr SC, Haneklaus M, Caffrey BE, Pierce K, Walmsley S, Beasley FC, Cummins E, Nizet V, Whyte M, Taylor CT, Lin H, Masters SL, Gottlieb E, Kelly VP, Clish C, Auron PE, Xavier RJ, O'Neill LA. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 β through HIF-1 α . *Nature*. 2013;496(7444):238-42
4. Protti A, Carru J, Frost MT, Taylor V, Stidwill R, Rudiger A, Singer M. Succinate recovers mitochondrial oxygen consumption in septic rat skeletal muscle. *Crit. Care Med*. 2007;35(9):2150-5
5. Whelan SP, Carchman EH, Kautza B, Nassour I, Mollen K, Escobar D, Gomez H, Rosengart MA, Shiva S, Zuckerbraun BS. Polymicrobial sepsis is associated with decreased hepatic oxidative phosphorylation and an altered metabolic profile. *J. Surg. Res*. 2014;186(1):297-303
6. Orlov YuP, Lukach VN, Glushchenko AV. Efficacy of Reamberin in the program of intensive therapy of widespread peritonitis. *Novosti khirurgii = Surgery news*. 2013;21(5):58-64 (In Russ.)
7. Trumbeckaite S, Kuliaviene I, Deduchovas O, Kincius M, Baniene R, Virketyte S, Bukauskas D, Jansen E, Kupcinskas L, Borutaite V, Gulbinas A. Experimental acute pancreatitis induces mitochondrial dysfunction in rat pancreas, kidney and lungs but not in liver. *Pancreatol*. 2013;13(3):216-24
8. Hoffmann JN, Werdan K, Hartl WH, Jochum M, Faist E, In-

8 Hoffmann J.N., Werdan K., Hartl W.H., Jochum M., Faist E., Inthorn D. Hemofiltrate from patients with severe sepsis and depressed left ventricular contractility contains cardiotoxic compounds // *Shock*. – 1999. – Vol. 12(3). – P. 174-180

9 Bayston K.F., Cohen I. Bacterial endotoxin and current concepts in the diagnosis and treatment of endotoxemia // *I. Microbiol.* – 1990. – Vol. 31. – P. 73-83

10 Battistini B., Forget M.A., Laight D. Potential roles for endothelins in systemic inflammatory response syndrome with a particular relationship to cytokines // *Shock*. – 1996. – Vol. 5, No. 3. – P. 167-183

11 Lundberg J.S., Peri T.M., Wiblin T. et al. Septic shock: an analysis of outcome for patients with onset on hospital wards versus intensive care units // *Crit. Care Med.* – 1998. – Vol. 26(6). – P. 1020-1024

12 Abracham E., Matthay M.A., Dinarello C.A. et al. Consensus conference definitions for sepsis, septic shock, acute lung injury, and acute respiratory distress syndrome: time for a reevaluation // *Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 28 (1). – P. 232-235

13 Dellinger R.P., Tomayko J.F., Angus D.C., Opal S., Cupo M.A., McDermott S., Ducher A., Calandra T., Cohen J. Efficacy and safety of a phospholipid emulsion (GR270773) in Gram - negative severe sepsis: results of a phase II multicenter, randomized, placebo-controlled, dose - finding clinical trial // *Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 37. – P. 2929-2938

14 Воинов В.А. Тактика эфферентной терапии при сепсисе // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. – 2013. – №2. – С. 74-77

15 Хорошилов С.Е., Никулин А.В., Бажина Е.С. Влияние экстракорпоральной детоксикации на тканевую перфузию при септическом шоке // *Анестезиология и реаниматология*. – 2015. – Т. 60(5). – С. 65-67

16 Ронко К., Пиччини П., Рознер М.Г. Эндотоксемия и эндо-токсический шок. Патогенез, диагностика и лечение. – М., 2012

17 Delsesto D., Opal S.M. Future perspectives on regulating pro- and anti-inflammatory responses in sepsis // *Contrib. Microbiol.* – 2011. – Vol. 17. – P. 137-156

18 Сергиенко В.К., Якубцевич Р.Э., Спас В.В. Новые подходы к экстракорпоральному очищению крови при сепсисе у детей // *Медицинские новости*. – 2010. – №3. – С. 10-13

19 Мороз В.В., Хорошилов С.Е., Яковлева И.И. и др. Коррекция водно-секторальных нарушений при сепсисе с острой почечной недостаточностью методами заместительной почечной терапии. Матер. между. конф. «Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии». – М., 2006. – С. 115

20 Buter A., Imrie C.W., Carter C.R., McKay C.J. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis // *Br. J. Surg.* – 2002. – Vol. 89. – P. 298-302

21 Исмаилов Е.Л. Применение методов экстракорпоральной детоксикации и гемокоррекции в комплексном лечении абдоминального сепсиса // *Медицина (Алматы)*. – 2017. – №4/178. – С. 266-272

22 Саенко Л.С., Тюрин И.Н., Прямиков А.Д., Гельфанд Б.Р. Показания к проведению экстракорпоральной детоксикации у больных с абдоминальным сепсисом // *Анналы хирургии*. – 2015. – №1. – С. 12-20

23 Ronko C., Bellomo R., Homel P., Brendolan A., Dan M., Piccinni P., La Greca G. Effects of different doses in continuous veno-venous hemofiltration // *Lancet*. – 2010. – Vol. 356. – P. 26-30

thorn D. Hemofiltrate from patients with severe sepsis and depressed left ventricular contractility contains cardiotoxic compounds. *Shock*. 1999;12(3):174-80

9 Bayston KF, Cohen I. Bacterial endotoxin and current concepts in the diagnosis and treatment of endotoxemia. *I. Microbiol.* 1990;31:73-83

10 Battistini B, Forget MA, Laight D. Potential roles for endothelins in systemic inflammatory response syndrome with a particular relationship to cytokines. *Shock*. 1996;5(3):167-83

11 Lundberg JS, Peri TM, Wiblin T, et al. Septic shock: an analysis of outcome for patients with onset on hospital wards versus intensive care units. *Crit. Care Med.* 1998;26(6):1020-4

12 Abracham E, Matthay MA, Dinarello CA, et al. Consensus conference definitions for sepsis, septic shock, acute lung injury, and acute respiratory distress syndrome: time for a reevaluation. *Crit. Care Med.* 2000;28(1):232-5

13 Dellinger RP, Tomayko JF, Angus DC, Opal S, Cupo MA, McDermott S, Ducher A, Calandra T, Cohen J. Efficacy and safety of a phospholipid emulsion (GR270773) in Gram - negative severe sepsis: results of a phase II multicenter, randomized, placebo-controlled, dose - finding clinical trial. *Crit. Care Med.* 2009;37:2929-38

14 Voinov V.A. Tactics of efferent therapy at sepsis *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova = Bulletin of surgery named after I.I. Grekov.* 2013;2:74-7 (In Russ.)

15 Khoroshilov SE, Nikulin AV, Bazhina ES. Effect of extracorporeal detoxification on tissue perfusion in septic shock. *Anesteziology i reanimatologiya = Anesthesiology and reanimatology.* 2015;60(5):65-7 (In Russ.)

16 Ronko K, Piccini P, Rozner MG. *Endotoksemiya i endotoksicheskiy shok. Patogenez, diagnostika i lechenie* [Endotoxemia and endotoxic shock. Pathogenesis, diagnostics and curing]. Moscow; 2012

17 Delsesto D., Opal S.M. Future perspectives on regulating pro- and anti-inflammatory responses in sepsis. *Contrib. Microbiol.* 2011;17:137-56

18 Sergienko VK, Yakubtsevich RE, Spas VV. New approaches to extracorporeal blood purification at sepsis in children. *Meditsinskie novosti = Medical news.* 2010;3:10-3

19 Moroz VV, Khoroshilov SE, Yakovleva II, et al. *Korreksiya vodno-sektoral'nykh narushenii pri sepsise s ostroy pochechnoy nedostatochnost'yu metodami zamestitel'noy pochechnoy terapii. Mater. mezhd. konf. «Aktual'nye aspekty ekstrakorporal'nogo ochishcheniya krovi v intensivnoy terapii»* [Correction of water-sectoral disorders at sepsis with acute renal failure by methods of renal replacement therapy. International conference "Topical aspects of extracorporeal blood purification in intensive therapy"]. Moscow; 2006. P. 115

20 Buter A, Imrie CW, Carter CR, McKay CJ. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis. *Br. J. Surg.* 2002;89:298-302

21 Ismailov EL. Application of extracorporeal detoxification and hemocorrection methods in complex treatment of abdominal sepsis. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty).* 2017;4/178:266-72 (In Russ.)

22 Saenko LS, Tyurin IN, Pryamikov AD, Gelfand BR. Indications for extracorporeal detoxification in patients with abdominal sepsis. *Annaly khirurgii = The annals of surgery.* 2015;1:12-20 (In Russ.)

23 Ronko C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A, Dan M, Piccinni P, La Greca G. Effects of different doses in continuous veno-venous hemofiltration. *Lancet.* 2010;356:26-30

24 Feihu Z, Zhiyong P, Raghavan M, Kellu JA. Purification and Mortality in Sepsis: A Meta-analysis of Randomized Trials. *Crit. Care Med.* 2013;41(9):2209-20

- 24 Feihu Z., Zhiyong P., Raghavan M., Kellu J.A. Purification and Mortality in Sepsis: A Meta-analysis of Randomized Trials // *Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 41, No. 9. – P. 2209-2220
- 25 Joanidis M., Forni L.G. Clinical review: Timing of renal replacement therapy // *Crit. Care.* – 2011. – Vol. 15(3). – P. 223
- 26 Бокерия Л.А., Ярустовский М.Б. Руководство по экстракорпоральному очищению крови в интенсивной терапии. – М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2009
- 27 Еременко А.А., Павлов М.В., Колпаков П.Е., Минболатова Н.М., Бунятян К.А., Инвиева Е.В. Влияние времени начала продленной вено-венозной гемодиализации на результаты лечения СПОН у кардиохирургических больных // *Анестезиология и реаниматология.* – 2013. – №2. – P. 63-66
- 28 Salomco R., Martins P.S., Brunialti M.K. et al. TLR signaling pathway in patients with sepsis // *Shock.* – 2008. – Vol. 30 (Suppl. 1). – P. 73-77
- 29 Гранкин В.И., Хорошилов С.Е. Острая почечная недостаточность: механизмы развития, диагностика и лечение // *Военно-медицинский журнал.* – 2006. - №5. – С. 49-55
- 30 Исмаилов Е.Л., Ералина С.Н., Абдрасулов Р.Б., Текесбаев Б.Б. Методы экстракорпоральной детоксикации в лечении деструктивного панкреатита // *Журнал «Общая реаниматология».* 2015. – Т. 11, №31. – С. 65-74
- 31 Хорошилов С.Е., Никулин А.В., Марухов А.В. Предупреждение развития синдрома полиорганной недостаточности в ферментативной фазе тяжёлого острого панкреатита // *Вестник НМЦХ им. Н.И. Пирогова.* – 2014. – Vol. 9(1). – P. 58-62
- 32 Ронко К., Пиччини П., Рознер М.Г. Эндотоксемия и эндо-токсический шок. Патогенез, диагностика и лечение. – М.; 2012
- 33 Джумабеков А.Т., Амиров Д.Б., Исмаилов Е.Л., Оспанова Д.А. Организация службы эфферентной терапии в urgentной хирургии многопрофильного лечебного учреждения // *Вестник КазНМУ.* – 2017. - №4. – С. 198-201
- 34 Исмаилов Е.Л. Система гемостаза при временном протезировании детоксикационной функции печени // *Вестник КРСУ.* – 2017. – Т. 17, №10. – С. 36-39
- 35 Исмаилов Е.Л., Ералина С.Н., Текесбаев К.Ж. Экстракорпоральные методы детоксикации при печеночной недостаточности // *Медицина (Алматы).* – 2016. - №11(173). – С. 97-102
- 36 Исмаилов Е.Л., Ералина С.Н., Текесбаев Б.Б. Инновационные технологии в лечении некротической формы панкреатита // *Медицина (Алматы).* – 2014. - №6(144). – С. 29-35
- 37 Ералина С.Н., Исмаилов Е.Л., Жолдасов Ж.К. Новые технологии в лечении синдрома длительного сдавления // *Медицина (Алматы).* – 2014. - №6 (144). – С. 21-26
- 38 Исмаилов Е.Л., Прмагамбетов Г.К., Абдрахманова Н.С., Шурина А.Ж., Каленбаев М.А. Клинический случай успешного применения эфферентных методов терапии в комплексном лечении анаэробной инфекции мягких тканей, осложнённой сепсисом и септическим шоком // *Вестник МКТУ.* – 2016. - №4(102). – С. 449-456
- 39 Исмаилов Е.Л., Ералина С.Н. Эфферентные технологии в интенсивной терапии хирургического сепсиса. Материалы 15 съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов России. – М., 2016. – С. 580-582
- 40 Исмаилов Е.Л. Патофизиологическое обоснование применения методов экстракорпоральной детоксикации при острой печеночной недостаточности. «Здоровье и образование в XXI веке». – М., 2016. – Т. 18, №9. – С. 15-20
- 41 Torio C.M., Andrews R.M. National inpatient hospital costs: 25 Joanidis M, Forni LG. Clinical review: Timing of renal replacement therapy. *Crit. Care.* 2011;15(3):223
- 26 Bokeriya LA, Yarustovsky MB. *Rukovodstvo po ekstrakorporal'nomu ochishcheniyu krovi v intensivnoy terapii.* [Guide to extracorporeal blood purification in intensive therapy]. Moscow: National medical research center of cardiovascular surgery n.a. A.N. Bakulev RAMS; 2009
- 27 Eremenko AA, Pavlov MV, Kolpakov PE, Minbolatova NM, Bunyatyan KA, Inviyaeva EV. Influence of the beginning time of prolonged venous hemodiafiltration on the results of treatment of multiorgan failure syndrome in cardiac surgery patients. *Anesteziologiya i reanimatologiya = Anesthesiology and reanimatology.* 2013;2:63-6 (In Russ.)
- 28 Salomco R, Martins PS, Brunialti MK, et al. TLR signaling pathway in patients with sepsis. *Shock.* 2008;30(Suppl. 1):73-7
- 29 Grankin VI, Khoroshilov SE. Acute renal failure: mechanisms of development, diagnosis and curing. *Voенno-meditsinskiy zhurnal = Military medical journal.* 2006;5:49-55 (In Russ.)
- 30 Ismailov EL, Eralina SN, Abdrasulov RB, Tekesbayev BB. Extracorporeal detoxification methods in the curing of destructive pancreatitis. *Zhurnal «Obshchaya reanimatologiya» = "General reanimatology" journal.* 2015;11(31):65-74 (In Russ.)
- 31 Khoroshilov SE, Nikulin AV, Marukhov AV. Prevention of multiorgan failure syndrome in the enzymatic phase of severe acute pancreatitis. *Vestnik NMTsKh im. N.I. Pirogova = Bulletin of National medical and surgical center named after N. I. Pirogov.* 2014;9(1):58-62 (In Russ.)
- 32 Ronko K, Piccini P, Rozner MG. *Endotoksicheskiy shok. Patogenez, diagnostika i lechenie* [Endotoxemia and endotoxic shock. Pathogenesis, diagnosis and curing]. Moscow; 2012
- 33 Dzhumabekov AT, Amirov DB, Ismailov EL, Ospanova DA. Organization of efferent therapy service in urgent surgery of multidisciplinary medical institution. *Vestnik KazNMU = Bulletin of KazNMU.* 2017;4:198-201 (In Russ.)
- 34 Ismailov EL. The hemostatic system during temporary prosthesis detoxification functions of the liver. *Vestnik KRSU = Bulletin of KRSU.* 2017;17(10):36-9 (In Russ.)
- 35 Ismailov EL, Eralina SN, Tekesbayev KJ. Extracorporeal methods of detoxication in nephatology. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty).* 2016;11(173):97-102
- 36 Ismailov EL, Eralina SN, Tekesbayev BB. Innovative technologies in the treatment of necrotic pancreatitis. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty).* 2014;6(144):29-35 (In Russ.)
- 37 Eralina S.N., Ismailov E.L., Joldasov J.K. New technologies in the curing of long-term compression syndrome. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty).* 2014;6(144):21-6 (In Russ.)
- 38 Ismailov EL, Prmagambetov GK, Abdrahmanova NS, Shurina AJ, Kalenbayev MA. Clinical case of successful use of efferent therapy in complex curing of anaerobic infection of soft tissues, complicated by sepsis and septic shock. *Vestnik MKTU = Bulletin of MKTU.* 2016;4(102):449-56 (In Russ.)
- 39 Ismailov EL, Eralina SN. *Efferentnye tekhnologii v intensivnoy terapii khirurgicheskogo sepsisa. Materialy 15 - s"ezda Federatsii anesteziologov i reanimatologov Rossii* [Efferent technologies in intensive care of surgical sepsis. Materials of the 15th Congress of the Federation of anesthesiologists and resuscitators of Russia.]. Moscow; 2016. P. 580-2
- 40 Ismailov EL. *Patofiziologicheskoe obosnovanie primeniya metodov ekstrakorporal'noy detoksikatsii pri ostroy pechenochnoy nedostatochnosti.* «Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke» [Pathophysiology of application of extracorporeal detoxification methods in acute liver failure]. Moscow; 2016. P. 15-20

the most expensive conditions by payer, 2011. Statistical Brief #160. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs. August 2013. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK169005/>. Accessed October 31, 2015.

42 Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee Including the Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012 // *Crit Care Med.* – 2013. – Vol. 41(2). – P. 580-637

43 Gaieski D.F., Edwards J.M., Kallan M.J., Carr B.G. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States // *Crit Care Med.* – 2013. – Vol. 41(5). – P. 1167-1174

44 Vincent J.L., Marshall J.C., Namendys-Silva S.A. et al. ICON Investigators. Assessment of the worldwide burden of critical illness: The Intensive Care Over Nations (ICON) audit // *Lancet Respir Med.* – 2014. – Vol. 2(5). – P. 380-386

45 Fleischmann C., Scherag A., Adhikari N.K. et al. International Forum of Acute Care Trialists. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis: current estimates and limitations // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2015

46 Iwashyna T.J., Ely E.W., Smith D.M., Langa K.M. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis // *JAMA.* – 2010. – Vol. 304(16). – P. 1787-1794

47 Oparina O.N. Biological properties of the endotoxin derived from gram-negative intestinal bacteria. *Sovremennyye nauchnyye issledovaniya i innovatsii.* – 2014. – Т. 1. – P. 12-14 (In Russ.)

48 Якубцевич Р.Э., Предко В. А., Спас В.В., Савостьяник С.А. Методы экстракорпоральной гемокоррекции и их влияние на продукты микробного метаболизма у пациентов с сепсисом // *Журнал «Анестезиология и реаниматология».* – 2015. – Т. 60(5). – С. 67-70

49 Marshall J.C. Endotoxin in the pathogenesis of sepsis // *Contrib. Nephrol.* – 2010. – Vol. 167. – P. 1-13

50 Корнюшенков Е.А., Захаров Е.В., Киселевский М.В., Кузнецова А.Л., Чубарова Е.А. Применение неселективных гемосорбентов у собак с полиорганной недостаточностью // *Российский ветеринарный журнал. Мелкие домашние и дикие животные.* – 2016. - №4. - С. 34-37

51 Исмаилов Е.Л. Патогенетические особенности интраоперационного лимфогематогенного распространения инфекции при перитоните и ее профилактика. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.03.03/ ИМО Новгородского гос. универ. им Я. Мудрого. - Бишкек, 2011. – 4 с.

52 Муздубаева Б.Т. Современные дефиниции сепсис // *Вестник АГИУВ.* – 2016. - №3. – С. 79-83

53 Исмаилов Е.Л., Ералина С.Н., Сарсембаев Б.К., Джетписова Т.А., Адилбеков Е.А., Аркабаева Б.Е. Первый опыт применения альбуминового диализа в Казахстане // *Вестник КазНМУ.* – 2012. - №1. – С. 21-24

ological rationale for the use of extracorporeal detoxification methods in acute renal failure. “Health and education in XXI century”. Moscow; 2016. Т. 18. No, 9. P. 15-20

41 Torio CM, Andrews RM. National inpatient hospital costs: the most expensive conditions by payer, 2011. Statistical Brief No. 160. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs. August 2013. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK169005/>. Accessed October 31, 2015

42 Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A. et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee Including the Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013;41(2):580-637

43 Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, Carr BG. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit Care Med.* 2013;41(5):1167-74

44 Vincent J.L., Marshall J.C., Namendys-Silva S.A., et al; ICON Investigators. Assessment of the worldwide burden of critical illness: The Intensive Care Over Nations (ICON) audit. *Lancet Respir Med.* 2014;2(5):380-6

45 Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al. International Forum of Acute Care Trialists. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis: current estimates and limitations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015

46 Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA.* 2010;304(16):1787-94

47 Oparina ON. Biological properties of the endotoxin derived from gram-negative intestinal bacteria. *Sovremennyye nauchnyye issledovaniya i innovatsii.* 2014;1:12-4 (In Russ.)

48 Yakubtsevich RE, Predko VA, Spas VV, Savostyanik SA. “Methods of extracorporeal hemocorrection and their effect on microbial metabolism products in patients with sepsis”. *Zhurnal «Anesteziologiya i reanimatologiya» = “Anesthesiology and reanimatology” journal.* 2015;60(5):67-70 (In Russ.)

49 Marshall J.C. Endotoxin in the pathogenesis of sepsis. *Contrib. Nephrol.* 2010;167:1-13

50 Korniyushenkov EA, Zakharov EV, Kiselevskiy MV, Kuznetsova AL, Chubarova EA. The use of non-selective hemosorbents in dogs with multiple organ failure. *Rossiyskiy veterinarnyy zhurnal. Melkie domashnie i dikiye zhivotnye = Russian veterinary journal. Small Pets and wild animals.* 2016;4:34-7 (In Russ.)

51 Ismailov EL. *Patogeneticheskie osobennosti intraoperatsionnogo limfogematogennogo rasprostraneniya infektsii pri peritonite i ee profilaktika. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk: 14.03.03/ IMO Novgorodskogo gos. univer. im Ya. Mudrogo* [Pathogenetic features of intraoperative lymphohematogenous the spread of infection in peritonitis and its prevention. The author of thesis, candidate of medical Sciences: 14.03.03/ IME of Novgorod state University named after J. Mydryj]. Bishkek; 2011. P. 4

52 Muzdubayeva BT. Modern definitions of sepsis. *Vestnik AGIUV = Bulletin of ASIAME.* 2016;3:79-83 (In Russ.)

53 Ismailov EL, Eralina SN, Sarsembayev BK, Djetpisova TA, Adilbekov EA, Arkabayeva BE. The first experience of the use of albumin dialysis in Kazakhstan. *Vestnik KazNMU = Bulletin of KazNMU.* 2012;1:21-4 (In Russ.)