

На правах рукописи

Паршин Дмитрий Сергеевич

**КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ПРОГНОЗИРОВАНИЮ, ПРОФИЛАКТИКЕ И
СОВРЕМЕННЫМ МЕТОДАМ ЛЕЧЕНИЯ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ
В АБДОМИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ**

3.1.9. Хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования Астраханский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации на кафедре общей хирургии с курсом последиplomного образования

Научные консультанты:

Топчиев Михаил Андреевич – доктор медицинских наук, профессор

Кчибеков Элдар Абдурагимович – доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Дибиров Магомед Дибирович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра хирургических болезней и клинической ангиологии, заведующий кафедрой, Заслуженный деятель науки РФ, Заслуженный врач РФ

Анисимов Андрей Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Казанский (Приволжский) федеральный университет", кафедра неотложной медицинской помощи и симуляционной медицины, заведующий кафедрой, Заслуженный врач РФ

Климов Алексей Евгеньевич – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский Университет Дружбы Народов», кафедра факультетской хирургии, заведующий кафедрой

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва»

Защита состоится « » _____ 2023 г. в 14.00 на заседании диссертационного совета ПДС 0300.024 при ФГАОУ ВО «Российский Университет Дружбы Народов» по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО «Российский Университет Дружбы Народов» и на сайте

<https://www.rudn.ru/science/dissovet/dissertacionnye-sovety/pds-0300024>

Автореферат разослан « » _____ 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
ПДС 0300.024,
кандидат медицинских наук

Гительзон Екатерина Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В последние десятилетия в повседневной хирургической практике существенно возросла частота внебольничных и госпитальных инфекций, которые осложняют течение экстренных заболеваний органов брюшной полости. ИОХВ и устойчивость к противомикробным препаратам представляют собой две неразделимые глобальные угрозы. Были выпущены детальные рекомендации по снижению риска послеоперационных инфекций, несмотря на это по оценкам ВОЗ, глобальная заболеваемость ИОХВ составляет от 3% до 50%, в зависимости от типа операции. В Европе ИОХВ составляют 17% всех инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. В странах с низким и средним уровнем дохода на ИОХВ приходится около 60% от общего числа осложнений. По данным МЗ РФ более 40% от числа хирургических больных – пациенты с гнойно-воспалительными заболеваниями и инфекционными осложнениями. Частота нозокомиальных гнойно-воспалительных осложнений в хирургических стационарах Москвы составляет 7,1%–27,8%, летальность колеблется от 2,2 до 69,2 %. (В. А. Кубышкин, 2013; Е. Г. Григорьев, 2017; А. В. Шабунин, 2019; М. Д. Дибиров и соавт., 2020; А. Ш. Ревшвили и соавт., 2022; W. Kolasiński, 2019; S. Assawapalangool et al., 2017; S. Abdel-Kader et al., 2019; R. L. Dustin et al., 2022).

Данное обстоятельство объясняется множеством факторов риска: возрастом больного, экстренным характером операции, производством оперативных вмешательств по поводу внутриполостных гнойно-воспалительных процессов, микробной контаминацией операционного поля, длительностью операции, гипоксией и аноксией, вовлеченных в раневой процесс тканей, послеоперационным иммунодефицитом, сопутствующей патологией, полиорганной недостаточностью и пр. (Н. Н. Хачатрян и соавт., 2017; С. Ф. Багненко и соавт., 2017; И. И. Затевахин и соавт., 2018; Д. А. Смирнов и соавт., 2019; А. Е. Климов и соавт., 2020; E. T. Martin et al., 2016; C. Milho eу al., 2019; J. Casqueiro et al., 2020; S. W. de Jonge et al., 2021).

По мнению некоторых авторов, эндогенным источником инфекции и причиной ИОХВ является кишечник, особенно в абдоминальной хирургии. Некоторые ученые считают, что кратковременная локальная или генерализованная кишечная непроходимость возникает при любых операциях на органах брюшной полости. Действительно, кишечный барьер, состоящий из просветной микробиоты, слоя слизистой оболочки и физического барьера, состоящего из эпителиальных клеток и иммунных клеток, играет особую роль в здоровье и заболеваниях (А. В. Федосеев и соавт., 2012; А. П. Власов и соавт., 2018; Н. Ю. Матвеева и соавт., 2018; М. Д. Дибиров и соавт., 2018; А. Ю. И. Н. Климович и соавт., 2018; Анисимов и соавт., 2020; J. T. Grainger et al., 2019; Sh. Griffiths et al., 2019). Одним из защитных механизмов в этом случае являются ферментные системы, ингибирующие липополисахариды. Фермент кишечной щеточной каёмки кишечная щелочная фосфатаза (КЩФ) ингибирует медиаторы воспаления и является важным положительным регулятором барьерной функции кишечника и микробного гомеостаза. В связи с этим в хирургической практике возобновился интерес к белкам острой фазы, играющим важную и разностороннюю роль в патогенетических механизмах воспаления (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-10, ТрФР, ИФН- α , СРБ, тропонин, миоглобин, КЩФ и др.). Эти обстоятельства могут расширить возможности лабораторного прогнозирования, диагностики и динамического наблюдения за воспалительным процессом (В. Ю. Михайличенко и соавт., 2018; О. А. Луцева и соавт., 2019; С.М. de Mooij et al., 2019; P. Plaeke et al., 2020).

Гипоксия и аноксия тканей, вовлеченных в раневой процесс, создают благоприятные условия для интенсивного размножения эндо- и экзогенной анаэробной микрофлоры, так как оставшиеся в тканях остаточные количества O_2 потребляются аэробами. В настоящее время для борьбы с гипоксией применяют различные методы. Например, применяются ингаляции обогащенной кислородом и газовой смесью, кислородтранспортные кровезаменители, озонотерапия и др. (В. А. Горский и соавт., 2018; N. Fleming et al., 2017). В последние годы проводятся исследования по успешному применению оксигенированной воды в медицине с целью

снижения негативных последствий гипоксии. Представлены положительные результаты применения препаратов в спортивной медицине, лечении сахарного диабета, онкологических заболеваний, а также хирургических инфекций. Требуется дальнейшее изучение антигипоксантов, которые можно использовать как для общего, так и для местного лечения (А. Е. Климов и соавт., 2021; В.А. П. Власов и соавт., 2022; T. Näykki et al., 2018; M. Alvandipour et al., 2019; K. L. Desmond et al., 2020; J. Khoo., 2021; M. Dietrich et al., 2021)

Все больше исследований показывают наличие иммунодефицита у больных с гнойно-септическими заболеваниями, что снижает эффективность самых современных видов и схем комплексного лечения данной категории больных. Известно, что у большинства оперированных больных развивается послеоперационный иммунодефицит. Роль лимфатической системы, ткань которой обеспечивает сопротивляемость организма, формирует иммунный ответ, является барьером для первичного патогенного происхождения, до конца не изучена. Поэтому изучение иммунных нарушений у больных с хирургическими гнойно-воспалительными осложнениями, а также разработка методик иммунокоррекции позволят улучшить лечение данной категории больных (Е. Н. Федотова и соавт., 2013; С. А. Рукавишникова и соавт., 2015; З. А. Ахмедченко., 2015; И. В. Бобрышева, 2016; А. Ю. Анисимов и соавт., 2019; О. А. Гизингер, 2020).

Растущие сообщения об устойчивости к противомикробным препаратам и ограниченное открытие, и разработка новых антибиотиков стимулировали инновации в других областях исследований и привели к возрождению исследований бактериофагов (Т. А. Салмина и соавт., 2016; А. В. Алешкин и соавт., 2018; Т. С. Перепанова и соавт., 2021; S. Vatinovic et al., 2019). Фаговая терапия, в основном, использует облигатные литические фаги для уничтожения соответствующих бактерий-хозяев, оставляя клетки человека нетронутыми и уменьшая более широкое воздействие комменсальных бактерий, которое часто возникает в результате использования антибиотиков (В. В. Бесчастнов и соавт., 2021; L. L. Furfaro et al., 2018). Бактериофаги обладают рядом важных преимуществ, определяющих их лечебно-профилактический потенциал: высокая специфичность, быстрая инактивация после эрадикации возбудителя, способность к репликации, стимуляция иммунитета, способность проникать через матрикс биопленочных инфекций, инертность в отношении к тканям человека, возможность местного и перорального применения и т. д. Однако, одна из самых больших проблем, стоящих перед этой альтернативой антибиотикам, связана с правилами и политикой, касающейся клинического применения и внедрения (Н. И. Габриэлян и соавт., 2012; В.М., Делягин, 2015; Е. М. Мохов и соавт., 2017; Н. С. Купцов и соавт., 2020; L. El Haddad et al., 2019; F. L. Gordillo Altamirano et al., 2019).

Степень разработанности темы исследования

Инфекции в области хирургического вмешательства являются наиболее частым видом осложнений в современной хирургии. Несмотря на широкое освещение данной темы в научных исследованиях (В. П. Андриюшенко, 2020; И. Б. Заболотских и соавт., 2020; K. Skonieczna-Żydecka et al., 2018; A. Vonde et al., 2021) существует несколько малоизученных направлений: использование (в т. ч. лимфотропное) иммунокорректоров для лечения и реабилитации больных с ИОХВ.

Общеизвестно, что одним из ведущих патогенетических факторов развития ПОН при абдоминальной инфекции является паралитический илеус и формирующаяся энтеральная недостаточность (М. Д. Дибиров и соавт., 2018; А. Ю. Анисимов и соавт., 2021; С. Lehmann et al., 2014; A. Brandtner et al., 2020; J. N. Tochie et al., 2020) возможности моделирования стадий ОКН остаются открытыми.

В последнее время с появлением новых технологий в изучении микроциркуляции (И. В. Бархатов., 2014; А. Н. Жариков и соавт., 2015; А. А. Захаренко и соавт., 2021; S. T. Berge et al., 2019; Z. Girkantaite et al., 2022) прогностические и диагностические возможности лазерной доплеровской флоуметрии оценены достаточно узко, так как четко не определены триггерные маркеры.

Все более учащающаяся антибиотикорезистентность (М. Н. Астафьева и соавт., 2018; И. И. Затевахин и соавт., 2018; М. Д. Дибиров и соавт., 2019; С. Milho et al., 2019; А. Е. Y. Aw et al., 2021; Р. J. Allan et al., 2021) диктует постоянное изучение особенностей и свойств микробного пейзажа ран и энтерального патобиома у больных с ИОХВ в особенно, учитывая новые данные, у пациентов с COVID-19.

Биомаркеры воспаления уже достаточно долгое время применяются в диагностике и прогнозировании хирургических заболеваний. В последнее время, открыты новые биохимические маркеры, например, ферропротеины, изоферменты дефосфорилирующей гидролазы (О. А. Луцева и соавт., 2019; А. П. Власов и соавт., 2020; С. Lehmann et al., 2014; С.М. de Mooij et al., 2019). Этот факт диктует необходимость изучения прогностической и диагностической значимости новых ферментов при хирургической инфекции.

Одним из новых и перспективных направлений современной науки является изучение возможности профилактического и лечебного применения поливалентных бактериофагов и оксигенированных препаратов бактериальных инфекций (Т. А. Салмина и соавт., 2016; А. В. Алешкин и соавт., 2018; Т. С. Перепанова и соавт., 2021; S. Batinovic et al., 2019; L. El Haddad et al., 2019; M. Corbellino et al., 2020). Сейчас требуются клинические исследования с оценкой полученных результатов.

Каждый из методов, например, региональное введение антибиотиков, применение разнообразных антигипоксических препаратов и фаготерапия нашли свое место в современном лечении хирургической инфекции (Е. Г. Григорьев, 2017; А. В. Шабунин, 2019; М. Д. Дибиров и соавт., 2020; А. Е. Климов и соавт., 2021; А. Ш. Ревшвили и соавт., 2022; L. L. Furfaro et al., 2019; M. Zabaglo et al., 2021). Однако, в наиболее тяжелых случаях, требуется оценка возможности комбинированного, дифференцированного, применения эндопортальной, антигипоксической и фаготерапии у больных с распространенным перитонитом, осложненным ОКН.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения больных с экстренными хирургическими заболеваниями органов брюшной полости путем совершенствования методов прогнозирования, диагностики и лечения хирургической инфекции в абдоминальной хирургии.

Задачи исследования

1. В эксперименте на животных изучить динамику функциональных и морфологических изменений лимфатических узлов при лимфотропном введении различных иммунокорректирующих препаратов, а также сравнить их с внутримышечным путем введения.

2. Экспериментально разработать модель острой динамической кишечной непроходимости с различными стадиями острой энтеральной недостаточности, оценивая характерные патоморфологические и иммуногистохимические изменения органов и тканей.

3. Оценить возможности перитонеальной лазерной доплеровской флоуметрии для прогнозирования послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений в экстренной абдоминальной хирургии.

4. Изучить особенности микробного пейзажа, энтерального люминального патобиома у пациентов больных с экстренными заболеваниями органов брюшной полости, осложненными ИОХВ и синдромом острой энтеральной недостаточности.

5. Экспериментально *in vitro* определить литическую активность различных бактериофагов против основных патогенов – возбудителей послеоперационных абдоминальных гнойно-воспалительных осложнений у экстренных хирургических больных.

6. Исследовать по данным клинических, биохимических, иммунологических, цитологических, бактериологических методов результаты использования поливалентных литических бактериофагов и антигипоксических препаратов, назначаемых с профилактической и лечебной целью в ургентной абдоминальной хирургии.

7. Выделить из комплекса лабораторных, иммунохимических маркеров, наиболее информативные для прогнозирования и диагностики гнойно-воспалительных осложнений острых заболеваний органов брюшной полости. Рассчитать количественные интегральные показатели прогнозирования вероятности послеоперационных инфекционных осложнений на основе многофакторного анализа и лабораторных тестов, включая иммунохимические.

8. Разработать методику эндопортального введения лекарственных препаратов, энтеральной антигипоксической, фаготерапии у больных с перитонитом, осложненным острой кишечной недостаточностью, и разработать схему лечения.

9. Изучить микробиологические, иммуногистохимическое и клинические особенности ОКН у больных перитонитом на фоне COVID-19.

Научная новизна исследования

Впервые получены экспериментальные данные о функциональном состоянии и морфологических изменениях внутрибрюшных лимфатических узлов на фоне лимфотропной иммунокоррекции четырьмя препаратами с различным механизмом действия. Проведен сравнительный анализ с традиционной внутримышечной иммунокоррекцией.

Впервые предложена экспериментальная модель ОКН, которая позволяет воспроизвести различные ее стадии, детально изучены характерные патологические морфометрические и иммуногистохимические изменения органов и тканей.

На основании метода лазерной доплеровской флоуметрии получены новые данные о расстройствах перитонеальной микроциркуляции и впервые выделены триггерные показатели, которые позволяют прогнозировать ИОХВ у больных сахарным диабетом, развитие третичного перитонита; диагностические его критерии у больных, перенесших операции по поводу экстренных заболеваний органов брюшной полости.

Изучен видовой состав и свойства раневого и энтерального микробного пейзажа у больных с ИОХВ и ОКН, в том числе у больных с COVID-19. Впервые экспериментально оценена литическая активность поливалентных бактериофагов и оксигенированной воды к основным возбудителям ИОХВ.

Получены новые клинические данные о возможностях профилактического и лечебного применения поливалентных бактериофагов, их сочетания с оксигенированной водой у экстренных хирургических больных.

На основании биохимических и иммунохимических маркеров воспаления впервые предложены интегральные индексы и коэффициент, позволяющие прогнозировать, диагностировать и оценить тяжесть состояния хирургических больных с экстренными гнойно-воспалительными заболеваниями органов брюшной полости.

Впервые разработана схема дифференцированного (в зависимости от степени тяжести) применения эндопортальной, антигипоксической и фаготерапии у больных с распространенным перитонитом, осложненным ОКН.

Теоретическая и практическая значимость работы

Экспериментальные данные о результатах лимфотропной иммунокоррекции, в том числе, разработанная модель стадий ОКН в переносе на клиническую плоскость позволят совершенствовать уже имеющиеся и апробировать новые схемы лечения хирургических больных с ИОХВ.

Применение в практическом здравоохранении разработанных прогностических, диагностических и лечебных принципов будет способствовать своевременной оптимизации плана лечебных мероприятий и профилактики ИОХВ у пациентов с экстренными гнойно-воспалительными заболеваниями органов брюшной полости.

Методология и методы исследования

Методической основой диссертационного исследования стало использование экспериментальных методов (156 животных), а также результатов клинического течения экстренных хирургических заболеваний органов брюшной полости (425 пациентов) для научного обоснования системы мероприятий по прогнозированию, профилактике и современным методам лечения хирургической инфекции на основе комплексного многофакторного анализа клинических, анамнестических и лабораторных данных.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Сроки наступления иммунокорригирующего эффекта зависят от метода введения и вида лекарственного препарата. Лимфотропный путь введения обеспечивает более ранний эффект иммунокорректоров. Выбор иммунокоррегирующего препарата в конкретной клинической ситуации зависит от периода болезни.

2. Разработанная на крысах экспериментальная модель позволяет воспроизвести динамическую кишечную непроходимость с различными стадиями ОКН.

3. Особенности нарушения перитонеальной микроциркуляции, выявленные методом лазерной доплеровской флоуметрии, позволяют прогнозировать ИОХВ у больных перитонитом на фоне сахарного диабета, а также риск развития третичного перитонита.

4. ОЭН у больных разлитым перитонитом приводит к формированию энтерального патобиома, характеризующимся снижением роста сапрофитной микрофлоры, значительным увеличением роста патогенных изолятов и экспоненциальному росту антибиотикорезистентности. Данные изменения особенно выражены при COVID-19. Поливалентные бактериофаги *in vitro* эффективны в отношении основных энтеропатогенов, а их сочетание с ОВ повышает их литическую активность.

5. Применение поливалентных бактериофагов и оксигенированной воды с профилактической и лечебной целью в экстренной абдоминальной хирургии позволяет нормализовать индуцированный энтеральный патобиом, уменьшить уровень контаминации патогенами, риск возникновения антибиотикорезистентных штаммов и улучшить результаты лечения.

6. Уровень биомаркеров воспаления и разработанные на их основе показатели (СИФ, КФ/Лф, КЩФ/ЩФ) позволяют диагностировать послеоперационный перитонит, наличие и распространенность гнойно-деструктивных изменений при остром панкреатите, в том числе степень ОКН у больных перитонитом.

7. Выбор методов лечения распространенного перитонита: назогастроинтестинальной интубации, энтеральной антигипоксической терапии, фаготерапия и эндопортальной терапии зависит от тяжести состояния больного и степени выраженности ОКН.

8. У больных с распространенным перитонитом, осложненным ОКН на фоне COVID-19, характерным является: выраженность воспалительных и апоптотических изменений кишечной стенки, формировании язвенного энтерита склонного к перфорациям.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность полученных результатов обеспечена достаточным размером выборки и применением методов статистической обработки. Статистический анализ проводился с использованием программы «Statistica» v.6.0, MS Excel 10.0. Статистическую обработку данных проводили методом вариационной статистики с применением t-критерия Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. С целью выявления и оценки тесноты связи между двумя рядами сравниваемых основных количественных показателей в исследуемых группах был рассчитан коэффициент ранговой корреляции Спирмена (*r*), позволяющий проверить гетероскедастичность случайных ошибок регрессионной модели. Тип распределения осуществляли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Сравнение

количественных показателей в исследуемых группах проводили по методу U-критерия Уилкоксона-Манна-Уитни, а также его многомерное обобщение – критерий Краскела-Уоллиса для проверки равенства медиан нескольких выборок.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии, кафедрой хирургических болезней последипломного образования с курсом колопроктологии ФГБОУ ВО «Астраханского ГМУ» Минздрава России, кафедрой общей хирургии ФГБОУ ВО «Ставропольского ГМУ» Минздрава России, кафедрой общей хирургии, анестезиологии, скорой медицинской помощи Медицинской академии им. В. И. Георгиевского ФГАУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского, кафедрой факультетской хирургии Медицинского института ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет им. Г. Р. Державина» при проведении лекций и практических занятий со студентами, клиническими ординаторами и врачами; включены в изданное учебное пособие; применяются в практической деятельности хирургических отделений №1 и №2 ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 3» (г. Астрахань), ГБУЗ СК ГKB №3 (г. Ставрополь), ТОББУЗ «ГКБ №3 им. И. С. Долгушина» (г. Тамбов), БУ РК «Республиканская больница им. П. П. Жемчуева» (г. Элиста), филиале КБ № 101 ФФГБУ СКФНКЦ ФМБА России (г. Лермонтов). Результаты внедрения подтверждены актами.

Апробация работы

Материалы диссертации были представлены и обсуждены на многих научно-практических мероприятиях в том числе VI Съезде хирургов Юга России с международным участием (посвященный 100-летию со дня рождения члена-корреспондента РАМН, профессора П. П. Коваленко) (Ростов-на-Дону, 2019); VI Межрегиональной конференции с мастер-классом «Актуальные вопросы хирургии» (Элиста, 2019); V Международной научно-практической веб-конференции Прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины» с использованием дистанционных технологий (Астрахань, 2020); XX Межрегиональной научно-практической онлайн-конференции «Лекарство и здоровье человека» СИМПОЗИУМ «Современные аспекты фармакотерапии хирургических и онкологических заболеваний» (Астрахань, 2021); XIII Съезде хирургов России (Москва, 2021); Информационно-практическом семинаре на базе БУ РК «Кетченеровская районная больница» (п. Кетченеры, республика Калмыкия, 2022); Научно-практической конференции с международным участием «III Санкт-Петербургский лимфологический форум. Лимфология без границ – путь в 400 лет: спорные вопросы и нерешенные проблемы, достижения и открытия» (Санкт-Петербург, 2022).

Апробация диссертационной работы проведена на межкафедральном заседании ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Астрахань, 16.11.2022 г., протокол №11).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 57 печатных работ, из них 11 статей в журналах индексируемых в международных базах SCOPUS и Web of Science, 6 - статей в журналах из перечня рецензируемых научных изданий ВАК с ИФ и 5 статей их перечня журналов РУДН/ВАК. По теме диссертации опубликованы 3 патента на изобретение и 1 учебно-методическое пособие.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, проведен поиск и анализ литературы, сформулирована цель и задачи исследования, определена методология исследования. Дизайн исследования, анализ медицинской документации, отбор и клиническое обследование больных, и отработка методики проведения фаговой терапии осуществлялись при непосредственном участии автора. Участвовал в проведении инструментальных исследований,

подготовке биологического материала к лабораторным исследованиям. Автором проведена статистическая обработка результатов исследования; анализ и интерпретация полученных данных; сформулированы научные выводы, положения, выносимые на защиту; предложены практические рекомендации. Доля участия автора в выборе научно методологических подходов и формировании дизайна исследования – 100 %, обследовании пациентов и получении первичного материала – 85 %, в анализе и обобщении полученных данных – 100 %.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, семи глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка использованной литературы – 456 источников (226 – иностранных и 230 – российских). Работа изложена на 311 страницах машинописного компьютерного текста, иллюстрирована 61 рисунком, 31 таблицей и 3 клиническими примерами.

СОДЕРЖАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалы и методы исследования

Экспериментальная часть работы выполнена в сертифицированной лаборатории ФГБУ НИИ по изучению лепры МЗ РФ г. Астрахани (директор – д.м.н. Дуйко В. В.). Исследование проведено на 156 крысах самцах линии Wistar половозрелого возраста. Исследования на всех этапах были выполнены в соответствии требованиям ГОСТ ИСО/МЭК 17025-2009, ГОСТ Р ИСО 5725-2002 и «Правилами лабораторной практики», утвержденными приказом Минздравсоцразвития РФ от 23.08.2010 № 708н. Эксперимент проходил с соблюдением «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» [Directive 2010/63/EU]. Одобрен комиссией по вопросам биоэтики ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» МЗ РФ (протокол №3 от 31.10.2011).

Все животные были разделены на 5 групп - одну контрольную и четыре опытные по 20 особей. В первой группе использовали кислый пептидогликан (КПГ) с молекулярной массой 1000–40 000 кД – Иммуномакс один раз в сутки в дозе 1 ЕД. Во второй группе применяли азоксимера бромид – Полиоксидоний® в дозе 0,03 мг/сут. препарат вводился один раз в сутки в течение 3 сут., затем через день. В третьей группе вводился гексапептид (аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин) – Иммунофан®, который вводился один раз в сутки в дозе 0,7 мкг/кг. В четвертой группе использовали аминоксидигидрофталазиндион натрия – Тамерит в дозе 2 мг дважды в сутки.

Клинический материал был представлен 425 пациентами, которые проходили лечение в хирургических отделениях ГБУЗ АО ГКБ №3 (г. Астрахань). Критерием включения в группы являлось наличие заболевания брюшной полости, требовавшее экстренного или срочного хирургического вмешательства с наличием ИОХВ (основная группа n=247 больных) или отсутствием ИОХВ (группа сравнения n=178 пациентов).

Критерии исключения: перитонит, вызванный нарушением мезентериального кровообращения; перитонит, сопровождающийся стойкой артериальной гипотензией связанной с внеабдоминальными причинами (инфаркт миокарда, ОНМК и пр.); декомпенсированный септический шок; перитонит на фоне злокачественных новообразований IV стадии и канцероматоза.

Средний возраст мужчин составил 46,7 лет, женщин – 51,3 года. Из общего числа 179 (42,1%) больных находились в возрасте максимальной трудовой активности (30–50 лет).

Весь спектр нозологий был представлен 15 заболеваниями (табл. 1). Стратификация пациентов по тяжести состояния, а так же/в том числе распределение по характеру осложнений (Clavien-Dindo) и срокам их возникновения представлено в табл. 2 и рис. 1.

Стратификация больных по нозологиям и классу ИОХВ (абс; %)

Нозология	без ИОХВ	SSI			Всего
		SISSI	DISSI	Organ/ Space SSI	
Острый аппендицит	34 (40,5%)	27 (32,1%)	18 (21,4%)	5 (5,9%)	84 (19,7%)
Перфоративная язва желудка	32 (50,8%)	14 (22,2%)	11 (17,4%)	6 (9,5%)	63 (14,8%)
Острый панкреатит	16 (35,5%)	2 (4,4%)	5 (11,1%)	22 (48,9%)	45 (10,6%)
Перфоративная язва 12-перстной кишки	21 (50,0%)	7 (16,6%)	5 (11,9%)	9 (21,4%)	42 (9,9%)
Острая обтурационная кишечная непроходимость (опухолевая)	16 (39,0%)	4 (9,7%)	4 (9,7%)	17 (41,5%)	41 (9,6%)
Острая спаечная кишечная непроходимость	18 (54,5%)	5 (15,1%)	3 (9,0%)	7 (21,2%)	33 (7,7%)
Перфорация толстой кишки (опухолевая)	8 (28,5%)	2 (7,1%)	5 (17,8%)	13 (46,4%)	28 (6,5%)
Острая обтурационная кишечная непроходимость (не опухолевая)	4 (26,6%)	2 (13,3%)	3 (20,0%)	6 (40,0%)	15 (3,5%)
Перфорация толстой кишки (не опухолевая)	5 (33,3%)	1 (6,6%)	2 (13,3%)	7 (46,6%)	15 (3,5%)
Ущемленная вентральная грыжа	5 (41,6%)	4 (33,3%)	2 (16,6%)	1 (8,3%)	12 (2,8%)
Абсцесс брюшной полости	-	-	-	12 (100%)	12 (2,8%)
Перфорация тонкой кишки	6 (60,0%)	1 (10,0%)	-	3 (30,0%)	10 (2,3%)
Разрыв тонкой кишки	5 (55,5%)	1 (11,1%)	-	3 (33,3%)	9 (2,1%)
Острый калькулезный холецистит	5 (55,5%)	-	-	4 (44,4%)	9 (2,1%)
Ущемленная паховая грыжа	3 (42,8%)	3 (42,8%)	1 (14,3%)	-	7 (1,6%)
Всего	178 (41,9%)	73 (17,2%)	59 (13,9%)	115 (27,0%)	425 (100%)
			247 (58,1%)		

Стратификация больных перитонитом по тяжести состояния, осложнениям, количеству операций и длительности лечения
(баллы; абс; M±m)

Нозология	Шкала APACHE II	Шкала SOFA	ИБП	Шкала ASEPSIS	Среднее кол-во операций	Средний койко-день в ОРИТ	Средний койко-день
Острый аппендицит	13,2±3,3	1,6±0,4	13,7±2,4	33,6±5,5	1,6	1,3	11,4
Перфоративная язва желудка	12,3±0,9	1,8±0,5	11,7±1,4	26,7±3,6	1,2	1,1	9,8
Острый панкреатит	15,9±2,1	5,7±1,1	18,8±3,4	43,3±4,4	3,3	6,9	26,8
Перфоративная язва 12-перстной кишки	15,1±1,2	0,9±0,1	10,8±1,9	22,5±1,9	1,1	1,1	10,5
Острая обтурационная кишечная непроходимость (опухолевая)	14,8±2,2	6,6±2,2	17,9±4,4	46,8±3,7	2,5	2,8	23,5
Острая спаечная кишечная непроходимость	10,2±1,7	2,2±0,3	14,5±2,2	35,5±3,9	1,5	3,1	15,7
Перфорация толстой кишки (опухолевая)	15,6±3,1	7,6±1,9	19,6±3,6	43,1±6,8	2,3	3,5	16,5
Острая обтурационная кишечная непроходимость (не опухолевая)	13,9±2,2	4,7±1,2	16,6±4,2	38,8±2,8	1,9	2,2	12,3
Перфорация толстой кишки (не опухолевая)	17,9±4,3	5,6±2,1	15,8±3,1	42,1±3,2	1,7	3,6	17,7
Ущемленная вентральная грыжа	11,5±2,5	2,8±0,4	13,3±4,2	24,6±3,1	1,2	2,8	10,6
Абсцесс брюшной полости	14,3±2,7	3,7±1,7	12,2±2,7	40,6±1,7	2,6	1,2	15,9
Перфорация тонкой кишки	15,5±3,3	5,8±1,7	15,6±2,9	34,6±4,2	1,4	2,8	14,9
Разрыв тонкой кишки	16,6±3,7	4,7±1,6	17,9±2,3	39,8±6,3	1,4	4,7	15,4
Острый калькулезный холецистит	11,3±1,6	0,9±0,4	9,2±1,9	20,5±1,7	1,3	1,7	10,2
Ущемленная паховая грыжа	9,6±0,8	0,8±0,3	11,6±2,4	20,7±2,2	1,4	1,6	9,6
Итого	13,8±2,3	3,0±1,1	14,6±2,7	34,2±3,1	1,76	2,76	14,72

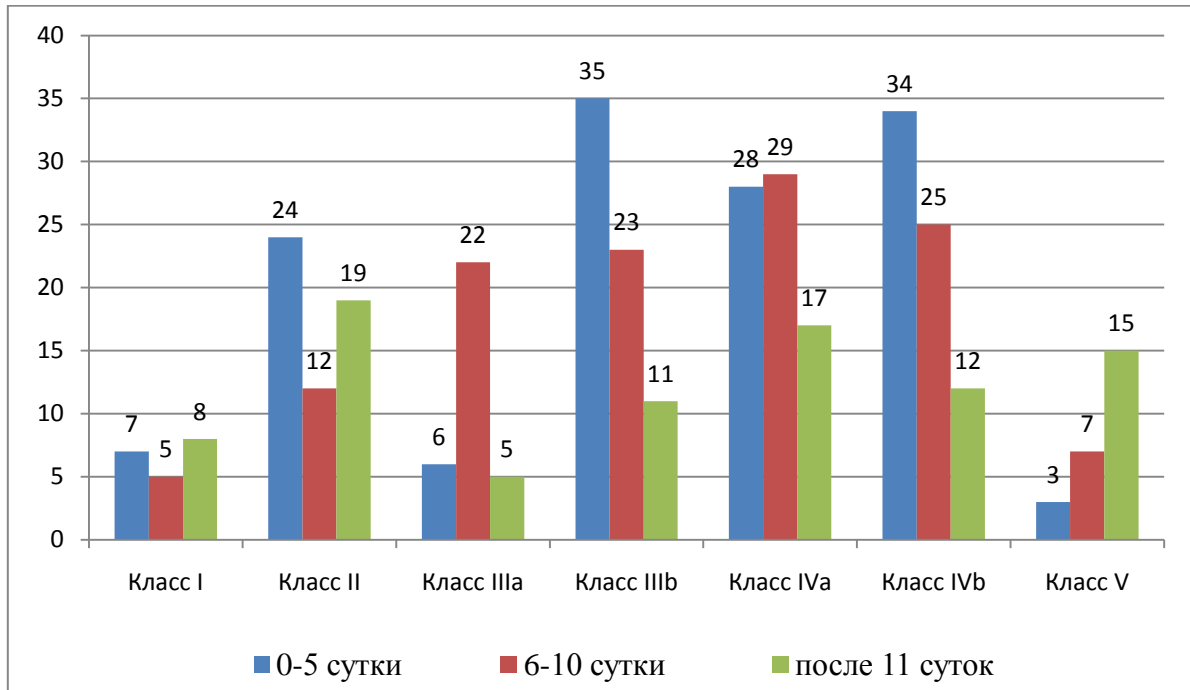


Рисунок 1. Распределение хирургических осложнений и срокам их возникновения по классификации Clavien-Dindo (n=322; abc)

Методики использованных иммуногистохимических исследований. В качестве антител использованы кроличьи антитела к Vcl-2, клон SP66 (Roche, Швейцария) разводили 1:200 в разбавителе антител, кроличьи антитела к CD3 (ПраймБиоМед, Россия) разводились 1:200. В качестве системы детекции использовали систему UltraVision Quanto Detection System HRP Polymer (ThermoFisher, США) в соответствии с инструкцией производителя. Полученные препараты исследовали с использованием микроскопа Olympus BX53 (Olympus, Япония) с набором объективов UPlanFL N 4x/0.13, UPlanFL N 10x/0.30, UPlanFL N 40x/0.75. Фотографии делали с помощью камеры Infinity 2 (Lumenera, Канада) при 40x и 100x увеличениях. Количественную оценку окрашенных областей проводили визуально по полям зрения.

Методика бактериологических исследований. Исследование энтерального патобиома проводилось согласно Методическим рекомендациям «Бактериологическая диагностика дисбактериоза кишечника. Выделение и идентификацию использованных культур возбудителей проводили с использованием анализатора VITEK 2 Compact 30 4700733 (Франция). Исследования выполнены согласно рекомендациям Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным болезням «Определение чувствительности к антимикробным препаратам» диско-диффузионным методом EUCAST v.11.0. Методика определения жизнеспособности и литической активности бактериофагов в исследуемой среде основывалась на федеральных клинических рекомендациях – Рациональное применение бактериофагов в лечебной и противоэпидемической практике. Федеральные клинические рекомендации. (Москва, 2014) и Рациональное применение бактериофагов в лечебной и противоэпидемической практике. Методические рекомендации (Москва, 2022).

Стадии острой кишечной недостаточности диагностировали при ультразвуковом исследовании: определяли толщину стенки кишки, ее диаметр и частоту перистальтических движений. Далее рассчитывали энтеральный морфофункциональный коэффициент (ЭМФК) по формуле:

$$\text{ЭМФК} = T_{\text{ст}}(\kappa) \times D(\kappa) / \text{ЧПД в 1 минуту},$$

где: $T_{\text{ст}}(\kappa)$ - толщина стенки кишки (мм); $D(\kappa)$ - диаметр кишки (мм); ЧПД - частота перистальтического движения кишки в 1 минуту.

При значении ЭМФК до 5 баллов определяли, как I стадию компенсации. От 5 до 25 баллов выявляли II стадию субкомпенсации и при значении ЭМФК выше 25 баллов диагностировали III стадию декомпенсации.

Перитонеальная лазерная доплеровская флоуметрия (ПДФ) выполнялась анализатором микрокровотока и микролимфотока аппаратом «Лазма МЦ-1» (Россия). С целью объективизации, после калибровки прибора, показатели снимали в течение 1 мин из 6-ти точек: париетальная брюшина в зоне очага; париетальная брюшина максимально отдаленная от очага; тощая кишка (40 см от связки Трейтца); толстый кишечник (средняя треть поперечно-ободочной кишки); с обеих краев лапаротомной раны (рис. 2).



Рисунок 2. Лазерная доплеровская флоуметрия (сканирование тощей кишки)

Исследовали: процент микроциркуляции (ПМ; п.е.), среднее квадратическое отклонение (СКО; σ , п.е.), а так же коэффициент вариации (Кв; %). Кроме того, в результате применения нескольких способов математической обработки: быстрого преобразования Фурье, математических узкополосных фильтров Butterworth и вейвлет-преобразования рассчитывались показатели: нейрогенный тонус (НТ), миогенный тонус (МТ), процент шунтирования (ПШ) и индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ), который вычисляли по формуле:

$$ИЭМ = A_{maxLF} / A_{maxCF} + A_{maxHF},$$

где – A_{max} – максимальная амплитуда; LF – низкочастотные колебания кровотока; CF – пульсовые волны; HF – высокочастотные колебания кровотока.

Использовалась «Программа обеспечения для регистрации и обработки информации аппаратов серии Лазма» (версия 3.02.396) ООО НПП «ЛАЗМА (Россия). Полученные результаты сравнивались с референсными значениями абдоминальной микроциркуляции, полученными у больных при плановых операциях по поводу невоспалительных заболеваний органов брюшной полости.

Иммунохимические и биохимические методы исследований. Идентификацию и количественное определение изучаемых белков в сыворотке крови и экссудате больных проводили классическими иммунохимическими методами иммунодиффузионного и иммуноферментного анализа. Метод ИФА по инструкциям фирм-изготовителей с использованием коммерческих тест-систем — для определения концентрации Ф и ЛФ (наборы реагентов ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск). Регистрацию результатов ИФА в стрипах или 96-луночных планшетах "Nunc" (Дания) проводили на фотометре с вертикальным ходом луча «Stat-Fax 2100», "Titertech Multiscan" фирмы "Flow Laboratories" (Англия).

Фагоцитарная активность крови определялась по фагоцитозу латекса нейтрофилами. Изучались показатели: фагоцитарное число (ФЧ), процент фагоцитоза (ПФ) и количество активных фагоцитов (КАФ).

Методика исследования кислотно-основного и газового состава крови. Для контроля за эффективностью лечения динамически исследовали кислотно-щелочное состояние (КЩС) и газовый состав крови (аппарат Medica Edsy Blood Gas (США) - технология селективных электродов).

В качестве критерия в ряде исследований использован калькулятор хирургического риска ACS NSQIP (2007-2022, American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program®)– (<https://riskcalculator.facs.org/RiskCalculator/PatientInfo.jsp>). Возникшие ИОХВ были стратифицированы по классификации Clavien-Dindo, по Саутгемптской шкале ран и шкале ASEPSIS (где баллы сгруппированы в 4 категории: удовлетворительное заживление (0–10),

нарушение заживления (11-20), легкая ИОХВ (21-30), умеренная ИОХВ (31-40) и тяжелая ИОХВ (>40).

Расчет диагностической ценности методов обследования проводили по следующим формулам: диагностическая чувствительность ($ДЧ$) = $a/(a+c)$ в %; диагностическая специфичность ($ДС$) = $d/(d+b)$ в %; диагностическая точность ($ДТ$) = $(a+d)/(a+d+c+b)$ в %; диагностическая эффективность ($ДЭ$) = $(ДЧ+ДС)/2$, где: a – это количество истинно “+” результатов, b – это количество ложно “+” результатов, c – это количество ложно “–” результатов, d – это количество истинно “–” результатов исследования. Достоверность полученных результатов обеспечена достаточным размером выборки и применением методов статистической обработки. В исследованиях использованы различные методики рандомизации (стратификационная, ситуационная). Статистический анализ проводился с использованием программы «Statistica» v.6.0., MS Excel 10.0. Статистическую обработку данных проводили методом вариационной статистики с применением t-критерия Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. С целью выявления и оценки тесноты связи между двумя рядами сравниваемых основных количественных показателей в исследуемых группах был рассчитан коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r), позволяющий проверить гетероскедастичность случайных ошибок регрессионной модели. Распределение данных было нормальным. Тип распределения осуществляли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Сравнение количественных показателей в исследуемых группах проводили по методу Уилкоксона-Манна-Уитни, а также его многомерное обобщение – критерий Краскелла-Уолиса для проверки равенства медиан нескольких выборок.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В экспериментальном исследовании по изучению динамики структурных изменений лимфоузлов при экспериментальной лимфотропной иммуннокоррекции различными препаратами, установлено, что при гистологическом исследовании лимфоузлов в обеих группах было отмечено увеличение количества и гиперплазия фолликулов в субкортикальных зонах, формирование «светлых центров» с пролиферацией клеточных элементов. Отмечено заполнение просвета синусов лимфоретикулярными клетками (рис. 3). Обратила на себя внимание выраженная пролиферация лимфоретикулярных клеток. Отмечалось формирование фолликулов с обозначенными «светлыми центрами» за счет лимфобластов и гемоцитобластов (рис. 4).

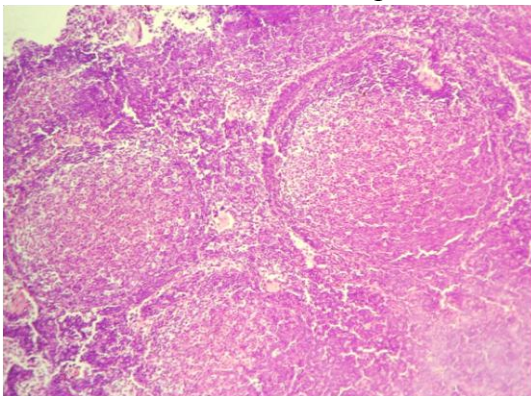


Рисунок 3. Лимфоузел крысы. 3-е сутки эксперимента. Большое количество гиперплазированных фолликулов в субкортикальных зонах, светлые центры с пролиферацией клеточных элементов. Лимфоретикулярные клетки заполняют просвет синусов. Окраска гематоксилин-эозин X40.

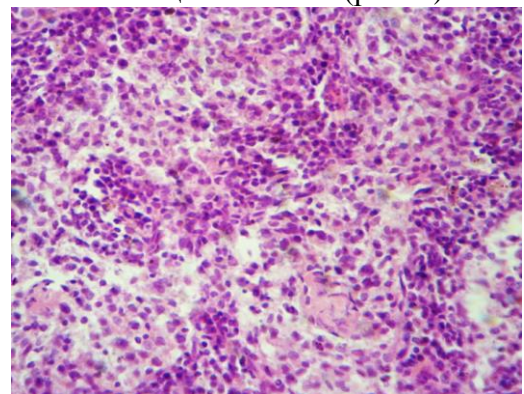


Рисунок 4. Лимфоузел крысы. 3-е сутки эксперимента. Проплиферация лимфоретикулярных клеток. Лимфобласты, гемоцитобласты, формируют фолликулы с обозначенными светлыми центрами. Окраска гематоксилин-эозин X100.

Установлено, что вышеописанные изменения происходят в разные сроки. При введении Иммунотакса наибольшие структурные изменения возникали на 3-и сутки эксперимента. В случае

лимфотропного введения Полиоксидония® пиковые изменения приходились на 7–14 сутки от начала введения. В третьей и четвертой группах с использованием Иммунофана® и Тамерита структурная перестройка лимфатических узлов происходила на 14–30 сутки.

Полученные данные позволили нам продолжить исследование и поставить еще одну задачу по изучению различий выявленных изменений при эндолимфатическом и внутримышечном введении. Лимфатические узелки появлялись не только в корковом, но и в мозговом веществе. Отмечено некоторое увеличение среднего размера лимфатических узлов, которое оказалось в пределах статистической погрешности. Лимфатические клетки заполняли просвет фолликулов. На 30-е сутки плотность расположения лимфатических узелков и размеров герминативных центров уменьшалась более чем на треть и составила 19% и 15% соответственно. В контрольной группе увеличение исследуемых показателей отмечено на 7-е сутки эксперимента. Констатировано увеличение лимфоузлов 25%, герминативные центры и плотность расположения лимфатических узелков увеличились на 28% и 19% соответственно. На 30-е сутки вышеуказанные изменения практически приходили к исходным значениям (рис. 5).

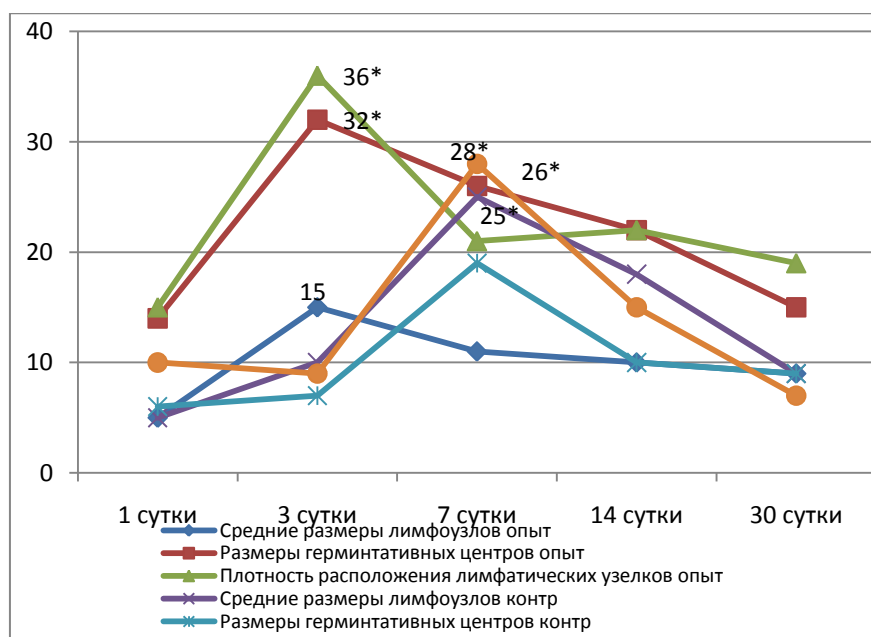


Рисунок 5. Динамика морфофункциональных изменений лимфатических узлов при лимфотропном и внутримышечном введении КПП в разные сроки наблюдения (%); * - статистически значимые отличия при $p < 0,05$

Кроме того, на 3-и, 7-е и 14-е сутки проведено иммуногистохимическое исследование реакции лимфатических узлов после лимфотропного и внутримышечного введения КПП.

На основании вышеописанного можно сделать заключение, что лимфотропное введение КПП приводит к иммуностимулирующему эффекту на третьи сутки от начала введения. В то же время при внутримышечной иммунокоррекции КПП эффект наступал только на седьмые сутки эксперимента ($p \leq 0,05$).

Иммуногистохимические исследования с использованием Vc1-2 и CD-3 показали эффективность КПП как иммуностимулятора, что подтверждалось усилением экспрессии CD-3+, а увеличение пула Vc1-2+ клеток свидетельствовало об усилении барьерных и антиапоптотических свойств лимфатических узлов. Сроки иммуностимулирующего эффекта зависел от пути введения КПП. При лимфотропном пути введения эффект наступал к 3-м суткам, при внутримышечном – на 7-е сутки от начала введения иммуностимулятора (рис. 6,7).

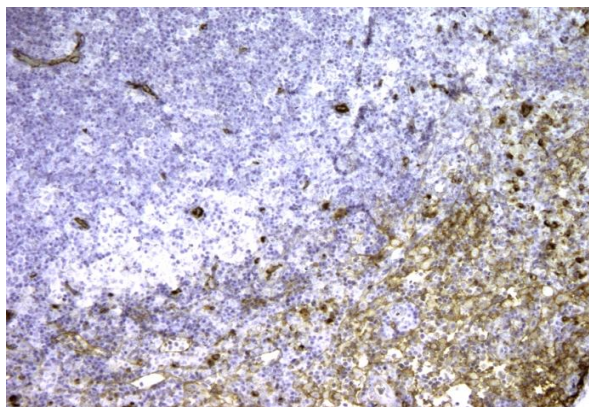


Рисунок 6. Лимфоузел крысы. Морфологическая картина на 7-е сутки внутримышечной иммунокоррекции КПП. Vc1-2+ клетки располагаются вокруг светлых (герминативных) центров, что говорит о том, что антитела связываются с Т-клетками. X100

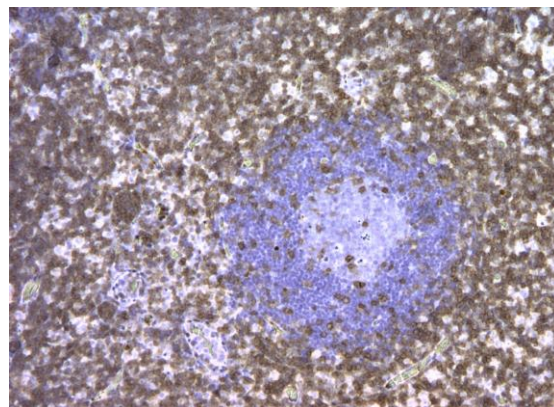


Рисунок 7. Лимфоузел крысы. Картина на 3-и сутки лимфотропного введения КПП. CD3+ реакция вокруг «светлых центров» 90% клеток. X100

Таким образом, структурные и морфофункциональные изменения лимфоузлов при лимфотропной иммунокоррекции для различных препаратов имеют различные сроки. При использовании КПП пик изменений приходится на 3-е сутки после начала введения. В случае лимфотропного введения препарата Полиоксидоний® активация лимфоузлов происходит к началу 7-х суток терапии. Лимфотропная иммунокоррекция Иммунофаном® вызывает активацию митотической и миграционной активности клеток в лимфоузлах на 14-е сутки, а применение препарата Тамерит приводит к вышеописанному эффекту ближе к 30 суткам ($p \leq 0,05$).

В экспериментальном исследовании по моделированию стадий острой кишечной недостаточности исследование проведено на 36 крысах самцах линии Wistar с массой тела 300 ± 30 гр, которым перорально вводился Лоперамид 2 раза в сутки с интервалом 12 часов в течение 5 суток. С целью выявления зависимости «доза-эффект», учитывая особенности основного обмена крыс и для исключения токсического действия препарата, все животные были разделены на 3 серии (по 12 особей). В первой группе суточная доза Лоперамида составляла 0,022 мг/кг/сут., во второй - 0,044 мг/кг/сут. и третьей - 0,09 мг/кг/сут., что как показало последующее исследование являлось максимальной дозой, позволяющей избежать токсического действия препарата.

Модель ОКН удалось достичь только в третьей серии животных, у которых суточная доза Лоперамида составила 0,09 мг/кг/сут. В III серии животных дефекация прекратилась через 72 часа после введения препарата. При аутопсии обращало на себя внимание раздутые петли тонкой кишки диаметром до 7 мм, заполнены жидким химусом и газом. Толстая кишка заполнена каловыми массами. Микроскопически: гистологическая картина характеризовалась выраженным воспалением в строме ворсинок, выраженной лимфоплазмочитарной инфильтрацией без примесей нейтрофилов с малым количеством эозинофилов и клеток Панета. Отмечались явления слущивания эпителия, участков обнажения собственной пластинки слизистой оболочки не наблюдалось. Кровенаполнение сосудов слизистой оболочки и подслизистого слоя было умеренным. Лизиса клеток не отмечалось (рис. 8). Далее через 120 часов после начала эксперимента в III группе при аутопсии обращали на себя внимание раздутые и отечные петли тонкой кишки с синюшным оттенком, диаметром до 5 мм, заполнены жидким химусом и газом. Толстый кишечник заполнен каловыми массами (рис. 9).

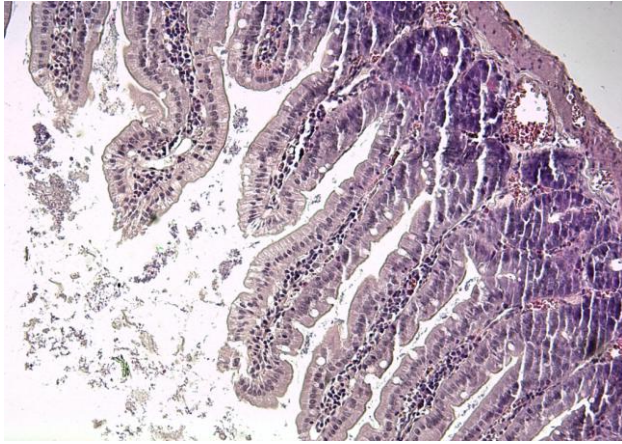


Рисунок 8. Гистологическая структура тонкой кишки у крысы III серии эксперимента (3 сутки) – модель динамической кишечной непроходимости в стадии компенсации (микрофото $\times 100$) Окр. гематоксилином и эозином

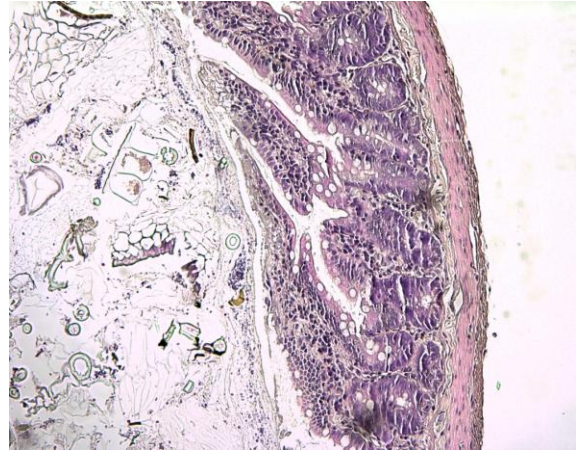
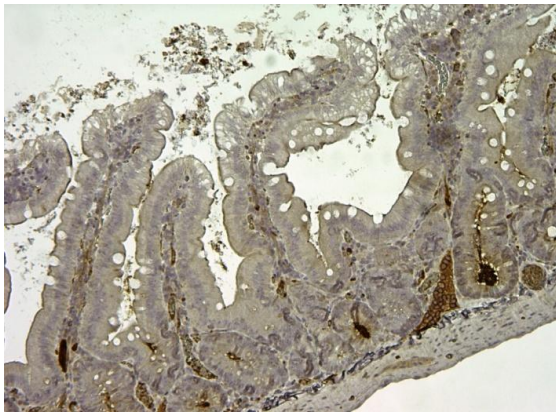
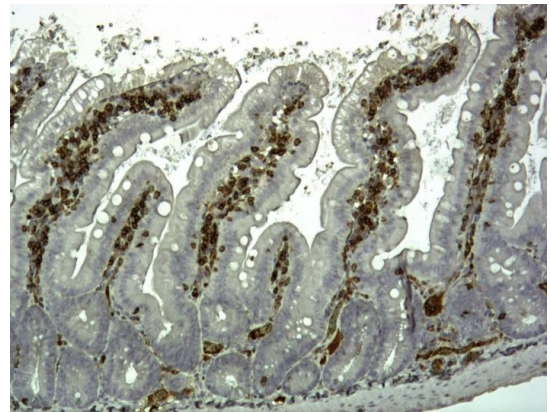


Рисунок 9. Гистологическая структура тонкой кишки у крысы III серии эксперимента (5 сутки) – модель динамической кишечной непроходимости в стадии декомпенсации (микрофото $\times 100$) Окр. гематоксилином и эозином

Иммуногистохимические изменения в III группе (серии) через 72 часа характеризовались большим количеством CD3-положительных (Т-клеток), которые локализованы в основном в верхней части ворсинок (в центре), кроме того, в этих же зонах встречаются Vcl-2+ клетки. В центре кишечных ворсинок наблюдается воспалительный инфильтрат с преобладанием CD3+ Т лимфоцитов, Т-клетки в равной мере локализованы в верхней части ворсинок (рис. 10).



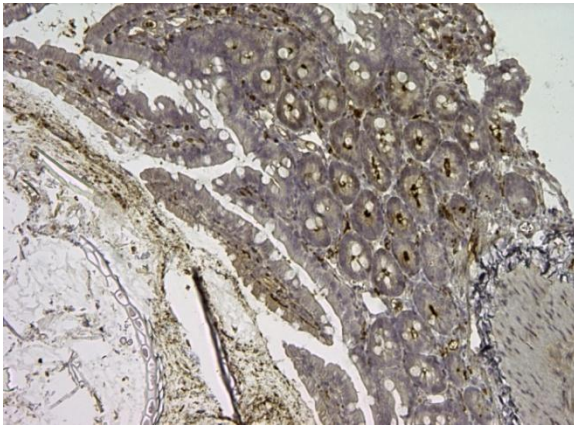
А



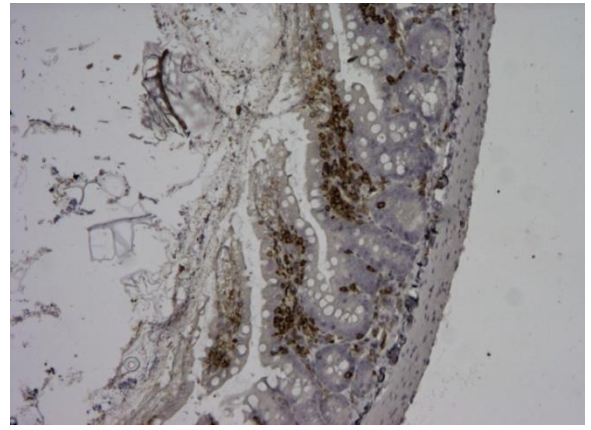
Б

Рисунок 10. Тонкая кишка крысы. Vcl-2 иммунореактивные энтероциты (А) и распределение CD-3+ Т-лимфоцитов (Б) в эпителии крипт при субкомпенсированной модели ОЭН. X100

Во III группе через 120 часов картина характеризовалась утончением слизистой оболочки тонкой кишки, лизисом клеток верхней части ворсинок, при этом основание ворсинок расширено из-за обилия лимфоидных клеток. Клетки Панета отсутствовали. Визуализировались единичные Vcl+ клетки (Рис. 11).



А



Б

Рисунок 11. Тонкая кишка крысы. Единичные клетки Vcl-2+ в кишечном эпителии (А); CD3+ клетки располагаются преимущественно в апикальной области стромы ворсинок (Б) на опытных моделях декомпенсированной ОЭН. X100

Таким образом, установлена динамика экспрессии маркеров и их взаимосвязь с комплексом морфологических изменений в стенке тонкого кишечника крыс при моделировании ОЭН. Достоверно увеличивалось количество CD3+ клеток, которые локализовались преимущественно в центре верхней части ворсинок. Экспрессия Vcl-2 несколько снижалась в сравнении с контролем ($p \geq 0,05$). В то же время при моделировании декомпенсированной ОЭН отмечено достоверное снижение оптической площади и оптической плотности энтероцитов иммунопозитивных к Vcl-2 и CD3, что свидетельствовало о выраженных апоптотических изменениях, которые можно характеризовать как состояние парабоиза (табл. 3).

Таблица 3

Иммуногистохимические показатели энтероцитов в группах исследования

Показатель	Контроль (n=12)	Модель субкомпенсированной ОЭН (n=12)	Модель декомпенсированной ОЭН (n=12)
	Me [min; max]; M±sd		
Оптическая плотность энтероцитов, иммунопозитивных к Vcl-2, у.е	0,154±0,043 [0,121;0,198]	0,124±0,032 [0,09;0,176]	0,011±0,003* [0,009;0,023]
Относительная площадь экспрессии энтероцитов, иммунопозитивных к Vcl-2, %	11,764±0,385 [8,43;12,34]	9,342±0,211 [7,65;10,11]	0,322±0,011* [0,25;0,76]
Оптическая плотность энтероцитов, иммунопозитивных к CD-3, у.е.	1,07±0,16* [0,71;1,45]	3,27±0,44* [2,76;6,43]	0,54±0,09* [0,43;0,74]
Относительная площадь экспрессии энтероцитов, иммунопозитивных к CD-3, %	14,43±3,56 [9,11;21,44]	46,34±5,23* [32,12;59,65]	9,21±1,43* [6,45;11,76]

* – достоверность изменений значений при $p \leq 0,05$ по отношению к предыдущему исследованию

На основании проведенных исследований можно сделать вывод, что иммуногистохимические маркеры CD3 и Vcl-2 являются диагностически значимыми для определения субкомпенсированной и декомпенсированной стадий ОКН.

На клиническом этапе работы по изучению прогностических характеристики абдоминальной микроциркуляции при распространенном перитоните у больных сахарным

диабетом проведено ретроспективное рандомизированное контролируемое исследование (уровень доказательности ПБ). Объектом исследования явились 46 больных сахарным диабетом, оперированных по поводу вторичного распространенного фибринозно-гнойного перитонита в период с 2015 по 2020 г.

При исследовании ПМ отмечена прямая связь с высокой теснотой общения в исследуемых группах ($r=0,74$ при $p \leq 0,05$). При проведении взаимосвязи по показателю K_v получены данные свидетельствующие об умеренной прямой корреляционной связи в группах исследования ($r=0,65$ при $p \leq 0,05$). Исследование корреляционной связи по показателю СКО в группах исследования выявило прямую зависимость с умеренной теснотой связи ($r=0,57$ при $p \leq 0,05$).

Показатели микроциркуляции, полученные при АДДФ в обеих группах, характеризовались выраженными нарушениями пре- и посткапиллярного сопротивления и расстройствами тканевой перфузии (табл. 4).

Таблица 4

Показатели абдоминальной микроциркуляции в группах исследования

Показатели	Референсные значения (n=12)	Основная группа (n=23)	Группа сравнения (n=23)
ПМ (п.е)	32,23±1,22	17,9±1,54*(-23,3%)	23,34±1,88*
СКО (п. е)	5,43±0,36	2,02±0,23*(-41,4%)	3,45±0,20*
K_v (%)	12,61±1,55	6,07±3,88*(-48,2%)	11,72±4,31*
НТ (п.е)	0,61±0,07	0,78±0,03	0,43±0,05
МТ (п.е)	0,58±0,03	0,74±0,04	0,51±0,03
ПШ (п.е)	1,17±0,08	1,83±0,04*(+65,0%)	1,19±0,03*
ИЭМ	1,24±0,05	1,04±0,12	1,28±0,11

* - показатели со значением изменений $p \leq 0,05$

Статистически значимое снижение показателей ПМ и СКО свидетельствовало о снижении концентрации эритроцитов, угнетении перфузионных колебаний, а показатель K_v свидетельствовал о снижении вазомоторной активности сосудов. Прогрессирующее артериоло-веноулярное шунтирование еще более усугубляло клеточную гипоксию, что подтверждалось изменением индекса ПШ. По данным исследования, АДДФ может быть прогностическим методом, позволяющим прогнозировать развитие послеоперационных осложнений после первичной операции и вносить коррективы в лечение.

Перитонеальная лазерная доплеровская флоуметрия в прогнозировании и диагностике третичного перитонита. Объектом исследования были 48 пациентов, оперированных по поводу вторичного разлитого фибринозно-гнойного перитонита в клинике общей хирургии Астраханского ГМУ в период с 2015–2019 гг. Первичные операции проводились по поводу деструктивного заболевания или повреждения органов брюшной полости при травмах.

Критерии включения в исследование: лечение методом «open abdomen» с пассивным дренированием брюшной полости и выполнением программных санаций; ИБП (по В. С. Савельеву) ≥ 13 баллов; тяжесть состояния по АРАСНЕ II ≥ 14 баллов; SOFA ≥ 12 баллов.

Все больные разделены на две равные группы (по 24 больных) основную – с развившемся в последующем ТП и сравнения – с купирующимся перитонитом. На старте лечения группы были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести патологии. См. таб. 5.4.

Критериями постановки диагноза ТП были: отсутствие признаков купирования перитонита после третьей санации; ИБП ≥ 13 баллов, АРАСНЕ II ≥ 14 баллов, SOFA ≥ 12 баллов - через 48 часов после выполнения первичной санации брюшной полости; наличие микробных ассоциаций с условно-патогенными возбудителями и/или грибковая суперинфекция.

При исследовании ПМ отмечена прямая корреляция с высокой теснотой связи в группах исследования ($r=0,71$ при $p \leq 0,05$). При проведении взаимосвязи по показателю K_v получены данные свидетельствующие об умеренной прямой корреляционной связи в группах исследования ($r=0,63$ при $p \leq 0,05$). Исследование корреляционной связи по показателю СКО в группах

исследования выявило прямую зависимость с умеренной теснотой связи ($r=0,55$ при $p \leq 0,05$) (рис. 12,13,14).

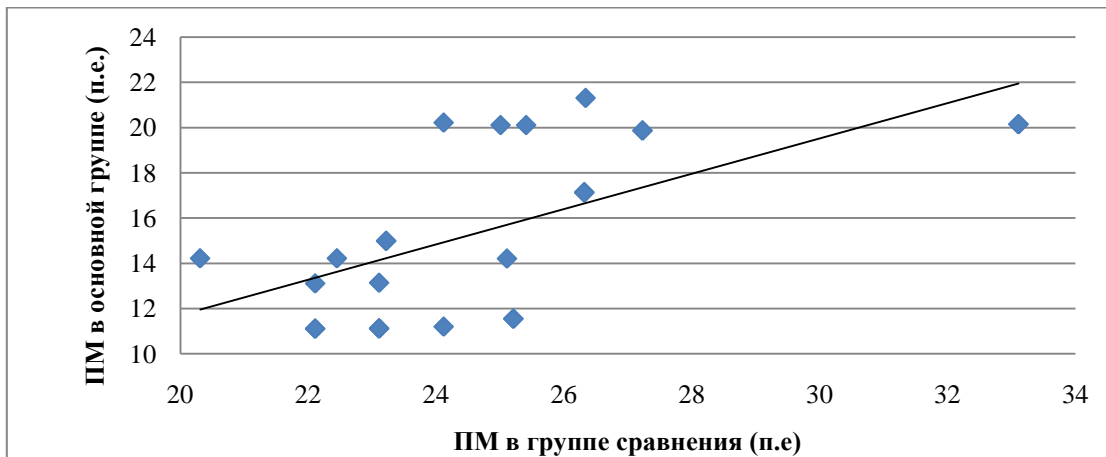


Рисунок 12. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена по параметру «процент микроциркуляции» (ПМ) в группах исследования ($r=0,71$ при $p \leq 0,05$)

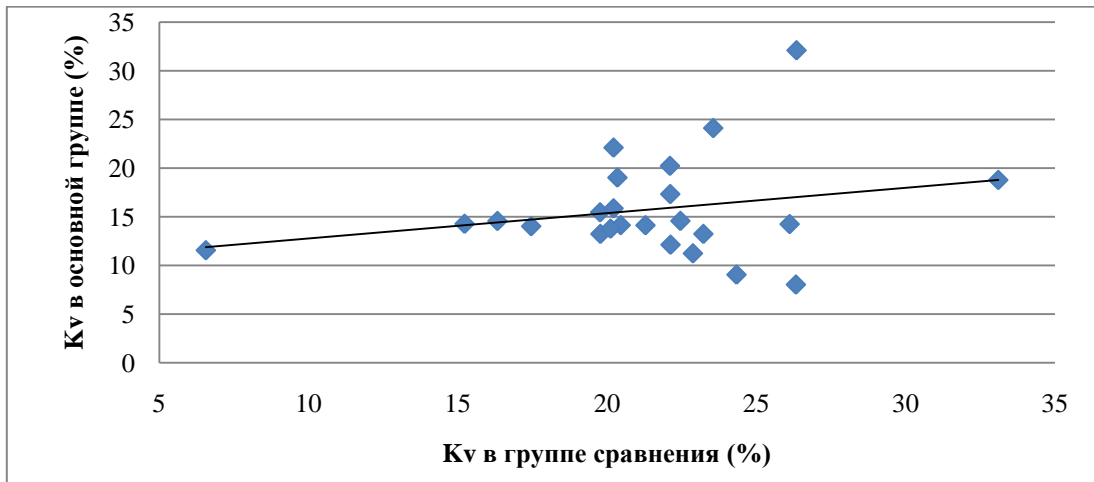


Рисунок 13. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена по параметру «коэффициент вариации» (Кв) в группах исследования ($r=0,63$ при $p \leq 0,05$)

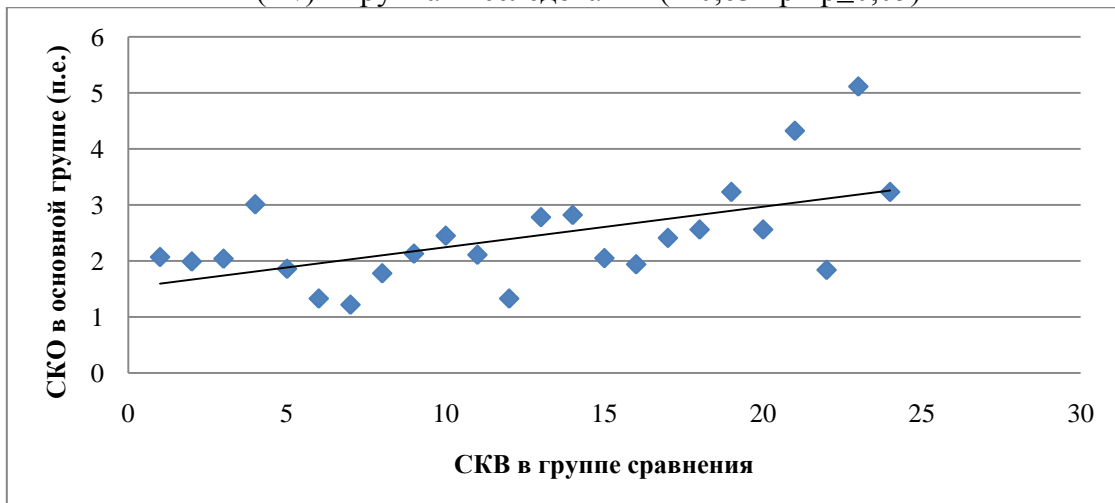


Рисунок 14. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена по параметру «среднее квадратическое отклонение» (СКО) в группах исследования ($r=0,55$ при $p \leq 0,05$)

При поступлении показатели микроциркуляции, полученные при ПЛДФ в обеих группах, характеризовались выраженными нарушениями пре- и посткапиллярного сопротивления и расстройствами тканевой перфузии и статистически не различались. Через 24 часа показатели микроциркуляции в группах имели свои отличия. В основной группе значения ПМ, СКО и К_v оставались достоверно ниже в сравнении с группой сравнения ($p \leq 0,05$). МТ и НТ перитонеальных сосудов, а также ИЭМ в основной группе был сравнительно ниже. Одновременно ПШ в основной группе повышался ($p \geq 0,05$). Через 48 часов в показателях микроциркуляции отмечались более четкие изменения. В основной группе прогрессировали нарушения микроциркуляции, что подтверждалось снижением ПМ, СКО, К_v, МТ, НТ и ИЭМ ($p \leq 0,05$). В то же время повышался ПШ в сосудах париетальной и висцеральной брюшины ($p \leq 0,05$) (табл. 5).

Таблица 5

Показатели перитонеальной микроциркуляции в группах исследования (M±m; %)

Группы	Показатели	Референсные значения (n=12)	До санации	После санации	24 часа	48 часов
Сравнения (n=24)	ПМ (п.е)	32,23±1,22	17,9±1,54	18,45±1,33	24,9±1,34* ↓22,7%	26,34±1,88* ↓18,3%
	СКО (п.е)	5,43±0,36	2,34±0,23	2,88±0,34	3,43±0,22* ↓34,9%	3,45±0,20* ↓36,4%
	К _v (%)	12,61±1,55	6,82±3,88	7,21±0,81	8,76±1,41* ↓30,4%	11,72±4,31* ↓7,1%
	НТ (п.е)	0,61±0,07	0,78±0,03	0,74±0,02	0,59±0,04	0,60±0,05
	МТ (п.е)	0,58±0,03	0,74±0,04	0,85±0,08	0,62±0,05	0,60±0,03
	ПШ (п.е)	1,17±0,08	1,33±0,04	1,30±0,05	1,20±0,02	1,19±0,03
	ИЭМ	1,24±0,05	1,04±0,12	1,11±0,09	1,19±-,08	1,28±0,11
Основная (n=24)	ПМ (п.е)	32,23±1,22	18,45±2,11	19,22±2,11	20,11±1,88* ↓37,6%	17,37±1,45* ↓46,1%
	СКО (п.е)	5,43±0,36	2,20±0,34	2,31±0,67	2,48±0,23* ↓54,3%	2,16±0,24* ↓60,2%
	К _v (%)	12,61±1,55	7,33±0,94	7,88±0,92	8,02±1,07* ↓36,4%	7,91±1,12* ↓37,3%
	НТ (п.е)	0,61±0,07	0,78±0,03	0,55±0,02	0,48±0,04	0,30±0,03*↓50,8%
	МТ (п.е)	0,58±0,03	0,77±0,04	0,80±0,08	0,44±0,05	0,28±0,03*↓51,7%
	ПШ (п.е)	1,17±0,08	1,34±0,06	1,32±0,07	1,44±0,04	2,05±0,07*↑75,2
	ИЭМ	1,24±0,05	1,04±0,12	1,02±0,11	0,88±0,08	0,62±0,09*↓50%

*- показатели со значением изменений $p \leq 0,05$

При динамическом исследовании тяжести состояния больных с использованием шкал APACHE II, ИБП и SOFA оказалось, что на старте лечения и через 24 часа после первой операции сумма баллов в группах исследования была высокой, что свидетельствовало о тяжелом состоянии больных и полиорганной дисфункции, однако она статистически не отличалась ($p \geq 0,05$). Через 48 часов в группе больных с ТП значения интегральных шкал оценки тяжести состояния пациентов были достоверно ниже в группе сравнения ($p \leq 0,05$).

Диагностическая чувствительность метода составила 88,4%, диагностическая специфичность – 91,4%, а диагностическая эффективность – 89,9%. Данные ПЛДФ, полученные в результате вайвлет-анализа, наряду с вышеуказанными, а также шкалы APACHE II, ИБП и SOFA, могут служить диагностическими критериями ТП через 48 часов после первичной операции, критериями эффективности лечения.

Следует отметить, что диагностическая чувствительность метода ПЛДФ составила 92,3%, диагностическая специфичность – 96,5%, а диагностическая эффективность – 94,4%.

При характеристике микробного пейзажа ран у больных с экстренными заболеваниями органов брюшной полости осложненными ИОХВ и синдромом ОЭН было

обследовано 205 пациентов. Бактериальные посеы брались из очага ИОХВ с интервалом 3–5 суток. Всего было взято 638 бактериальных посевов, выделено 6576 изолятов. Видовой состав микрофлоры при первичных посевах был следующим: энтеробактерии –52% (*Escherichia coli* – 20,97%, *Klebsiella spp.* – 12,68%, *Citrobacter* – 8,29%, *Enterobacter spp.* – 5,85%, *Proteus mirabilis* – 4,39); Гр+ кокки – (30%) (*Staphylococcus aureus* – 17,56% , *Staphylococcus saprophyticus* – 4,87%, *Staphylococcus epidermidis* – 4,39%, *Enterococcus spp.* – 2,92%); неферментирующие Гр- бактерии – 6,5% (*Pseudomonas aeruginosa* – 3,90% , *Acinetobacter* – 2,92%); грибы – 2,5% (*Candida* – 2,43%); Гр+ бактерии – (1%) (*Clostridium spp.* – 0,97%); *mix-инфекция* 5(2,43%); роста не получено – 3% (1,46%).

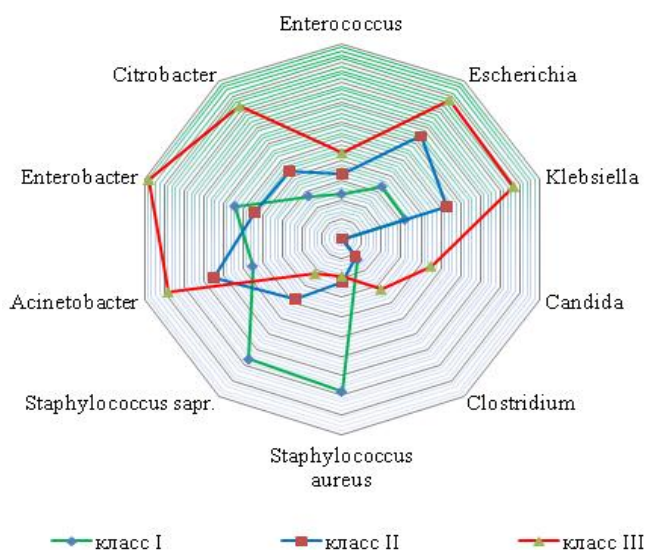


Рисунок 15. Изменения микробного пейзажа в зависимости от класса ИОХВ I – **Superficial Incisional Surgical Site Infection (SISSI)**, II – **(Deep Incisional Surgical Site Infection (DISSI))**, III – **(Organ/Space Surgical Site Infection (OSSSI))** (n=638; %)

гг. Всем больным после проведения НГИ дренирования, а также на 3-и и 5-е сутки после операции производился забор тонкокишечного отделяемого для микробиологического исследования (рис 15).

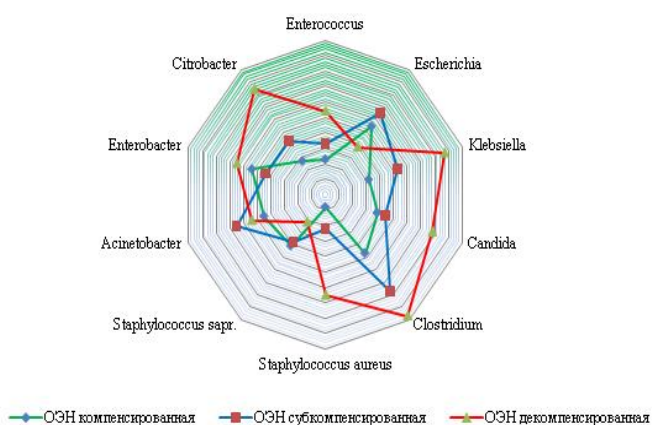


Рисунок 16. Изменения энтерального патобиома у больных распространенным гнойным перитонитом, осложненным ОЭН (КОЕ× 10¹⁻¹⁰ в 1 мл тонкокишечного химуса) в данной группе отмечен значительное увеличение

множественная лекарственная устойчивость отмечена в 47 случаях (22,9%), выделено 486 изолятов. По типу устойчивости лидировали энтеробактерии продуцирующие бета-лактамазы расширенного действия. При поверхностных ИОХВ преобладали *Staphylococcus spp.* (>80%), в случаях глубоких ИОХВ – *Echerichia*, *Acinetobacter* (>70%), а при органных и полостных ИОХВ – *Enterobacter spp.*, *Acinetobacter* и *Citrobacter* (>90%) (рис. 15).

Состояние энтерального патобиома у больных перитонитом осложненным синдромом острой кишечной недостаточности изучалось путем анализа и систематизации результатов лечения 233 больных с распространенным вторичным гнойным перитонитом осложненным синдромом ОЭН проходивших лечение в клинике общей хирургии Астраханского медицинского университета на базе МУЗ ГКБ №3 им. С. М. Кирова в период с 2016 по 2020

Таким образом, в группах пациентов с компенсированной и субкомпенсированной ОЭН статистически значимых отличий изменений микробиома нами не отмечено. Наблюдалось некоторое увеличение патогенных изолятов *Staphylococcus aureus*, *Clostridium spp.*, а также *Citrobacter* (p≥0,05). Более значимые и качественные изменения энтерального микробиома отмечены в III группе с декомпенсированной ОЭН. На фоне снижения роста сапрофитной микрофлоры (*Staphylococcus saprophyticus* и *Escherichia coli* более чем в 2 раза), отмечено значительное увеличение присутствия *Klebsiella spp.*, *Candida*, *Clostridium spp.* и *Citrobacter* (p≤0,05). Наибольший интерес, по нашему мнению, заслуживает тот факт, что в

патогена, который не является представителем нормального энтерального микробиома ($p \leq 0,05$). Анализируя данные антибиотикограмм, наибольший интерес вызвали данные, полученные в III группе с декомпенсированной ОЭН. Ко всем антибактериальным препаратам отмечено повышение резистентности высеянных изолятов. Особую настороженность вызвал тот факт, что среди всех изолятов *Staphylococcus aureus* в 86,4% отмечены MRSA патогены, в 20,6% случаев обнаружены VRSA штаммы ($p \leq 0,05$). При изучении клинических случаев, при которых были выделены данные штаммы отмечено, что все они были у 24-х больных III группы.

Изучение трансформации энтерального патобиома у больных перитонитом на фоне COVID-19 проведено у 42 больных COVID-19, у которых во время заболевания возникла острая хирургическая внутрибрюшная патология, осложнившаяся перитонитом и синдромом кишечной недостаточности, требующая экстренной операции. Группу сравнения составили 42 больных, сопоставляемые по полу, возрасту, а также тяжести и характеру патологии. При исследовании энтерального микробиома в основной группе на фоне снижения роста сапрофитной микрофлоры (*Staphylococcus saprophyticus* и *Escherichia coli* более чем в 2 раза), отмечено значительное увеличение присутствия *Klebsiella* spp., *Candida*, *Clostridium* spp. и *Citrobacter* ($p \leq 0,05$). Характерным оказалось, что в основной группе отмечено значительное увеличение представительства *Staphylococcus aureus* – патогена, который не является представителем нормального энтерального микробиома (рис.17).

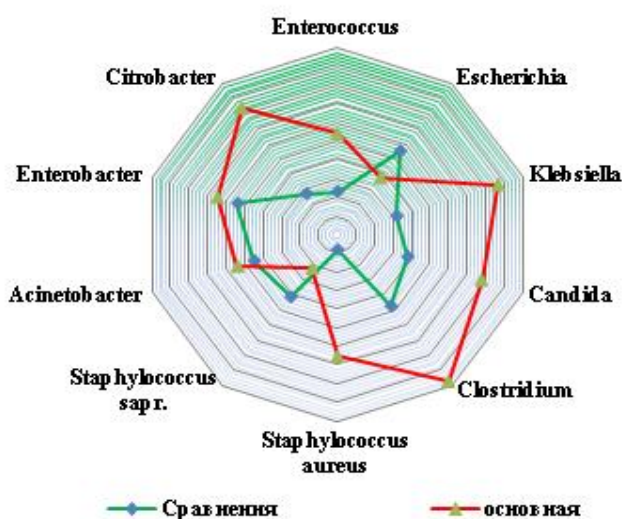


Рисунок 17. Микробный энтеральный пейзаж в группах исследования (КОЕ $\times 10^{1-10}$ в 1 мл тонкокишечного химуса)

обнаружена к карбопенемам, гликопептидам и оксазолидинонам. *Staphylococcus aureus* показал свою устойчивость практически ко всем антибактериальным препаратам за исключением Линезолида, где он показал 98% эффективности. В 86,4% отмечены MRSA патогены, в 20,6% случаев обнаружены VRSA штаммы.

При анализе литической активности бактериофагов и их сочетания с ОВ против основных патогенов – возбудителей ИОХВ все исследования были разделены на 4 группы: в первой группе исследовалась активность к СФ; во второй – СФ+ОВ; в третьей – СФ+БКПО; и третьей - СФ+БКПО+ОВ. Всего было выполнено по 10 серий в каждой группе.

В первой серии отмечена антибактериальная активность СФ к *Escherichia coli*, которая была представлена «дорожкой» лизиса с единичными колониями вторичного роста – «++++». В серии экспериментов с сочетанным применением СФ и ОВ отмечена прозрачная «дорожка» - зона лизиса без колоний вторичного роста – «++++».

Исследуя данные антибиотикограмм, наибольший интерес вызвали данные, полученные в основной группе. Ко всем антибактериальным препаратам отмечено повышение резистентности высеянных изолятов. Общий процент антибиотикорезистентных штаммов в группе сравнения составил 8,3%, в основной группе – 36,9%. Высокая резистентность отмечена к полусинтетическим пенициллинам. Оказалось, что почти все возбудители были нечувствительны к ампициллину и лишь к *Enterococcus* spp. отмечена эффективность в 24,4%. Аминогликозиды показали эффективность только в отношении *Clostridium* spp. (34,3%), *Escherichia coli* (45,8%) и *Citrobacter* (18,9%).

Наибольшая чувствительность

Во второй серии при исследовании активности препаратов в отношении *Enterococcus spp.* и в группе с СФ бактерицидная активность оценена как «+++», а с сочетанным применением СФ+ОВ литическая активность оказалась «++++».

В третьей серии исследовалась активность к *Citrobacter* вполне закономерно отмечено отсутствие литической активности к СФ и БКПО. См. рис. 6.6.d. Однако в группах с сочетанным применением СФ+ОВ и СФ+БКПО+ОВ обнаружена «дорожка» лизиса с единичными колониями вторичного роста – «+++».

В четвертой серии исследовалась бактерицидная активность к *Klebsiella spp.* В серии с СФ литическая активность выражалась в образовании зоны лизиса с большим количеством колоний вторичного роста бактерий – «++». При сочетанном применении СФ+БКПО отмечено усиление литической активности, которая оценена – «+++». Лучшие результаты получены в группе с СФ+БКПО+ОВ при этом отмечена прозрачная «дорожка» - зона лизиса без колоний вторичного роста – «++++».

Результаты фагопрофилактики ИОХВ в экстренной абдоминальной хирургии основаны на ретроспективном, рандомизированном, когортном, контролируемом исследовании (уровень доказательности IIb). В качестве стратификационного критерия включения в группы исследования использован калькулятор хирургического риска ACS NSQIP (2007–2022, *American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program*®). Критерием включения в группы исследования мы приняли риск ИОХВ равный $30 \pm 3\%$. В основной группе лечение дополнялось применением ПВБФ и **ОВ**. Всем больным основной группы ПВБФ вводили перорально или через кишечный зонд в дозе 20 мл 3 раза в сутки. Дополнительно, после операций Класса III и Класса IV (по классификации Altameir's) перед наложением швов на лапаротомную рану, последняя орошалась раствором ПВБФ. ОВ вводилась перорально или через зонд 3 раза в сутки по 100 мл с последующим пережатием зонда на 60 мин.

При анализе послеоперационных осложнений в виде ИОХВ оказалось, что глубокая или тяжелая раневая инфекция, сопровождающаяся разрушением тканей (класс V), в основной группе была представлена в 1 случае – внутрибрюшной абсцесс. В группе сравнения данный вид осложнений отмечен в 4 случаях: 2-нагноение лапаротомной раны с полной эвентрацией, 1- межпетельный внутрибрюшной абсцесс и 1- несостоятельность швов кишечного анастомоза. Всего в основной группе отмечено 6 (13,63%) ИОХВ в группе сравнения – 14 (31,81%). Все вышеизложенное позволяет сделать вывод, что профилактическое применение ПВБФ и ОВ в экстренной абдоминальной хирургии позволяет нормализовать индуцированный энтеральный патобиом, уменьшить контаминацию патогенами, на ранних сроках купировать ОКН и уменьшить более чем в 2 раза возникновение ИОХВ.

Результаты фаготерапии ИОХВ в urgentной абдоминальной хирургии основано на ретроспективном рандомизированном когортном контролируемом исследовании (уровень доказательности IIb). Критерием включения в данное исследование являлось наличие DISSI или OSSSI. Все осложнения возникли на стационарном этапе лечения в сроки от 1 до 23 суток. Критериями исключения являлись случаи с проведением противоопухолевой химиотерапии, лучевой терапии, иммунодепрессивной терапии. Всего пролечено 86 больных, которые были распределены на две равные сопоставимые группы – основную и сравнения.

Всем больным основной группы СФ вводили перорально или через энтеральный зонд в дозе 20 мл 3 раза в сутки. Кроме этого, лечение дополнялось местным применением ПВБФ. После обработки гнойной раны либо полости антисептиком, осуществляли промывание физиологическим раствором, после чего вводился бактериофаг. Доза бактериофагов для местного применения зависела от объема гнойной полости, варьировала от 20 до 200 мл, вводилась в рану или дренажную систему дважды в сутки.

В основной группе с применением бактериофагов отмечена тенденция к нормализации энтерального микробиома, который был в основном представлен характерными симбионтными микроорганизмами группы *Enterococcus spp.* – $5,5 \pm 0,3 \times 10^5$ КОЕ ($p \leq 0,05$). Результаты лечения представлены в табл. 6.

Результаты лечения в группах исследования (M±m)

Показатель	Группы исследования (n=86)							
	Основная группа (n=43)				Группа сравнения (n=43)			
	1 сутки	3 сутки	5 сутки	7 сутки	1 сутки	3 сутки	5 сутки	7 сутки
АРАСНЕ II	20,3±0,3	17,3±0,4	10,5±0,4*	10,7±0,3*	21,3±0,2	18,3±0,3	16,5±0,4	11,7±0,3 *
ИБП	18,8±0,4	16,8±0,4	12,6±0,5*	11,7±0,3*	19,1±0,5	17,9±0,4	16,6±0,3	12,7±0,3 *
ЭМФК	26,4±2,6	14,3±1,7	4,3±0,3*	3,3±0,2*	25,4±1,7	20,2±2,1	16,5±2,2	7,8±1,1*
ЩФ/КЩФ кровь (%)	0,71±0,1 4	0,62±0,06	0,42±0,08 *	0,43±0,11 *	0,82±0,0 7	1,34±0,09 *	0,92±0,1 1	0,88±0,1 3
ЩФ/КЩФ химус (%)	6,21±0,1 6	3,17±0,11 *	3,22±0,08 *	3,11±0,09 *	6,11±0,1 4	8,65±0,14	7,99±0,1 5	6,55±0,2 1
ПФ (N 65- 95%)	62,4±3,2	71,2±4,4*	89,2±5,4*	94,3±6,8*	61,8±4,4	63,2±3,7	64,5±6,6	66,3±7,1
ФЧ (N 4,0- 10,0)	3,5±0,4	4,3±0,3	8,8±0,7*	9,7±1,2*	3,3±0,3	3,4±0,3	3,7±0,3	3,9±0,1
КАФ (N 2,5-2,9 тыс. в 1 мм ³ .)	1,8±0,3	2,7±0,2*	2,7±0,3*	3,1±0,2*	1,5±0,5	1,9±0,4	2,1±0,3	2,4±0,1
Ср. число операций	2,8				4,1			
Койко-день	14,7				22,3*			
Летальност ь	3 (6,9%)				7 (16,2%) *			

Включение поливалентных бактериофагов в комплексное лечение послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений в ургентной хирургии снижает процент образования антибиотикорезистентных штаммов и риск возникновения внутрибольничных микробных раневых ассоциаций.

Пероральное или зондовое введение поливалентных бактериофагов у больных синдромом острой кишечной недостаточности нормализует микробный энтеральный дисбаланс и уровень контаминации тонкой кишки патогенами.

Дополнение лечения послеоперационных абдоминальных гнойно-воспалительных осложнений фаготерапией позволяет уменьшить количество оперативных пособий, сократить сроки лечения и летальность.

При изучении диагностической значимости биомаркеров нами изучен уровень Ф в плазме крови и экссудате из брюшной полости у 63 больных распространенным перитонитом. Изменения концентрации Ф в сыворотке крови у большинства обследованных больных коррелировали с уровнями медиатора в перитонеальном экссудате из дренажных систем. Для повышения достоверности метода числа Ф в экссудате и в сыворотке крови переводили в баллы,

за 1 балл принимали 100 нг/мл. Суммировали показатели Φ в экссудате и сыворотке крови (суммарный индекс ферритина - СИФ). У больных с послеоперационным перитонитом сумма баллов составила 12 и более при значимости $p < 0,05$ (табл. 7).

Таблица 7

Показатели ферритина в группах исследования

Показатели ферритина (нг/мл)	Больные с разлитым перитонитом (n-63)			
	Больные без послеоперационного перитонита (n-32)		Больные с послеоперационным перитонитом (n-31)	
	0-1 сутки	3-4 сутки	0-1 сутки	3-4 сутки
Φ сыворотки	295,3±31,52	264,2±26,58*	286,4±30,68	373,8±62,68*
Φ экссудата	701,1±179,22	547,5±79,51*	764,2±103,86	1173,2±79,06*
СИФ	10,8	8,4*	11,2	15,4*

СИФ более 12 баллов зарегистрирован в 31 случае, причинами послеоперационного перитонита явились несостоятельность швов, перфорация острых язв желудочно-кишечного тракта, прогрессирование перитонита и др., потребовавшие релапаротомии.

Был предложен коэффициент $K \Phi/Л\Phi$ как дополнительный критерий, деструкцию поджелудочной железы, для адекватной оценки активности воспаления и с целью раннего выявления деструктивных процессов. В результате исследования выяснилось, что при значениях K менее 10 определяется отсутствие деструкции, при значениях от 11 до 15 определяется локализованная некротическая деструкция в ткани поджелудочной железы, при значениях от 16 до 20 определяется распространенный гнойно-деструктивный процесс в поджелудочной железе, значения более 20 свидетельствуют о неблагоприятном исходе заболевания (табл. 8).

Таблица 8

Динамика уровней Φ , ЛФ и $K \Phi/Л\Phi$ в сыворотке крови доноров и больных острым панкреатитом

Показатели	Срок лечения	ОтП (n=32)	РСП(n=26)	РИП (n=48)	Доноры (n=41)
Φ (нг/мл)	До операции	321±32,6	472±96,6*	564±124,3*	115±20,5
	1-3 сутки	156±58,0	350±33,1*	424±73,1*	
	5-7 сутки	106±41,4	265±28,9*	331±98,9*	
	9-13 сутки	103±40,8	192±32,9	242±62,9	
ЛФ (нг/мл)	До операции	3432±247	2770±302*	3390±560*	1050±55
	1-3 сутки	1430±317*	3110±335*	2100±465*	
	5-7 сутки	1060±146	2650±283*	1780±222*	
	9-13 сутки	1044±376	1640±162*	1200±367	
$K \Phi/Л\Phi$	До операции	9,35±0,4	17,5±0,4	16,7±0,5	9,7±0,2
	1-3 сутки	10,9±0,2	10,6±0,3	20,1±0,3	
	5-7 сутки	9,9±0,2	11,3±0,4	19,4±0,3	
	9-13 сутки	9,8±0,3	10,8±0,2	21,7±0,5	
	Средние значения $K \Phi/Л\Phi$	9,8±0,25	13,5±0,3	19,4±0,4	

*- достоверные (начиная с $p < 0,05$) различия с контрольной группой доноров.

Проведен ретроспективный анализ результатов обследования 112 пациентов с острой хирургической патологией органов брюшной полости осложненной перитонитом и различной степенью ОКН. Определяли общую ЩФ (Ед/л), ее изоформу КЩФ (Ед/л), а также их соотношение КЩФ/ЩФ (%) в сыворотке крови (табл. 9).

Таблица 9

Биохимические показатели у больных перитонитом в зависимости от степени острой кишечной недостаточности ($M \pm m$; %)

Показатель	Контроль n=16	ОКН I ст. n=26	ОКН II ст. n=38	ОКН III ст. n=48
ЩФ (Ед/л)	104,2±7,93	213,3±29,2	295,4±28,4	341,1±33,3
КЩФ (Ед/л)	1,8±0,25	7,29±0,46*	2,86±0,15*	0,18±0,06**
КЩФ/ЩФ (%)	1,72±0,45	3,41±1,34	0,96±0,21*	0,05±0,01**

Примечание: *- показатели при $p \leq 0,05$; ** - показатели при $p \leq 0,01$

Значения общей ЩФ по мере прогрессирования ОКН прогрессивно нарастали и при декомпенсированной стадии были выше более, чем в 3 раза референсных значений, что может свидетельствовать о формировании синдрома ПОН. Показатель КЩФ в начале формирования ОКН достоверно повышался более чем в 3 раза, что обусловлено общевоспалительной реакцией. По мере прогрессирования и формирования II и III ст. значения КЩФ достоверно снижались, что связано с прогрессивным истощением ферментативной активности вследствие апоптоза энтероцитов с последующим практически полным исчезновением основной функции КЩФ – положительного регулятора барьерной функции кишечника.

Диагностическая значимость биомаркеров при различных классах ИОХВ представлена в табл. 10

Таблица 10

Диагностическая значимость биохимических индексов при ИОХВ
(Me [min; max]; $M \pm sd$)

Группы больных	Биохимические индексы		
	СИФ (балл)	К Ф/ЛФ (балл)	КЩФ/ЩФ (%)
Референсные значения (n=16)	8,4±1,1 [3,3; 11,3]	9,6±0,2 [7,7; 12,1]	1,72±0,45 [0,87; 2,08]
без ИОХВ (n=36)	9,4±1,3 [4,7; 15,8]	9,8±1,3 [6,5; 11,3]	2,72±0,75 [1,83; 3,78]
SISSI (n=36)	10,8±1,1 [6,74; 11,9]	13,8±2,2* [11,3; 15,8]	3,64±1,22 [4,83; 6,78]
DISSI (n=36)	9,7±2,1 [5,44; 11,8]	17,6±3,1* [10,1; 19,9]	5,64±2,32 [6,23; 7,78]
Organ/Space SSI (n=36)	16,2±3,7* [12,1; 20,2]	19,8±3,2* [15,34; 24,7]	0,17±0,09** [1,98; 0,03]

* – $p \leq 0,05$ по сравнению с отсутствием ИОХВ; ** – $p \leq 0,01$ по сравнению с отсутствием ИОХВ

Клиническое исследование по результатам использования эндопортального введения лекарственных препаратов, энтеральной антигипоксической терапии и фаготерапии при перитоните осложненным острой кишечной недостаточностью поведено у 144 больных. Группы были распределены методом адаптивной рандомизации (табл. 11).

Распределение больных по тяжести состояния и методам лечения в группах исследования

Стадии ОКН	Шкалы оценки тяжести состояния (баллы)			Группы исследования (n=144)	
	ЭМФК	ИБП	АРАСНЕ II	Основная группа (n=72)	Группа сравнения (n=72)
I	<5	<13	< 10	24**	24*
II	5-25	14-22	10-15	24***	24*
III	>25	≥23	≥16	24****	24*

Методы лечения: * – НГИ; ** – НГИ+ЭАТ; *** – НГИ+ЭАТ+ФТ; **** – НГИ+ЭАТ+ЭПТ+ФТ

При анализе тяжести состояния больных с I ст. ОКН в основной группе статистически значимая нормализация показателей по значениям ИБП и АРАСНЕ II происходила на 5–6 сутки лечения ($p \leq 0,05$). Значения ЭМФК в основной группе и группе сравнения статистической разницы не имели ($p \geq 0,05$). У больных со II ст. ОКН в основной группе по показателям ИБП и ЭМФК на 3–4 сутки отмечено статистически значимое снижение показателей относительно группы сравнения ($p \leq 0,05$). На 5-6 сутки по всем трем критериям – ИБП, АРАСНЕ II и ЭМФК в основной группе зарегистрировано статистически значимое снижение сумм баллов ($p \leq 0,05$). В группе с III ст. ОКН на 3-4 сутки лечения отмечено статистически значимое снижение по всем трем исследуемым показателям ($p \leq 0,05$). И далее на 5–6 сутки данная тенденция была сохранена т.е. отмечено достоверное снижение средних значений по показателям ИБП, АРАСНЕ II и ЭМФК ($p \leq 0,05$).

В основной группе у больных с ОКН II–III ст. уже к 3-м суткам отмечена статистически значимое снижение исследуемых маркеров, что свидетельствовало о более быстром купировании синдрома полиорганной дисфункции и ОКН, а также стихании воспалительных изменений в органах брюшной полости (табл. 12).

Средний койко-день в отделении реанимации в группе сравнения составил $4,2 \pm 0,3$, в группе исследования – $3,3 \pm 0,2$ дня. Общий средний койко-день в группе исследования составил 15,8, в группе сравнения – 18,5. Летальность в группе сравнения составила 16,3%, в группе исследования – 11,3% (снижение на 30,7%).

Таким образом, при назначении НГИ, ЭАТ, ЭПТ и ФТ следует руководствоваться выраженностью органной дисфункции и степенью ОКН. При значениях ИБП <13, АРАСНЕ II <10 и ЭМФК <5 показана НГИ и ЭАТ ($p = 0,04$). При ИБП 14–22, АРАСНЕ II 10–15, ЭМФК 5–25 – НГИ и ЭАТ дополняется ФТ ($p = 0,03$). В наиболее тяжелых случаях при ИБП ≥ 23 , АРАСНЕ II >16 и ЭМФК > 25 баллов к вышеуказанным методам лечению необходимо присоединять ЭПТ ($p = 0,01$) (рис 18).



Рисунок 18. Схема дифференцированного применения методов лечения в зависимости от выраженности ПОН

Динамика тяжести состояния больных в группах (M±m)

Методы лечения	Шкалы	Сроки лечения/Стадии ОКН								
		I ст. ОКН (n=48)			II ст. ОКН (n=48)			III ст. ОКН (n=48)		
		0–1 сут.	3–4 сут.	5–6 сут.	0-1 сут.	3–4 сут.	5–6 сут.	0-1 сут.	3–4 сут.	5–6 сут.
НГИ (n=72)	ИБП	12,8±0,9	12,3±1,1	9,2±1,2	19,2±2,3	16,8±1,3	10,6±0,3	24,2±2,3	20,8±1,3	14,6±0,3
	АРАСНЕ II	9,2±0,5	8,1±0,3	7,2±0,1	14,1±0,4	10,8±0,4	8,9±0,2	23,4±0,4	17,8±0,3	15,9±0,9
	ЭМФК	4,2±0,3	3,6±0,2	3,3±0,3	23,4±2,2	15,5±1,5	10,3±0,6	25,6±3,2	17,5±4,3	16,6±3,7
НГИ+ЭАТ (n=24)	ИБП	12,6±0,6	10,6±0,5	5,3±0,6*	-	-	-	-	-	-
	АРАСНЕ II	8,6±0,6	9,5±0,2	4,4±0,4*	-	-	-	-	-	-
	ЭМФК	4,4±0,2	3,8±0,4	3,1±0,3	-	-	-	-	-	-
НГИ+ЭАТ+ФТ (n=24)	ИБП	-	-	-	20,0±1,3	11,8±0,4*	5,5±1,5*	-	-	-
	АРАСНЕ II	-	-	-	14,5±0,7	8,7±0,2	6,7±0,3*	-	-	-
	ЭМФК	-	-	-	24,2±1,1	10,4±1,3*	5,5±0,4*	-	-	-
НГИ+ЭАТ +ФТ+ЭПТ (n=24)	ИБП	-	-	-	-	-	-	23,8±2,3	13,8±1,4*	9,5±1,5*
	АРАСНЕ II	-	-	-	-	-	-	24,5±0,3	10,7±0,5*	9,7±0,3*
	ЭМФК	-	-	-	-	-	-	26,5±3,3	11,8±2,2*	9,3±1,3*

Клинические особенности ОКН на фоне COVID-19 были изучены в ретроспективном, рандомизированном, когортном, контролируемом, комплексном обследовании 42 больных COVID-19, у которых во время заболевания возникла острая хирургическая внутрибрюшная патология, которая осложнилась перитонитом и синдромом кишечной недостаточности, требующая экстренной операции.

Функциональные и биохимические маркеры кишечной недостаточности на старте в обеих группах в среднем соответствовали стадии субкомпенсации и статистически не различались. Во всех группах отмечался дефицит кишечной изоформы щелочной фосфатазы, т. е. имел место дисбаланс соотношения ЩФ/ЩФ с преобладанием ЩФ, что свидетельствовало о выраженном воспалении (табл. 13).

Таблица 13

Изменения биохимических и функциональных показателей в группах исследования ($M \pm m$; абс.)

Группы	Объект исследования	ЩФ/КЩФ (%)		ЭМФК (баллы)		
		1 сутки	5 сутки	1 сутки	3 сутки	5 сутки
Сравнения (n=42)	сыворотка	0,71±0,21	0,33±0,15*	18,3±0,8	5,9±0,3*	4,5±0,3
	химус	6,23±0,16	2,86±0,09*			
Основная (n=42)	сыворотка	0,74±0,13	0,65±0,11	19,4±0,24	14,8±1,1	10,8±0,6*
	химус	7,01±0,22	6,21±0,12			

* - значения при $p \leq 0,05$

При морфологическом исследовании тонкого кишечника отмечены выраженные воспалительные и дегенеративные изменения слизистой, а общие изменения были характерны для сепсиса.

У 4 больных основной группы – в послеоперационном периоде возникли перфорации острых язв, которые локализовались в подвздошной кишке и потребовали повторных операций. В группе сравнения перфораций тонкой кишки не было. Морфологическая картина при прижизненных исследованиях и вскрытиях в основной группе характеризовалась истончением слизистой оболочки, лизисом клеток верхней части ворсин, при этом основание ворсин было расширено за счет обилия лимфоидных клеток. Клетки Панета отсутствовали. Отмечалась массивная десквамация эпителиоцитов в области верхушек и боковых стенок с обнажением соединительнотканной основы. Иммуногистохимическое исследование показало значительное увеличение экспрессии CD3+ и практически полное отсутствие клеток Vcl-2+ ($p \geq 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами экспериментальные результаты лимфотропного введения четырех иммунокорректирующих препаратов показали различные морфофункциональные, гистологические и иммуногистохимические изменения. Так при использовании КПП пик изменений приходится на 3- и сутки после начала лимфотропного введения. В то же время при внутримышечном его введении данные изменения наступали лишь на 7-е сутки. В случае лимфотропного введения препарата Полиоксидоний® активация лимфоузлов происходит к началу 7-х суток терапии. Лимфотропная иммунокоррекция Иммунофаном® вызывает активацию митотической и миграционной активности клеток в лимфоузлах к 14-м суткам, а применение препарата Тамерит приводит к вышеописанному эффекту ближе к 30 суткам.

Экстраполируя полученные данные в клиническую плоскость, можно сделать вывод, что лимфотропное введение КПП можно рекомендовать в острый период заболевания, лимфотропное введение Полиоксидония® - в случае подострого течения болезни, лимфотропное введение Иммунофана® и Тамерита будет эффективно в период реконвалесценции хирургических больных, перенесших ИОХВ.

Проведенное экспериментальное исследование позволило использовать фармакологические эффекты лоперамида и воссоздать модель динамической кишечной непроходимости у крыс с

различными стадиями острой кишечной непроходимости. При разработке модели выяснилось, что с учетом основного обмена крыс создание ОКН возможно только при использовании максимальных доз препарата. Нарушение транзита кишечного химуса по кишечнику приводило к характерным изменениям кишечной стенки. Степень макро- и микроскопических изменений в кишечнике зависела от длительности введения препарата и к концу эксперимента характеризовалась выраженными дистрофическими и парабактериальными изменениями.

На основании проведенных исследований был сделан вывод, что иммуногистохимические маркеры CD3 и Vc1-2 могут являться диагностически значимыми для определения субкомпенсированной и декомпенсированной стадий ОКН.

Нами проведено исследование прогностической ценности метода АДДФ у наиболее уязвимой категории пациентов в плане развития ИОЗВ – больных сахарным диабетом, перенесших интраабдоминальную операцию по поводу воспалительного заболевания брюшной полости. Клиническое исследование по изучению абдоминальной микроциркуляции при распространенном перитоните на фоне сахарного диабета показало значительные расстройства, которые выражались в изменениях пре- и посткапиллярного сопротивления, приводящие в итоге к расстройствам перфузии стенки кишечника, брюшины и лапаротомной раны. Статистически значимое снижение показателей ПМ и СКО свидетельствовало об уменьшении концентрации эритроцитов, угнетению колебаний перфузии, а показатель Kv показывал понижение вазомоторной активности сосудов. Прогрессирующее артериоло-венулярное шунтирование еще более усугубляло клеточную гипоксию, что подтверждалось изменениями показателя ПШ. Как показало исследование, АДДФ может являться прогностическим методом, который позволяет после первичной операции прогнозировать развитие послеоперационных осложнений и внести коррекцию в лечение.

Проведенное ретроспективное рандомизированное контролируемое исследование доказало, что методика АДДФ позволяет прогнозировать ранние послеоперационные осложнения у больных распространенным перитонитом, страдающих сахарным диабетом.

Так же выполнено клиническое исследование, направленное на выявление триггерных показателей ПЛДФ при ТП. Ретроспективный анализ результатов лечения больных разлитым перитонитом показал, что общепринятые шкалы исследования тяжести состояния больных (APACHE II, ИБП и SOFA), показали свою статистически значимую эффективность в диагностике ТП только через 48 часов после первичной операции. Исследование доказывает, что методика ПЛДФ позволяет достаточно объективно оценить степень нарушения тканевой микроциркуляции у больных с разлитым гнойным перитонитом. Динамическое исследование и анализ показателей ПЛДФ (ПМ, СКО, Kv) через 24 часа после первичной операции показал наличие прямой корреляционной зависимости с высокой и умеренной теснотой связи в группах исследования, что позволяет прогнозировать развитие ТП. Данные ПЛДФ, полученные в результате вайвлет-анализа, наряду с вышеуказанными, а также шкалы APACHE II, ИБП и SOFA, могут служить диагностическими критериями ТП через 48 часов после первичной операции, а также и критериями эффективности лечения.

Суммируя результаты микробиологических исследований, следует сказать, что изучение свойств энтерального патобиома у больных разлитым перитонитом, осложненным ОЭН, имеет большое значение для лечения и прогноза. По мере прогрессирования ОЭН у больных разлитым перитонитом энтеральный патобиом изменяется - на фоне снижения роста сапрофитной микрофлоры отмечается значительное увеличение патогенных изолятов, особенно *Staphylococcus aureus*, экспоненциально растет количество антибиотикорезистентных форм. Исследуя данные антибиотикограмм у больных COVID-19 ко всем антибактериальным препаратам отмечено повышение резистентности высеянных изолятов. В формировании вышеописанного особенный, полирезистентного к антибиотикам энтерального патобиома, по нашему мнению, решающее значение имела нерациональная длительная системная антибиотикопрофилактика и антибиотикотерапия, проводимая до поступления в хирургический стационар и медикаментозная полипрагмазия. После всестороннего изучения патобиома нами выполнено лабораторное исследование литической активности на него бактериофагов и ОП. Сочетанное применение

поливалентных бактериофагов и ОПВ усиливало литическую активность по всех группах и сериях эксперимента *in vitro*.

В результате клинического исследования оказалось, что, профилактическое применение ПВБФ и ОВ позволяло корректировать энтеральный патобиом, а также уровень контаминации тонкой кишки патогенами. Результаты показали, что профилактическое применение ПВБФ и ОВ может представлять собой подход к сохранению барьерной функции кишечника, блокированию проникновения провоспалительных триггеров в порталную систему, предотвращению вызванной кишечным системным воспалением микробной транслокации.

Результаты лечебного применения ПВБФ при глубоких, органических/полостных ИОХВ в ургентной хирургии снижает процент образования антибиотикорезистентных штаммов и риск возникновения внутрибольничных микробных раневых ассоциаций. Пероральное или зондовое введение поливалентных бактериофагов у больных синдромом острой кишечной недостаточности нормализует микробный энтеральный дисбаланс и уровень контаминации тонкой кишки патогенами.

Предложенный нами способ диагностики послеоперационного перитонита путем изучения уровня Ф сыворотки и экссудата с вычислением СИФ способствует повышению точности дифференциальной диагностики и повышению чувствительности метода выявления послеоперационного перитонита; достоверной диагностике послеоперационного перитонита при затруднении диагностики другими инструментальными и лабораторными методами; возможности диагностики скрытого послеоперационного перитонита, требующего оперативного лечения.

Исследование другого предложенного коэффициента соотношения Ф и Лф у больных острым панкреатитом позволяет повысить точность дифференциальной диагностики, оптимизировать выбор программы лечения и позволяет прогнозировать развитие деструктивно-инфекционных осложнений.

Клинические результаты дифференцированного применения эндопортальной терапии, а также энтеральной антигипоксантной и фаготерапии у больных разлитым перитонитом, осложненным ОКН показали, что выбор зависит от тяжести состояния больного.

Таким образом, при назначении НГИ, ЭАТ, ЭПТ и ФТ следует руководствоваться выраженностью органной дисфункции и степенью ОКН. При значениях ИБП <13, АРАСНЕ II <10 и ЭМФК <5 показана НГИ и ЭАТ. При ИБП 14–22, АРАСНЕ II 10–15, ЭМФК 5–25 – НГИ и ЭАТ дополняется ФТ. В наиболее тяжелых случаях при ИБП ≥ 23 АРАСНЕ II >16 и ЭМФК > 25 баллов к вышеуказанным методам лечению необходимо присоединять ЭПТ.

Проведенное нами ретроспективное, рандомизированное, когортное, контролируемое, комплексное обследование у больных COVID-19 с острой хирургической внутрибрюшной патологией, которая осложнилась перитонитом и синдромом кишечной недостаточности, требующей экстренной операции выявило свои особенности. Таким образом, восстановление микроциркуляции кишечника является одним из основных патогенетических методов лечебного воздействия. Высокий риск острой перфорации тонкой кишки диктует особую бдительность.

ВЫВОДЫ

1. Структурные и морфофункциональные изменения лимфоузлов при лимфотропной иммунокоррекции для различных препаратов имеют различные сроки. При использовании кислого пептидогликана пик изменений приходится на 3-е сутки после начала введения. В случае лимфотропного введения препарата Полиоксидоний® активация лимфоузлов происходит к началу 7-х суток терапии. Лимфотропная иммунокоррекция Иммунофаном® вызывает активацию митотической и миграционной активности клеток в лимфоузлах к 14-м суткам, а применение препарата Тамерит приводит к вышеописанному эффекту к 30 суткам. При лимфотропном пути введения кислого пептидогликана эффект наступал к 3-м суткам, при внутримышечном – на 7-е сутки от начала введения иммуностимулятора.

2. Предложенная экспериментальная модель позволяет использовать фармакологические эффекты Лоперамида и воспроизвести на крысах острую динамическую

кишечную непроходимость с различными стадиями острой кишечной недостаточности. Степень макро- и микроскопических изменений кишечника зависит дозы и длительности введения препарата.

3. Абдоминальная микроциркуляция при распространенном перитоните на фоне сахарного диабета характеризовалась повышением пре- и посткапиллярного сопротивления, уменьшением количества эритроцитов в единице объема ткани и прогрессирующему увеличению артериоло-веноулярного шунтирования, что в итоге вызывало расстройства перфузии стенки кишечника, брюшины и краев лапаротомной раны. Статистически значимое снижение показателей: процент микроциркуляции и среднеквадратического отклонения и увеличение коэффициента вариации может являться прогностическим тестом развития инфекций области хирургического вмешательства у данной категории больных.

4. Общепринятые шкалы оценки тяжести состояния больных (APACHE II, ИБП и SOFA) используемые у больных разлитым гнойным перитонитом не позволяют через 24 часа после операции прогнозировать риск развития третичного перитонита. Данные, полученные в результате балльной оценки по вышеперечисленным шкалам, становятся репрезентативными через 48 часов после первичной операции. Показатели перитонеальной лазерной доплеровской флоуметрии – процент микроциркуляции, среднеквадратическое отклонение и коэффициент вариации через 24 часа после первичной операции показали наличие прямой корреляционной зависимости с высокой и умеренной теснотой связи в группах исследования, что позволяет прогнозировать развитие третичного перитонита.

5. Прогрессирование острой энтеральной недостаточности у больных разлитым перитонитом приводит к формированию энтерального патобиома, характеризующимся снижением представительства сапрофитной микрофлоры, экспоненциальному росту патогенов и значительным увеличением антибиотикорезистентности, данные изменения особенно выражены при COVID-19. Поливалентные бактериофаги *in vitro* эффективны в отношении основных энтеропатогенов. Комбинированное применение фагов с оксигенированной водой повышает их литическую активность.

6. Профилактическое и лечебное применение поливалентных бактериофагов и оксигенированной воды в экстренной абдоминальной хирургии позволяет нормализовать индуцированный энтеральный патобиом, уменьшить уровень контаминации патогенами и риск возникновения антибиотикорезистентных штаммов.

7. Интегральный индекс – суммарный индекс ферритина позволяет диагностировать послеоперационный перитонит; коэффициент Ферритин/Лактоферрин – прогнозировать гнойно-воспалительные осложнения у больных острым панкреатитом; соотношение кишечная щелочная фосфатаза/общая щелочная фосфатаза диагностировать степень острой кишечной недостаточности у больных перитонитом.

8. Предложенная схема дифференцированного применения энтеральной антигипоксической терапии, эндопортальной терапии и фаготерапии у больных распространенным перитонитом, осложненным острой кишечной недостаточностью, позволяет снизить летальность на 30,7%.

9. Выраженные воспалительные и апоптотические изменения кишечной стенки, предрасположенность к перфорациям кишечника являются особенностями острой кишечной недостаточности при разлитом перитоните у больных COVID-19.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Лимфотропное введение кислого пептидогликана можно рекомендовать в острый период заболевания, лимфотропное введение Полиоксидония® - в случае подострого течения болезни, лимфотропное введение Иммунофана® и Гамерита будет эффективно в период реконвалесценции больных после хирургической инфекции.

2. Разработанная модель острой динамической кишечной непроходимости может быть использована для изучения стадий развития острой кишечной недостаточности, ее патогенеза, дает возможность определить степень жизнеспособности кишечника и может использоваться для апробации новых методов лечения.

3. Показатели абдоминальной лазерной доплеровской флоуметрии – среднее квадратическое отклонение, процент микроциркуляции, коэффициент вариации и процент шунтирования позволяют прогнозировать ранние послеоперационные осложнения у больных с распространенным перитонитом, страдающих сахарным диабетом.

4. Динамическое исследование показателей перитонеальной лазерной доплеровской флоуметрии позволяет объективно оценить степень нарушения тканевой микроциркуляции у больных перитонитом и являться прогностическими и диагностическими критериями развития третичного перитонита, что позволяет корректировать операционную стратегию лечения.

5. Больным с распространенным перитонитом, осложненным острой кишечной недостаточностью показано динамическое бактериологическое исследование энтерального патобиома с последующей коррекцией антимикробной терапии.

6. Местное и пероральное применение поливалентных бактериофагов и оксигенированной воды позволяет уменьшить риск инфекций области хирургического вмешательства более чем в 2 раза, а дополнение ими лечения послеоперационных абдоминальных гнойно-воспалительных осложнений уменьшить количество оперативных пособий, сократить сроки лечения и летальность.

7. Повышение суммарного индекса ферритина >12 баллов свидетельствует о развитии послеоперационного перитонита; повышение коэффициента Ферритин/Лактоферрин от 11 до 20 баллов свидетельствует о локальном или распространенном гнойно-деструктивном процессе при остром панкреатите; мониторинг соотношения: кишечная щелочная фосфатаза/общая щелочная фосфатаза позволяет оценить степень ОКН.

8. При значениях индекса брюшной полости <13 баллов, АРАСНЕ II <10 баллов и энтерального морфофункционального коэффициента <5 баллов показана назогастроинтестинальная интубация и энтеральная антигипоксическая терапия. При индексе брюшной полости от 14 до 22 баллов, АРАСНЕ II от 10 до 15 баллов, энтеральном морфофункциональном коэффициенте от 5 до 25 баллов – назогастроинтестинальная интубация и энтеральная антигипоксическая терапия дополняются фаготерапией. В наиболее тяжелых случаях при индексе брюшной полости ≥ 23 баллов, АРАСНЕ II >16 баллов и энтеральном морфофункциональном коэффициенте > 25 баллов к вышеуказанным методам лечению необходимо присоединять эндопортальную терапию.

9. Восстановление микроциркуляции кишечника является одним из основных патогенетических методов лечебного воздействия у больных перитонитом, осложненным острой кишечной недостаточностью на фоне COVID-19. Высокий риск перфораций острых язв тонкой кишки диктует особую бдительность при ведении данных пациентов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

В рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Перечнем ВАК

1. Паршин, Д. С. Иммуногистохимические паттерны экспериментальной острой энтеральной недостаточности / Д. С. Паршин // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 6. – ел. – DOI 10.17513/spno.30278.
2. Паршин, Д. С. Характеристика энтерального патобиома при распространенном гнойном перитоните осложненным синдромом острой энтеральной недостаточности / Д. С. Паршин, М. А. Топчиев, М. К. Мисриханов А. М. Топчиев, С. Н. Пятаков, О. Б. Чечухина, Е. О. Смирнягина // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 4. – ел. – DOI 10.17513/spno.30960.
3. Паршин, Д. С. Результаты фаготерапии инфекционных осложнений в неотложной абдоминальной хирургии / Д. С. Паршин, М. А. Топчиев, С. Н. Пятаков, О. В. Бадма-Горяев, А. В. Куприянов, Р. С. Алибеков // Таврический медико-биологический вестник. – 2022.– 2.– С.72-80. DOI 10.37279/2070–8092–2022-25-2-72-80.
4. Паршин, Д. С. Прогностические характеристики абдоминальной микроциркуляции при распространенном перитоните у больных сахарным диабетом / Д. С. Паршин // Таврический медико-биологический вестник. – 2021. – Т. 24. – № 2. – С. 92–98. – DOI 10.37279/2070–8092–2021-24-2-92-98.
5. Паршин, Д. С. Потенциал бактериофагов и оксигенированной воды для профилактики инфекций области хирургического вмешательства в экстренной абдоминальной хирургии / М. А. Топчиев, Д. С. Паршин, М. К. Чотчаев, А. Г. Нурмагомедов, М. К. Мисриханов, О. В. Бадма-Горяев // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 3. – ел. – DOI 10.17513/spno.31736.
6. Паршин, Д. С. Изменения энтерального патобиома и особенности острой кишечной недостаточности у больных перитонитом на фоне пандемии COVID-19 / Д. С. Паршин // Современные проблемы науки и образования. - 2022.- №4.- ел.- DOI 10.17513/spno.31986.
7. Топчиев, М. А. Диагностический биомаркер послеоперационного перитонита / М. А. Топчиев, Д. С. Паршин // Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. – 2013. – Т. 18. – № 1. – С. 294–295.
8. Паршин, Д. С. Лечение синдрома кишечной недостаточности у больных с разлитым перитонитом / Д. С. Паршин, М. А. Топчиев // Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. – 2013. – Т. 18. – № 1. – С. 296–298.
9. Топчиев, М. А. Возможности биохимической диагностики послеоперационного перитонита / М. А. Топчиев, Д. С. Паршин, Э. А. Кчибеков // Анналы хирургии. – 2013. – № 6. – С. 24–26.
10. Топчиев, М. А. К вопросу о лечении синдрома кишечной недостаточности у больных с разлитым перитонитом / М. А. Топчиев, Д. С. Паршин, М. К. Мисриханов // Кубанский научный медицинский вестник. – 2015. – № 6. – С. 113–117.
11. Топчиев, М. А. Особенности антибиотикотерапии при разлитом перитоните, осложненном синдромом кишечной недостаточности / М. А. Топчиев, Д. С. Паршин, Э. А. Кчибеков [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т. 20. – № 1. – С. 56–62.

В индексируемых международных базах данных Web of Science и Scopus:

12. Топчиев, М. А. Свойства и клиничко-диагностическое значение определения лактоферрина и ферритина при остром панкреатите / М. А. Топчиев, Д. С. Паршин, Э. А. Кчибеков, М. К. Мисриханов // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. – 2018. – Т. 6. – № 4(22). – С. 55–61. – DOI 10.24411/2308–1198-2018-14008.
13. Топчиев, М. А. Дифференцированный подход к антигипоксической и эндопортальной терапии в лечении разлитого перитонита, осложненного синдромом энтеральной недостаточности / М. А. Топчиев, Д. С. Паршин, Э. А. Кчибеков, П. А. Бирюков, М. К. Мисриханов // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – Т. 13. – № 4. – С. 619–623. – DOI 10.14300/mnnc.2018.13120.

14. Topchiev, M. A. Histomorphologic changes in lymph nodes with lymphotropic immunostimulation in experiment / M. A. Topchiev, D. S. Parshin // *Archiv EuroMedica*. – 2019. – Vol. 9. – No 1. – P. 72-74. DOI 10.35630/2199-885X/2019/9/1/72.
 15. Паршин, Д. С. Перитонеальная лазерная доплеровская флоуметрия в прогнозировании и диагностике третичного перитонита / Д. С. Паршин, М. А. Топчиев // *Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского*. – 2020. – Т. 9. – № 3. – С. 410–416. – DOI 10.23934/2223-9022-2020-9-3-410-416.
 16. Топчиев, М. А. Клинико-экспериментальное обоснование применения бактериофагов и оксигенированного препарата при распространенном перитоните осложненным энтеральной недостаточностью / М. А. Топчиев, Д. С. Паршин, М. К. Мисриханов, Л. Н. Бруснев, М. К. Чотчаев // *Медицинский Вестник Северного Кавказа*. – 2022.– Т. 17, №3.– С. 260–264. DOI – 10.14300/mnnc.2022.17063.
 17. Parshin, D. S. Proinflammatory and antiapoptotic markers of the stages of acute enteral insufficiency / D. S. Parshin, M. S. Topchiev, L. Brusnev, K. Emkuzhev // *Archiv EuroMedica*. – 2020. – Vol. 10. – No 4. – P. 90-93.
 18. Mikhailichenko, V. Yu. Some aspects of surgical treatment of diffuse peritonitis / V. Yu. Mikhailichenko, E. Kondratiuk, D. S. Parshin // *Archiv EuroMedica*. – 2021. – Vol. 11. – No 6. – P. 68-72. – DOI 10.35630/2199-885X/2021/11/6.16.
 19. Parshin, D.S. Is it possible to predict postoperative abdominal complications by laser Doppler flowmetry? / D. S. Parshin, M. A. Topchiev, A. Kupriyanov, M.A. Aliev, a. Y. Abdullaev, O.P. Goryaeva // *Archiv EuroMedica*. – 2021. – Vol. 11. – No 6. – P. 81-84. – DOI 10.35630/2199-885X/2021/11/6.19.
 20. Topchiev, M. A. Intestinal alkaline phosphatase – a biomarker of the degree of acute enteral insufficiency in urgent surgery / M. A. Topchiev, D. S. Parshin, M. Misrikhanov [et al.] // *Archiv EuroMedica*. – 2022. – Vol. 12. – No 2. – P. 91-93. – DOI 10.35630/2199-885X/2022/12/2.23.
 21. Parshin, D. S. Pathobiome transformation and features of enteral insufficiency in patients with peritonitis during the COVID-19 pandemic / D.S. Parshin, M. A. Topchiev, V. Yu. Mikhailichenko, A. V. Kupriyanov, R. S. Alibekov // *Archiv Euromedica*. – 2022.– Vol. 12, №5.– el. DOI 10.35630/2199-885X/2022/12/5.11.
 22. Топчиев, М. А. Возможности экспериментального моделирования динамической кишечной непроходимости / М. А. Топчиев, Д. С. Паршин, Л. А. Бруснев, М. К. Чотчаев // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. – 2020. – Т. 15. – № 3. – С. 373–376. – DOI 10.14300/mnnc.2020.15088.
- В иных изданиях:**
23. Topchiev, M. A. Enteral antihypoxic therapy of the intestinal failure in diffuse peritonitis patients / M. A. Topchiev, D. S. Parshin, M. K. Misrikhanov [et al.] // *Archiv EuroMedica*. – 2014. – Vol. 4. – No 1. – P. 80-81.
 24. Топчиев, М. А. Структурные изменения лимфатических узлов при лимфотропной иммунокоррекции различными препаратами в эксперименте / М. А. Топчиев, Д. С. Паршин, В. В. Мельников, В. В. Дуйко, Г. Н. Генатуллина // *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. – 2017. – Т. 7. – № 1. – С. 66–72.
 25. Топчиев, М. А. Клинико-диагностическое значение связанного с беременностью альфа2-гликопротеина при различных формах острого аппендицита / М. А. Топчиев, Ф. В. Орлов, Э. А. Кчибеков, Д. С. Паршин // *Астраханский медицинский журнал*. – 2011. – Т. 6. – № 1. – С. 155–157.
 26. Топчиев, М. А. Способ диагностики послеоперационного перитонита. Патент RU № 2456621 С1, МПК G01N 33/68, G01N 33/49 / М. А. Топчиев, Э. А. Кчибеков, Д. С. Паршин, Ф. В. Орлов. Заявка № 2011112379/15, 31.03.2011. Опубликовано 20.07.2012. Бюллетень №20.
 27. Мельников, В. В. Случай лечения распространенного перитонита с применением наноксигенизированных препаратов / В. В. Мельников, Д. С. Паршин, М. А. Епинетов // *Альманах Института им. А. В. Вишневского. Москва, 2009.* – Т. 4.– №2.– С. 145–146.

28. Гвоздюк, А. И. Оптимизация комплексного лечения больных с разлитым гнойным перитонитом / А. И. Гвоздюк, В. В. Мельников, Д. С. Паршин // International journal on immunorehabilitation . – 2010. – Т. 12. – № 2. – С. 177.
29. Мельников, В. В. Инновационные методы в комплексном лечении больных с разлитым гнойным перитонитом / В. В. Мельников, Д. С. Паршин, А. И. Гвоздюк // Материалы Всероссийского форума «Пироговская хирургическая неделя». – 2010. – С. 460. (Санкт-Петербург, 24–28 ноября 2010 г.).
30. Топчиев, М. А. Новый диагностический маркер острого аппендицита / М. А. Топчиев, Э. А. Кчибеков, Д. С. Паршин, Д. С. Кривенцев // Материалы XI Съезда хирургов РФ. – 2011. – С. 340–341. (Волгоград, 25–27 мая 2011 г.).
31. Топчиев, М. А. Возможности гибридных операций в ургентной клинике / М. А. Топчиев, Д. С. Паршин, П. А. Бирюков // Материалы III Съезда Хирургов Юга России с международным участием. – 2013. – С. 51. (Астрахань, 18–20 сентября 2013 г.).
32. Топчиев, М. А., Паршин Д. С., Шляхта С. С. Антигипоксическая терапия синдрома кишечной недостаточности у больных разлитым перитонитом / М. А. Топчиев, Д. С. Паршин, С. С. Шляхта // Материалы III Съезда Хирургов Юга России с международным участием. – 2013. – С. 74. (Астрахань, 18–20 сентября 2013 г.).
33. Топчиев М. А. Осложнения видеолaparоскопической холецистэктомии / М. А. Топчиев, Д. С. Паршин, А. И. Гвоздюк, Л. П. Четырев, Е. Н. Педеров, В. Б. Оргаев // Материалы XVII Съезда Общества Эндоскопических Хирургов России. – 2014. – С. 404–405.
34. Топчиев, М. А., Паршин Д. С. Кчибеков Э. А. Биохимическая диагностика послеоперационного перитонита / М. А. Топчиев, Д. С. Паршин, Э. А. Кчибеков // Матер. III Съезда Хирургов Юга России с межд. участием. – 2013. – С. 74. (Астрахань, 18–20 сентября 2013 г.).
35. Топчиев, М. А. Комплексный подход к диагностике и лечению панкреонекроза / М. А. Топчиев, Д. С. Паршин, П. А. Бирюков, М. К. // Материалы XVIII Съезда Общества эндоскопических хирургов России. – 2015. – С. 345.
36. Топчиев, М. А. Опыт применения лимфососудистого и лимфотропного применения антибиотиков в абдоминальной хирургии / М. А. Топчиев, Д. С. Паршин // Материалы XVIII Съезда Общества эндоскопических хирургов России. – 2015. – С. 346.
37. Топчиев, М. А. Методы профилактики и лечения инфекций области хирургического вмешательства в абдоминальной хирургии / М. А. Топчиев, Д. С. Паршин // Материалы международной научно-практической конференции «МЕСТНОЕ И МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАН И ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИХ ОЧАГОВ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ». – 2015. – С. 229–231. (Сочи, 21–22 мая 2015 г.).
38. Топчиев, М. А. Результаты микробиологического мониторинга в многопрофильной клинике / М. А. Топчиев, Д. С. Паршин, В. А. Зурнаджянц, Э. А. Кчибеков // Матер. Международной научно-практической конференции «МЕСТНОЕ И МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАН И ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИХ ОЧАГОВ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ». – 2015. – С. 227–228. (Сочи, 21–22 мая 2015 г.).
39. Топчиев, М. А. Пути улучшения результатов лечения диагностики и лечения у больных панкреонекрозом / М. А. Топчиев, Д. С. Паршин, А. В. Овчинников // Материалы XII Съезда хирургов России. – 2015. – С. 979–980.
40. Топчиев, М. А. Возможности энтеральной антигипоксической терапии синдрома кишечной недостаточности при разлитом перитоните / М. А. Топчиев, Д. С. Паршин, М. К. Мисриханов, А. В. Овчинников // Материалы XII Съезда хирургов России. – 2015. – С. 982.
41. Топчиев, М. А. Комплексный подход к диагностике и лечению панкреонекроза / М. А. Топчиев, Д. С. Паршин // Материалы IV Съезда хирургов Юга России с международным участием. – 2016. – с. 244–245. (Пятигорск, 6–7 октября 2016 г.).

42. Паршин, Д. С. Особенности диагностики третичного перитонита / Д. С. Паршин, М. А. Топчиев, М. М. Мисриханов // Материалы IX Всероссийской конференции общих хирургов с международным участием. – 2016. – С. 356–358. (Ярославль, 18–19 мая 2016 г.)
43. Топчиев, М. А. Комплексный подход в лечении распространенного гнойного перитонита / М. А. Топчиев, Д. С. Паршин // Материалы IX Всероссийской конференции общих хирургов с международным участием. – 2016. – С. 450–452. (Ярославль, 18–19 мая 2016 г.)
44. Топчиев, М. А. Морфофункциональные изменения органов иммунной системы при лимфотропной иммунокоррекции в эксперименте / М. А. Топчиев, Д. С. Паршин, В. В. Дуйко, Г. Н. Генатуллина // Материалы IV Съезда хирургов Юга России с международным участием. – 2016. – 84-85. (Пятигорск, 6-7 октября 2016 г.)
45. Топчиев, М.А. Особенности антибиотикотерапии перитонита осложненным синдромом энтеральной недостаточности / М. А. Топчиев, Д. С. Паршин // Материалы Национального хирургического конгресса совместно с XX Съездом РОЭХ. – 2017. – С. 1012–1013.
46. Топчиев, М. А. Некоторые аспекты диагностики и лечения третичного перитонита / М. А. Топчиев, Д. С. Паршин, М. К. Мисриханов, А. М. Топчиев // Материалы V Съезда хирургов Юга России. – 2017. – С. 41–42.
47. Топчиев, М. А. Комплексный подход к коррекции синдрома энтеральной недостаточности в абдоминальной хирургии / М. А. Топчиев, Д. С. Паршин // Материалы Всероссийской конференции с международным участием. – 2018. – С. 269–273. (Ярославль, 28 декабря 2018 г.)
48. Паршин, Д. С. Особенности микробного пейзажа в хирургической клинике / Д. С. Паршин, О. Б. Чечухина, Н. Р. Абдрахимова // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2018. – № 1. – С. 56–57.
49. Топчиев, М. А. Методы лечения синдрома энтеральной недостаточности в абдоминальной хирургии / М. А. Топчиев, Д. С. Паршин, М. К. Мисриханов, А. М. Топчиев // Материалы II Съезда хирургов Приволжского Федерального округа (с международным участием). – 2018. – С. 186–189. (Нижний Новгород, 27–28 ноября 2018 г.)
50. Топчиев М. А. Возможности гибридных операций в ранней реабилитации больных перитонитом / М. А. Топчиев, Д. С. Паршин, А. Г. Нурмагомедов, А. И. Умерова // Материалы ОБЩЕРОССИЙСКОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ФОРУМА-2019 совместно с XXII Съездом Общества эндоскопической хирургии России (РОЭХ им. Академика В.Д. Федорова). – 2019. – С. 300-301. (Москва, 10–12 апреля 2019 г.)
51. Топчиев, М. А. Экспериментальное обоснование лимфотропной иммуностимуляции кислым пептидогликаном / М. А. Топчиев, Д. С. Паршин // Приложение к журналу Вестник Дагестанской государственной академии. – 2019. – №2. – Т. 31. – С. 218–219.
52. Топчиев, М. А. Возможности прогнозирования и лечения рекуррентного перитонита / М. А. Топчиев, Д. С. Паршин // Материалы VI съезда хирургов Юга России с международным участием. – 2019. – С. 45-46. (Ростов-на-Дону, 4-5 октября 2019 г.)
53. Топчиев, М. А. Особенности синдрома энтеральной недостаточности при разлитом перитоните на фоне пандемии COVID-19 / М. А. Топчиев, Д. С. Паршин, А. Г. Нурмагомедов, А. М. Топчиев, А. В. Куприянов, Р. С. Алибеков, О. В. Бадма-Горяев, В. Б. Оргаев, С. Н. Пятаков, С. В. Кудаев, Л. А. Бруснев // Материалы XXIII Съезда хирургов России. – 2020. – С. 128-129. (Москва, 8–10 сентября 2021 г.)
54. Топчиев, М. А. Возможности биохимической диагностики степени острой энтеральной недостаточности в ургентной хирургии / М. А. Топчиев, Д. С. Паршин, М. К. Мисриханов, С. Н. Пятаков, О. В. Бадма-Горяев // Материалы Национального хирургического конгресса 2022. – 2022. – С. 450. (Москва, 25–27 ноября 2022 г.)

Патенты

55. Топчиев, М. А. Способ лечения синдрома кишечной недостаточности у больных с разлитым перитонитом. Патент RU № 2648346 С1, МПК А61М 25/01, А61К 33/14, А61Р 41/00 / М.

А. Топчиев, Д. С. Паршин, П. А. Бирюков, М. К. Мисриханов. Заявка № 2017115537, 02.05.2017. Опубликовано 23.03.2018. Бюллетень №9.

56. Паршин, Д. С. Способ моделирования острой динамической кишечной непроходимости в эксперименте. Патент RU № 2739858 С9, МПК А61К 31/451, А61Р 1/12, G09В 23/28 / Д. С. Паршин, М. А. Топчиев, С. А. Голубкина, В. А. Астахин // Заявка №2019144322, 27.12.2019. Опубликовано 29.12.2020. Бюллетень №1.

Учебно-методическое пособие

57. Топчиев, М. А. Острый панкреатит: комплексная диагностика, прогнозирование осложнений и лечение (учебно-методическое пособие) / М.А. Топчиев, Э.А. Кчибеков, Д. С. Паршин, Д.С. Алексашина, М. К. Чотчаев. – Астрахань, 2017.– 120 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛДФ	– абдоминальная лазерная доплеровская флоуметрия	ПВБФ	– поливалентный бактериофаг
ИБП	– индекс брюшной полости	ПЛДФ	– перитонеальная лазерная доплеровская флоуметрия
КАФ	– количество активных фагоцитов	ПМ	– процент микроциркуляции
КПГ	– кислый пептидогликан	ПФ	– процент фагоцитоза
КЩФ	– кишечная щелочная фосфатаза	ПШ	– процент шунтирования
ЛФ	– лактоферрин	СКО	– среднеквадратическое отклонение
МТ	– миогенный тонус	ТП	– третичный перитонит
НТ	– нейрогенный тонус	ФЧ	– фагоцитарное число
ОВ	– оксигенированная вода	ЭАТ	– энтеральная антигипоксическая терапия
ОКН	– острая кишечная недостаточность	ЭМФК	– энтеральный морфофункциональный коэффициент
ОЭН	– острая энтеральная недостаочность	ЭПТ	– эндопортальная терапия
ACS-NSQIP SRC	– American College of Surgeons-National Surgical Quality Improvement Program Surgical Risk Calculator (калькулятор хирургического риска)	GALT	– gut- associated lymphoid tissue (лимфоидная ткань, ассоциированная с кишечником)
ASA	– Физический статус пациентов по классификации Американского общества анестезиологов	Kv	– the coefficient of variation (коэффициент вариации)
Bcl-2	– Apoptosis regulator Bcl-2 (регулятор апоптоза)	OSSSI	– Organ/Space Surgical Site Infection (органные и полостные инфекции области хирургического вмешательства)
CD3	– Cluster of Differentiation 3 (мультипротеиновый комплекс на поверхности Т-лимфоцитов, являющийся основным корецептором Т-клеточного рецептора.	SOFA	– Sequential Organ Failure Assessment (динамическая оценка органной недостаточности)
DISSI	– Deep Incisional Surgical Site Infection (глубокие инфекции области хирургического вмешательства)	SSI	– Surgical-site infection (инфекция области хирургического вмешательства)

РЕЗЮМЕ

докторской диссертации Д. С. Паршина «Комплексный подход к прогнозированию, профилактике и современным методам лечения хирургической инфекции в абдоминальной хирургии»

Работа имеет экспериментально-клинический характер. В экспериментальном разделе изучены морфофункциональные изменения лимфоузлов при иммунокоррекции различными препаратами. Кроме того, разработана модель острой динамической кишечной непроходимости с формированием различных стадий кишечной недостаточности. В клиническом разделе определены прогностические и диагностические возможности метода лазерной доплеровской флоуметрии при хирургической инфекции у больных с острой абдоминальной хирургической патологией. Обосновано профилактическое и лечебное применение поливалентных бактериофагов и оксигенированной воды при хирургической абдоминальной инфекции. Предложены новые биохимические интегральные показатели для прогнозирования и диагностики абдоминальной хирургической инфекции. Разработана схема дифференцированного применения эндопортальной, антигипоксической и фаготерапии больных распространенным перитонитом, осложненным кишечной недостаточностью. Обозначены особенности патобиома и клинического течения у больных перитонитом на фоне COVID-19.

SUMMARY

doctoral dissertation of D. S. Parshin "Comprehensive approach to prediction, prevention and modern methods of treatment of surgical infection in abdominal surgery"

The work has an experimental-clinical character. In the experimental section, morphofunctional changes in lymph nodes were studied during immunocorrection with various drugs. In addition, a model of acute dynamic intestinal obstruction with the formation of various stages of intestinal failure was developed. The clinical section determined the prognostic and diagnostic capabilities of the laser Doppler flowmetry method in surgical infection in patients with acute abdominal surgical pathology. The prophylactic and therapeutic use of polyvalent bacteriophages and oxygenated water in surgical abdominal infection was substantiated. New biochemical integral indicators for the prediction and diagnosis of abdominal surgical infection were proposed. A scheme was developed for the differentiated use of endoportals, antihypoxic and phage therapy in patients with widespread peritonitis complicated by intestinal failure. The features of the pathobiome and clinical course in patients with peritonitis associated with COVID-19 were outlined.