

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

*На правах рукописи*

Паршин Дмитрий Сергеевич

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

3.1.9. Хирургия

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Научные консультанты:

Доктор медицинских наук, профессор  
Топчиев Михаил Андреевич

Доктор медицинских наук, профессор  
Кчибеков Элдар Абдурагимович

Астрахань – 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. Обзор литературы	15
1.1 Внутрибрюшные хирургические инфекции – эволюция прогностических принципов	15
1.2 Профилактические паттерны инфекций области хирургического вмешательства в абдоминальной хирургии	28
1.3 Современные парадигмы диагностики, контроля и лечения хирургической инфекции в абдоминальной хирургии	39
Глава 2. Общая характеристика материалов и методов исследования	55
Глава 3. Динамика структурных изменений лимфоузлов при экспериментальной лимфотропной иммуннокоррекции различными препаратами	72
Глава 4. Экспериментальное моделирование стадий острой кишечной недостаточности	92
Глава 5. Перитонеальная доплеровская лазерная флоуметрия – метод прогнозирования инфекций области хирургического вмешательства	107
5.1 Прогностические характеристики абдоминальной микроциркуляции при распространенном перитоните у больных сахарным диабетом	110
5.2 Перитонеальная лазерная доплеровская флоуметрия в прогнозировании и диагностике третичного перитонита	117
Глава 6. Характеристика микробного пейзажа ран, энтерального люминального патобиома, у больных с экстренными заболеваниями органов брюшной полости осложненными ИОХВ и синдромом энтеральной недостаточности	129
6.1 Особенности микробного пейзажа ран у больных ИОХВ	129

6.2. Состояние энтерального патобиома у больных перитонитом осложненным синдромом острой кишечной недостаточности	137
6.3. Трансформация энтерального патобиома у больных перитонитом на фоне COVID-19	144
6.4. Анализ литической активности бактериофагов, их сочетания с ОВ против основных патогенов – возбудителей ИОХВ	147
Глава 7. Результаты использования поливалентных бактериофагов с профилактической и лечебной целью в urgentной абдоминальной хирургии	152
7.1. Результаты фагопрофилактики ИОХВ в экстренной абдоминальной хирургии	152
7.2. Результаты фаготерапии ИОХВ в urgentной абдоминальной хирургии	160
Глава 8. Прогностические и диагностические биомаркеры ИОХВ в экстренной абдоминальной хирургии	171
Глава 9. Результаты использования эндопортального введения лекарственных препаратов, энтеральной антигипоксической терапии и фаготерапии при перитоните осложненным острой кишечной недостаточностью	183
9.1. Клинические особенности ОКН на фоне COVID-19	202
Заключение	211
Выводы	231
Практические рекомендации	234
Список сокращений	236
Список литературы	239

## ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. В последние десятилетия в повседневной хирургической практике существенно возросла частота внебольничных и госпитальных инфекций, которые осложняют течение экстренных заболеваний органов брюшной полости. Инфекции области хирургического вмешательства (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% [66, 70, 96, 128, 194, 217, 337, 301, 451].

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. [51, 132, 133, 136, 197, 215, 218, 280, 301, 450, 456].

Большинство авторов не склонны считать нагноение операционных ран проявлением внутрибольничной инфекции и указывают на преимущественно эндогенный (контактный, гематогенный, лимфогенный) путь инфицирования. Иными словами, состав микробной флоры при послеоперационной раневой

инфекции является прямым следствием выхода сапрофитирующей микрофлоры из ареала ее обитания в результате развития воспалительного или (и) некротического процесса, нарушения анатомических барьеров в процессе оперативного вмешательства, транслокации микрофлоры [110, 154, 216, 220, 242, 254, 307, 453].

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 [44, 72, 135, 139, 142, 148, 169, 175, 189, 306]. 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 [10]. 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- $\alpha$ , ИЛ-10, ТрФР, ИФН- $\alpha$ , СРБ, тропонин, миоглобин, КЩФ и др.). Эти обстоятельства могут расширить возможности лабораторного прогнозирования, диагностики и динамического наблюдения за воспалительным процессом [39, 40, 83, 165, 176, 340, 415, 431].

Повсеместно используемая традиционная внутримышечная и внутривенная антибиотикопрофилактика и антибиотикотерапия не всегда позволяет создать высокую и длительно удерживающуюся концентрацию антибиотиков в очаге и на лимфогенном пути инфицирования и не исключает риск возникновения гнойно-воспалительных осложнений. Поэтому разработка методов профилактического и лечебного насыщения антибиотиками непосредственно в очаге и на путях

распространения инфекции у экстренных хирургических больных является актуальной проблемой [17, 61, 74, 191, 210, 454].

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. [370, 436]. 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 [45, 279, 284].

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. В связи с операционным стрессом, испытываемым всеми больными, анестезией, массивной инфузионной и другой терапией на всех этапах лечения. 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 [73, 137, 230, 381].

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 [124, 170, 300]. 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 [226, 336, 376]. Бактериофаги обладают рядом важных преимуществ, определяющих их лечебно-профилактический потенциал: высокая специфичность, быстрая инаktivация 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 [43, 52, 89, 130, 231, 361, 367, 377, 393].

#### 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 существует несколько малоизученных направлений: использование (в т. ч. лимфотропное) иммунокорректоров для лечения и реабилитации больных с ИОХВ; возможности моделирования стадий ОКН; прогностические и диагностические возможности лазерной доплеровской флоуметрии; особенности микробного пейзажа и энтерального патобиома у больных с ИОХВ в т.ч у пациентов с COVID-19; возможности профилактического и лечебного применения бактериофагов и оксигенированных препаратов в экстренной абдоминальной хирургии; возможность комбинированного применения эндопортальной, антигипоксической и фаготерапии у больных с распространенным перитонитом, осложненным ОКН.

Цель исследования: улучшить результаты 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 с переносом в 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 оптимизации плана лечебных мероприятий и профилактики ИОХВ у пациентов с экстренными заболеваниями органов брюшной полости.

#### Методология и методы исследования

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

#### 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 ЛДФ, позволяют прогнозировать ИОХВ у больных перитонитом на фоне сахарного диабета, а также риск развития ТП.

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 ОБ повышает их литическую активность.

5. Применение ПВБФ и ОБ 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, *K* Ф/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: НГИ, ЭПТ, ЭАТ и ФТ 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 в виде язвенного энтерита, а также предрасположенность к перфорациям кишечника.

#### Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов подтверждается достаточным объемом выполненных исследований с использованием современных методов, оборудования и общепринятых методов статистической обработки. Материалы диссертации были представлены и обсуждены на многих научно-практических мероприятиях: XVII Съезде Общества Эндоскопических Хирургов России (Москва, 2015); Межрегиональной конференции «Актуальные вопросы хирургии» (Тамбов, 2015); Выездном заседании Российского общества хирургов и Российского общества эндоскопических хирургов в рамках Школы «Актуальные вопросы эндоскопической хирургии» (Элиста, 2016); IX Всероссийской конференции Ассоциации общих хирургов с международным участием «Перитонит «от А до Я» (Ярославль, 2016); IV Съезде хирургов Юга России с международным участием (Пятигорск, 2016); Выездном заседании регионального общества РОХ Республика Калмыкия (Элиста, 2016); V Съезде хирургов Юга России с международным участием (Ростов-на-Дону, 2017); V Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы хирургии» (п. Кетченеры, Республика Калмыкия, 2019); 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).

#### Публикации

По материалам диссертации опубликовано 57 печатных работ, из них 11 статья в журналах из перечня рецензируемых научных изданий ВАК при Минобрнауки РФ, 11 статей в журналах, индексируемых в международных базах SCOPUS и Web of Science, 3 патента на изобретение и 1 учебно-методическое пособие.

#### 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.

#### 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 –иностраннх и 230 – российских). Работа изложена на 305 страницах машинописного компьютерного текста, иллюстрирована 62 рисунками, 31 таблицей и 3 клиническими примерами.

#### Связь с планом научных исследований

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, номер государственной регистрации №112401367 от 16.01.2012.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 ВНУТРИБРЮШНЫЕ ХИРУРГИЧЕСКИЕ ИНФЕКЦИИ – ЭВОЛЮЦИЯ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ПРИНЦИПОВ

Хирургическая раневая инфекция сопровождала человечество с незапамятных времен. Согласно историческим источникам, в первобытном обществе практиковалось лечение ран. Об этом свидетельствуют найденные в Испании наскальные рисунки, датируемые 2–30 тыс. лет до н. э. Однако, первые письменные источники восходят к периоду правления Хаммурапи (около 2000 г. до н.э.). В Древней Греции и Риме лечение ран практиковали Гиппократ, Цельс и Гален. Поговорка *pus bonum et laudabile*, буквально переводимая как «хороший и достойный похвалы гной», в то время была хирургической догмой. Наличие гноя считалось признаком нормального заживления. Гиппократ прокомментировал заживление ран словами: «Если гной белый и не отвратительный, придет здоровье; но если он ихорозный и грязный, наступит смерть». Только в 19 веке произошел прорыв, изменивший значение термин *pus laudabile* в медицинской литературе. Именно тогда венгерский акушер Игнац Филипп Земмельвейс (1818–1865) рекомендовал врачам мыть руки хлорированной водой перед осмотром больных, что привело к резкому снижению смертности. Тем не менее, именно британский хирург Джозеф Листер распылял фенол на операционное поле и теперь считается отцом современной асептики. Хирургическая инфекция заменила ранее использовавшийся термин хирургическая раневая инфекция. Название инфекции области хирургического вмешательства (SSI) было введено Центром по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) в 1992 году [336, 411].

Комиссией Lancet по глобальной хирургии установлено, что ежегодно во всем мире выполняется 313 миллионов хирургических вмешательств. Уровень послеоперационной смертности является показателем успеха систем хирургической помощи, и улучшение этого показателя является глобальным приоритетом. Анализ показывает, что по меньшей мере 4,2 миллиона человек во

всем мире ежегодно умирают в течение 30 дней после операции. Ежегодно в течение 30 дней после операции умирает больше людей, чем от всех причин, связанных с ВИЧ, малярией и туберкулезом вместе взятых (2,97 миллиона смертей). Прогнозируется, что в ближайшие годы расширение хирургических услуг для удовлетворения всех потребностей увеличит общее число смертей в мире до 6,1 миллиона в год. Обращает на себя внимание, что летальность среди пациентов с зарегистрированными осложнениями была относительно высокой — 11,8 %, и если летальность у пациентов с одним осложнением составила 3 %, то с двумя осложнениями — уже 29 %. В исследовании ISOS частота летального исхода при осложненном послеоперационном периоде составила 2,8 %, в исследовании ASOS — 9,5 %. [232, 255, 309].

По мере развития систем здравоохранения и улучшения доступности хирургической помощи число пациентов, с послеоперационными осложнениями, также будет увеличиваться. Послеоперационные осложнения увеличивают стоимость лечения и снижают как ожидаемую продолжительность жизни, так и ее качество. По оценкам стран с высоким уровнем дохода, послеоперационные осложнения возникают у 20% пациентов, а краткосрочная смертность, варьируется от 1 до 4%. Наиболее частыми в структуре всех осложнений были инфекционные осложнения, в частности поверхностные инфекции области хирургического вмешательства, которые даже после плановых оперативных вмешательствах составляют до 2,9%, а при экстренных вмешательствах могут достигать 28,5% [113, 233, 256, 427, 434].

Исторически клиницисты традиционно использовали независимые предоперационные легочные и сердечные факторы риска, консенсусные алгоритмы, эмпирические индексы риска и диагностические тесты для прогнозирования риска неблагоприятных, в том числе инфекционных, послеоперационных исходов у хирургического пациента. Результаты были спорными, противоречивыми и, что наиболее важно, не соответствовали точным клиническим прогнозам, ожидаемым в современном периоперационном менеджменте [99, 141, 149, 150, 182, 198, 227, 234, 307, 395, 397, 445].

Оценка хирургического риска требует рассмотрения как ожидаемого результата, связанного с хирургическим прогнозом, так и вероятности послеоперационных неблагоприятных исходов, не связанных с хирургическим прогнозом. Окончательный ответ можно будет получить только в результате более тщательного и подробного изучения этих потенциально ценных и сложных взаимоотношений. Эти исследования должны сначала определить измерения потенциального риска, а затем подтвердить их как предикторы риска [65, 76, 151, 175, 289, 308, 319, 396, 421, 446].

Эндогенные патогены являются основной причиной возникновения инфекций области хирургического вмешательства. К ним относятся бактерии, которые обычно находятся на коже или внутри оперируемого органа (например, кишечные бактерии при хирургии желудочно-кишечного тракта). Согласно исследованиям Европейского центра профилактики и контроля заболеваний (ECDC), в последние годы *Staphylococcus aureus* стал наиболее частой причиной ИОХВ. Почти половина случаев вызвана метициллин-резистентными штаммами *S. aureus* (MRSA). Колонизация верхних дыхательных путей хирургических пациентов с MRSA связана с повышенным риском ИОХВ. При исследовании 9006 пациентов колонизация MRSA в передних носовых ходах была обнаружена у 4,3%. В этой группе MRSA был причиной 1,86% ИОХВ по сравнению с 0,20% у неколонизированных пациентов [112, 200, 248, 337, 448].

Экзогенные и эндогенные ИОХВ могут быть вызваны сходными микроорганизмами (например, *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Escherichia*, *Enterococcus* или *Proteus*) и их нельзя безошибочно различить на основе таксономии или моделей устойчивости к противомикробным препаратам. Однако, исследования с использованием молекулярных методов, способных отслеживать отдельные штаммы *Staphylococcus aureus*, показали, что более 80% ИОХВ возникают из-за предоперационного микробиома пациента. Этот вывод был последовательным для ряда пациентов, процедур и географических контекстов. В то время как *S. aureus* проще избирательно изолировать из предоперационных образцов пациентов для сравнения с последующей инфекцией, накопление данных

свидетельствует о том, что эндогенно приобретенная инфекция может быть путем инфекции области хирургического вмешательства. С этой точки зрения, раневая инфекция в эпоху современной хирургической практики описывается как «неспособность контролировать микробиом хозяина во время операции» [244, 265, 440].

Микробиом хозяина может способствовать инфекции области хирургического вмешательства следующими способами:

Прямая контаминация. Состав микробиома человека резко различается в зависимости от анатомического расположения, на разных участках кожи. Такие процедуры, как хирургический разрез, интубация и введение внутрисосудистого или мочевого катетера, нарушают нормальное анатомическое разделение этих отделов, что приводит к механическому перемещению бактерий из обычных мест их колонизации (кожа, ротоглотка, кишечник) в новые анатомические ниши (глубокие ткани, легкое, кровоток, мочевыводящие пути и др.). В этой новой среде с разницей в температуре, доступностью питательных веществ, иммунной активностью и конкуренцией со стороны других видов покоящиеся бактерии могут быстро развиваться, проявляя патогенные фенотипы и, следовательно, становясь «патогенами». Профилактические меры, направленные на эндогенное загрязнение раны (*например*, обработка кожи, профилактика антибиотиками), высокоэффективны, но имеют строгие ограничения. Например, традиционные подходы к хирургической подготовке кожи эффективно стерилизуют эпидермис; однако микробиом кожи распространяется на субэпидермальные слои, при этом патогены, такие как *Pseudomonas aeruginosa*, обнаруживаются глубоко в дерме или жировой ткани. Это ограничение особенно хорошо описано в хирургии плечевого сустава: *Cutibacterium acnes*, которые обильно колонизируют плечи пациентов мужского пола и являются основной причиной хронических инфекций и ошибок эндопротезирования, патоген избегает действия местных антисептиков за счет секвестрации в сальных железах [69].

«Гипотеза троянского коня». В дополнение к прямому заражению операционного поля, бактерии из анатомически удаленных отделов микробиома человека могут косвенно засеять стерильное операционное поле. «Гипотеза троянского коня» основана на наблюдении, что некоторые патогены, прежде всего *S. aureus*, могут проникать в нейтрофилы в отдаленных местах колонизации (например, в ноздрях, желудочно-кишечном тракте) и оставаться жизнеспособными внутриклеточными патогенами после повторного попадания в системный кровоток. В рамках нормального иммунного ответа на операцию эти нейтрофилы, нагруженные патогенами, мигрируют к участкам травмированных тканей и инородных тел (которые могут быть стерильными в случае хирургической процедуры), где они высвобождают эту инфекционную нагрузку параллельно с другими медиаторами воспаления *через* экзоцитоз [265].

«Пробуждение» микробиома. Бактерии, изначально присутствующие в микробиоме зоны операции, также могут подвергаться фенотипическому переключению от комменсализма на вирулентность без необходимости транслокации. Обычные периоперационные воздействия, такие как опиоиды, анестетики, повышенная фракция кислорода во вдыхаемом воздухе ( $FiO_2$ ), и физиологический стресс, могут сильно влиять на микробиом, вызывая экспрессию патогенных фенотипов среди «нормальных» микробов, обитающих в операционной. Было показано, что у мышей введение морфина быстро вызывает состояние дисбиоза кишечника (снижение разнообразия, преобладание *Enterococcus faecalis*) и вызывает вирулентность *P. Aeruginosa* и кишечный сепсис. Эти эффекты могут быть ослаблены введением антагонистов опиоидных рецепторов, таких как налоксон. Было также показано, что короткие периоды воздействия летучих анестетиков наравне с типичными анестетиками разрушают разнообразие микробиомов с сокращением защитных организмов, таких как *Lactobacillus*, и отбором потенциальных патогенов, таких как виды *Bacteroides*. Эти изменения начинаются в течение дня после воздействия, достигают пика примерно через 1 неделю и сходны для севофлурана и изофлурана. Доставка повышенного  $FiO_2$ , когда-то рекомендованная в качестве рутинной

профилактической меры, недавно показала, что она увеличивает пролиферацию аэробных бактерий (*например, S. aureus*) и патологическое воспаление в легких и кишечнике с незначительным влиянием или без общего влияния на частоту инфицирования области хирургического вмешательства. Помимо прямого влияния на микробиом, многие из этих же факторов одновременно влияют на иммунный ответ хозяина. Обычно используемые внутривенные опиоиды и летучие анестетики обладают мощным иммунодепрессивным потенциалом, клинические последствия которого недостаточно изучены. Растворимые факторы в плазме и раневых жидкостях пациентов с травмами, пик которых приходится на первый день травмы в ответ на повреждение ткани, подавляют функцию нейтрофилов, и может аналогичным образом увеличить восприимчивость к инфекции после серьезной операции. Интересно, что недавние протеомные анализы показали, что иммунологическая стадия послеоперационных осложнений в области хирургического вмешательства может быть установлена раньше операции. В исследовании пациентов, перенесших нераковую резекцию кишечника, индивидуальные различия в предоперационных иммунных и воспалительных фенотипах улучшили прогноз послеоперационных исходов по сравнению с калькулятором хирургического риска ACS-SRC, который использует традиционные клинические предикторы [248, 250, 280].

Биомаркер определяется как естественная характеристика, которая объективно измеряется как показатель нормальных биологических процессов, патологических процессов или фармакологических ответов на терапевтическое вмешательство. Многочисленные биомаркеры, указывающие на различные стадии ишемии, воспаления и некроза, были тщательно исследованы на предмет их способности прогнозировать или диагностировать послеоперационные осложнения. С тех пор, как в 1996 г. были опубликованы первые результаты по этому вопросу по прогнозированию и диагностике несостоятельности кишечных анастомозов по уровням амилазы в дренажной жидкости, исследования широко расширились, и в последнее время больше внимания уделяется белкам острой фазы или маркерам повреждение клеток кишечника [271].

Биомаркеры в основном разделены на четыре основные категории: системные биомаркеры воспаления (СРБ, лейкоциты, ПКТ, альбумин, преальбумин, процент нейтрофилов, уровни фибриногена, летучие органические соединения в моче, интерлейкины (ИЛ) 2R, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, фактор некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$  и G-антигенемия крови, ферритин, макроглобулин, др.); маркеры ишемии (лактат, пируват, глюкоза, соотношение лактат/пируват (L/P), соотношение лактат/глюкоза (L/G), глюкоза и компоненты газов крови являются биомаркерами ишемии и др.); биомаркеры перитонеальной жидкости (амилаза, ферритин и пр.) и комбинированные баллы биомаркеров, которые были построены для достижения более высокой диагностической точности (шкала Noble and Underwood, AUROC и др.) [114, 203, 213, 223, 399].

Такие биомаркеры, как расчетная скорость клубочковой фильтрации, гемоглобин (HbA1c), ферритин, лактоферрин, пресепсин и кишечный белок, связывающий жирные кислоты, кишечная щелочная фосфатаза и др., которые уже были определены факторами риска для послеоперационных осложнений, следует исследовать на предмет их прогностических качеств [101, 167, 214, 414, 433].

СРБ и лейкоциты являются белками острой фазы, уровень которых повышается в случае воспалительной реакции по инфекционным и неинфекционным причинам. Повышенный СРБ может указывать на наличие послеоперационного инфекционного осложнения, особенно на 3-й и 4-й день после операции, когда воспалительная реакция на операцию ослаблена у пациентов без осложнений. Однако СРБ не может отличить хирургические и инфекционные осложнения, так как он повышен в обоих случаях. Таким образом, точность лейкоцитов и СРБ как биомаркеров заключается в исключении послеоперационных осложнений, а не в указании на него.

В отличие от СРБ и лейкоцитов, ПКТ считается более специфическим маркером тяжелых инфекций и осложнений. Повышенные уровни ПКТ могут конкретно указывать на наличие комбинированных хирургических и инфекционных осложнений, из которых несостоятельность швов является наиболее распространенным. Однако общие результаты неубедительны, и

дискриминационная способность ПКТ для различных подтипов послеоперационных осложнений остается неизвестной. Более того, ПКТ обычно не включают в рутинные лабораторные тесты, что вероятно связано с его стоимостью [63].

Уровень лактата повышается при наличии ишемии, и он является одним из факторов, способствующих возникновению осложнений. Однако лактат не учитывает осложнения, вызванные техническими факторами. Кроме того, гиповолемия может влиять на уровень лактата в сыворотке крови.

Амилаза — простой и недорогой биомаркер, который показал значительное повышение в нескольких первичных исследованиях. Однако, несмотря на то, что амилаза может быть значительно повышена за 2 дня до обычных методов диагностики осложнений, некоторые авторы заявили, что это увеличение является значительным, начиная с 4-х суток и далее. Кроме того, амилаза является изоферментом, который также используется для того, чтобы отличить несостоятельность анастомоза от панкреатической фистулы путем измерения уровней амилазы слюнного и панкреатического типа в плазме.

Применение биомаркеров перитонеальной жидкости ограничено некоторыми факторами. Расположение дренажа имеет большое значение при изучении прогностического качества биомаркера, поскольку расстояние от дренажа до зоны непосредственного осложнения влияет на измерения его уровня. В большинстве исследований не сообщалось об оценке этого расстояния по отношению к уровням биомаркера и не сообщалось о том, как и где были размещены дренажи. Наконец, недавний Кокрановский обзор не показал снижения послеоперационных осложнений при профилактической установке дренажа. Наоборот, дренажи связаны с болью и дискомфортом вокруг места дренирования, повышенным риском инфицирования и более широким использованием анальгетиков. В соответствии с недавно опубликованным Кокрановским обзором и нашим собственным опытом по рекомендациям ERAS следует избегать использования (продолжительность и количество) дренажей после операции. Однако, в некоторых случаях способность биомаркеров

обнаруживать осложнения в ранней послеоперационной фазе может перевешивать заболеваемость, связанную с использованием дренажа, в связи с чем необходимы дополнительные исследования для выяснения наилучшего подхода [64].

Хотя комбинированная оценка при помощи прогностических шкал может привести к более высокой диагностической точности, результаты этих оценок не всегда доступны для врача во время клинической деятельности, в отличие от отдельных биомаркеров.

Несмотря на обширные исследования на животных моделях и на людях, точная патофизиология послеоперационных осложнений остается в значительной степени неизвестной. Текущие гипотезы включает ишемию, воспаление и дисбактериоз. Кроме того, следует учитывать технические аспекты хирургической манипуляции. Различные модели, такие как «модель с двумя ранами» или «гипотеза сепсиса с двумя ударами», также не могут полностью объяснить этиопатогенез послеоперационных осложнений. Роль микробиома еще полностью не выяснена, но предполагается, что он играет важную роль в появлении послеоперационных инфекционных осложнений. Этот пробел в знаниях препятствует поиску новых направлений для биомаркеров или методов лечения. Осложнение может развиваться в раннем или позднем послеоперационном периоде, и считается, что эти два состояния возникают в результате различных патофизиологических процессов. Независимо от времени или патофизиологии как ранние, так и поздние осложнения необходимо диагностировать или прогнозировать как можно раньше, предпочтительно с помощью минимально инвазивного объективного инструмента [316, 344, 345].

Результаты, обобщенные в этом обзоре, ясно показывают, что ни один биомаркер не может обнаружить или предсказать послеоперационное осложнение с абсолютной уверенностью. Сила биомаркера с наивысшей диагностической точностью, заключается в исключении послеоперационного осложнения, поскольку он не может надежно отличить хирургические и инфекционные осложнения. Тем не менее, отдельные биомаркеры показали многообещающие

результаты, и синергетический эффект, установленный путем объединения различных биомаркеров с хорошей диагностической точностью. Продолжение экспериментальных и клинических исследований необходимо до тех пор, пока не будут найдены новые более точные биомаркеры с построением комбинированных прогностических шкал. Необходимы высококачественные перспективные исследования с четкими определениями характера послеоперационных осложнений для определения минимально инвазивного объективного инструмента, такого как биомаркер [317, 409].

Нарушение микроциркуляции как правило является как причиной, так и следствием послеоперационных инфекционных осложнений. Микроциркуляция определяется как сосуды, лишенные мышечной оболочки, и начинается она артериолами диаметром 75 мкм и продолжается по капиллярному руслу до венул диаметром 200 мкм. Послеоперационное инфекционное осложнение является опасным для жизни состоянием, поэтому важно спрогнозировать ее исход, который напрямую связан с состоянием перфузии в микроциркуляторном русле брюшной полости, поскольку оно является основным источником питательных веществ и кислорода для конечных органов [25, 144].

Оценка микроциркуляции проводится косвенно с использованием показателей тканевой перфузии (таких как SvO<sub>2</sub>, чрескожное PO<sub>2</sub>, тканевый CO<sub>2</sub>) или тканевого метаболизма (лактат сыворотки, тропонин T и др.). Диурез является косвенным, недорогим и надежным показателем тканевой перфузии.

Прямая оценка микроциркуляции больного стала возможной с использованием капиллярорезистометрии, лазерной доплеровской флоуметрии, а также ручных видеомикроскопов на основе спектральной ортогональной поляризации или темного поля бокового потока. Эффективность последних требует доказательств в сравнении с традиционными предикторами. Оценка микроциркуляции все еще находится в разработке, и ее предельные значения так же еще не определены. Техническое качество и различия в данных и качестве изображения остаются проблемой в современных методах оценки микроциркуляции. Прежде чем значения будут считаться надежными, необходим

так же период обучения, так как эти методы зависят от оператора, проводящего исследование [318, 346, 371].

Лазерное доплеровское исследование микроциркуляции может четко отображать перфузию микроциркуляции с преимуществами высокого временного разрешения и динамического обнаружения перфузии микроциркуляции крови, а также неинвазивной и простой операцией. Принцип работы заключается в следующем: обнаружение трансмиссионного лазера хозяина, широко рассеянного в тканях; организация стационарного состояния, отраженная обратно к длине волны лазера, остающейся неизменной; отражение движения клеток крови обратно к части изменения длины волны лазера (т.е. эффект смещения). Распределение частот и степень изменения длины волны связаны со скоростью и количеством движущихся клеток крови, а информация преобразуется сигналом, т.е. объемом перфузии крови в органе. Лазерная доплеровская микроциркуляторная перфузионная детекция является неинвазивным и эффективным методом определения степени поражения тканей [196, 355].

В множестве исследований обнаружено, что показатель оценки микроциркуляции при поступлении больных, были значительно снижены у пациентов с послеоперационными осложнениями по сравнению с нормальным течением болезни. Многопараметрические модели показали обратную связь снижения уровня микроциркуляции со смертностью. Исследователи пришли к выводу, что оценка микроциркуляции может помочь в прогнозировании послеоперационных инфекционных осложнений и сепсиса. Хотя, некоторые авторы отмечают, что данные методы не могли предсказать смертность раньше или лучше, чем самые традиционные системы оценки, такие как SOFA, qSOFA [75].

Послеоперационные инфекционные осложнения встречались чаще после некоторых типов операций: на верхнем этаже брюшной полости и колопроктологических. В исследовании ISOS операции на верхнем и нижнем этажах брюшной полости были связаны с частотой осложнений 24 % при средней частоте в изучаемой популяции 16 %. Регрессионный анализ, полученный на

основе данных метаанализов, показал, что факторами, связанными с увеличением риска осложнений, являются исходный физический статус, травматичность оперативного вмешательства и возрастные особенности. Большие популяционные исследования показали, что вероятность развития послеоперационных осложнений в 3 раза выше у пациентов III класса по ASA и более. Результаты метаанализов показывают, что с увеличением травматичности оперативного вмешательства возрастает и риск послеоперационных осложнений. При увеличении травматичности на один пункт классификации риск осложнений увеличивается в 2,7 раза. Исследование ISOS продемонстрировало двукратное увеличение частоты послеоперационных осложнений при операциях высокой травматичности по сравнению с операциями средней травматичности. Возраст также часто был определен как независимый предиктор неблагоприятного исхода, как фактор, ассоциирующийся с прогрессированием сопутствующих заболеваний и развитием специфических гериатрических синдромов, таких как саркопения, нутритивная недостаточность, старческая астения. Выявление этих синдромов, конечно же, улучшит качество прогноза по сравнению с оценкой одного лишь хронологического возраста [65, 199].

В структуре сопутствующих заболеваний, влияющих на ИОХВ закономерно лидирует сердечно-сосудистая нозология: хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь. Почти пятая часть всех пациентов была оперирована по поводу онкологических заболеваний, а у каждого десятого наблюдали сахарный диабет. Кардиальные заболевания занимают первое место в мире по встречаемости, так же большое влияние, согласно исследованию ISOS, оказывали ХОБЛ (3,7 %) и перенесенное ОНМК (2,5 %).

Исследование EuSOS, оценившее исходы в европейской популяции, также продемонстрировало максимальную летальность после операций на верхнем (6,9 %) и нижнем этажах брюшной полости (5,7 %), сосудистых операций (5,9 %), а также после операций на органах гепатобилиарной зоны (5 %) при общем показателе летальности в группе 4 %.

Таким образом, вероятность возникновения ИОХВ и неблагоприятного исхода может быть оценена с помощью таких факторов, как травматичность операции и исходный физический статус, однако их прогностическая ценность для определения риска летального исхода недостаточна, а их возможности в оценке риска послеоперационных осложнений меньше. Как показывают данные литературы, включение в модель дополнительных факторов риска позволяет увеличить точность прогноза, однако с учетом выявленных особенностей структуры сопутствующих заболеваний и их влияний на исход в изучаемой популяции необходима дальнейшая оценка уровня периоперационного риска. Также, учитывая современные особенности некоторых распространенных сопутствующих заболеваний (например, COVID-19), требуется продолжение исследования для выявления их достоверного влияния на летальность и послеоперационные осложнения [38, 39, 394].

В последние годы появились исследования, посвященные многокомпонентным глубоким нейронным сетям для прогнозирования хирургического риска, которые основывались на данные нескольких учреждений и проверены независимой экспертной группой. Разработанные модели глубокого обучения превосходят ранее опубликованные инструменты прогнозирования хирургического риска (например, ACS-SRC), несмотря на более строгие стандарты проверки моделей. Данные алгоритмы могут быть использованы клиницистами для управления будущим предоперационным, интраоперационным и послеоперационным управлением рисками, и в итоге станет важным этапом на пути к персонализированной медицине в хирургии. Клинические испытания необходимы, чтобы определить, может ли использование моделей глубокого обучения помочь снизить частоту хирургических послеоперационных осложнений. Искусственный интеллект может предложить превосходные подходы к прогнозированию хирургического риска в клинической практике [258, 299, 435, 442].

## 1.2 ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ ПАТТЕРНЫ ИНФЕКЦИЙ ОБЛАСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА В АБДОМИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ

Хирургическая антибиотикопрофилактика остается основой профилактики и является одной из наиболее глубоких, широко применимых и экономически эффективных мер профилактики как экзогенной, так и эндогенной раневой инфекции. Когда в 1960–1980-х годах первоначально изучалось добавление рутинной профилактики, частота инфекций снизилась примерно на 50–60% в широком диапазоне групп хирургических вмешательств. Однако с тех пор влияние устойчивости к противомикробным препаратам значительно увеличилось и в настоящее время является основной причиной смертности во всем мире [162, 164, 444].

Действительно, резистентность опередила разработку новых противомикробных агентов и распространилась за пределы медицинских учреждений на население в целом, благодаря устойчивой передаче среди населения, и практике амбулаторного назначения. Влияние на эффективность существующих стандартных схем хирургической профилактики было смоделировано для хирургической популяции США. По оценкам аналитиков, примерно 40–50% ИОХВ в настоящее время устойчивы к стандартным профилактическим антибиотикам, и продолжение этих тенденций в Соединенных Штатах Америки может привести к десяткам или сотням тысяч дополнительных инфекций в год. Присутствие различных штаммов, устойчивых к противомикробным препаратам, в микробиомах пациентов, обращающихся за медицинской помощью, в настоящее время создает сложный набор проблем для профилактики эндогенной инфекции в хирургии, что потенциально требует индивидуальных подходов, адаптированных к конкретному пациенту [118, 273].

Рост устойчивости к противомикробным препаратам можно охарактеризовать как «*следующая пандемия*», которая может нарушить существующие подходы к профилактике инфекций и кардинально изменить систему здравоохранения. Как и трагический опыт нынешней пандемии,

существующие социально-демографические различия могут также усугубить различия устойчивости и состояний микробиома в сообществах. Известно, что уровень ИОХВ повышен в странах с низким и средним уровнем дохода, что обусловлено высокими показателями устойчивых к профилактике грамотрицательных инфекций в этих регионах. Подобные различия в хирургических результатах, связанные с резистентностью, являются полем для дальнейшего тщательного изучения и научных исследований на территории Российской Федерации [163, 204, 386].

На основе данных инновационных парадигм и новых клинических результатов развиваются новые подходы к профилактике ИОХВ. В целом, развитие характеризуется переходом от модели патогенеза, ориентированной на госпиталь, к модели, ориентированной на пациента, и от асептических методов к медицинским подходам в профилактике. Некоторые меры зависят от характера операции, многие элементы являются общими и охватывают весь периоперационный период. В настоящий момент можно выделить несколько мер по повышению эффективности профилактического применения антибиотиков [90, 204, 387].

*Предоперационный скрининг микробиома.* Фактически, известно, что значительная часть ИОХВ возникает из-за бактерий, колонизирующих пациента до операции, существуют многочисленные превентивные возможности для характеристики и оптимизации микробиома до операции.

Мазок из носа на наличие метициллин-резистентного *S. aureus* представляет собой признанный подход к предоперационному скринингу на устойчивые микроорганизмы в популяциях с высоким уровнем эндемичности, что позволяет персонализировать профилактику на основе результата (метициллин-резистентный *S. aureus* — колонизированные пациенты должны получать профилактику) с ванкомицином в дополнение к другим назначенным агентам, например, цефазолину. Предпочтительным методом выявления носительства является полимеразная цепная реакция. Данные об эффективности указывают на то, что предоперационный скрининг на основе полимеразной цепной реакции

связан с более низкой частотой инфицирования области хирургического вмешательства. Отбор проб других анатомических участков, таких как прямая кишка или кожа предполагаемое хирургическое место требует рассмотрения в группах высокого риска [418]. Общепринятый скрининг на метициллин-резистентный *S. Aureus* может быть рационально расширен до предоперационного скрининга на другие микроорганизмы с высоким потенциалом возбудителя инфекции, такие как цефазолинрезистентные грамотрицательные бактерии. Например, носители Enterobacterales, продуцирующих  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра, имеют двойной риск ИОХВ после колоректальных операций. Недавнее исследование предоперационной характеристики микробиома демонстрируют, что предоперационный «кластер» микробиома является более сильным предиктором послеоперационной инфекции, чем традиционные клинические факторы, такие как возраст, тип процедуры и сопутствующие заболевания. Опыт и инновации в области высоконадежного предоперационного микробиологического скрининга, разработанные во время пандемии COVID-19, позволяют системам здравоохранения более эффективно решать эти проблемы: платформы молекулярной диагностики, приобретенные многими клиническими лабораториями для быстрого предоперационного скрининга на SARS-CoV-2, могут быть перепрофилированы для быстрого, высокоточного обнаружения метициллин-резистентного *S. aureus* и других патогенов [316, 356].

*Предоперационная деколонизация.* Целевые или универсальные доказательства эффективности назальной деколонизации *S. aureus* для предотвращения инфекции области хирургического вмешательства остаются противоречивыми, даже среди хорошо спланированных исследований. В результате современные практические рекомендации не подчеркивают и не очерчивают оптимальный подход к предоперационному лечению *S. aureus* или резистентных к метициллину. Мазь мупироцина была наиболее широко используемым средством, когда в предыдущие десятилетия проводились основополагающие исследования деколонизации носа; однако опасения по поводу развития устойчивости к мупироцину привело к принятию альтернативных

неантибиотических методов лечения, таких как повидон-йод и этаноловые тампоны. Несмотря на их практические преимущества, важно отметить, что надежные, непредвзятые данные о результатах для этих продуктов отсутствуют, а микробиологические данные предполагают, что окно эффективности составляет всего несколько часов. Механизмы, с помощью которых деколонизация может влиять на ИОХВ на удаленном участке операции, недостаточно хорошо установлены, и независимая польза протоколов деколонизации кожи на основе хлоргексидина также недостаточно четко очерчена. В этой связи актуальным может быть профилактическое применение литических бактериофагов [89].

*Подготовка кишечника.* В отличие от смешанных данных о предоперационной деколонизации носа и кожи, недавние данные о влиянии различных схем подготовки кишечника в колоректальной хирургии сравнительно надежны: механическая подготовка кишечника сама по себе не снижает риск инфекции, но добавление предоперационного перорального антибиотика снижает частоту примерно в два раза. Этот режим должен включать препараты с грамотрицательной и анаэробной активностью (например, неомицин плюс либо метронидазол, либо эритромицин), вводимые в трех дозах за день до операции, в дополнение к стандартной внутривенной профилактике перед разрезом. Сравнительная эффективность только пероральных антибиотиков (без механической подготовки кишечника) напрямую не изучалась и в настоящее время не может быть рекомендована. Предоперационное введение бактериофагов является многообещающим будущим дополнением к подготовке кишечника. Идеальные сроки и состав такой терапии по отношению к традиционным схемам лечения кишечника, нативному микробиому хозяина и конкретной хирургической процедуре (среди прочего желудка, тонкой кишки, толстой кишки, рака или не рака) остаются нерешенными научными вопросами и клиническими исследованиями [40, 322, 420].

*Пищевая преабилитация.* В дополнение к скринингу и устранению бактерий с патогенным потенциалом также возможно повлиять на предоперационный микробиом в сторону здоровья. Одним из наиболее влиятельных факторов,

формирующих микробиом человека, является диета. По результатам экспериментов было установлено, что среди мышей, получавших пищу, имитирующую западную диету, значительно увеличилась смертность после операций с лёгкой формой осложнений на органах брюшной полости. Обратный эффект можно получить с помощью «диетической предварительной реабилитации» с низким содержанием жиров, высоким содержанием клетчатки и растительной диетой в течение одной недели, что потенциально соответствует плану типичной хирургической операции. Такие мероприятия, направленные на микробиом, могут дополнять расширенные программы восстановления и преабилитации, направленные на физическую слабость и возрастную уязвимость. Эти предоперационные факторы, а также влияние периоперационного энтерального питания могут модулировать сложное послеоперационное взаимодействие между кишечной непроходимостью, несостоятельностью анастомоза и системной бактериальной транслокацией кишечника. К сожалению, данное мероприятие ограничено плановой хирургией и невозможно в экстренной [185, 280].

*Интраоперационная антибиотикопрофилактика.* Своевременная и адекватная антибиотикопрофилактика остается ключевым аспектом и всесторонне освещена в метаанализах и нормативных документах и не является целью данного обзора. Основные традиционные элементы профилактики интраоперационной инфекции остаются неизменными, но подтверждаются новыми дополнениями. Известно, что предотвращение интраоперационной гипотермии уменьшает инфекции в области хирургического вмешательства и поддерживает иммунный ответ хозяина, но ключевой механистической связью может быть улучшенная способность кожных бактерий размножаться при более низких температурах, сравнимых с температурой поверхности кожи. Периоперационный контроль уровня глюкозы долгое время ассоциировался с послеоперационной инфекцией у пациентов с сахарным диабетом, с упором на предоперационный уровень гемоглобина A1c. В настоящее время показано, что предотвращение гипергликемии во время интраоперационного и

послеоперационного периодов одинаково важно для пациентов как с диабетом, так и без него. Чистота рабочего места анестезиолога и гигиена рук остаются основополагающими мерами для предотвращения прямой передачи внутрибольничных бактерий пациентам. Важность этого дополнительно подчеркивается ролью горизонтального переноса генов резистентности в медицинских учреждениях (в дополнение к передаче самих резистентных бактерий) как факторов, способствующих развитию инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи [356].

Значимость других традиционных интраоперационных факторов, которым ранее придавалось значение, изменяются. Использование повышенного  $FiO_2$  ранее рекомендовалось в качестве рутинной меры профилактики инфекции, но недавние повторные анализы убедительно отрицают пользу этого мероприятия. Как показали исследования, повышенный  $FiO_2$  может также благотворно влиять на некоторые патогены по сравнению с другими и способствовать воспалению. Последние клинические испытания не подтвердили пользу дополнительного кислорода, который ранее был распространён в биохимических анализах. Окислительное уничтожение колеблется во всем диапазоне от 0 до  $\geq 150$  мм рт. ст. кислорода. Для окислительного уничтожения требуется молекулярный кислород, который ферментативно трансформируется в бактерицидный радикал-супероксид. Значения кислорода в подкожных тканях около 60 мм рт.ст. типичны для эвтермичных, эуволемических и здоровых добровольцев, дышащих комнатным воздухом. Периоперационное парциальное давление подкожного кислорода  $< 50$  мм рт. ст. при дыхании дополнительным кислородом связано с высоким риском инфекции, тогда как парциальное давление  $> 90$  мм рт. ст. редко связано с инфекцией. Адекватная оксигенация тканей также необходима для отложения коллагена (образования рубцов), что является важным шагом в заживлении ран и восстановлении тканей. Однако кривая «доза-реакция» сильно нелинейна, при этом парциальное давление кислорода в тканях менее 60 мм рт. ст. непропорционально ухудшает окислительный лизинг. Даже 30% вдыхаемого кислорода обычно создают парциальное давление в тканях около 60 мм рт.

Парциальное давление в тканях почти удваивается, когда хирургические пациенты вдыхают 80% кислорода, но влияние на окислительное уничтожение гораздо меньше, поскольку кривая концентрация-реакция в этом диапазоне относительно плоская. Результаты некоторых метаанализов показывают, что 30–40% вдыхаемого кислорода достаточно для поддержания окислительного уничтожения нейтрофилами, и что другие факторы имеют большее значение, чем вдыхаемый кислород, когда поддерживается некоторое критическое парциальное давление в тканях. Это согласуется с исследованиями, показывающими, что гиперкапния и дополнительное введение жидкости увеличивают оксигенацию подкожных тканей, но не уменьшают инфекции хирургической раны [385, 388].

В 2020 г. ВОЗ понизила свою рекомендацию для этой практики. Рекомендации Ассоциации зарегистрированных периоперационных медсестер (США) в отношении хирургической одежды, такой как головные уборы, ранее были строгими, но были пересмотрены в 2020 году в свете новых исследований, не показавших связи с ИОХВ. Интраоперационное введение дексаметазона для профилактики послеоперационной тошноты и рвоты исторически вызывало опасения у пациентов с высоким риском инфицирования, но в настоящее время существуют надежные данные о его безопасности. Наконец, недавнее рандомизированное исследование показало, что практика смены операционных инструментов на свежие в конце колоректальных процедур, чтобы избежать контаминации раны во время закрытия, не влияет на ИОХВ [451].

В последнее время появились работы по профилактическому использованию бактериофагов. Например, интраоперационное применение фага в физиологическом растворе было высокоэффективным для предотвращения инфекции, так как шесть из восьми животных (75%) не были инфицированы при эвтаназии. Это выгодно отличается от контрольной группы, в которой только одно из семи животных (14%) не было инфицировано при эвтаназии. (Onsea J., 2021). В доступной литературе, это единственное исследование, в котором оценивалась эффективность фаготерапии в физиологическом растворе для

предотвращения ИОХВ, вызванного *S. aureus*, на модели клинически значимого перелома.

Еще в двух исследованиях оценивали использование бактериофагов в аналогичных условиях на мышинных моделях, но применяли фаги через локальные системы доставки, такие как гидрогель полиэтиленоксида, наполненный фаговым коктейлем против *P. aeruginosa* и покрытие из гидроксипропилметилцеллюлозы, содержащее фаг *S. aureus* и/или антибиотики. Оба исследования показали статистически значимое снижение бактериальной нагрузки по сравнению с контролем.

Кроме того, в исследовании (Kaur et al., 2016) использование имплантата с двойным покрытием было более эффективным в снижении прилипания бактерий по сравнению с имплантатами с одинарным покрытием или без покрытия. Было показано, что одновременное применение антибиотиков с фагами работает синергетически, что приводит к лучшим результатам лечения. Поэтому можно предвидеть, что следует исследовать комбинацию фагов и антибиотиков для непосредственного применения в хирургических ранах. Комбинация может иметь синергетические преимущества, а также снижать риск развития резистентности. Бактериальная резистентность к фагам обычно связана с модификациями рецепторов клеточной поверхности, которые препятствуют адсорбции фагов. Такие модификации могут привести к повышенной чувствительности к антибиотикам. С другой стороны, было показано, что некоторые антибиотики, влияющие на синтез бактериального белка (например, аминогликозиды), вмешиваются в жизненный цикл фага, что приводит к ослаблению репликации фага [252, 335].

Таким образом, синергические или антагонистические взаимодействия между фагами и антибиотиками зависят от нескольких факторов, таких как класс применяемого антибиотика и его механизм бактериального ингибирования, рецептор, участвующий в адсорбции фага, и порядок лечения (т. е. одновременное или последовательное введение). Эффективность фага в физиологическом растворе, как показано в нашем исследовании, подтверждает нашу

первоначальную гипотезу о том, что профилактика потребует немедленного высвобождения фага и быстрого распределения по всей ране, тогда как инкапсуляция фага в носитель, такой как гидрогель, служит для задержки и контроля. Поэтому гидрогель, нагруженный фагом, не тестировался в профилактических целях. Действительно, в условиях профилактики бактериальный инокулят находится в планктонном режиме, и быстрое уничтожение бактерий до образования биопленки может быть относительно легкой мишенью. В условиях лечения, с биопленкой, потенциально фиброзной тканью и менее легким доступом к хирургическому участку, эрадикация инфекции явно является более сложной задачей. Конечно, в клинической реальности целевые бактерии неизвестны в условиях профилактики. Клиническое применение фагового орошения для профилактики потребует фаговых коктейлей для охвата широкого спектра потенциальных загрязняющих микроорганизмов (на основе местной эпидемиологии). В определенной степени это относится и к местному введению антибиотиков, например, для профилактики ИОХВ после открытого перелома, когда можно использовать антибиотики широкого спектра действия, но они не могут адекватно воздействовать на все потенциальные патогены [89, 316].

Тем не менее, последние исследования поддерживает концепцию о том, что фаги могут обеспечить хорошую защиту в профилактических целях, например, для профилактики ИОХВ, когда можно использовать антибиотики широкого спектра действия, но они не могут адекватно воздействовать на все потенциальные патогены. Необходимы дальнейшие исследования для оценки масштабов и актуальности этого явления, прежде чем фаготерапия, отдельно или в сочетании с антибиотиками, сможет получить широкое распространение в профилактике ИОХВ [366].

*Послеоперационное введение антибиотиков.* Факторы послеоперационного периода продолжают влиять на риск инфицирования после завершения хирургического вмешательства. В дополнение к поддержанию интраоперационных мер, таких как регулирование уровня глюкозы и

температуры, использование повязок с отрицательным давлением, и послеоперационная профилактика антибиотиками являются распространенными методами, которые могут модернизироваться новыми клиническими данными.

Профилактическое использование терапии ран с отрицательным давлением с ушитым кожным разрезом включает размещение небольшой системы отрицательного давления над закрытой хирургической раной в качестве альтернативы стандартной хирургической повязке. Такой подход обеспечивает непрерывный отток жидкости и клеточного материала из раны, что приводит к уменьшению отека и ускорению заживления тканей. В самом последнем обновлении Кокрейновского обзора по этой теме сообщается об увеличении общего качества доказательств, подтверждающих эффективность профилактики ИОХВ, однако, данные отдельных высококачественных исследований в определенных популяциях (*например*, пациенты с ожирением, перенесшие кесарево сечение) показывают, что это преимущество варьируется в зависимости от пациента, операции и типа раны [281].

Продолжение антибиотикопрофилактики в послеоперационном периоде представляет собой значительную возможность для улучшения управления противомикробными препаратами. Исследования в широком диапазоне хирургических специальностей, сравнивающие более короткие и более длительные (более 48 часов) курсы послеоперационной профилактики при отсутствии установленной предоперационной инфекции, последовательно показали, что более длительные курсы не предотвращают инфицирование области хирургического вмешательства, но предрасполагают к устойчивости к противомикробным препаратам при инфицировании, что происходит и увеличивает частоту инфекции *C. difficile* и острой почечной недостаточности. Для пациентов с чистыми или адекватно обработанными открытыми хирургическими ранами тщательный уход за раной (возможно, включая терапию отрицательным давлением) остается предпочтительным по сравнению с продлением или усилением антимикробной профилактики.

Эта новая модель ИОХВ, на которую влияет микробиом пациента и изменяющаяся картина устойчивости к противомикробным препаратам, представляет новые сложности и возможности для периоперационной медицины как сейчас, так и в будущем [281].

В настоящее время акцент в предоперационном периоде следует делать на последовательном и своевременном сборе предоперационных образцов для скрининга метициллин-резистентных *S. aureus* в эндемичных регионах, декolonизации носа и антимикробной подготовке кишечника. В день операции следует определить оптимальный выбор антибиотика до индукции анестезии, опираясь на результаты скрининга метициллин-резистентного *S. aureus*, запланированную процедуру и обсуждение соответствующих аллергий с непосредственно пациентом. Профилактические инфузии ванкомицина следует начинать до начала лечения, чтобы обеспечить адекватные уровни ко времени разреза, и их следует вводить в дополнение к стандартным препаратам для запланированной процедуры (например, цефазолин) за редким исключением. Контроль температуры и уровня глюкозы должен охватывать весь периоперационный период, уделяя повышенное внимание выявлению гипергликемии у пациентов без диабета. Отделения анестезиологии должны тесно сотрудничать с клиническими эпидемиологами по профилактике и контролю инфекций для определения ресурсов и практических подходов к реализации рекомендуемых мер гигиены рабочего места для анестезии. После операции некоторым группам пациентов может быть полезно профилактическое использование устройств для терапии ран с отрицательным давлением через закрытые разрезы, а послеоперационного продолжения использования антибиотиков следует избегать или ограничить максимум 24–48 часами при отсутствии установленного микробиологического события [166, 281].

В будущем возможности для улучшения практики включают такие области, как расширенный предоперационный скрининг и оптимизация питания, оценка социально-демографических различий в периоперационной инфекции, послеоперационное управление в отделении интенсивной терапии и продвижение

институциональной и государственной политики в отношении качества периоперационной медицинской помощи. Статус-кво универсальных руководств по профилактике будет все чаще подвергаться сомнению из-за распространения устойчивости к противомикробным препаратам и необходимости персонализации. Первые результаты применения поливалентных бактериофагов с целью профилактики ИОХВ внушают определенный оптимизм. Индивидуальные подходы, нацеленные на индивидуальный микробиом пациента, обещают достичь баланса противомикробной эффективности и рационального использования [356]. Включение тем профилактики инфекций в учебные программы по последипломному образованию в ВУЗах.

### **1.3 СОВРЕМЕННЫЕ ПАРАДИГМЫ ДИАГНОСТИКИ, КОНТРОЛЯ И ЛЕЧЕНИЯ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ В АБДОМИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ**

Мировое бремя заболеваний, связанных с неотложной хирургией, является значительным и продолжает увеличиваться. Интраабдоминальные инфекции являются самыми распространенными хирургическими неотложными состояниями и основными причинами нетравматической смертности в больницах по всему миру [119].

Краеугольные камни эффективного лечения интраабдоминальных инфекций включают раннее распознавание, адекватный контроль источника, соответствующую противомикробную терапию и быструю физиологическую стабилизацию с использованием условий интенсивной терапии в сочетании с оптимальным хирургическим подходом. Службы неотложной помощи и неотложная хирургическая помощь представляют собой серьезную проблему в сфере здравоохранения во всем мире. И хотя в разных странах и внутри нашей страны наблюдаются различия в спектре хирургических заболеваний, «основная» хирургия и анестезия в неотложных случаях должны рассматриваться как основная группа услуг, которые могут предоставляться в контексте всеобщего доступности. В частности, для сельского населения в странах с низким и средним уровнем дохода существуют огромные пробелы в доступе к хирургическим

услугам, спасающим жизнь и предотвращающим инвалидность. Кроме того, многие больницы по-прежнему сталкиваются с логистическими барьерами, связанными с применением доказательной практики. Это может привести к общему нарушению международных рекомендаций, что сделает их непрактичными для большей части населения мира [4, 168, 186, 407].

Осложненные интраабдоминальные инфекции (ОИАИ) являются важной причиной заболеваемости и смертности, особенно при неадекватном лечении. В недавнем многоцентровом обсервационном исследовании, проведенном в 132 медицинских учреждениях по всему миру в течение 4 месяцев, приняли участие 4553 пациента с ОИАИ. Общая смертность в этом исследовании составила 9,2% (416/4533) [3, 92, 93, 227].

*Принципы диагностики.* Адекватное выявление и лечение ОИАИ необходима для минимизации осложнений. Диагностика ОИАИ, в первую очередь, клиническая. Пациенты с интраабдоминальной инфекцией обычно имеют быстро возникающие боли в животе и признаки местного и системного воспаления (боль, болезненность, лихорадка, увеличение числа лейкоцитов, тахикардия и/или тахипноэ). Гипотензия и признаки гипоперфузии, такие как олигурия, острое изменение психического статуса и лактоацидоз, свидетельствуют о продолжающейся органной недостаточности. Физическая оценка всегда поможет провести дифференциальный диагноз и привести к более правильным решениям относительно надлежащего плана лечения, включая выбор соответствующих диагностических тестов, необходимость начала антибактериальной терапии и необходимость экстренного вмешательства.

Маркеры воспаления, такие как СРБ и ПКТ, оценивались при диагностике бактериальной инфекции. СРБ представляет собой белок острой фазы, который представляет собой косвенный маркер инфекции и воспаления. И наоборот, ПКТ быстро увеличивается при наличии бактериальных и грибковых инфекций, но не при вирусных инфекциях или неинфекционном воспалении. ПКТ был оценен при лечении ОИАИ, как для диагностики, так и для назначения антибактериальной терапии. Однако важно учитывать ограничения биомаркеров, чтобы обеспечить

их надлежащее использование. Важно отметить, что, как и любой диагностический инструмент, ПКТ и СРБ должны использоваться в составе клинических алгоритмов, адаптированных к типу инфекции, клиническому контексту и условиям. Более того, ПКТ высвобождается в кровоток, когда моноцитарные клетки прикрепляются и взаимодействуют с паренхиматозными клетками, что является выражением системного ответа на инфекцию, который может не проявляться при локализованных инфекциях, таких как абсцессы, где ПКТ не так информативен. Поэтому поиск новых диагностических биомаркеров ОИАИ является без сомнения обоснованным [183].

Ультразвук и компьютерная томография использовались в течение последних двух десятилетий для завершения клинической оценки пациентов с ОИАИ. Хотя КТ обладает более высокой чувствительностью и специфичностью, опасения по поводу радиационного облучения в последнее время вызвали повышение роли сонографии, когда она выполняется должным образом обученными и аккредитованными специалистами.

С целью определения оптимальной стратегии визуализации для точного выявления неотложных состояний у пациентов с подозрением на ОИАИ было опубликовано многоцентровое исследование (Laméris W., et al., 2009) точности диагностики с использованием проспективного сбора данных. В этом исследовании КТ привела к наибольшему увеличению точности после клинической оценки, но условная стратегия с КТ после отрицательного или неубедительного УЗИ привела к самой высокой общей чувствительности, при этом только 6% пропускали неотложные состояния и наименьшее общее воздействие радиации [202]. Поэтому авторы рекомендовали использовать УЗИ в качестве начального исследования при диагностическом обследовании пациентов с острой болью в животе, а КТ зарезервировать для ситуаций, когда УЗИ было отрицательным или неубедительным. Магнитно-резонансная томография (МРТ) обычно недоступна в большинстве больниц в условиях неотложной помощи. По результатам системного обзора и метаанализа (Duke E., et al., 2016) было

предложено его использование у беременных с болью в животе, когда УЗИ не дало результатов [228].

После постановки диагноза начальное лечение ОИАИ включает соответствующий контроль источника инфекции, адекватную антибактериальную терапию, направленную против вероятных возбудителей, и немедленную физиологическую стабилизацию пациента с помощью внутривенной инфузионной терапии, а так же других методов [324, 325].

*Принципы контроля за источником.* Термин «контроль источника» охватывает все те физические меры, которые используются для контроля очага инвазивной инфекции и восстановления оптимальной функции пораженного участка.

Интраабдоминальные инфекции наряду с инфекциями мягких тканей являются местами, где контроль источника хорошо осуществим и более эффективен [100, 125, 159, 374].

Надлежащий контроль источника имеет первостепенное значение в управлении интраабдоминальными инфекциями и может улучшить результаты лечения пациентов. Кроме того, адекватный контроль источника также может сократить курс антибактериальной терапии. Влияние контроля источника, по-видимому, не связано с назначением соответствующих антибиотиков. В нескольких исследованиях было обнаружено, что оба являются независимыми предикторами смертности, но существует консенсус в отношении того, что без адекватного контроля источника антибиотикотерапия может иметь незначительный эффект или вообще не иметь никакого эффекта [41, 71, 94, 157].

Контроль источника предполагает всестороннее знание биологических принципов, сложностей инфекционного ответа, ряда хирургических и нехирургических вариантов, а также сочетание терапевтической агрессивности и разумной осторожности со стороны клинициста, ответственного за принятие решения. Соответствующее вмешательство по контролю источника может быстро изменить течение интраабдоминальных инфекций в более благоприятном

направлении, а неоптимальное принятие решений может превратить сложную клиническую проблему в клиническое бремя [9, 58, 126, 158, 201, 328].

При осуществлении контроля за источником первостепенным является время начала лечения. Каждый час задержки представляет собой негативный фактор в результате [57, 160, 187, 190, 330].

Вторая цель определяется характером вмешательства, задачей которого является полное (тотальное) удаление любого инфекционного источника и поврежденных тканей, открытие полостей и затеков, эвакуация гноя или других жидкостей, выделение или резекция органов, промывание брюшной полости. Хирургическая техника всегда должна быть правильной и адекватной [1, 54, 59, 236, 272, 329].

Третий этап связан со сроками дальнейшего оперативного контроля, который может быть, как «по требованию», так и плановым, с целью избежать более опасной хирургической травмы у больного в критическом состоянии [98, 121, 188, 208].

Уровень неотложности лечения определяется пораженным органом (органами), относительной скоростью прогрессирования и ухудшения клинических симптомов и лежащей в основе физиологической стабильностью пациента [102, 103, 209].

Контроль источника инфекции может быть достигнут с помощью как оперативных, так и неоперативных методов. Оперативное вмешательство остается наиболее эффективной стратегией лечения хирургических инфекций у пациентов в критическом состоянии [97, 264, 408].

Неоперативные интервенционные процедуры включают чрескожное дренирование абсцессов. Чрескожное дренирование брюшных и внебрюшинных абсцессов под контролем УЗИ и КТ у отдельных пациентов является безопасным и эффективным. Основной причиной неэффективности чрескожного дренирования является неверный диагноз величины, распространенности, сложности и локализации абсцесса [6, 12, 13, 23, 27, 28, 37, 75, 81, 88, 115, 117, 224].

Хирургическая операция является наиболее важной мерой для борьбы с хирургическими инфекциями. При ОИАИ основными задачами хирургического вмешательства являются: а) установление причины инфекции, б) дренирование скопления жидкости и в) контроль источника инфекции. У пациентов с ОИАИ хирургический контроль источника включает резекцию или наложение швов на больной или перфорированный орган (например, дивертикулярную перфорацию, гастродуоденальную перфорацию), удаление инфицированного органа (например, аппендикса, желчного пузыря), санацию некротических тканей, резекцию ишемизированного кишечника и восстановление/резекция травматических перфораций с первичным анастомозом или наложением стомы [14, 15, 53, 104, 109, 116, 134, 288, 426].

Традиционно при лечении ОИАИ используют обширный лаваж брюшной полости. Хирургические стратегии после первоначальной экстренной лапаротомии включают последующую «релапаротомию по требованию» (когда этого требует клиническое состояние пациента), а также плановую релапаротомию в 36–48-часовом послеоперационном периоде. Релапаротомия по требованию выполняется только тогда, когда состояние пациента ухудшается или не улучшается, и только для тех пациентов, у которых результаты КТ указывают на явную пользу от дополнительной операции [95]. С другой стороны, плановые релапаротомии выполняются каждые 36–48 ч с целью осмотра, дренирования и перитонеального лаважа брюшной полости. Концепция плановой релапаротомии при тяжелом перитоните обсуждается более тридцати лет. Повторные операции выполняются каждые 48 ч для повторной оценки перитонеального воспалительного процесса до тех пор, пока в брюшной полости не исчезнет продолжающийся перитонит; затем живот закрывается. Преимущества плановой повторной лапаротомии заключаются в оптимизации использования ресурсов и снижении потенциального риска возникновения желудочно-кишечных свищей и отсроченных грыж [341, 343]. Результаты клинического исследования, опубликованные в 2017 г. Van Ruler et al., исследуя различия между стратегиями плановой и плановой повторной лапаротомии у пациентов с тяжелым

перитонитом, обнаружило мало преимуществ для стратегии плановой повторной релапаротомии; было рандомизировано 232 пациента с тяжелыми ОИАИ (116 по требованию и 116 в плановом порядке). Пациенты в группе релапаротомии по требованию не имели значительно более низкой частоты неблагоприятных исходов по сравнению с пациентами в группе плановой релапаротомией, когда брюшная полость была формально закрыта, но у них было существенное снижение числа релапаротомий и медицинских расходов. Пациенты в группе по требованию имели более короткую медиану пребывания в отделении интенсивной терапии (7 дней против 11;  $p = 0,001$ ) и более короткую медиану пребывания в больнице (27 дней против 35 дней;  $p = 0,008$ ). Прямые медицинские расходы в расчете на одного пациента сократились на 23 % благодаря использованию стратегии «по требованию» [42, 203, 342].

Открытый живот (ОЖ) может показаться некоторым приемлемым вариантом лечения физиологически нестабильных пациентов с продолжающимся сепсисом, облегчения последующего исследования и контроля содержимого брюшной полости и предотвращения синдрома абдоминального компартмента. Концепция ОЖ тесно связана с хирургией контроля повреждений. Однако принцип ОЖ является полной противоположностью стратегии релапаротомии по требованию. Синдром абдоминального компартмента у пациентов без травм можно в основном предотвратить с помощью современных методов интенсивной терапии и управления инфузионной системой. Преднамеренное оставление живота открытым, который в противном случае мог бы быть закрытым в первую очередь, представляет риск чрезмерной потери жидкости и электролитов и кишечных свищей [16, 47, 106, 127, 174].

Каждый день, когда живот оставляют открытым, возрастает риск возникновения кишечных свищей. Когда закрытие невозможно при индексной лапаротомии из-за висцерального отека, используется временное закрывающее устройство на основе отрицательного давления для постепенного закрытия брюшной полости. Открытый живот в сочетании с терапией отрицательным давлением представляет собой другую и более новую концепцию лечения

абдоминального сепсиса. При открытой брюшной полости использование устройства отрицательного давления снижает смертность. Неясно, являются ли преимущества этой стратегии причиной оставлять живот открытым, который в противном случае можно было бы закрыть. Чтобы определить роль ОЖ с терапией отрицательным давлением для улучшения клиренса биомедиаторов и смягчения системного сепсиса у пациентов с тяжелым перитонитом, необходимы результаты продолжающихся проспективных рандомизированных исследований, таких, например, как исследование COOL [257].

Открытие живота в сочетании с терапией отрицательным давлением и инстилляцией жидкости продвигает эту терапевтическую концепцию еще на один шаг вперед, и результаты обнадеживают. Тяжелые осложнения, включая потерю абдоминального домена, образование свищей и развитие гигантских послеоперационных грыж, могут наблюдаться при оставлении брюшной полости открытой без активного закрывающего устройства. Целью должно быть раннее и окончательное закрытие брюшной полости, чтобы уменьшить осложнения, связанные с открытой брюшной полостью. Раннее окончательное закрытие (в течение 7 дней после первоначальной лапаростомии) является основой предотвращения или снижения риска осложнений [2, 41, 48, 49, 105, 108, 155, 365].

*Принципы применения антибиотиков.* Антибиотики следует использовать после выявления инфекции или при высокой степени подозрения на инфекцию. Продолжительное и ненадлежащее использование антибиотиков представляется ключевым фактором быстрого роста устойчивости к противомикробным препаратам во всем мире за последнее десятилетие. Рациональное и надлежащее использование антибиотиков особенно важно, как для оптимизации качества клинической помощи, так и для снижения селекции резистентных патогенов.

В условиях неосложненной интраабдоминальной инфекции, таких как неосложненный аппендицит или холецистит, однократные дозы оказывают такое же воздействие, как и многократные дозы, и послеоперационная антимикробная терапия не требуется при адекватном контроле источника

При ОИАИ разумным вариантом является короткий курс антибиотикотерапии после адекватного контроля источника. Проспективное исследование Sawyer et al. 2015 года продемонстрировали, что у пациентов с ОИАИ, проходящих адекватный контроль источника, исходы примерно через 4 дня антибиотикотерапии фиксированной продолжительности были аналогичны таковым после более длительного курса антибиотикотерапии, продолжавшегося до разрешения физиологических отклонений.

Тем не менее, у пациентов с признаками продолжающейся инфекции должен быть обязательным индивидуальный подход и уход, и следует регулярно контролировать воспалительную реакцию пациента, а решения о продолжении, сужении или прекращении антибактериальной терапии должны приниматься на основе клинического заключения и лабораторных данных - биомаркеров воспаления [122].

Пациенты с продолжающимися признаками инфекции или системного заболевания после 5-7 дней лечения антибиотиками обычно требуют диагностического обследования, чтобы определить, необходимо ли дополнительное хирургическое вмешательство или чрескожное дренирование для устранения продолжающегося неконтролируемого источника инфекции или неэффективности лечения антибиотиками [172, 173, 278].

Начальная антибактериальная терапия, как правило, носит эмпирический характер, поскольку пациенту с абдоминальным сепсисом требуется немедленное лечение, а микробиологические данные (результаты посева и чувствительности) могут потребовать 48–72 часов, прежде чем они будут доступны для более подробного анализа.

Получение микробиологических результатов посевов перитонеальной жидкости из очага инфекции имеет два преимущества: (а) дает возможность расширить схему антимикробной терапии, если первоначальный выбор был слишком узким, и (б) также позволяет осуществлять деэскалацию антимикробной терапии, если эмпирический режим был слишком широким. Внутрибрюшинные образцы для микробиологического исследования из очага инфекции всегда

рекомендуются для пациентов с внутрибольничными или внебольничными интраабдоминальными инфекциями с риском резистентных патогенов, а также у пациентов в критическом состоянии [74].

Эмпирическая антибактериальная терапия у пациентов должна включать препараты, обладающие активностью в отношении аэробных грамотрицательных бактерий (например, Enterobacteriaceae), аэробных стрептококков и облигатных кишечных анаэробных организмов, обнаруженных в желудочно-кишечном тракте, хотя охват последних может не быть абсолютно необходимым для пациентов, когда источником является желудок или 12-перстная кишка. Дополнительные антибиотики, обеспечивающие защиту от менее распространенных резистентных или условно-патогенных патогенов, таких как *Candida* spp., могут быть назначены только при определенных условиях. Как правило, наиболее важными факторами в прогнозировании наличия резистентных возбудителей являются заражение в медицинских учреждениях (особенно если пациент заразился в отделении интенсивной терапии или был госпитализирован более чем на 1 неделю), использование кортикостероидов, трансплантация органов, исходное легочное или заболевания печени и предшествующая антимикробная терапия [291].

За последние два десятилетия устойчивость к противомикробным препаратам стала глобальной угрозой для систем общественного здравоохранения и одной из наиболее распространенных причин неправильного использования антибиотиков, а также запоздалой профилактики инфекций и борьбы с ними. В частности, инфекции, вызванные резистентными грамотрицательными бактериями, становятся все более распространенными и в настоящее время представляют серьезную угрозу для общественного здравоохранения во всем мире, поскольку они трудно поддаются лечению и связаны с высокими показателями заболеваемости и смертности. Карбапенемазы, продуцирующие бактерии, такие как *K. pneumoniae*, быстро становятся основным источником инфекций с множественной лекарственной устойчивостью во всем мире и представляют серьезную угрозу в клинических ситуациях, когда введение

эффективных эмпирических антибиотиков необходимо для предотвращения смертности от бактериемии и инфекций у пациентов с ослабленным иммунитетом. Неферментирующие грамотрицательные бактерии (*P. aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* и *Acinetobacter baumannii*) демонстрируют тревожные показатели повышенной устойчивости к различным антибиотикам в медицинских учреждениях по всему миру. Эти виды по своей природе устойчивы к нескольким лекарствам и могут приобретать дополнительную устойчивость к другим важным противомикробным агентам [443].

В контексте интраабдоминальных инфекций основная проблема резистентности связана с энтеробактериями, продуцирующими бета-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС), которые угрожающе распространены при внутрибольничных инфекциях и часто наблюдаются при внебольничных инфекциях, хотя и в меньшей степени. БЛРС представляют собой ферменты, способные гидролизовать и инактивировать широкий спектр бета-лактамов, включая цефалоспорины третьего поколения, пенициллины и азтреонам. Считается, что основными факторами риска БЛРС являются:

- госпитализация на 48 часов в течение последних 90 дней,
- антибиотикотерапия препаратами широкого спектра действия в течение 5 дней в течение последних 90 дней,
- установленная колонизация БЛРС в течение 90 дней.

Эпидемиологический профиль *Candida* spp. в контексте интраабдоминальных инфекций определен не полностью. Его клиническое присутствие обычно связано с неблагоприятным прогнозом. Эмпирическая противогрибковая терапия *Candida* spp., как правило, не рекомендуется для пациентов с внебольничными инфекциями, за заметными исключениями для пациентов в критическом состоянии или пациентов с ослабленным иммунитетом (из-за нейтропении или одновременного введения иммунодепрессантов, таких как глюкокортикостероиды, химиотерапевтические агенты и иммуномодуляторы).

Были разработаны рекомендации Американского общества инфекционистов (IDSA, 2016) по лечению инвазивного кандидоза, посвященные кандидозному

перитониту. В рекомендациях IDSA предлагается рассмотреть эмпирическую противогрибковую терапию для пациентов с клиническими признаками интраабдоминальной инфекции и значительными факторами риска кандидоза, включая недавние абдоминальные операции, несостоятельность анастомозов или некротизирующий панкреатит.

Неэффективный или иным образом неадекватный режим антибиотикотерапии является одной из переменных, более тесно связанных с неблагоприятными исходами у пациентов в критическом состоянии. Больным с органной дисфункцией и септическим шоком следует как можно раньше начинать более широкую эмпирическую антибактериальную терапию, пересматривая схему антибиотикотерапии после получения результатов микробиологического посева.

Знание фармакокинетических и фармакодинамических антибиотических свойств каждого препарата, в том числе (торможение роста, скорость и степень бактерицидного действия, постантибиотический эффект), может обеспечить более рациональное определение оптимальных режимов дозирования с точки зрения дозы и интервала дозирования. Оптимальное использование фармакокинетических/фармакодинамических свойств антибиотиков важно для получения показательных клинических результатов и снижения резистентности [295].

Преимущественным путем введения антибиотиков является парентеральный (внутривенный или внутримышечный). Пероральная антибиотикотерапия сопряжена с возникновением резистентных энтеральных патогенов. Селективное введение антибиотиков (например, внутрипортальное) и лимфотропное и эндолимфатическое введение, несмотря на хорошие результаты, ограничивается отдельными работами и отсутствием метаанализов [17].

С начала 1990-х кислородосодержащая вода и оборудование для оксигенации воды стало коммерчески производится и продается, особенно в Европе и США. Обычная водопроводная вода содержит примерно 5–7 мг/л растворенного кислорода, а пресная фонтанная вода содержит 10–12 мг/л растворенного кислорода. Оксигенация воды может увеличить концентрацию

растворенного кислорода с 30 до 120 мг/л. Считается, что питье насыщенной кислородом воды улучшает доступность кислорода, что может увеличить как жизненный тонус, так и улучшить иммунные функции [284, 286, 331, 441].

Недавние клинические отчеты описали терапевтические эффекты насыщенной кислородом воды при различных заболеваниях, таких как ожирение, сахарный диабет, болезнях печени, онкологических заболеваний и хирургической инфекции. Конечно, изучение самого распространенного вещества на земле – воды, является не простой задачей. Имеются ранее опубликованные научные работы об эффективности оксигенированной воды при анаэробной инфекции. Вероятно, одним их эффектов является создание неблагоприятных условия для роста и размножения облигатных анаэробов. Полученные данные требуют дальнейшего изучения [275, 286, 294, 331].

Наша врожденная иммунная система обладает множеством мощных антимикробных стратегий, которые делают ее очень эффективной в борьбе с бактериальными, грибковыми и вирусными инфекциями. Однако патогены используют различные механизмы скрытности, чтобы избежать врожденной иммунной системы, что, в свою очередь, дает им время для колонизации ран и повреждения тканей в местах хирургического вмешательства. Предполагается, что иммуномодуляторы, могут запускать и активировать врожденный иммунный ответ в области хирургического вмешательства, вероятно, уменьшат инфекцию в области хирургического вмешательства [20, 137, 138, 251].

В недавно проведенном исследовании использовали три иммуномодулятора; fMLP (формилметионин-лизин-пролин), CCL3 (MIP-1 $\alpha$ ) и LPS (липополисахарид), на основании их заявленной способности вызывать сильные воспалительные реакции; на модели хирургической раневой инфекции с *Pseudomonas aeruginosa*. Полученные данные показали, что однократное местное лечение данными иммуномодуляторами в низких дозах значительно усиливало провоспалительные реакции в инфицированных и неинфицированных хирургических ранах и было столь же эффективным (или даже лучше), чем сильнодействующий профилактический антибиотик (тобрамицин). Это

подтверждалось и снижением уровня контаминации *Pseudomonas aeruginosa* в ранах. Данные также показали, что иммуномодуляторы не оказывали неблагоприятного воздействия на регенерацию тканей и процессы заживления ран. Скорее, они усиливали заживление как инфицированных, так и неинфицированных ран. В совокупности, данные показывают, что использование силы врожденной иммунной системы с помощью иммуномодуляторов может значительно повысить инфекционный контроль и потенциально стимулировать заживление. Авторы предположили, что лечение иммуномодуляторами во время операции может иметь терапевтический потенциал в борьбе с ИОХВ, отдельно или в сочетании с профилактической антибиотикотерапией [47,357].

Применение иммуномодуляторов, может является перспективным, при условии детального изучения механизма их действия, путей доставки, дозировок и сроков введения.

В заключение обзора, хотелось бы остановиться на применении бактериофагов для лечения ОИАИ. Увеличение числа сообщений об устойчивости к противомикробным препаратам и ограниченное количество открытий и разработок новых антибиотиков стимулировали инновации в других областях исследований и привели к актуализации исследований, посвященных бактериофагам. История фагов имеет уже более 100-летнюю историю. С момента открытия британским химиком Эрнестом Ханкиным в 1896 г., применение фагов прошло долгий путь, однако и в настоящее время остается множество вопросов. Открытие антибиотиков заметно уменьшило интерес к использованию бактериофагов, что связано с выдающимися успехами антибиотикотерапии. Только с 1940-х гг. с открытием электронной микроскопии стала возможна визуализация и подробное изучение фагов. Бактериофаги – это вирусы, паразитирующие на бактериях, содержащие геном в виде ДНК или РНК заключенные в капсид. Встречаются повсеместно: в канализации, почве, подземных термальных источниках, морях и океанах. Фаги не воспроизводятся независимо без бактериального хозяина. Фаговая терапия в основном использует облигатные литические фаги для уничтожения соответствующих бактерий-хозяев,

оставляя клетки человека нетронутыми и уменьшая более широкое воздействие на комменсальные бактерии, которое часто возникает в результате использования антибиотиков [252]. Один литический цикл (от абсорбции до выхода из клетки) продолжается 30-40 мин. Фармакокинетические исследования показали, что после однократного перорального приема 20-30 мл фагов их определяли в крови через 1 ч. и в моче через 2 ч. Высокий уровень фаговых частиц сохранялся в сроки 3-6 суток, что связано с репликацией бактериофагов на гомологичных фагочувствительных бактериях [31, 43, 52, 274, 378].

Действительно, бактериофаги имеют несколько важных преимуществ, которые способствуют их лечебно-профилактическому потенциалу: высокая специфичность, быстрая инактивация после эрадикации возбудителя, способность к репликации, стимуляция иммунитета, возможность к проникновению через матрикс биопленочных инфекций, инертность в отношении человеческих тканей, возможность местного и перорального применения и др. Интенсивно развивающаяся фаговая терапия привела к спасительным случаям терапевтического использования и многочисленным клиническим испытаниям [23, 24, 170, 184, 226, 243, 282, 362, 367].

Буданов П.В. и др. (2015) сравнивали фаги с антибиотиками широкого спектра действия, приводя результаты, полученные в отношении ИОХВ у беременных, которым выполнялось кесарево сечение. Авторы указывают, что заживление раны первичным натяжением произошло у всех пациентов экспериментальной группы по сравнению с контрольной группой.

Суфияров Р. С. и др. (2017) провели исследования по выполнению динамической санационной лапароскопии при местном послеоперационном перитоните с использованием лизоцима и поливалентного пхиобактериофага. Эффективность данного метода, подтвердилась уменьшением летальности и сокращением сроков лечения в среднем на  $3 \pm 1,3$  сутки при гнойно-воспалительных заболеваниях, вызванных ассоциациями *St. Aureus* с *Pr. vulgaris*, *Morganella morganii* и *Enterobacter aggl.*

В исследовании Jault et al. (2018), известном также как PhagoBurn, бактериофаги сравнивали с антибиотиками при лечении ожоговых ран у взрослых пациентов. В группе, принимавших фаги, меньшая доля больных ответила на данное лечение. Иными словами, риск полного заживления был на 40 % выше у пациентов, пролеченных препаратами сравнения, ОР=0,6 (95% ДИ 0,3–1,1). Тем не менее, статистически значимых различий с антибиотиками получено не было, а авторы исследования сообщили об использовании фаговых препаратов с заниженной концентрацией, которая отличалась от таковой в исходно приготовленном препарате.

В настоящее время ВОЗ определяет бактериофаги как «новый терапевтический подход» в качестве альтернативы в борьбе с возбудителями бактериальных инфекций. Тем не менее, одна из самых больших проблем, с которыми сталкивается эта альтернатива антибиотикам, связана с правилами и политикой, касающимися клинического использования и внедрения [19, 89, 130, 231, 237, 300, 310, 347, 379, 412].

## ГЛАВА 2

### ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ 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).

Выведение животных из эксперимента осуществляли на 1,3,7, 14 и 30 сутки путем декапитации под эфирным наркозом. Объектом исследования служили брыжеечные лимфатические узлы, тонкий кишечник. Забор, фиксацию материала и изготовление парафиновых блоков осуществляли по общепринятой методике работы с лимфоидными органами.

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.

Пациенты проходили лечение в хирургических отделениях ГБУЗ АО ГKB №3 – клинике кафедры общей хирургии с курсом последипломного образования Астраханского ГМУ за последние 15 лет.

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). См. таб. 2.1.

Таблица 2. 1

Распределение больных по полу и возрасту

Возраст (в годах)	Число больных		
	Мужчины	Женщины	Всего
до20	7	9	16
21-30	26	23	49
31-40	24	26	50
41-50	43	37	80
51-60	37	39	76
61-70	43	41	84
71-80	28	29	57
старше 80	4	9	13
Итого	212	213	425

Весь спектр нозологий был представлен 15 заболеваниями. В большинстве случаев (больше 50%) пациенты перенесли операции по поводу острого аппендицита, перфоративной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, острого панкреатита, а также различных форм кишечной непроходимости. Среди классов ИОХВ (SSI) в основной группе преобладали осложнения с распространением воспаления на брюшную полость и орган (Organ/Space SSI) – 27%. См. таб. 2.2.

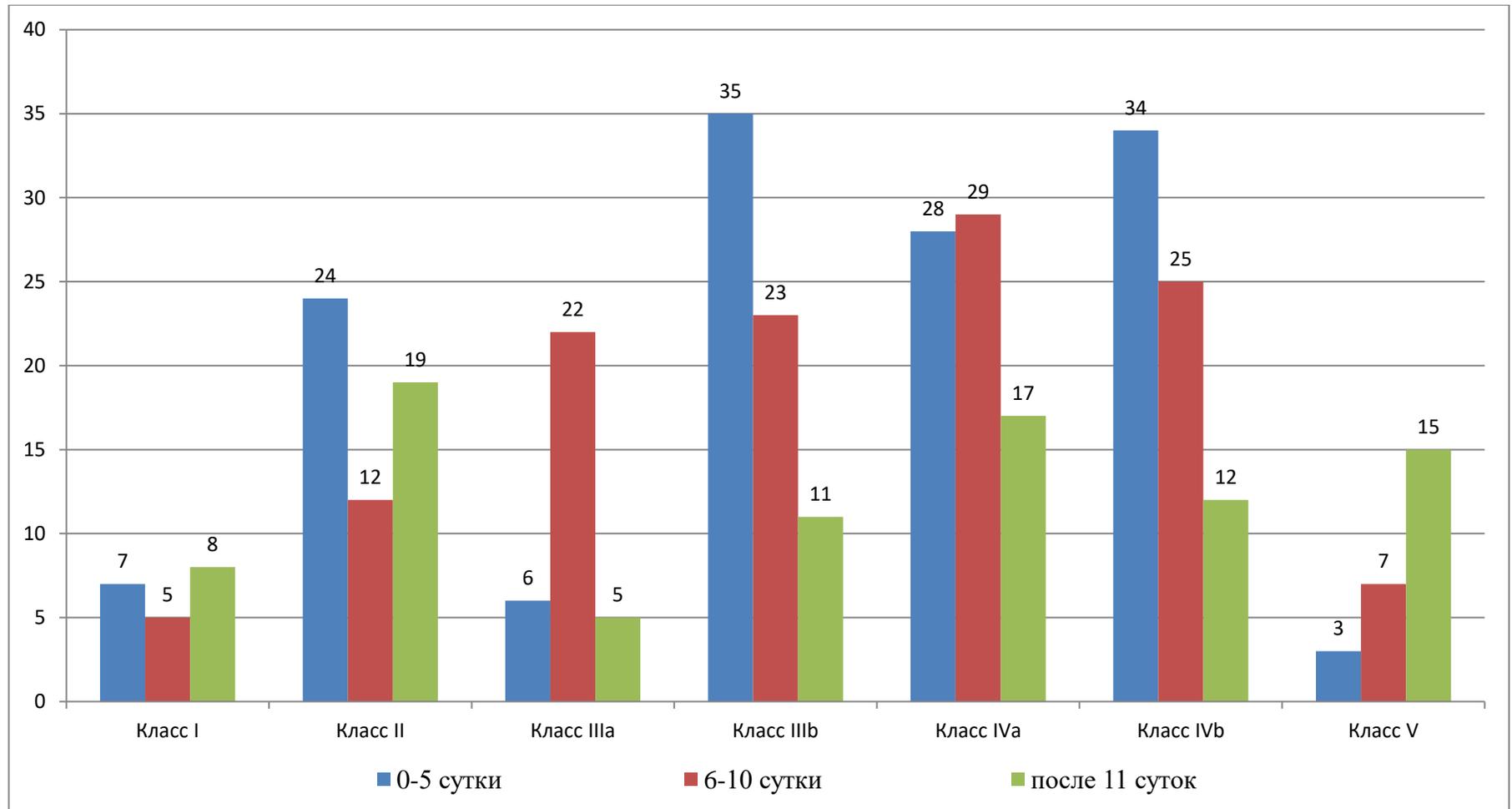
Стратификация пациентов по тяжести состояния согласно общепринятым шкалам и индексам оценки (APACHE II, SOFA, ИБП по В. С. Савельеву, по шкале ASEPSIS) количеству операций, длительности лечения, а так же/в том числе распределение по характеру осложнений (Clavien-Dindo) и срокам их возникновения представлено в таб. 2.3 и рис. 2.1.

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;  $M \pm m$ )

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



Распределение хирургических осложнений и срокам их возникновения по классификации Clavien-Dindo (n=322; абс)

*Методика морфометрического анализа.* Детали гистологического строения лимфатических узлов исследовали при помощи аппаратно-программного комплекса, включающего стереомикроскоп «Leica» MZ 12,5, телекамеры «Pixer», микроскопа DM-1000 «Leica» с использованием компьютерной программы «Morpholog». Линейные показатели лимфатических узлов регистрировались с помощью создания «объекта-расстояния» между двумя точками. Площади сечения структурных компонентов лимфатических узлов (корковое, мозговое вещество и паракортикальная зона) определялись способом «наложения масок». Морфометрический подсчёт производился в шести полях зрения каждого среза, анализировались шесть срезов с каждого объекта.

Вычисление индекса митотической активности ( $I_{\text{мит}}$ ). На одном срезе учитывали от 3 до 6 герминативных центров, в которых подсчитывали количество лимфоидных клеток с фигурами митозов. Отношение количества митозов к количеству исследованных вторичных фолликулов представляет собой индекс митотической активности данного узла (Антропова Ю.Г., 1991). Формула для вычисления  $I_{\text{мит}}$ :

$$I_{\text{мит}} = N \text{ митозов} : N \text{ вторичных фолликулов}$$

Вычисление индекса миграционной активности ( $I_{\text{мигр}}$ ) заключается в вычислении отношения суммарного количества лимфоцитов, находящихся в просвете посткапиллярных венул (ПКВ) и лимфоцитов, адгезированных к стенке ПКВ к количеству исследованных ПКВ на данном срезе. Формула для вычисления  $I_{\text{мигр}}$ :

$$I_{\text{мигр}} = (N \text{ своб. лимф.} + N \text{ адгезир. лимф.}): N \text{ ПКВ}$$

***Методики использованных гистологических исследований.***

Исследования выполнены в сертифицированной лаборатории (НПК «ПраймБиоМед», г. Москва, директор – д.б.н. Грачев А. Н.). Пробоподготовка и изготовление парафиновых блоков: образцы ткани фиксировали в течение 24 часов при комнатной температуре забуференным формалином в объеме более чем в 20 раз превышающем объем образца. По

окончании фиксации образцы перекладывали в кассеты (АпексЛаб, Россия), которые отмывали от формалина 30 минут в проточной воде. Парафиновые блоки в первую смену 70% изопропилового спирта (Химмед, Россия) остаются на 30 минут, во вторую смену - на 1 час (при необходимости, допустимо оставить на 2-8°C на более длительный срок).

Проводка материала осуществлялась путем поочередного перенесения кассет с образцами по серии изопропиловых спиртов возрастающей концентрации, с инкубацией в каждой по 1 часу при комнатной температуре: 80% изопропанол; 85% изопропанол; 95% изопропанол; 100% изопропанол

Затем из стопроцентного изопропилового спирта образцы опускались в смесь изопропанола и о-ксилола (1:1)(Химмед, Россия) на 1 час, после на 40 минут в о-ксилол. Пропитка парафином осуществлялось в четырех сменах предварительно расплавленного парафина Formula «R» (Leica, США) при 56 градусах в термостате (Смоленское СКТБ-СПУ, Россия) по 30-45 минут в каждой (во 2-3 сменах парафина). Заливка образцов в расплавленный парафин проводилась в заливочных формах (АпексЛаб, Россия). После полного застывания парафина блок извлекали из формы.

Приготовление срезов: перед началом резки парафиновые блоки охлаждали до -20°C. Срезы изготавливали на ротационном микротоме с ручным приводом Leica RM2125RTS (Leica, США) одноразовыми лезвиями S35 (Feather, Япония), толщина срезов 4-5 мкм. Срезы переносили на поверхность водяной бани (КБ Техном, Россия), нагретой от 35 до 49°C для расплавления парафина и монтировались на стекла SuperFrost Plus (АпексЛаб, Россия). Полученные стекла выкладывались на нагревательный столик (КБ Техном, Россия) и в течение 15 минут подсушивались при 70°C. Готовые срезы хранились при 2-8°C.

*Методика иммуногистохимического исследования.* Для расплавления парафина срезы помещали в термостат (Смоленское СКТБ-СПУ, Россия) и нагревали при 60°C в течение 30 минут. Депарафинирование срезов

осуществляли в двух сменах о-ксилола (Химмед, Россия) по 10 минут в каждой емкости. Затем следовала регидратация срезов в серии изопропиловых спиртов (Химмед, Россия) убывающей концентрации (100%, 100%, 70%, 50%) в емкостях по 5 минут в каждом. Срезы, освобожденные от парафина, промывали в дистиллированной воде 2 минуты. Для блокировки эндогенной пероксидазы использовали раствор для блокировки эндогенной пероксидазы (ПраймБиоМед, Россия) в виде 5-10-минутной инкубации в емкости с раствором. Температурное восстановление эпитопов антигенов проводили в растворе цитратного буфера, рН 6 (ПраймБиоМед, Россия) в камере для демаскировки и депарафинизации (BioCare, США) в режиме 110°C 10 минут с последующим остыванием срезов в буфере в течение 20 минут. Срезы промывали в двух сменах дистиллированной воды.

Дальнейшую работу со срезами проводили в планшете – влажной камере. Срезы предварительно обводили гидрофобным маркером (Daido Sanguo, Япония) для предотвращения растекания реагентов по стеклу и во избежание высыхания заливали буферным раствором для промывки (PBS-T) (ПраймБиоМед, Россия). Блокировку неспецифического связывания антител проводили с помощью блокирующего раствора (ПраймБиоМед, Россия), нанесением по 100 мкл. на срез и инкубацией 10 минут.

Кроличьи антитела к Vcl-2, клон SP66 (Roche, Швейцария) разводили 1:200 в разбавителе антител, кроличьи антитела к CD3 (ПраймБиоМед, Россия) разводились 1:200.

Срезы инкубировали с первичными антителами по 50-100 мкл на срез 1 час при комнатной температуре во влажной камере, а затем промывали PBS-T буфером 3 раза по 2 минуты.

В качестве системы детекции использовали систему UltraVision Quanto Detection System HRP Polymer (ThermoFisher, США) в соответствии с инструкцией производителя, а именно: наносили по 2 капли линкера на срез на 10 минут, промывали PBS-T буфером 3 раза по 2 минуты, затем наносили

по 2 капли на срез конъюгат с HRP-полимером на 10 минут и промывали PBS-T буфером 4 раза по 2 минуты.

Раствор хромогена брали из Универсальной поливалентной система №1 с HRP DAB (ПраймБиоМед, Россия): непосредственно перед нанесением готовили смесь 1:1 DAB (реагент B1) и буфера для DAB (Реагент B2), на срез наносили по 50-100 мкл смеси и инкубировали 5-10 минут в зависимости от развития коричневой окраски. Промывали в PBS-T буфере для закрепления DAB и в дистиллированной воде.

Для визуализации ядер использовали гематоксилин Майера (БиоВитрум, Россия) по инструкции производителя 5 минут в ванночке с раствором. Ополаскивали дистиллированной водой и подсинивали ядра в проточной воде, а затем снова переносили в дистиллированную воду.

Дегидратацию срезов проводили в ванночках со сменами изопропиловых спиртов (Химмед, Россия) с повышающейся концентрацией (50%, 70%, 100%, 100%) по 3 минуты в каждом. Просветление срезов осуществляли в двух сменах о-ксилола (Химмед, Россия) по 3 минуты в каждой. Монтировали полученные препараты под покровное стекло в среду на основе ксилола Витрогель (БиоВитрум, Россия).

*Методика гистологическое исследования.* для расплавления парафина срезы помещали в термостат (Смоленское СКТБ-СПУ, Россия) и нагревали при 60°C в течение 30 минут. Депарафинирование срезов осуществляли в двух сменах о-ксилола (Химмед, Россия) по 10 минут в каждой емкости.

Затем следовала регидратация срезов в серии изопропиловых спиртов (Химмед, Россия) убывающей концентрации (100%, 100%, 70%, 50%) в емкостях по 5 минут в каждом. Срезы, освобожденные от парафина, промывали в дистиллированной воде 2 минуты.

Для визуализации ядер использовали гематоксилин Майера (БиоВитрум, Россия) по инструкции производителя 5 минут в ванночке с

раствором. Ополаскивали дистиллированной водой и подсинивали ядра в проточной воде, а затем снова переносили в дистиллированную воду.

Для обозначения цитоплазмы использовали 1% раствор эозина (БиоВитрум, Россия), наносили на стекла по 1-2 мл, инкубировали 1 минуту, а затем промывали в дистиллированной воде.

Проводку проводили в сокращенном варианте, начиная с 70% изопропилового спирта (Химмед, Россия) (спирт с концентрацией ниже 70% способен смыть эозин) на 30 секунд, затем перенося препараты в две смены 100% изопропанола по 3 минуты в каждой и в две смены о-ксилола по 3 минуты в каждой. Монтировали полученные препараты под покровное стекло в среду на основе ксилола Витрогель (БиоВитрум, Россия).

*Микроскопическое исследование.* 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.*** Исследования выполнены в сертифицированной лаборатории ГБУЗ АО ГKB №3 (зав. – Чечухина О. Б.). Мазки из очага брались зонд-тампоном после чего помещались в пробирки с транспортной средой Эймса. Жидкие образцы центрифугировали в стерильных пробирках 15-30 мин при 2500-3000 об/мин. Стерильными пипетками Пастера с соблюдением правил асептики собирали отдельно супернатант и осадок.

Из осадка готовили мазок и окрашивали по Грамму, затем производили посевы на плотные питательные среды и бульон. Посевы поступившие в лабораторию образцов осуществляли на кровяной агар и шоколадный агар (инкубировали 18-24 ч при 37°), неселективный анаэробный агар (инкубировали в анаэробных условиях при 35° 48 ч), жидкую тиогликолевую среду (инкубировали при 37° аэробно), желатино-солевой агар

(инкубировали при 37° аэробно), среду Эндо агар (инкубировали при 37° аэробно).

Результаты исследования учитывали ежедневно, через 24 часа.

- исследовали рост на плотных питательных средах и жидких средах при культивировании в аэробных условиях;

- из бульона готовили бульон с окраской по Грамму:

1) если обнаруживали микроорганизмы, определяли их соответствие типу колоний, выросших на плотной питательной среде;

2) если микроорганизмы присутствуют только в ТИО-среде, производили высев в аэробных и анаэробных условиях (выбор сред зависел от бактериоскопии мазка, но их лабораторный перечень достаточен для обеспечения роста наиболее широкого круга микроорганизмов);

3) если в окраске по Грамму выявлены значительные количества разнообразных морфологических типов бактерий, для субкультивирования использовали дополнительные питательные среды.

Из всех видов выросших колоний готовили мазки по Грамму и проводили последующую идентификацию культур. По возможности из изолированных колоний одного типа готовили суспензии для определения чувствительности к антибиотикам.

Исследование проходило с реинкубированием всех первичных посевов при отсутствии роста или скудном росте через каждые 24 часа. Предлагаем описание лабораторных действий согласно методике бактериологических исследований:

По истечении 48 часов исследовали сначала первичные посевы на плотных питательных и жидких средах, после высева предыдущего дня для выявления изменений характера роста. Сравнивали рост на первичных чашках с характером роста субкультур (после высева с ТИО-среды от предыдущего дня), отмечая сходства и различия. Исследовали первичные чашки с посевами в анаэробных условиях, отмечали каждый тип колоний и производили высев на кровяной и анаэробный агар, инкубируя их,

соответственно, в аэробных и анаэробных условиях. Исследовали окрашенные по Грамму мазки. Реинкубировали с отсутствием роста.

По истечении 72 часов исследовали «рост-негативные» бульоны. Если рост появился, исследовали мазок в окраске по Грамму и проводили высевы на среды для аэробов или анаэробов с учетом результатов бактериоскопии. Анализировали результаты посевов в бульоне предыдущего дня.

По истечении 96 часов исследовали бульоны с отсутствием роста в предшествующие дни. При наличии роста изучали изолят.

*Исследование кишечного микробиома* проводилось согласно Методическим рекомендациям «Бактериологическая диагностика дисбактериоза кишечника» (утв. Минздравом РСФСР 14 апреля 1977 г.).

Выделение и идентификацию использованных культур возбудителей проводили с использованием анализатора VITEK 2 Compact 30 4700733 (Франция). Способность подавлять развитие микроорганизмов проводилось методом диффузии в агар. Исследования выполнены согласно рекомендациям Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным болезням «Определение чувствительности к антимикробным препаратам» диско-диффузионным методом EUCAST (версия 6.0, 2017 г.). Пограничные значения диаметров зон подавления роста калиброваны по отношению к гармонизированным европейским пограничным значениям, которые опубликованы EUCAST и расположены в свободном доступе (<https://www.eucast.org/>). Исследовалась чувствительность к наиболее часто применяемым антибактериальным препаратам. Отсутствие зоны задержки роста: бактерии не восприимчивы к препарату - R. Зона задержки роста диаметром выше 10 мм интерпретировалась как высокая чувствительность микробов - S. Оценка результатов: в ответе лаборатории указывалось какие виды микроорганизмов выделены, в каком количестве (КОЕ/мл). При выявлении ассоциации микроорганизмов в ответе перечислялись все виды микроорганизмов, входящие в эти сообщества. Имелся ли преимущественный рост какого-либо из представителей ассоциации?

Развитие роста обусловлено чувствительностью микроорганизмов к антибиотикам.

*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) [170].

*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 [143].

*Перитонеальная лазерная доплеровская флоуметрия (ПЛДФ)* 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. 2.2).

Исследовали: процент микроциркуляции (ПМ; п.е.), являющейся функцией от концентрации эритроцитов в зондируемом объеме ткани и их

усредненной скорости; среднеквадратическое отклонение (СКО;  $\sigma$ , п.е.), т.е. средние колебания перфузии относительно среднего значения ПМ, характеризующие временную изменчивость перфузии и отражающие среднюю изменчивость кровотока во всех частотных диапазонах, а так же коэффициент вариации ( $K_v$ ; %), соотносящий изменчивость перфузии со средней перфузией в зондируемом участке, т.е. свидетельствующий о вазомоторной активности сосудов.



Рисунок 2.2. Лазерная доплеровская флоуметрия (сканирование тощей кишки)

Кроме того, анализировались так же показатели, полученные в результате вайвлет-преобразования – 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.

Данные представлены в виде средней арифметической и ошибки средней арифметической ( $M \pm m$ ). Полученные результаты сравнивались с референсными значениями абдоминальной микроциркуляции, полученными у больных при плановых операциях по поводу невоспалительных заболеваний органов брюшной полости (12 больных). Взаимосвязь показателей определяли при помощи коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

#### *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).

Молекулярные массы очищенных белков определяли методом диск-электрофореза в SDS-ПААГ, на колонке с сефадексом G-200 с использованием как минимум пяти маркеров с известной молекулярной массой (Sigma). Содержание общего белка в экссудатах и белковых растворах определяли по О.Н. Lowry et al. и спектрофотометрически при 280 и 260 нм по Варбургу. Фракционный состав образцов изучали методами электрофореза в ПААГ и классического иммуноэлектрофореза.

Активность изоферментов ЩФ определяли по методике определения общей ЩФ на автоматическом биохимическом анализаторе после предварительной пробоподготовки: для идентификации КЩФ образцы в пробирках Эппендорфа прогревались 10 минут при 65°C, а для определения интестинальной ЩФ (КЩФ) к образцам добавлялся специфический ингибитор L-гомоаргинин до конечной концентрации 5 ммоль/л. В случаях отрицательного результата анализа на фосфатазную активность прогретой пробы сыворотки, концентрацию КЩФ в нг/мл в этих образцах дополнительно определяли методом ИФА.

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 Eddy Blood Gas (США) - технология селективных электродов). Исследовались параметры: рН крови; рСО<sub>2</sub> – уровень парциального давления углекислого газа; рО<sub>2</sub> – уровень парциального давления кислорода; буферную емкость крови и др.

Оценка тяжести состояния пациентов проводилась по APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*), индексу брюшной полости (ИБП) по В.С.Савельеву, по шкале SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*). В качестве стратификационного 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>). Данная система помимо вида хирургического вмешательства включает особенности преморбидного фона, класс ASA, антропометрические данные и др. Риск ИОХВ выражался в процентах.

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) [321, 449].

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: а – это количество истинно”+” результатов, b – это количество ложно”+“ результатов, с – ‘это количество ложно”–“результатов, d – это количество истинно “–“ результатов исследования.

Достоверность полученных результатов обеспечена достаточным размером выборки и применением методов статистической обработки. Статистический анализ проводился с использованием программы «Statistica» v.6.0. Использованы методики стратификационной и ситуационной рандомизации. 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 распределение осуществляли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Сравнение количественных показателей в исследуемых группах проводили по методу U критерий Уилкоксона-Манна-Уитни, а так же его многомерное обобщение – критерий Краскела-Уоллиса для проверки равенства медиан нескольких выборок.

### ГЛАВА 3

## ДИНАМИКА СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ЛИМФОУЗЛОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЛИМФОТРОПНОЙ ИММУНОКОРРЕКЦИИ РАЗЛИЧНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Лимфатическая система является основным компонентом иммунной системы и действует как вторичная система кровообращения для отвода избыточной жидкости, белков и продуктов жизнедеятельности из внеклеточного пространства в сосудистую систему. Лимфатические сосуды использовались в виде потенциальных средств доставки лекарств, так как посредством данных каналов транспортируются определенные липофильные соединения, такие как длинноцепочечные жирные кислоты, триглицериды, сложные эфиры холестерина, жирорастворимые витамины и некоторые ксенобиотики. Лимфатические капилляры играют жизненно важную роль в абсорбции и попадании твердых частиц в лимфатическую систему и лимфатические узлы. Стенки лимфатических капилляров состоят из одного слоя нефенестрированных эндотелиальных клеток, которые сильно разделены и перекрываются, образуя многочисленные щели и поры, которые позволяют макромолекулам проходить в просвет капилляра, когда интерстициальное давление превышает внутрипросветное лимфатическое давление. Лимфатическая система активно участвует как в метастатическом распространении раковых клеток, так и при диссеминации инфекции. Лимфатическая система труднодоступна при обычном внутривенном введении лекарств, что ограничивает количество препарата, попадающего в лимфатические ткани [17, 32, 33, 270, 296, 315, 335, 404].

Среди различных факторов, от чего зависит поступление частиц в лимфатические сосуды, можно выделить несколько: размер, состав, доза, поверхностный заряд и молекулярная масса и др. Размер частиц является основным фактором. Например, существует оптимальный диапазон для лимфатического захвата подкожно инъекционных частиц: частицы

размером > 100 нм остаются в основном ограниченными местом инъекции, частицы размером 10–80 нм хорошо поглощаются лимфатическими сосудами, а мелкие частицы и молекулы (<20 кДа) поглощаются главным образом богатыми капиллярными сетями, которые дренируются в большой круг кровообращения [297, 298, 452].

Таким образом, разработка направленной доставки лекарств в лимфатические узлы представляет собой важную веху и обладает потенциалом для повышения эффективности иммунной терапии. Направленная доставка лекарственного средства также позволяет снизить системную дозировку с соответствующим снижением нецелевой токсичности. Успешная адресная доставка иммунорегуляторных молекул в лимфатическую систему имеет огромный потенциал для применения в лечении широкого спектра иммуноопосредованных заболеваний [30, 34, 211, 250, 334].

Как уже было упомянуто ранее, ИОХВ остаются значительной причиной заболеваемости, длительной госпитализации и смерти во всем мире. Врожденная иммунная система человека обладает множеством мощных антимикробных возможностей, которые делают ее очень эффективной в борьбе с бактериальными, грибковыми и вирусными инфекциями. Однако патогены используют различные механизмы скрытности, чтобы избежать иммунной системы, что, в свою очередь, дает им время для колонизации ран и повреждения тканей в местах хирургического вмешательства [137].

В последнее десятилетие иммуномодуляторы стали использоваться в качестве перспективных терапевтических средств при лечении инфекционных, аутоиммунных и онкологических заболеваний, а также для профилактики отторжения трансплантированных органов. Терапевтические эффекты иммуномодуляторов могут быть достигнуты путем усиления или подавления активности иммунных клеток (47, 138, 454).

Начиная данное исследование, мы предположили, что иммуномодуляторы, которые могут запускать и активировать иммунный ответ в области хирургического вмешательства, вероятно, уменьшат инфекцию в области хирургического вмешательства. Данная гипотеза подтверждалась ранее проведенными исследованиями. Например, Mahmud F. et al., (2022) применяли три иммуномодулятора; fMLP (формилметионин-лизин-пролин), CCL3 (MIP-1 $\alpha$ ) и LPS (липополисахарид), на основании их заявленной способности вызывать иммунные реакции в модели хирургической раневой инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*. Полученные данные показывают, что однократное местное лечение этими иммуномодуляторами в низких дозах значительно усиливало провоспалительные реакции в инфицированных и неинфицированных хирургических ранах и было столь же эффективным (или даже лучше), чем сильнодействующий профилактический антибиотик (тобрамицин) в снижении инфекции, вызванной *P. aeruginosa* в ранах. Данные исследования показали, что иммуномодуляторы не оказывали неблагоприятного воздействия на регенерацию тканей и процессы заживления ран. Авторы констатировали усиление заживления как инфицированных, так и неинфицированных ран. В совокупности, данные показывают, что использование силы врожденной иммунной системы с помощью иммуномодуляторов может значительно повысить инфекционный контроль и потенциально стимулировать заживление. Предполагается, что лечение иммуномодуляторами во время операции может иметь терапевтический потенциал в борьбе с ИОХВ, отдельно или в сочетании с профилактической антибиотикотерапией [357].

Поскольку лимфатическая система является основным резервуаром иммунных клеток, современной стратегией может являться нацеливание иммуномодуляторов на лимфоидную ткань в том числе ассоциированную с кишечником (gut-associated lymphoid tissue – GALT). В последние годы лимфогенные методы введения иммуномодуляторов стали одними из

перспективных в клинической и экспериментальной лимфологии. Эти методы нашли свое применение в хирургии, травматологии, гинекологии, дерматовенерологии, фтизиатрии и многих других специальностях [26, 123].

Несмотря на это остаются малоизученными детали структурных изменений, а также сроки возникновения эффекта с позиции воздействия различных иммуномодуляторов на лимфоидную ткань лимфатических узлов. Следовательно, динамическая оценка морфофункционального состояния лимфатических узлов при эндолимфатической иммунокоррекции различными препаратами, является необходимой и актуальной задачей.

Исследование проведено на 100 крысах самцах линии Wistar половозрелого возраста массой 150-170 г. Все животные были разделены на 5 групп - одну контрольную и четыре опытные по 20 особей. Моделирование иммуностимуляции в опытных группах проводили с помощью лимфотропного введения различных иммуномодуляторов. В первой группе использовали кислый пептидогликан (КПГ) с молекулярной массой 1000-40 000 кД – Иммуномакс («Иммафарма», Россия, рег. № Р N001919/02, 2011-10-17) один раз в сутки в дозе 1 ЕД. Во второй группе применяли азоксимера бромид – Полиоксидоний® (НПО «ПетроваксФарм», Россия, рег. № Р N002935/02 от 10.10.2008) 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® («БИОНОКС НПП ООО», Россия, рег. № Р N000106/02), который вводился один раз в сутки в дозе 0,7 мкг/кг. В четвертой группе использовали аминодигидрофталазиндион натрия – Тамерит (ООО «ДЕКО», Россия, рег. № Р N000820/01-221009) в дозе 2 мг дважды в сутки.

Лимфотропные инъекции иммуномодуляторов осуществлялась подкожно в проекцию лимфатических коллекторов задней конечности в течение 14 суток. В качестве лимфотропного вещества использовалась Лидаза (ООО «Самсон-Мед», Россия, рег. № ЛСР-007075/08) в дозе 0,07 ЕД в качестве растворителя использовали физиологический раствор. В

контрольной пятой группе животным осуществляли инъекцию лимфотропного вещества без иммуномодулятора.

Выведение животных из эксперимента осуществляли на 1, 3, 7, 14 и 30 сутки. Объектом исследования служили брыжеечные лимфатические узлы.

Морфологическая конструкция брыжеечных лимфатических узлов в разные сроки после лимфотропного введения иммуномодуляторов сохраняла типичное строение. Большая часть площади среза лимфатического узла у подопытных животных представлена корковым веществом, граница между корковым и мозговым веществом выявлялась отчётливо.

В первой группе с лимфотропным введением Иммуномакса на 3-и сутки отмечено достоверное увеличение плотности лимфатических узелков на единице площади препарата, а также размеров ферментативных центров, которые увеличились на 36% и 32 % соответственно. Лимфатические узелки появлялись не только в корковом, но и в мозговом веществе. См. рис. 3.1. Отмечено некоторое увеличение среднего размера лимфатических узлов, которое оказалось в пределах статистической погрешности. Лимфатические клетки заполняли просвет фолликулов.

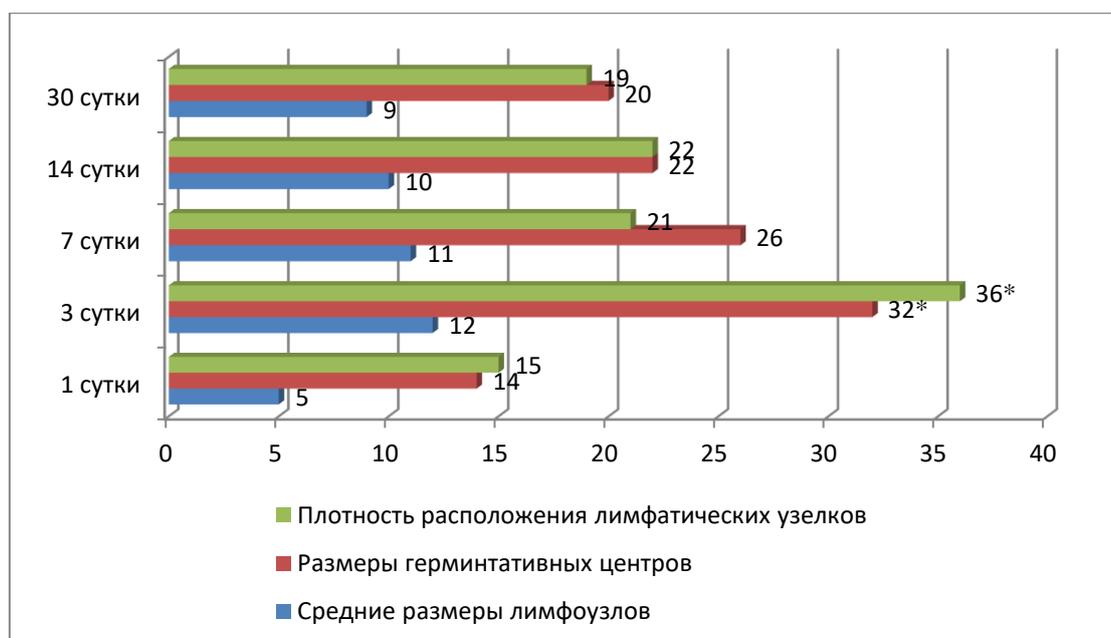


Рис. 3.1. Динамика морфофункциональных изменений лимфатических узлов при лимфотропном введении Иммуномакса в разные сроки наблюдения (%);

\* - статистически значимые отличия при  $p < 0,05$

Отмечено увеличение фолликулов в размерах, в популяции лимфоидных клеток преобладали лимфобласты, малые лимфоциты, в меньшем количестве большие лимфоциты, ретикулоциты. Отмечено увеличение плотности расположения клеток в субкапсулярной зоне лимфатических узлов экспериментальных животных. Относительное количество лимфобластов превышало контрольные показатели на 17,4% (3 сутки) и 14,4% (7 сутки). В дальнейшем данные изменения имели тенденцию к снижению и к 30 суткам плотность расположения лимфатических узелков и размеров герминативных центров уменьшалась примерно на треть и составила 19% и 20% соответственно.

Во второй группе с применением Полиоксидония® наиболее выраженные изменения происходили на 7 сутки эксперимента. Отмечено разделение лимфоузла на корковый и мозговой слои за счет пролиферации лимфоретикулярных клеток, гемоцитобласты формировали фолликулы с обозначенными светлыми центрами. Увеличение плотности лимфатических узелков на единице площади препарата, а также размеров герменативных центров составило 28% и 31 % соответственно. См. рис. 3.2.

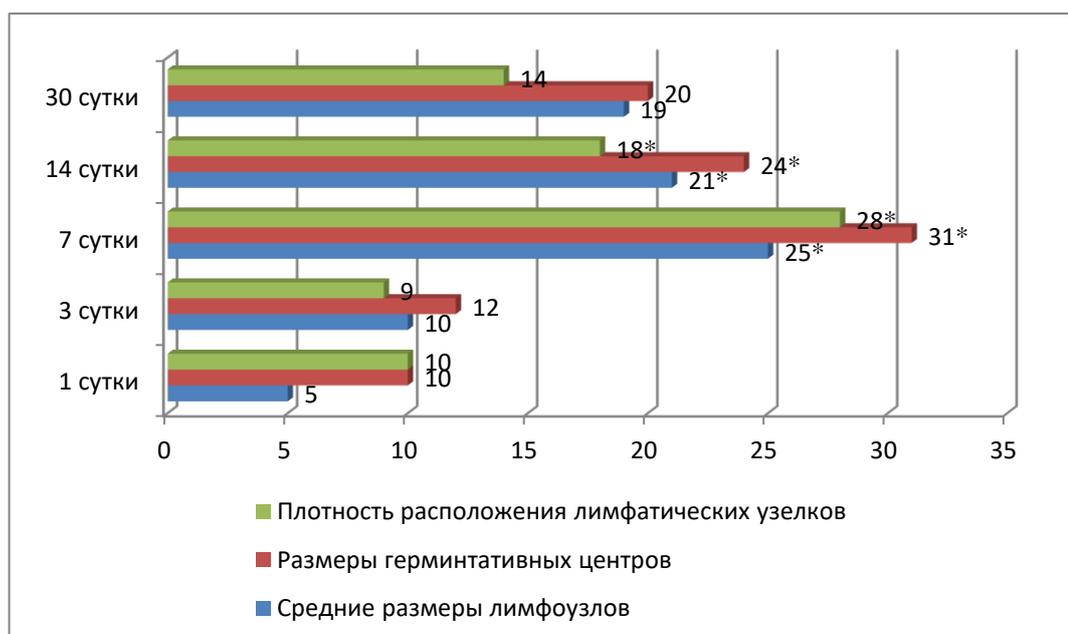


Рис. 3.2. Динамика морфофункциональных изменений лимфатических узлов при лимфотропном введении Полиоксидония® в разные сроки наблюдения (%);  
\* - статистически значимые отличия при  $p < 0,05$

Отмечено так же увеличение среднего размера лимфатических узлов, которое оказалось в пределах статистически достоверных значений и составило 25%. Данные изменения сохранялись и на 14-е сутки и составили 18%, 24% и 21% соответственно. Зарегистрировано увеличение плотности расположения клеток в корковой зоне лимфатических узлов экспериментальных животных. Относительное количество лимфобластов превышало контрольные показатели на 18,42% (7 сутки) и 17,82% (14 сутки). В дальнейшем изменение имели тенденцию к снижению и к 30 суткам плотность расположения лимфатических узелков и размеров герминативных центров уменьшалась и составила 14% и 20% соответственно.

В третьей группе с лимфотропным введением Иммунофана® наиболее выраженные изменения происходили на 14-30 сутки эксперимента. Отмечено разрежение коркового слоя с фолликулярной гиперплазией с формированием четко обозначенных светлых центров, в фолликулах отмечена пролиферация лимфоретикулярных клеток. На 14-е сутки отмечено увеличение плотности лимфатических узелков на единице площади препарата, а также размеров герменативных центров составило 35% и 36% соответственно. См. рис. 3.3. Отмечено увеличение среднего размера лимфатических узлов, в пределах статистически достоверных значений и составило 22%. Данные изменения сохранялись и на 14-е сутки и составили 18%, 24% и 21% соответственно.

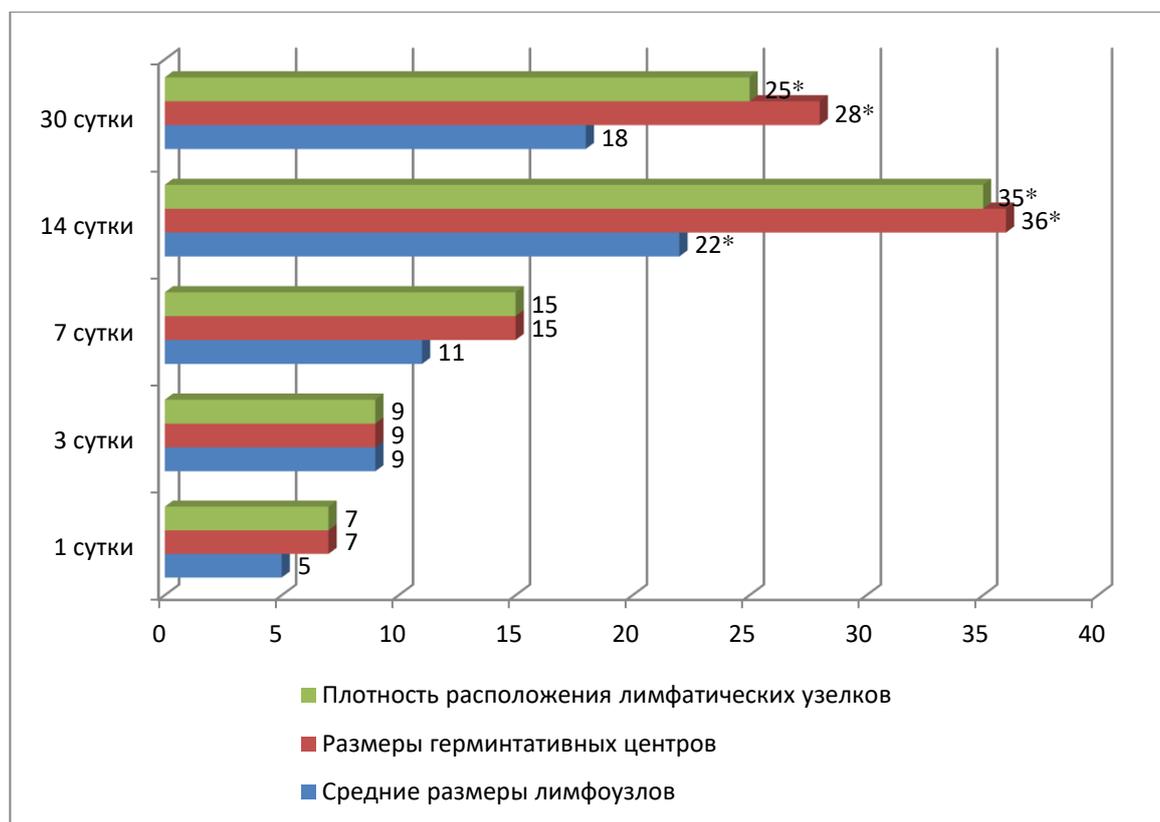


Рис. 3.3. Динамика морфофункциональных изменений лимфатических узлов при лимфотропном введении Иммунофана® в разные сроки наблюдения (%); \* - статистически значимые отличия при  $p < 0,05$

Зарегистрировано увеличение плотности расположения клеток в корковой зоне лимфатических узлов экспериментальных животных. Относительное количество лимфобластов превышало контрольные показатели на 17,32% (14 суток) и 16,81% (30 суток). В дальнейшем изменение имели тенденцию к снижению и к 30 суткам плотность расположения лимфатических узелков и размеров герминативных центров уменьшалась и составила 25% и 28% соответственно.

В четвертой группе при введении Тамерита изменения морфофункционального состояния брыжеечных лимфатических узлов экспериментальных животных были схожими с таковыми с третьей группой. Так же наиболее выраженные изменения происходили на 14-30 сутки эксперимента. Помимо разрежения коркового слоя с фолликулярной гиперплазией с формированием четко обозначенных светлых центров,

отмечена пролиферация лимфоретикулярных клеток в фолликулах. К 30 суткам отмечено увеличение плотности лимфатических узелков на единице площади препарата, а так же размеров герменативных центров составило 36% и 31 % соответственно. См. рис. 3.4.

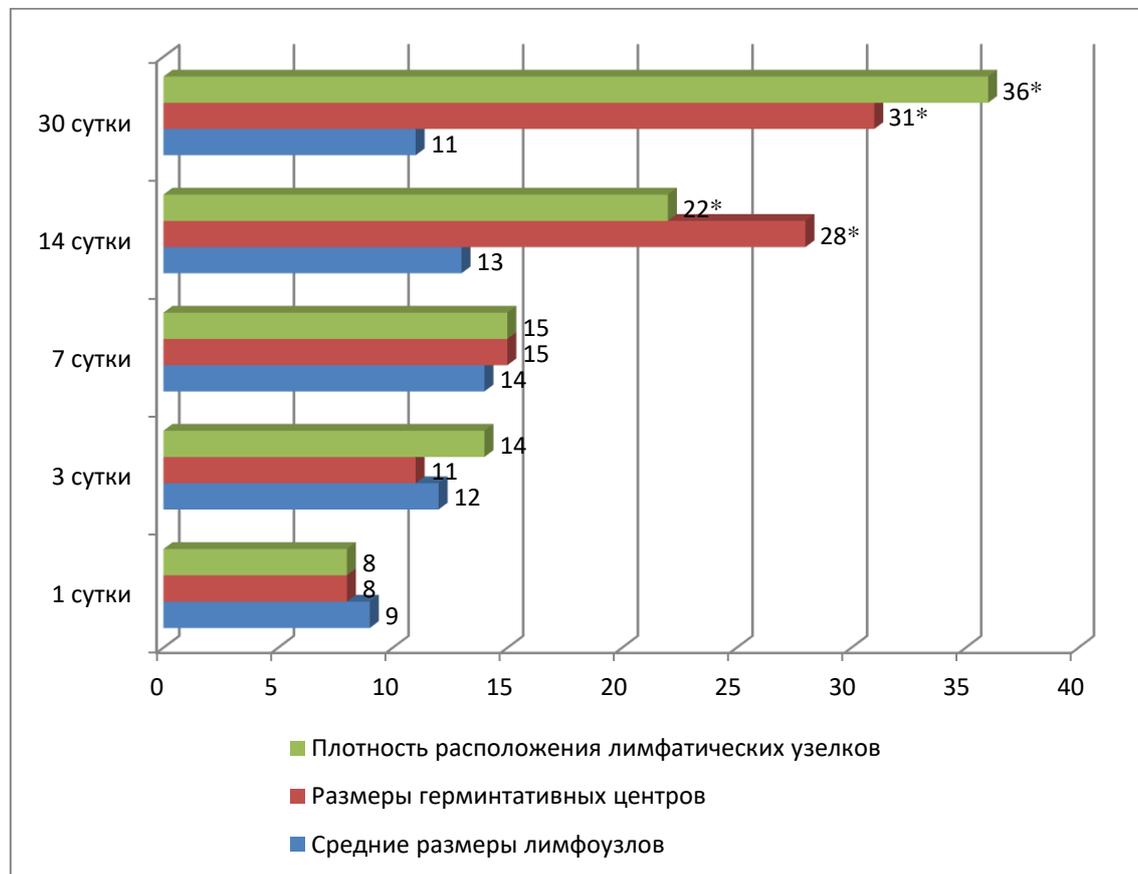


Рис. 3.4. Динамика морфофункциональных изменений лимфатических узлов при лимфотропном введении Тамерита в разные сроки наблюдения (%); \* - статистически значимые отличия при  $p < 0,05$

Увеличения среднего размера лимфатических узлов, не носило статистически достоверных изменений. Относительное количество лимфобластов превышало контрольные показатели на 12,36% (14 сутки) и 14,77% (30 сутки).

Показатели индекса митотической активности ( $I_{мит}$ ) и индекса миграционной активности ( $I_{миг}$ ) представлены в таб. 3.1 и таб. 3.2.

Таблица 3.1

Показатели *Имит* и *Имиг* в I и II группах в разные сроки наблюдения

Индексы	Иммуномакс					Полиоксидоний®				
	1	3	7	14	30	1	3	7	14	30
<i>Имит</i>	11,2±0,2	13,6±0,2*	12,6±0,3	12,4±0,1	12,6±0,2	12,1±0,2	12,3±0,4	13,8*±0,2	13,5±0,4	12,8±0,1
<i>Имиг</i>	2,8±0,01	3,8±0,03*	3,6±0,04	3,1±0,01	2,9±0,02	2,9±0,05	2,8±0,03	3,6*±0,06	3,4±0,03	2,9±0,02

(\* - статистически значимые значения при  $p < 0,05$ )

Таблица 3.2

Показатели *Имит* и *Имиг* в III и IV группах в разные сроки наблюдения

Индексы	Иммунофан®					Тамерит				
	1	3	7	14	30	1	3	7	14	30
<i>Имит</i>	10,2±0,2	11,6±0,2	11,6±0,3	13,4±0,1*	12,6±0,2*	11,1±0,3	11,3±0,3	11,6±0,2	12,5±0,4*	13,8±0,1*
<i>Имиг</i>	2,7±0,01	2,4±0,03	2,8±0,04	3,8±0,01*	3,6±0,02*	2,2±0,05	2,5±0,03	2,6±0,06	3,4±0,03*	3,9±0,02*

(\* - статистически значимые значения при  $p < 0,05$ )

При исследовании *Имит* и *Имиг* в опытных группах оказались, что данные индексы при введении Иммуномакса достоверно повышались на 3-и сутки эксперимента. В группе с лимфотропным введением Полиоксидония® статистически достоверное повышение индексов отмечено на 7-е сутки исследования. В третьей и четвертой группах повышение *Имит* и *Имиг* происходили только после 14 суток лимфотропного введения.

В пятой контрольной группе исследования иммуномодулирующий препарат не вводился. Использовали только лимфотропное вещество – Лидаза. При анализе морфофункционального состояния лимфатических узлов экспериментальных животных статистически значимого изменения средних размеров лимфоузлов, размеров герминативных центров, плотности лимфатических узелков, *Имит* и *Имиг*, а так же качественного изменения клеточного состава не отмечено.

При анализе структурных изменений морфофункционального состояния брыжеечных лимфатических узлов экспериментальных животных при лимфотропном введении иммуномодуляторов во всех опытных группах отмечены изменения, характеризующиеся морфологической перестройкой лимфатических узлов, что сопровождается повышением их реактивности и обеспечивает иммуностимулирующий эффект. При динамическом исследовании состояния лимфоузлов при лимфотропном введении различных иммуномодуляторов оказалось, что изменения происходят в разные сроки. При введении Иммуномакса 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. В качестве иммуномодулятора был взят кислый пептидогликан – Иммуномакс. Животные были разделены на 2 группы - контрольную и опытную по 10 особей. Моделирование иммуностимуляции, в группах, проводили введением КППГ с молекулярной массой 1000–40000 kDa в дозе 0,3ЕД. В контрольной группе препарат вводился внутримышечно, в опытной – лимфотропно на 1, 2, 3, 8, 9, 10 сутки эксперимента. В качестве лимфотропного вещества использовалась гиалуронидаза в дозе 0,07 ЕД. Выведение из эксперимента осуществляли на 1, 3, 7, 14 и 30 сутки. Забор, фиксацию лимфоузлов и изготовление парафиновых блоков осуществляли по общепринятой методике работы с лимфоидными органами. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином, для идентификации клеток использовали окраску азуром П-эозином.

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. См. рис. 3.5.

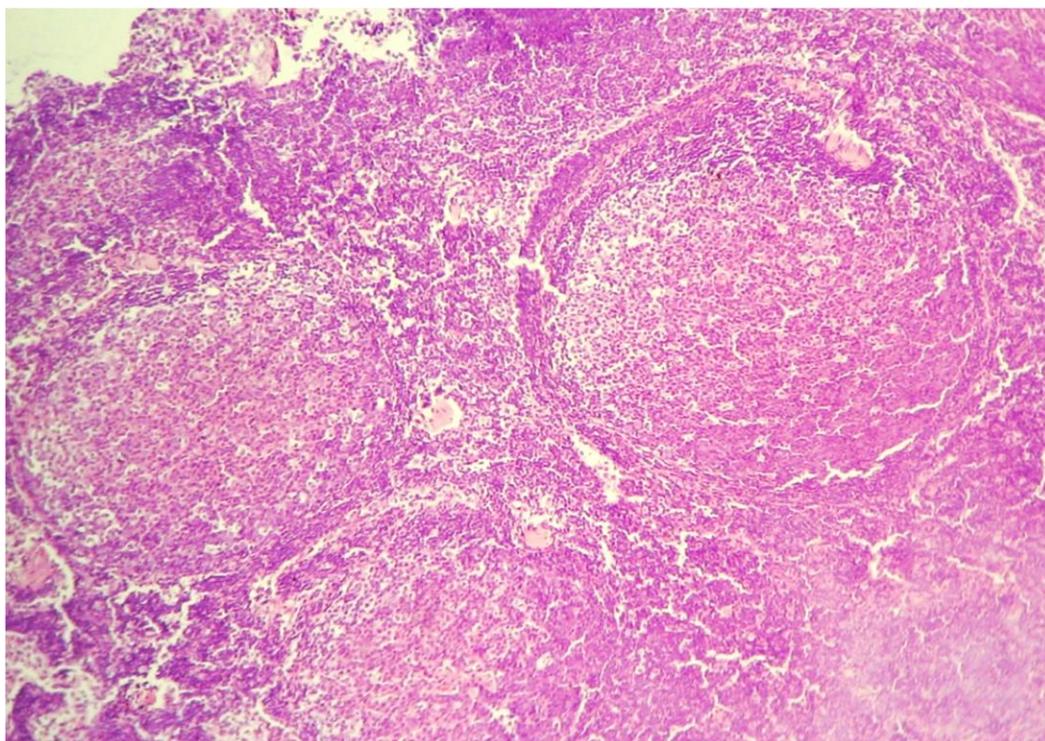


Рисунок 3.5. Лимфоузел крысы. 3-е сутки эксперимента. Большое количество гиперплазированных фолликулов в субкортикальных зонах, светлые центры с пролиферацией клеточных элементов. Лимфоретикулярные клетки заполняют просвет синусов. Окраска гематоксилин-эозин X40.

Обратила на себя внимание выраженная пролиферация лимфоретикулярных клеток. Отмечалось формирование фолликулов с обозначенными «светлыми центрами» за счет лимфобластов и гемоцитобластов. См. рис. 3.6. В группе с лимфотропным введением КПГ на 3-и сутки отмечено достоверное увеличение плотности лимфатических узелков на единице площади препарата, а также размеров герментативных центров, которые увеличились на 36% и 32 % соответственно.

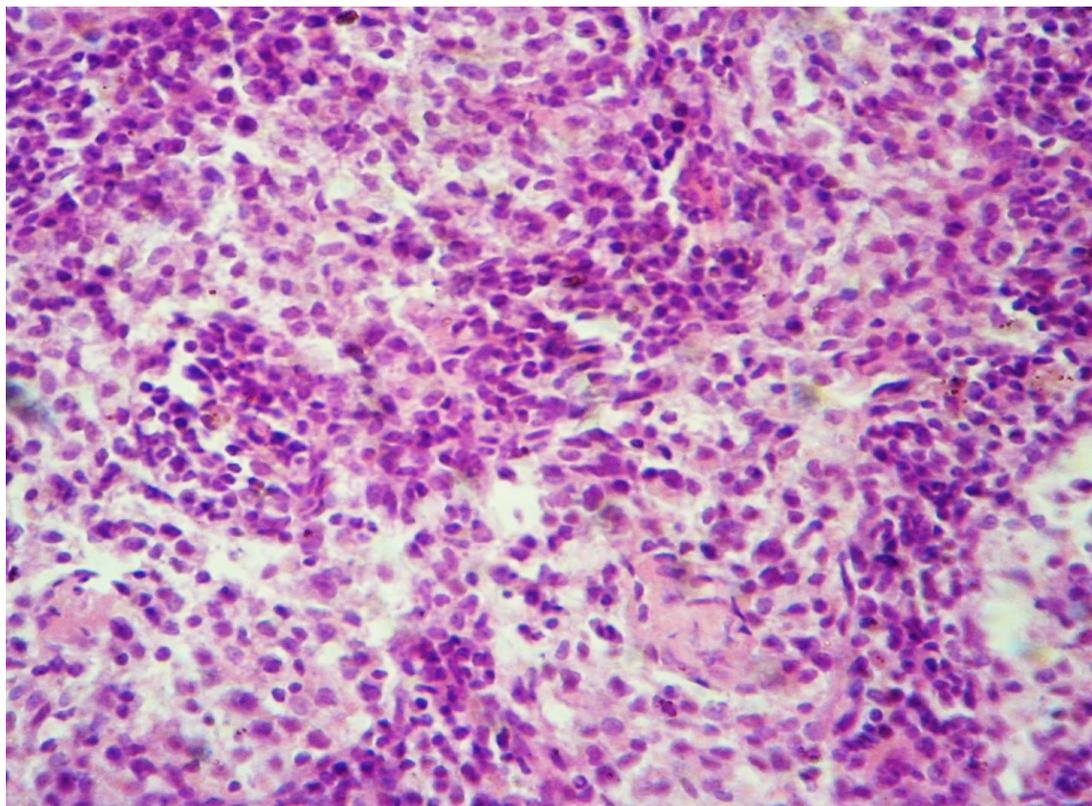


Рисунок 3.6. Лимфоузел крысы. 3-е сутки эксперимента. Проллиферация лимфоретикулярных клеток. Лимфобласты, гемоцитобласты, формируют фолликулы с обозначенными светлыми центрами. Окраска гематоксилин-эозин X100.

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. См. рис. 3.7.

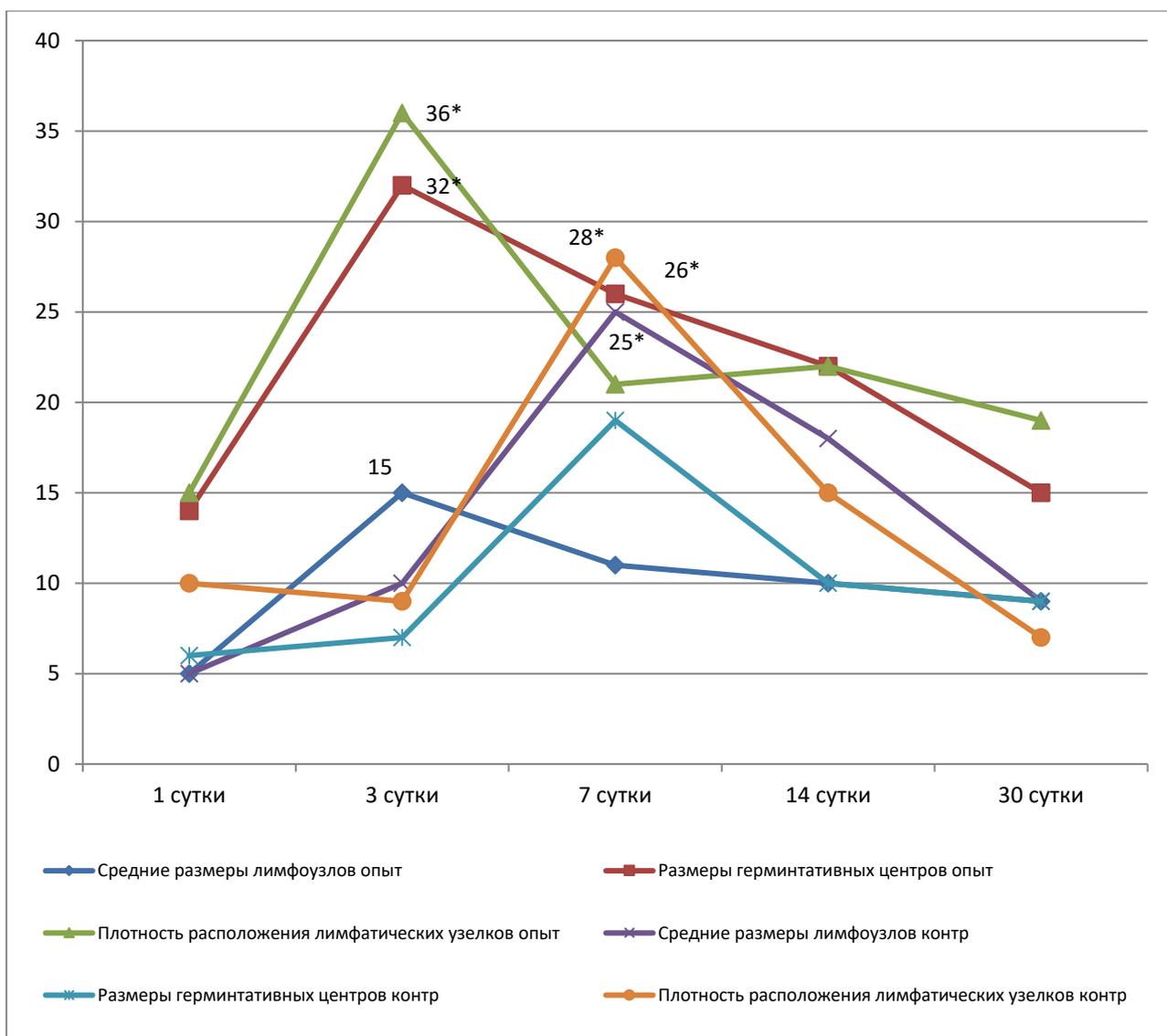


Рисунок 3.7. Динамика морфофункциональных изменений лимфатических узлов при лимфотропном и внутримышечном введении КПП в разные сроки наблюдения (%); \* - статистически значимые отличия при  $p < 0,05$

Кроме того, на 3-и, 7-е и 14-е сутки проведено иммуногистохимическое исследование реакции лимфатических узлов после лимфотропного и внутримышечного введения КПП. Исследовали экспрессию: Bcl-2 – внутриклеточного белкового фактора, который подавляет [апоптоз](#) во многих клеточных системах, включая лимфогематопозитические и нейрональные клетки, регулирует клеточную смерть, контролируя проницаемость [митохондриальной](#) мембраны (См. рис. 3.8, 3.9, 3.10 и 3.11); а так же CD-3 – мультипротеинового комплекса на поверхности Т-лимфоцитов, который является основным корецептором Т-клеточного рецептора (См. рис. 3.12,

3.13, 3.14и 3.15). В качестве контроля использовали лимфоузлы интактных крыс.

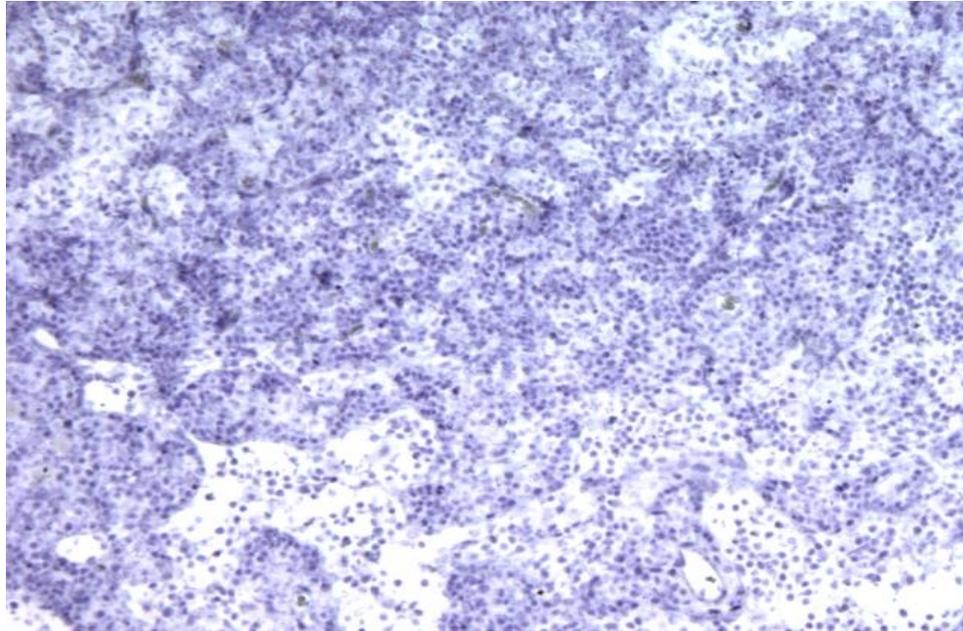


Рисунок 3.8. Лимфоузел крысы. Морфологическая картина 3-и сутки внутримышечного введения КПП. Экспрессия Vcl-2 отсутствует. X100

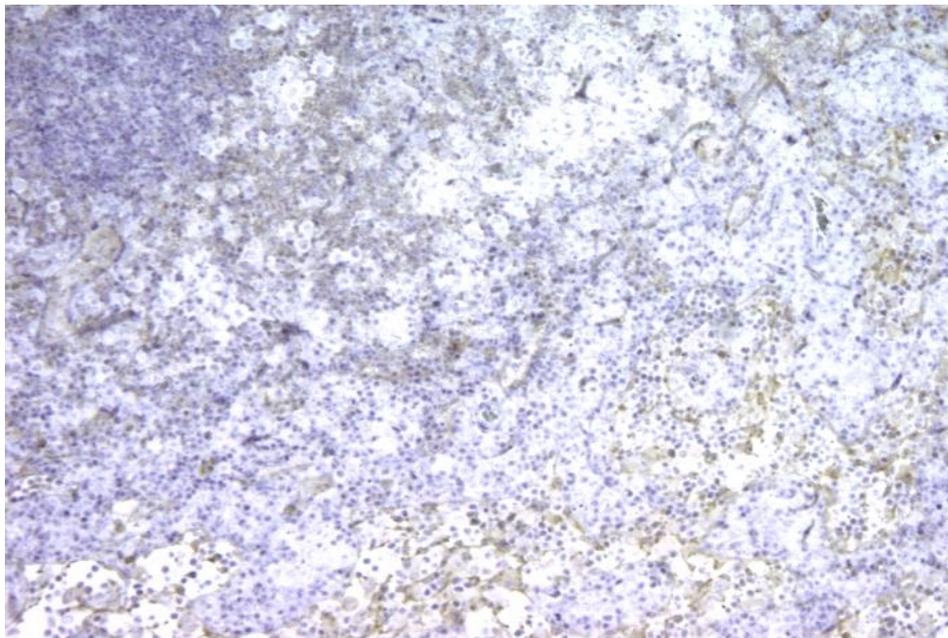


Рисунок 3.9. Лимфоузел крысы. Картина на 3-и сутки лимфотропного введения КПП. Появление экспрессии клеток Vcl-2+ вокруг «светлых центров». X100

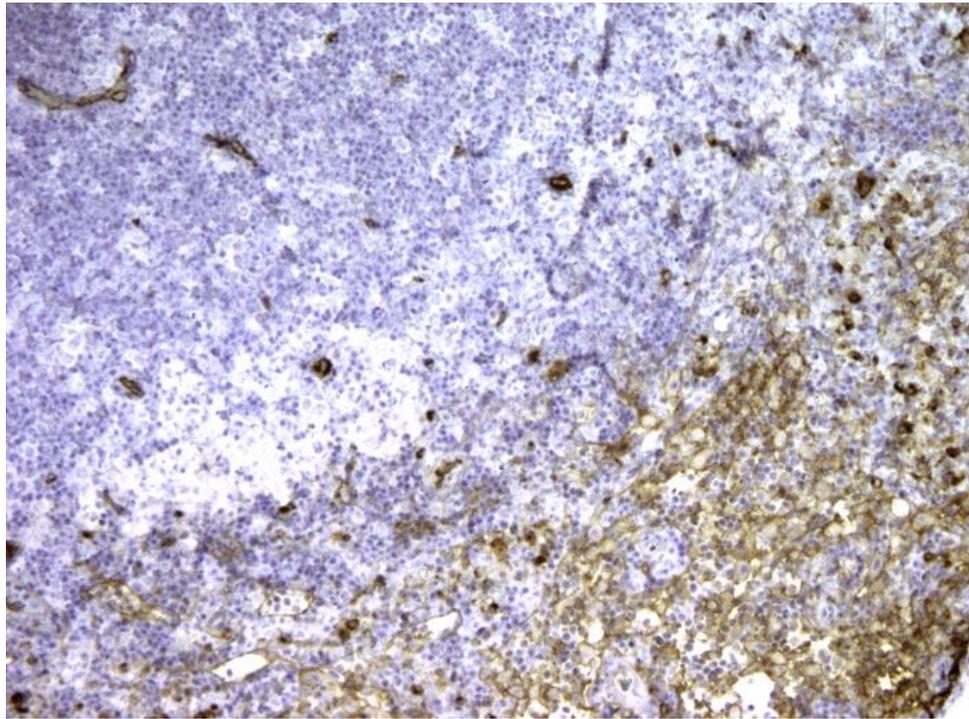


Рисунок 3.10. Лимфоузел крысы. Морфологическая картина на 7-е сутки внутримышечной иммунокоррекции КПГ. Vα1-2+ клетки располагаются вокруг светлых (герминативных) центров, что говорит о том, что антитела связываются с Т-клетками. X100

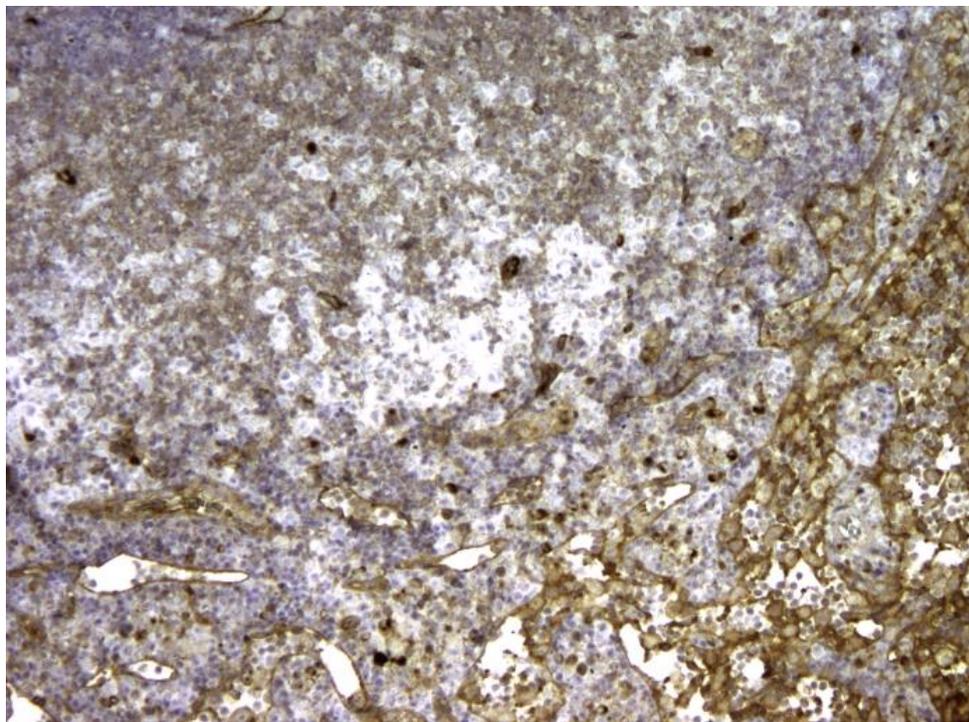


Рисунок 3.11. Лимфоузел крысы. Морфологическая картина на 7-е сутки лимфотропной иммунокоррекции КПГ. Экспрессия Vα1-2+ в ткани лимфоузла. X100

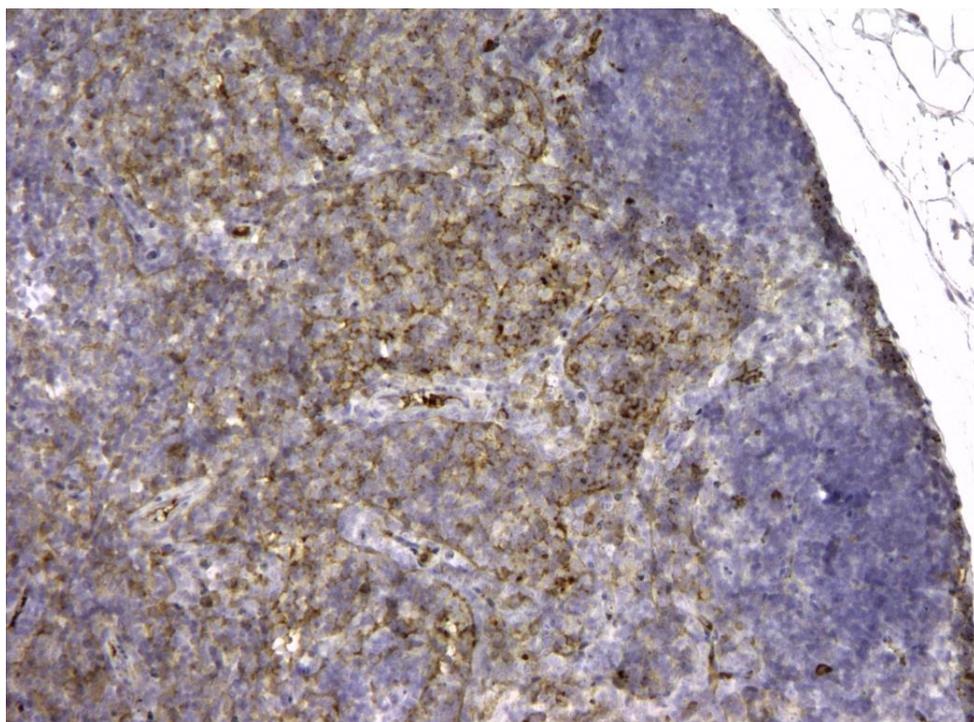


Рисунок 3.12. Лимфоузел крысы. Морфологическая картина 3-и сутки внутримышечного введения КПП. В «светлых центрах» встречаются единичные CD3+ элементы, то есть не до конца дифференцированные лимфоциты. X100

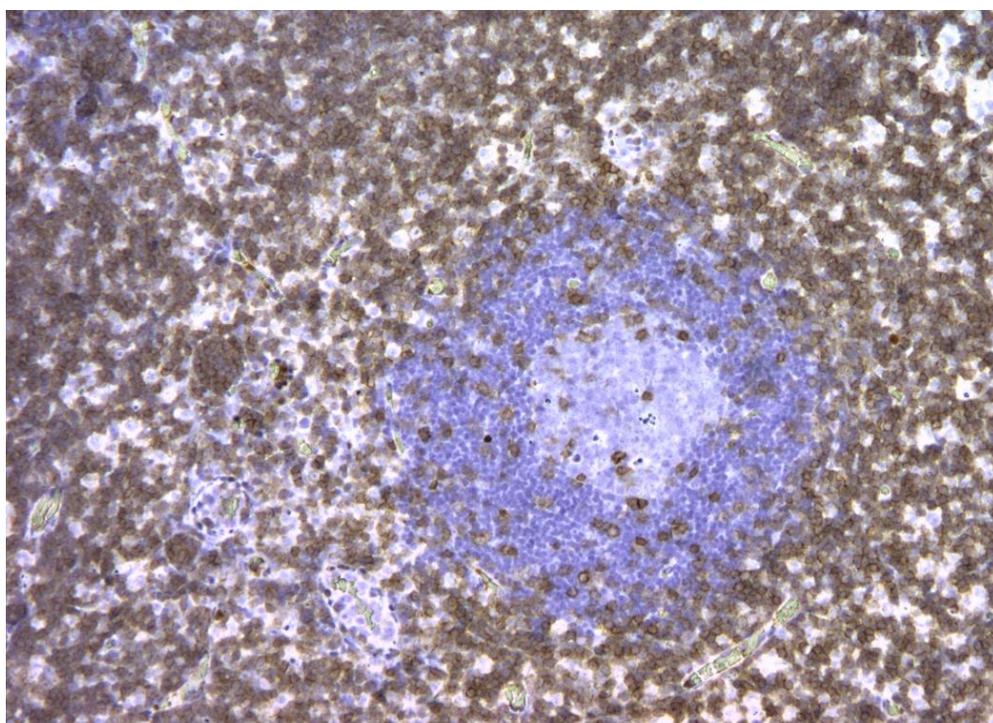


Рисунок 3.13. Лимфоузел крысы. Картина на 3-и сутки лимфотропного введения КПП. CD3+ реакция вокруг «светлых центров» 90% клеток. X100

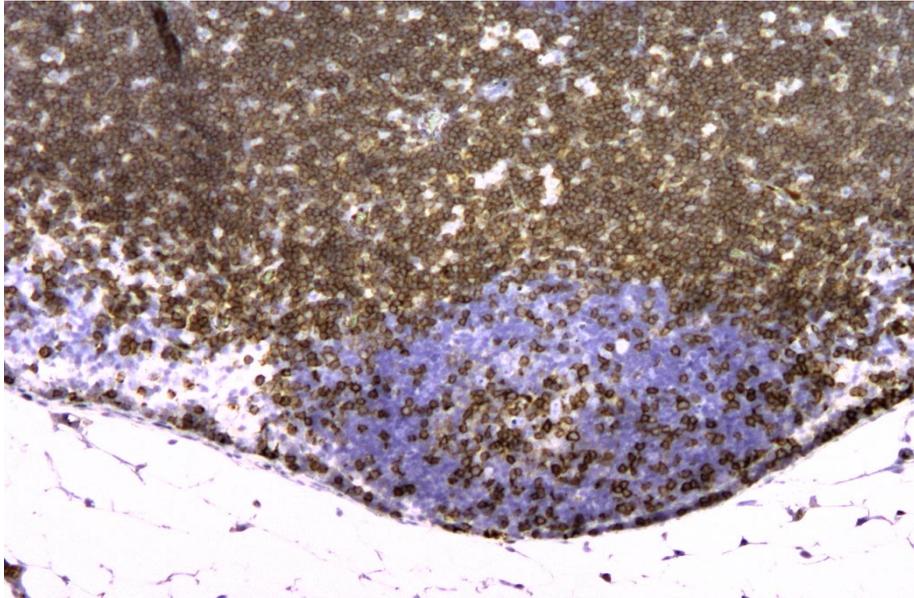


Рисунок 3.14. Лимфоузел крысы. 7-е сутки внутримышечного введения КПП. CD3+ окрашивание представленное в основном в корковом веществе. X100

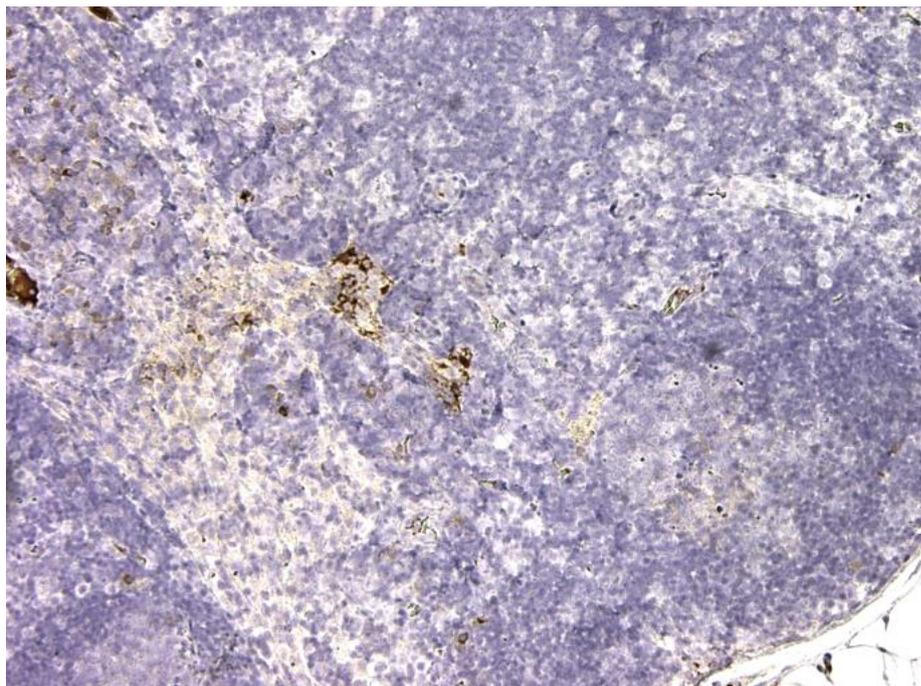


Рисунок 3.15. Лимфоузел крысы. 7-е сутки лимфотропного введения КПП. CD3+ наблюдается во всех Т-клетках мозгового и коркового вещества. Около 90% клеток. X100

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 ( $p \leq 0,05$ ).

Имуногистохимические исследования с использованием Vcl-2 и CD-3 показали эффективность КПП как иммуностимулятора, что подтверждалось усилением экспрессии CD-3+, а увеличение пула Vcl-2+ клеток свидетельствовало о 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. Препарат на основе КПП стимулирует экспрессию генов сигнальных рецепторов эффекторов иммунитета, что повышает их чувствительность к патогенам разной природы и вызывает адекватный иммунный ответ в организме.

Таким образом, структурные и морфо-функциональные 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 ( $p \leq 0,05$ ).

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 больных после ИОХВ.

## ГЛАВА 4

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ СТАДИЙ ОСТРОЙ КИШЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Послеоперационная (паралитическая) кишечная непроходимость рассматривается как невозможность перорального приема пищи из-за нарушения нормальной координированной пропульсивной двигательной активности желудочно-кишечного тракта после абдоминальной или неабдоминальной операции без какого-либо механического препятствия [193, 351, 449]. Многочисленные исследования давали различные определения послеоперационному парезу, при этом его возникновение варьировалось от 3-го послеоперационного дня до более чем 7-го дня после операции. Тем не менее, во многих исследованиях сжатое определение обычно включало симптомы непереносимости диеты, отсутствие дефекации и вздутие живота. Отсутствие точных критериев классификации затрудняет определение точной заболеваемости. Тем не менее, исследование, проведенное в Соединенных Штатах, показало заболеваемость 17,4% при размере выборки приблизительно 17 000 операций. Один из восьми пациентов после операции на желудочно-кишечном тракте страдает длительной послеоперационной кишечной непроходимостью, что приводит к дискомфорту пациентов и длительному пребыванию в стационаре [120, 147, 152, 245, 311, 320, 338, 390].

Паралитический илеус иногда называют острой кишечной недостаточностью (ОКН) 1-го типа, и ее можно классифицировать как первичную или вторичную, в зависимости от того, развилась ли она в присутствии известного провоцирующего фактора или нет. Обычно это происходит после операции без каких-либо механических факторов, способных нарушить нормальную синхронизированную двигательную активность пищеварительного тракта. Некоторые исследования предполагают, что нормальная перистальтика кишечника должна полностью

восстанавливаться в течение двух-трех дней после операции. Следовательно, существует общее мнение, что некоторая степень паралитического илеуса является нормальным физиологическим эффектом после абдоминальных операций. «Физиологический парез», возникающий после операции, носит доброкачественный характер и проходит без какого-либо вмешательства. Однако, если кишечная непроходимость сохраняется, у пациента диагностируют «длительную» или «патологическую» кишечную недостаточность. Хотя термин «острая кишечная недостаточность» определен неоднозначно, его рассматривают, когда послеоперационное восстановление кишечника затягивается на период более 3-х дней [21, 35, 55, 78, 148, 153, 323, 363, 373, 391].

Хотя сообщалось о значительном влиянии ОКН во время послеоперационной реабилитации, точная этиология до сих пор не определена. Считается, что она опосредована многофакторными причинами, включая нервные, воспалительные, гормональные или фармакологические механизмы, которые концептуально делятся на факторы пациента и оперативные факторы, каждый из которых значительно варьируется [195]. Некоторые из наиболее частых причин вторичной ОКН включают: раневые инфекции, интраабдоминальные скопления, несостоятельность анастомозов или другие ИОХВ и источники сепсиса [18, 22, 36, 56, 80, 111, 145, 246, 247, 349, 392].

Поскольку кишечный барьер является одним из важнейших компонентов, поддерживающих гомеостаз в желудочно-кишечном тракте, потеря его целостности из-за изменения бактериального состава, снижения уровня экспрессии белков плотного соединения и повышения концентрации провоспалительных цитокинов может привести к гиперпроницаемости кишечника с последующей развитием других осложнений. Транслокация микроорганизмов и их токсических метаболитов за пределы желудочно-кишечного тракта является одним из последствий синдрома ОКН. Присутствие кишечных бактерий в стерильных тканях и отдаленных органах

может привести к повреждению вследствие воспаления, в том числе воспалительных заболеваний кишечника, печени и поджелудочной железы. В нормальных условиях кишечный микробиом отделен от внутренней среды кишечным барьером. Однако в некоторых случаях дисфункция целостности кишечного барьера может позволить вредным микроорганизмам, их антигенам и их токсичным метаболитам пройти кишечный барьер, сначала попав в мезентериальные лимфатические узлы, а затем через портальную систему системным кровотоком проникнуть в стерильные ткани и органы хозяина включая печень, легкие или головной мозг [72, 77, 91, 120, 142, 249, 350].

На сегодняшний момент можно выделить два механизма транслокации бактериальных молекул при ОКН: парацеллюлярный путь и трансцеллюлярный путь, которые могут протекать отдельно или в комбинации. Парацеллюлярный путь, встречающийся чаще, включает разрушение слизистой тонкой кишки, что, как следствие, приводит к повреждению цитоскелета, его актиновых филаментов и микротрубочек и облегчает транслокацию. Напротив, трансцеллюлярный путь находится под контролем специфических энтероцитарных каналов и мембранных насосов. Более того, трансцеллюлярный путь использует первичный и вторичный активный транспорт через эпителиальные клетки кишечника как через апикальную, так и через базальную мембраны. Недавние сообщения показывают, что некоторые бактерии, такие как *E. Coli* и *Proteus mirabilis*, обеспечивают трансцеллюлярное прохождение через энтероциты путем пиноцитоза [11, 219, 283, 290, 436].

Повышенная проницаемость кишечного барьера может быть первым шагом в развитии различных ИОХВ, учитывая, что непереваренные частицы пищи, бактериальные токсины и микробы могут проникать через «дырявую» стенку кишечника в кровоток, запуская иммунную систему и вызывая стойкое воспаление. Следует отметить, что у клиницистов большие проблемы с распознаванием ОКН, так как некоторые симптомы совпадают с

другими распространенными желудочно-кишечными заболеваниями и осложнениями, кроме того симптомы основного заболевания могут маскировать симптомы ОКН. Кроме того, не существует процедуры золотого стандарта для четкой характеристики барьерной функции. Доступные в настоящее время тесты барьерной функции измеряют очень разные конечные точки, и поэтому их клиническая значимость и актуальность неясны [39, 79, 82, 84, 85, 146, 195, 332].

Безусловно, существует множество методов экспериментального воссоздания острой кишечной непроходимости. Однако, все эти методы моделирования и диагностики острой кишечной непроходимости применимы в основном для механической ее формы, либо являются инвазивными, т.е. связанными с операционной агрессией. В настоящее время отсутствует неинвазивный способ моделирования острой динамической кишечной непроходимости.

Цель данного исследования заключается в создании экспериментальной модели острой динамической кишечной непроходимости на крысах используя фармакологические эффекты производного фенилпиперидина (агониста опиатных рецепторов) – лоперамида, а также воссоздать различные стадии ОКН.

Исследование проведено на 36 крысах самцах линии Wistar с массой тела  $300 \pm 30$  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. У животных был обычный, привычный, водно-пищевой режим. После моделирования патологии крысы по одной располагались на белом

листе бумаги для оценки количества дефекаций (болюсов) в течении 24 часов. Учитывалось среднее число дефекаций по количеству болюсов. Животные под наркозом выводились из эксперимента на 2, 3, 4, 5 сутки с последующим забором образцов тонкой кишки для проведения патоморфологического исследования.

В гистологическом исследовании были использованы участки тонкой кишки животных. Помимо окраски гематоксилин эозином проводилось ИГХ исследование с использованием кроличьих антител к Vcl-2, клон SP66 (Roche, Швейцария) 1:200 в разбавителе антител, кроличьи антитела к CD3 (ПраймБиоМед, Россия) 1:200. В качестве системы детекции использовали систему UltraVision Quanto Detection System HRP Polymer (ThermoFisher, США).

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. Снимки производились с помощью камеры Infinity 2 (Lumenera, Канада) при 40 и 100 - кратном увеличении.

Количественную оценку окрашенных областей проводили визуально по полям зрения. Анализ изображений осуществлялся с помощью программы «Микро-анализ Pro» (ООО «ЛОМО-Микросистемы», Санкт-Петербург). Исследовали следующие показатели: длину ворсинок (ДВ), ширину ворсинок (ШВ), глубину крипт (ГК), ширину крипт (ШК). Для каждого маркера определяли оптическую плотность и площадь экспрессии. Относительную площадь экспрессии рассчитывали в процентах, как отношение площади, занимаемой иммунопозитивными клетками, к общей площади клеток в поле зрения и выражали в процентах. Оптическую плотность экспрессии измеряли в условных единицах (у.е).

В I и II сериях эксперимента при аутопсии петли тонкой кишки были незначительно раздуты, практически обычных размеров, отмечалась незначительная инъеция сосудов серозной оболочки. См. рис. 4.1. В результате морфологических исследований в первой и второй сериях с

дозами Лоперамида 0,022 мг/кг/сут и 0,044 мг/кг/сут соответственно, гистологические и морфометрические изменения стенки тонкой кишки в исследуемые сроки не имели достоверных отличий от нормальных значений. Морфологически визуализируется толстая слизистая, практически не нарушенная со стороны просвета. Широкие и длинные ворсинки. См. рис. 4.2



Рисунок 4.1 Макроскопическая картина состояния кишечника во II серии эксперимента

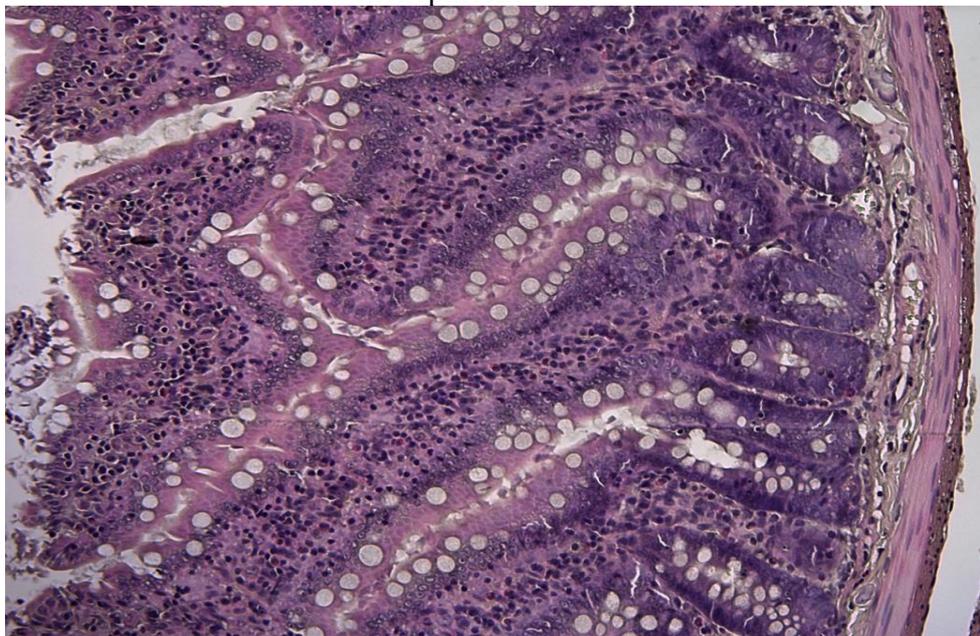


Рисунок 4.2. Гистологическая структура тонкой кишки у крысы II серии эксперимента (3 сутки) – модель динамической кишечной непроходимости в стадии компенсации (микрофото  $\times 100$ ) Окр. гематоксилином и эозином

Среднее количество болюсов в I серии на вторые сутки - 2,2, на 3-е сутки эксперимента - 1,4. После 3-х суток дефекация прекращалась. Во II серии на 2-е сутки эксперимента количество болюсов - 1,1, после чего дефекация прекращалась.

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. См. рис 4.3. 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. См рис. 4.4.



Рисунок 4. Макроскопическая картина состояния кишечника в III серии через 72 часа от начала эксперимента

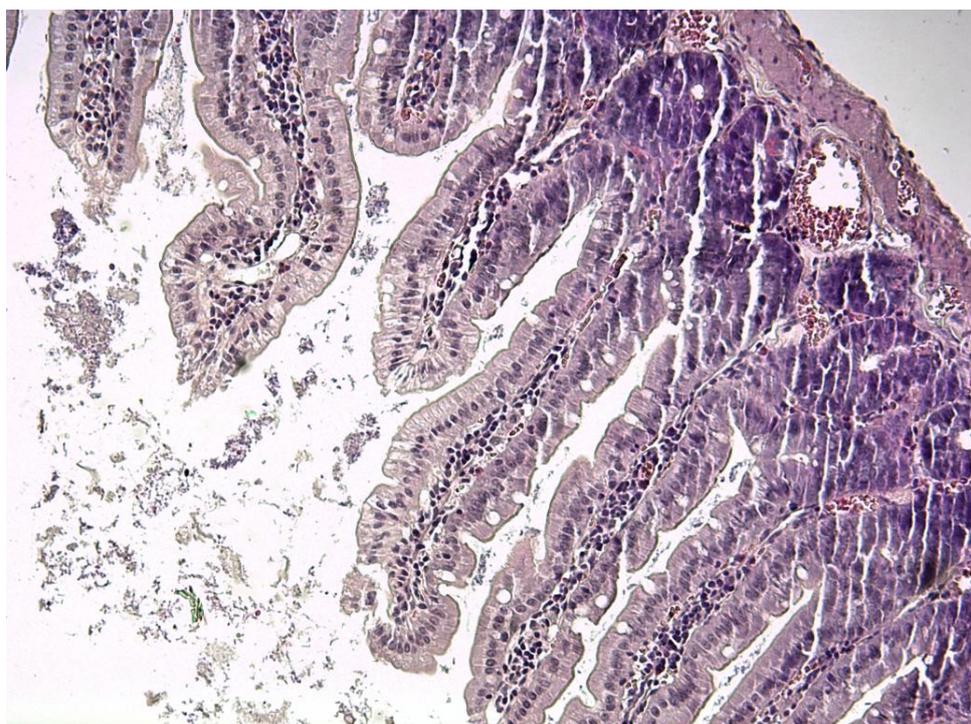


Рисунок 4.4. Гистологическая структура тонкой кишки у крысы III серии эксперимента (3 сутки) – модель динамической кишечной непроходимости в стадии компенсации (микрофото  $\times 100$ ) Окр. гематоксилином и эозином

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. См. рис. 4.5.

Микроскопически: гистологическая 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. При морфометрическом исследовании выявлены значительные изменения размеров ворсинок и крипт с уменьшением высоты ворсинок в 1,2 раза по сравнению с интактными животными. В просвете кишечника визуализировано много волос, не переваренной пищи и слизи. См. рис. 4.6.



Рисунок 4.5. Макроскопическая картина состояния кишечника в III серии через 120 часов от начала эксперимента

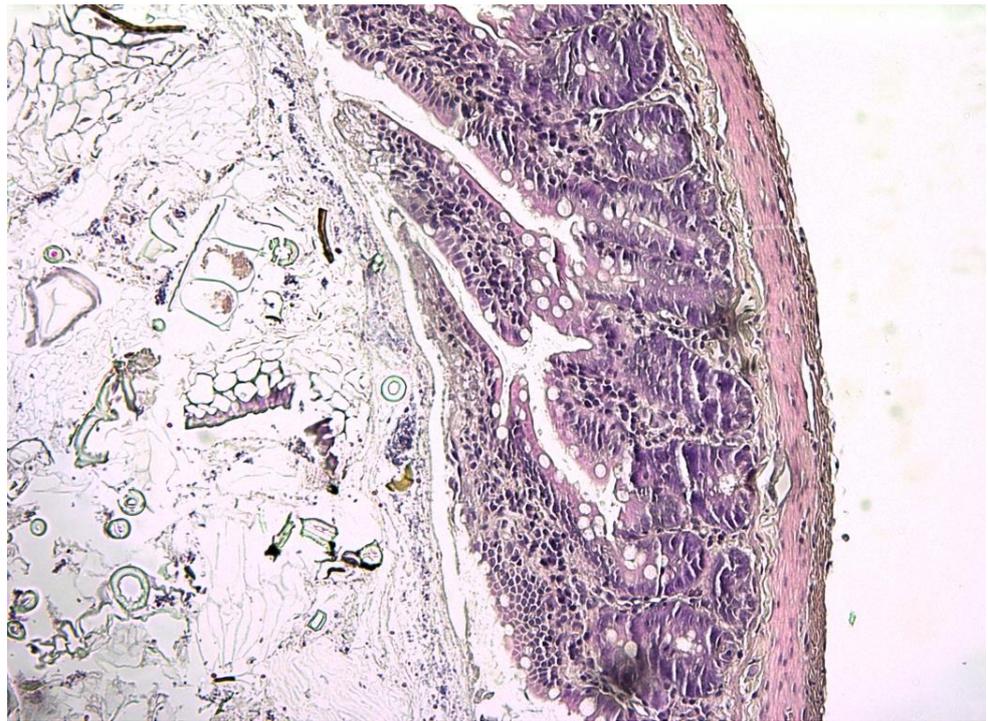


Рисунок 4.6. Гистологическая структура тонкой кишки у крысы III серии эксперимента (5 сутки) – модель динамической кишечной непроходимости в стадии декомпенсации (микрофото  $\times 100$ ) Окр. гематоксилином и эозином

При морфометрическом исследовании животных III группы через 72 часа от начала эксперимента длина ворсинок тонкой кишки (в различных полях зрения) составила  $206 \pm 5,8$  мкм, ширина ворсинок-  $54,2 \pm 1,5$  мкм,

глубина крипт –  $61,3 \pm 1,0$  мкм, ширина крипт –  $25,8 \pm 0,4$  мкм ( $p \leq 0,05$ ). Морфометрические исследования в III группе через 120 часов после начала эксперимента показали, что длина ворсинок тонкой кишки (в различных полях зрения) составила  $144,5 \pm 5,1$  мкм, ширина ворсинок –  $42,3 \pm 0,8$  мкм, глубина крипт –  $52,3 \pm 0,7$  мкм, ширина крипт –  $21,5 \pm 0,4$  мкм ( $p \leq 0,05$ ). Дозозависимое влияние применения Лоперамида на морфометрические показатели и функцию кишечника крыс при создании модели динамической кишечной непроходимости в группах исследования ( $M \pm m$ ) представлено в табл. 4.1.

Таблица 4.1

Дозозависимое влияние применения Лоперамида на морфометрические показатели и функцию кишечника крыс при создании модели динамической кишечной непроходимости в группах исследования

Группы	Доза (мг/кг/сут)	Сутки	Длина ворсинок (мкм)	Ширина ворсинок (мкм)	Глубина крипт (мкм)	Ширина крипт (мкм)	Среднее количество болюсов (сут.)
I (n=12)	0,022	2	$365,3 \pm 4,3$	$65,3 \pm 0,9$	$76,3 \pm 0,6$	$31,3 \pm 0,4$	2,3
		3	$357,3 \pm 3,3$	$64,4 \pm 0,7$	$74,3 \pm 0,4$	$30,1 \pm 0,3$	1,4
		4	$342,3 \pm 3,3$	$63,4 \pm 0,4$	$72,3 \pm 0,5$	$30,2 \pm 0,6$	0
		5	$315,3 \pm 4,2$	$62,3 \pm 0,8$	$70,3 \pm 0,2$	$28,3 \pm 0,3$	0
II (n=12)	0,044	2	$345,3 \pm 4,3$	$63,3 \pm 0,9$	$70,3 \pm 0,4$	$30,3 \pm 0,6$	1,1
		3	$328,3 \pm 2,9$	$61,0 \pm 0,5$	$69,3 \pm 0,3$	$30,6 \pm 0,5$	0
		4	$310,3 \pm 3,8$	$60,3 \pm 0,7$	$68,3 \pm 0,5$	$29,3 \pm 0,3$	0
		5	$295,3 \pm 2,8$	$59,3 \pm 0,9$	$65,3 \pm 0,4$	$27,3 \pm 0,4$	0
III (n=12)	0,09	2	$235,3 \pm 3,8$	$60,3 \pm 0,7$	$66,3 \pm 0,6$	$28,3 \pm 0,5$	0
		3	<b><math>205,4 \pm 6,3^*</math></b>	<b><math>55,3 \pm 1,3^*</math></b>	<b><math>62,3 \pm 0,9^*</math></b>	<b><math>26,3 \pm 0,5^*</math></b>	0
		4	$199,2 \pm 4,5$	$52,1 \pm 0,9$	$60,5 \pm 1,1$	$24,1 \pm 0,7$	0
		5	<b><math>145,5 \pm 5,2^*</math></b>	<b><math>42,3 \pm 0,8^*</math></b>	<b><math>53,3 \pm 0,9^*</math></b>	<b><math>22,3 \pm 0,3^*</math></b>	0

\*- значения при  $p \leq 0,05$

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 Vα1-2+ клетки. См. рис 4.7. В центре кишечных ворсинок наблюдается воспалительный инфильтрат с

преобладанием CD3+ Т лимфоцитов, Т-клетки в равной мере локализованы в верхней части ворсинок. См. рис. 4.8.

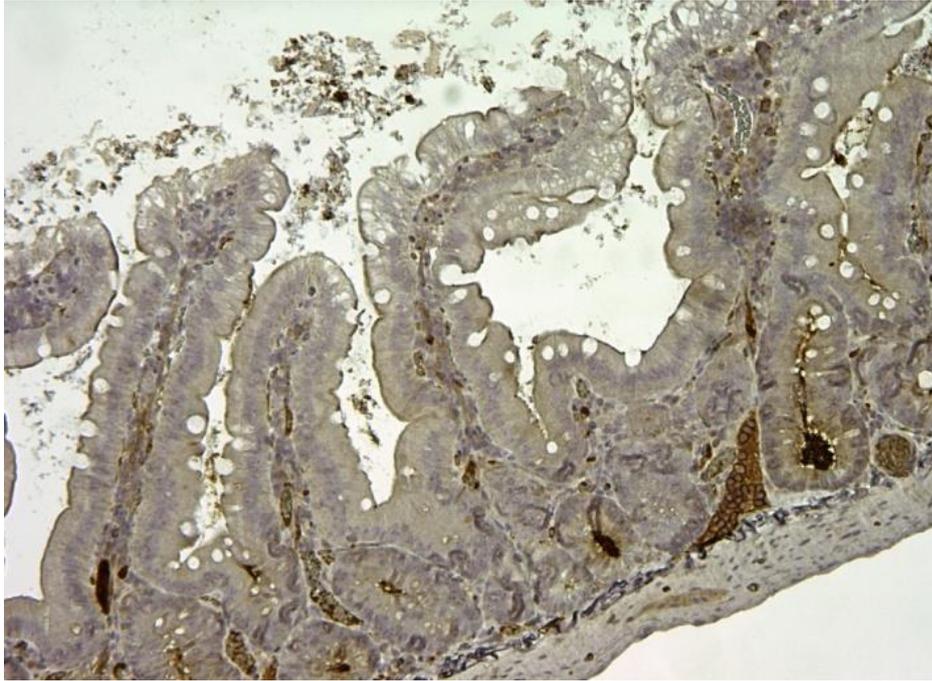


Рисунок 4.7. Тонкая кишка крысы. Vβ2 иммунореактивные энтероциты в эпителии крипт при субкомпенсированной модели ОЭН. X100

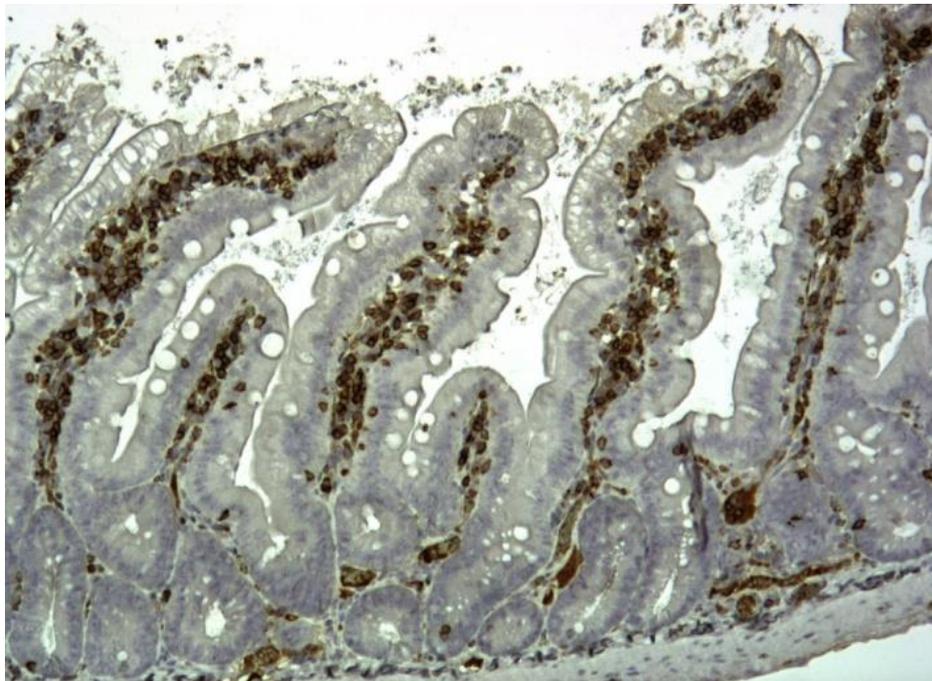


Рисунок 4.8. Тонкая кишка крысы. Распределение CD-3+ Т-лимфоцитов в эпителии крипт при моделировании субкомпенсированной ОЭН. X100

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 V $\alpha$ 1<sup>+</sup> клетки. См. рис. 4.9.

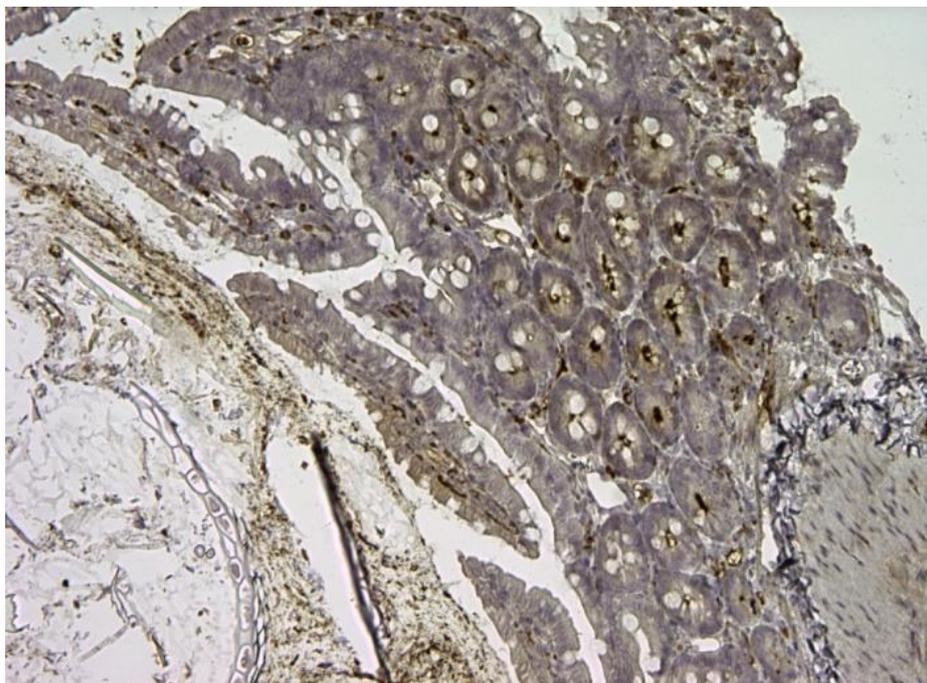


Рисунок 4.9. Тонкая кишка крысы. Единичные клетки V $\alpha$ 1-2<sup>+</sup> в кишечном эпителии на опытных моделях декомпенсированной ОЭН. X100

При морфометрическом анализе выявлены значительные изменения размеров ворсинок и крипт - ДВ  $145,5 \pm 5,2$  мкм, ШВ –  $42,3 \pm 0,8$  мкм, ГК –  $53,3 \pm 0,9$  мкм, ШК –  $22,2 \pm 0,5$  мкм ( $p \leq 0,05$ ). Дефекация отсутствовала на всём протяжении наблюдений.

В III серии животных в которых моделировалась декомпенсированная ОЭН отмечалось уменьшение количества Т-клеток (CD3<sup>+</sup>) за счет того, что из-за лизиса ворсинок сохраняется только их нижняя треть, где локализованы эти клетки. См. рис. 4.10

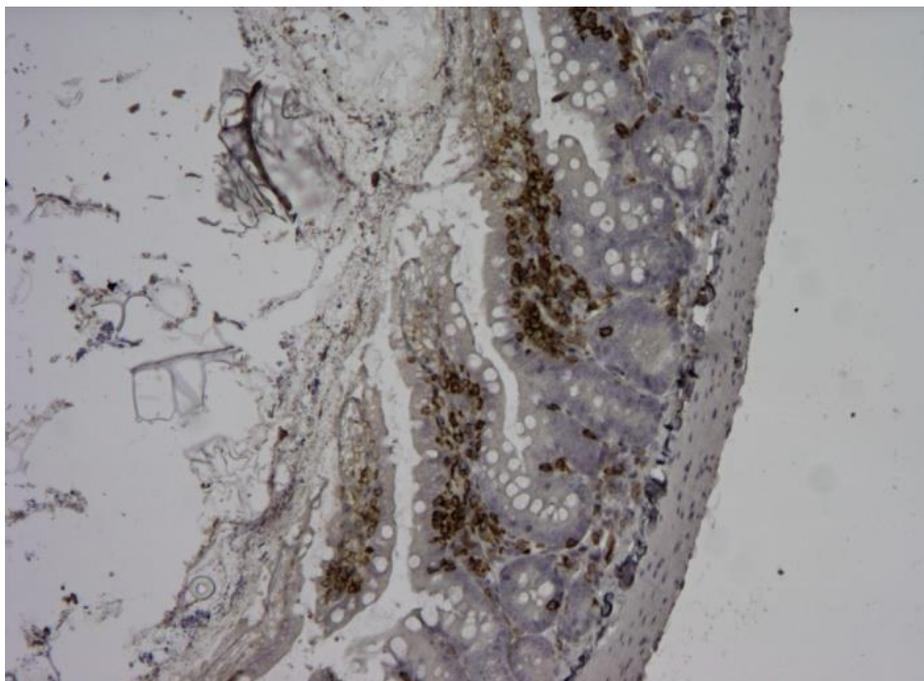


Рисунок 4.10. Тонкая кишка крысы. CD3+ клетки располагаются преимущественно в апикальной области стромы ворсинок. X100

Таким образом, установлена динамика экспрессии маркеров и их взаимосвязь с комплексом морфологических изменений в стенке тонкого кишечника крыс при моделировании ОЭН. В группе с субкомпенсированной ОЭН отмечались выраженные явления воспаления в виде лимфоплазмодитарной инфильтрации. В эпителии ворсинок встречаются единичные дистрофически измененные клетки, имеющие вид крупных вакуолей. В единичных полях зрения отмечается слущивание эпителия энтероцитов в апикальной части. 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 тоже 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. См. таб. 4.2.

Иммуногистохимические показатели энтероцитов в группах исследования

Показатель	Контроль (n=12)	Модель субкомпенсированной ОЭН (n=12)	Модель декомпенсированной ОЭН (n=12)
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.

В результате исследования установлено модель ОЭН достигается тем, что лабораторным крысам линии Wistar перорально вводят препарат Лоперамид в дозе 0,09 мг/сут. на килограмм массы тела с интервалом между введениями 12 часов два раза в сутки в течение 72 часов. При этом формируется ДКН в стадии компенсации. Через 120 часов после начала эксперимента у животных формируется модель декомпенсированной ДКН с характерными макро- и микроскопическими изменениями кишечника (Патент № 2739858 С9 Российская Федерация, МПК А61К 31/451, А61Р 1/12, G09В 23/28. Способ моделирования острой динамической кишечной непроходимости в эксперименте: № 2019144322: заявл. 27.12.2019: опублик. 30.03.2021 / Д. С. Паршин, М. А. Топчиев, С. А. Голубкина, В. А. Астахин; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное

*учреждение высшего образования "Астраханский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации).*

Проведенное экспериментальное исследование позволило использовать фармакологические эффекты Лоперамида и воссоздать на крысах модель динамической кишечной непроходимости с различными стадиями ОКН. При разработке модели стало ясно, что учитывая основной обмен 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 кишечника зависела от длительности введения препарата и к завершению эксперимента характеризовалась выраженными дистрофическими и парабактериальными изменениями.

При использовании известных инвазивных моделей, в том числе послеоперационной динамической кишечной непроходимости, помимо механического фактора воздействия на кишечную стенку нельзя исключить медикаментозного влияния, животные подвергались операции и введению наркотических препаратов. Предложенная модель позволяет исключить влияние множества дополнительных факторов в связи с тем, что ОКН формируется под воздействием одного препарата.

Данная модель ОКН отличается простотой применения, позволяет избежать токсического влияния препарата и может быть использована для изучения стадий развития острой кишечной недостаточности, ее патогенеза, дает возможность определить степень жизнеспособности кишечника. По нашему мнению, апробация новых методов лечения ОКН на данной модели будет практична и в конечном итоге позволит улучшить результаты лечения данного заболевания у человека.

## **ГЛАВА 5**

### **ПЕРИТОНЕАЛЬНАЯ ДОПЛЕРОВСКАЯ ЛАЗЕРНАЯ ФЛОУМЕТРИЯ – МЕТОД ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИНФЕКЦИЙ ОБЛАСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА**

Лазер часто используется в различных биомедицинских целях с момента его первоначального открытия в 1960-х годах. На протяжении десятилетий исследователи использовали принципы и свойства рассеяния, отражения и поглощения лазерного света для количественной оценки различных физиологических параметров. Оптический метод лазерно-доплеровской флоуметрии (ЛДФ) использует сдвинутые по частоте сигналы лазерного излучения, которые отражаются от красных кровяных телец (эритроцитов), для количественного определения показателя микроциркуляторной перфузии в неподвижной ткани [196].

Датчики ЛДФ можно наносить на кожу либо внутренние органы для измерения кровотока. Оценка ЛДФ через датчики предоставили критически полезную информацию для дальнейшего нашего понимания терморегуляции и функции / дисфункции микрососудов. Конечно, метод ЛДФ не свободен от ограничений, и оценка данных постоянно подвергалась критике. А именно, он очень чувствителен к артефактам движения, и существует значительная неоднородность сигналов между локусами. Таким образом, невозможность удалить и заменить датчик ЛДФ значительно затрудняет возможность получения наблюдений до и после вмешательства без использования методов нормализации. Поэтому с целью установления физиологического нуля или преобразования необработанных данных в процентное изменение необходима калибровка прибора [107, 355].

Измерение ЛДФ основано на принципе Доплера, когда лазерный луч применяется к статичной ткани на определенной длине волны (т. е. монохроматической). Из-за светорассеивающих и поглощающих свойств эндогенных хромофоров (например, эритроцитов) и других компонентов ткани отраженный лазерный свет смещается по частоте из-за движущихся

эритроцитов, но остается относительно неизменным при прохождении через неподвижную ткань. Уширение лазерного луча, зависящее от скорости движения эритроцитов, впоследствии регистрируется фотодетекторами и обрабатывается компьютером. На сегодняшний день датчики ЛДФ применялись к различным слоям васкуляризированной ткани (например, к коже, мышцам, печени, кишечнику, головному мозгу, костям и пульпе зуба и пр.) [86].

Точную глубину отбора проб зонда ЛДФ трудно определить. Это требует идентификации отдельного кровеносного сосуда и эритроцита, которые взаимодействовали со светом от датчика ЛДФ, который зависит как от места, скорости, так и от времени. Кроме того, повышенные концентрации молекул гемоглобина могут защищать более глубокие молекулы гемоглобина от облучения. Таким образом, самый сильный сигнал исходит от эритроцитов, ближайших к источнику света, и сила сигнала ослабевает с большей глубиной проникновения. Поэтому обычно ожидается, что проникновение ЛДФ меньше в тканях с относительно высокими концентрациями гемоглобина, как в случае с тканями скелетных мышц. В то время как при накожных измерениях ожидается, что глубина проникновения будет больше. Таким образом, учитывая анатомическое строение микроциркуляторного русла, принято считать, что сигнал ЛДФ генерируется артериолами, капиллярами и посткапиллярными венулами. Из-за большой площади поверхности кожи и ее поверхностно расположенных капиллярных петель она служит легкодоступным сосудистым руслом для исследования функции микрососудов. Глубина сканирования в среднем составляет до 2 мм [355].

Подобно измерению ЛДФ, для отслеживания изменений в микрососудистой перфузии использовались различные методы, а именно венозная окклюзионная плетизмография, сканирующая лазерная доплеровская визуализация, лазерно-доплеровская спекл-контрастная визуализация и оптическая когерентная томография. Несколько других

методов использовались для исследования кровотока и функции сосудов в различных областях (например, ультразвуковая доплерография, опосредованная потоком дилатация, скорость пульсовой волны и толщина интимы сонной артерии). Тем не менее, эти методы в первую очередь изолированы от крупных артерий-кондуитов и, таким образом, не полностью охватывают нижестоящие эффекты в микроциркуляторном русле. Другие оптические методы, такие как спектроскопия в ближнем инфракрасном диапазоне и пульсоксиметрия, предоставляют более подробную информацию о взаимодействии между кислородом и гемоглобином. Однако из-за высокого временного разрешения, независимости от пользователя и доступности ЛДФ остается одним из наиболее часто используемых инструментов для мониторинга микроциркуляции [196, 304, 333, 339].

Методы ЛДФ нашли широкое применение в дерматологии, кардиологии, ревматологии, стоматологии и хирургии. Интраоперационное исследование микроциркуляции при помощи ЛДФ применяется в частности при оценке участка ЖКТ перед наложением анастомозов в частности при эзофагэктомии, при колопроктологических операциях (Safi N., 2020). На основании полученных данных у пациентов с несостоятельностью выявлено статистически больше ишемических изменений, усугубляемых венозным застоем, о чем свидетельствует повышение rHb. Зарегистрированное увеличение местного кровотока, вероятно, является компенсаторной физиологической реакцией на ишемию, которая может способствовать венозному застою из-за снижения венозного оттока, вызванного хирургической травмой вен во время операции. Физиологический противоточный механизм шунтирования кровотока от слизистой оболочки к серозному слою, возможно, также способствовал увеличению местного кровотока, измеренного с помощью транссерозного датчика. Преимуществами ЛДФ являются быстрота измерений, низкая инвазивность и высокая воспроизводимость. Интересно, что многие из других вышеперечисленных методов оценки микроциркуляции не могли

предоставить интраоперационную информацию о микроциркуляции в режиме реального времени [60, 62, 86, 192, 303, 305].

В данной главе мы решили осветить наши результаты применения ЛДФ с целью прогнозирования ИОХВ у больных с острыми гнойно-воспалительными заболеваниями органов брюшной полости на фоне сахарного диабета, а также при разлитом перитоните для определения риска развития рекуррентного (третичного) перитонита.

### **5.1 Прогностические характеристики абдоминальной микроциркуляции при распространенном перитоните у больных сахарным диабетом.**

Включение в исследование больных сахарным диабетом обусловлено тем, что он присутствует у 20% хирургических больных. Прогнозируется, что глобальная распространенность диабета увеличится с 9,3% в 2019 г. до 10,2% к 2030 г., и диабет по-прежнему остается важным сопутствующим заболеванием, которое следует учитывать при планировании операции. Кроме того, невыявленный диабет или «преддиабет» приводит к занижению истинного числа больных диабетом, перенесших операцию, в то время как исследования показывают, что истинная распространенность диабета среди госпитализированных больных занижена почти на 40% [261, 276, 277].

Плохой гликемический контроль и гипергликемия связаны с нарушением заживления ран и повышенной восприимчивостью к инфекциям, что приводит к увеличению риска послеоперационных осложнений. Кроме того, гипергликемия приводит к дисбалансу воспалительной реакции, что приводит к нарушению локальной вазодилатации, бактериальной опсонизации, адгезии нейтрофилов, хемотаксису и фагоцитозу. Эти эффекты приводят к снижению периферического кровотока и ангиогенеза, что в конечном итоге замедляет заживление ран [375]. Такие иммунологические и физиологические изменения негативно сказываются на процессе заживления и увеличивают

частоту инфекционных осложнений, что приводит к неблагоприятным результатам хирургического вмешательства. В настоящее время данные как многоцентровых, так и когортных исследований показывают, что больные сахарным диабетом, перенесшие операцию, имеют значительно более высокий риск инфицирования зоны оперативного вмешательства, несостоятельности анастомоза и т. д. в послеоперационном периоде. В послеоперационном периоде основным лечебным подходом является нормализация системной гемодинамики с использованием преимущественно вазоактивных препаратов и жидкостей. Считается, что улучшение системного кровообращения приведет к параллельному улучшению микроциркуляции. Однако несколько исследований микроциркуляторного русла в критическом состоянии показали, что сохранение микроциркуляторных изменений может происходить независимо от параметров системной гемодинамики, и что такая потеря когерентности связана с неблагоприятным исходом [144, 212, 261, 372, 382, 425, 428].

Причиной проведения данного исследования явилось отсутствие работ по прогнозированию послеоперационных осложнений у больных с распространенным перитонитом на фоне сахарного диабета с помощью лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ).

Проведено ретроспективное рандомизированное контролируемое исследование (уровень доказательности IIb). Объектом исследования явились 46 больных сахарным диабетом, оперированных по поводу вторичного распространенного фибринозно-гнойного перитонита в период с 2015 по 2020 г. Первичные операции выполнены по поводу экстренных воспалительных заболеваний органов брюшной полости. См. табл. 5.1.

Давность заболевания колебалась от 6 до 78 часов. Возраст больных в среднем составил  $52 \pm 4,2$  лет, мужчин было 22, женщин – 24. Средняя давность заболевания сахарным диабетом составила  $6,2 \pm 1,6$  лет. Критерии включения в исследование: наличие сахарного диабета в анамнезе, индекс брюшной полости (ИБП) (по В. С. Савельеву)  $\geq 13$  баллов; тяжесть состояния

по APACHE II  $\geq 10$  баллов; SOFA  $\geq 12$  баллов. 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 брюшной полости. См. табл. 5.2

Таблица 5.1

## Стратификация пациентов по виду нозологии (абс.)

Нозология	Основная группа (n=23)	Группа сравнения (n=23)
Острая обтурационная толстокишечная непроходимость (опухолевая)	6	7
Ущемленная вентральная грыжа	5	4
Острая спаечная кишечная непроходимость	4	5
Острый аппендицит	5	5
Перфоративная язва желудка и 12-перстной кишки	3	2

Таблица 5.2

Распределение пациентов по тяжести состояния (M $\pm$ m)

Показатель	Основная группа (n=23)	Группа сравнения (n=23)
ИБП	15,8 $\pm$ 0,8	15,6 $\pm$ 1,1
APACHE II	14,8 $\pm$ 1,2	14,5 $\pm$ 0,5
SOFA	12,3 $\pm$ 0,7	12,5 $\pm$ 0,6

Все пациенты были разделены на две равные группы (по 23 пациента в каждой) основную группу с развившимися послеоперационными осложнениями и группу сравнения без осложнений. Использовался метод адаптивной рандомизации. Больные были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести патологии, а также тяжести течения сахарного диабета. Послеоперационные осложнения в основной группе распределились следующим образом: локальное нагноение лапаротомной раны - 11; несостоятельность швов внутрибрюшинных анастомозов - 4; внутрибрюшинные абсцессы - 4; эвентрация - 3; перфорация острой язвы подвздошной кишки - 1. По классификации Clavien-Dindo распределение послеоперационных осложнений было следующим: I-5; II-3; IIIa-4; IIIб-7; IVa-1; IVб-1; V- 2.

Всем больным после лапаротомии выполняли абдоминальную лазерную доплеровскую флоуметрию (АЛДФ) с анализатором микроциркуляции и микролимфоком на аппарате «Лазма МС-1» (Россия). С целью объективации снимали показатели в течение 1 мин из 6 точек: париетальной брюшины в зоне очага; париетальную брюшину как можно дальше от очага; тощая кишка (40 см от связки Трейтца); ободочная кишка (средняя треть поперечно-ободочной кишки); с обоих краев лапаротомной раны. Таким образом, в обеих группах было выполнено 276 сканирований.

С целью выявления и оценки тесноты связи между двумя рядами сравниваемых основных количественных показателей микроциркуляции (ПМ, СКО и Kv) в исследуемых группах был рассчитан коэффициент ранговой корреляции Спирмена, позволяющий проверить гетероскедастичность случайных ошибок регрессионной модели. При исследовании ПМ отмечена прямая связь с высокой теснотой общения в исследуемых группах ( $r=0,74$  при  $p \leq 0,05$ ). См. рисунок 5.1.

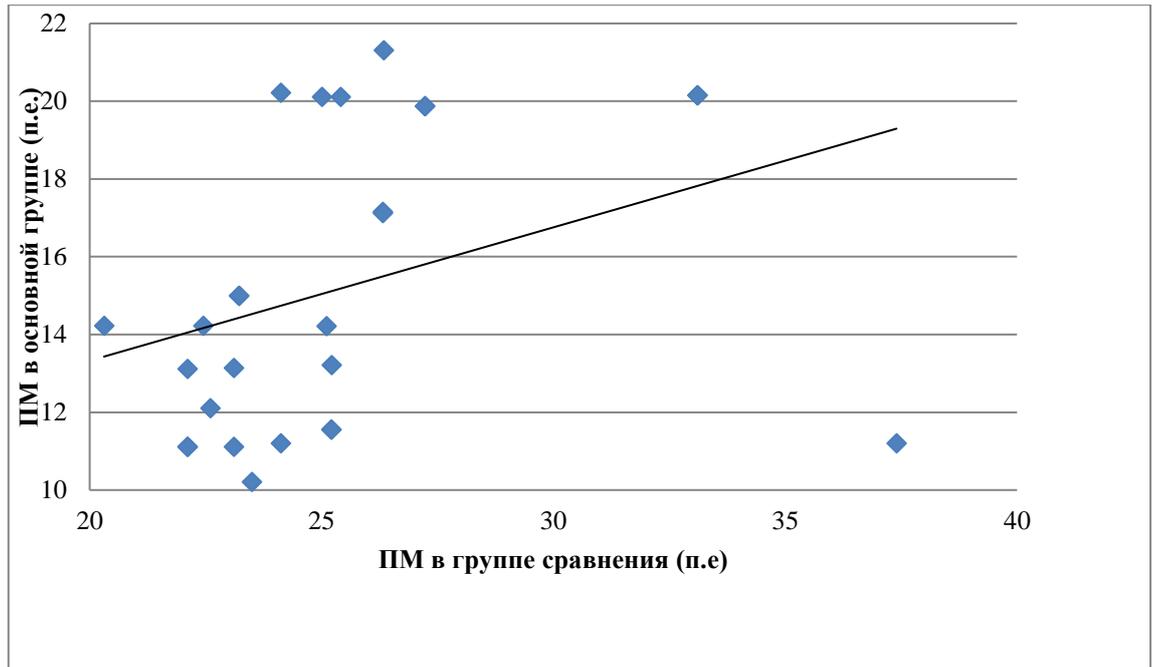


Рисунок 5.1. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена по параметру ПМ в группах исследования ( $r=0,74$  при  $p<0,05$ )

При проведении взаимосвязи по показателю Кв получены данные свидетельствующие об умеренной прямой корреляционной связи в группах исследования ( $r=0,65$  при  $p\leq 0,05$ ). См. рис. 5.2.

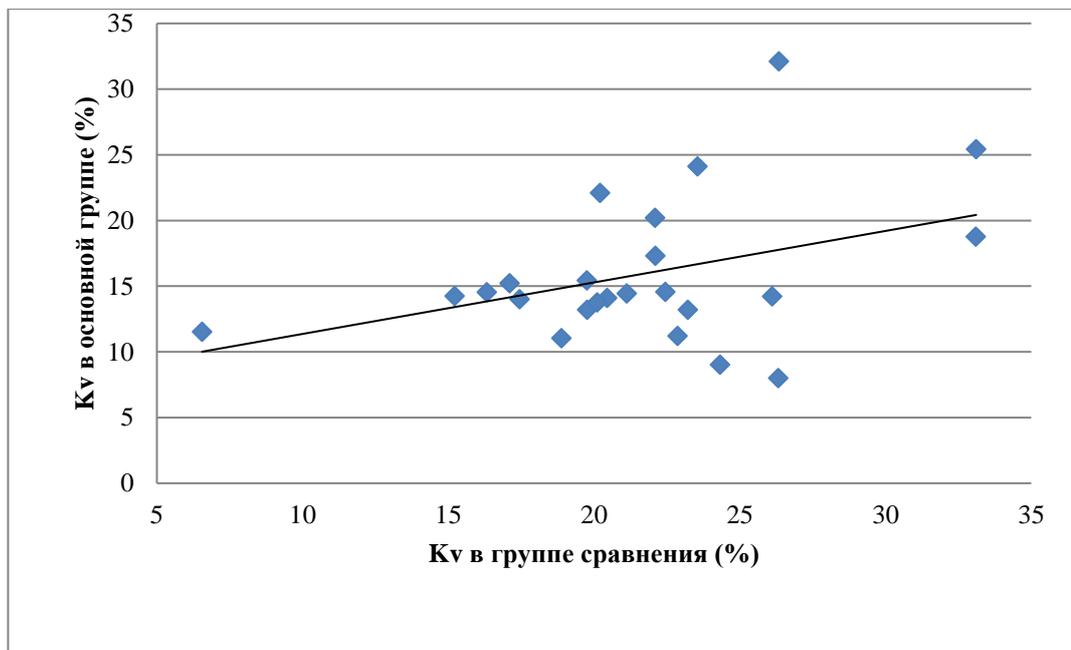


Рисунок 5.2. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена по параметру Кв в группах исследования ( $r=0,65$  при  $p<0,05$ )

Исследование корреляционной связи по показателю СКО в группах исследования выявило прямую зависимость с умеренной теснотой связи ( $r=0,57$  при  $p \leq 0,05$ ). См. рис. 5.3.

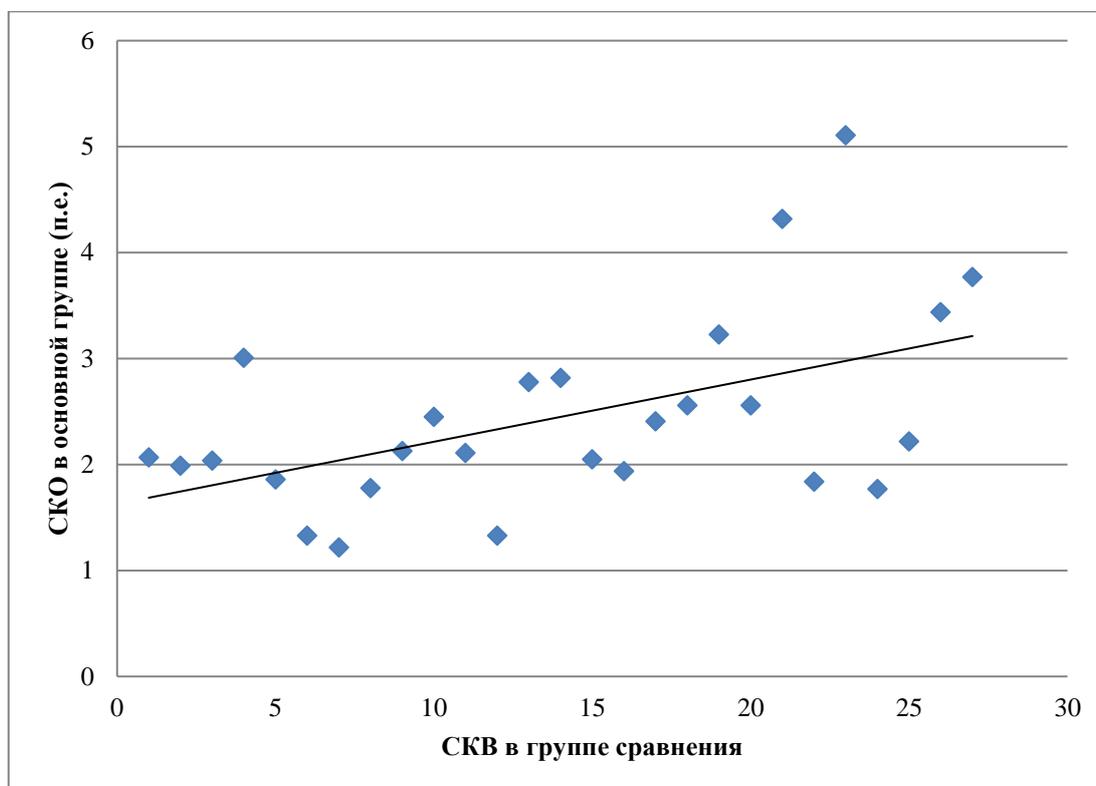


Рисунок 5.3. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена по параметру СКО в группах исследования ( $r=0,57$  при  $p < 0,05$ )

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

В основной группе значения ПМ(-23,3%), СКО (-41,4%) и К<sub>v</sub>(-48,2%) оставались достоверно ниже в сравнении с группой сравнения ( $p \leq 0,05$ ).

МТ и НТ абдоминальных микрососудов, а так же ИЭМ в основной группе был сравнительно ниже, однако статистически значимой разницы выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

В то же время ПШ в основной группе статистически достоверно повышался +65,0% ( $p \geq 0,05$ ). См. таб. 5.3.

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*
Kv (%)	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  $p \leq 0,05$

В настоящее время отсутствуют объективные методы, позволяющие достоверно прогнозировать послеоперационные осложнения у больных сахарным диабетом. Прогностические шкалы инфекционного риска в области хирургического вмешательства (ASA, CDS, SSIRS и др.), разработанные на основе метаанализов, часто бывают достаточно массивными и малоприменимыми в ургентной хирургии. Это, несомненно, требует поиска альтернативных методов прогнозирования послеоперационных осложнений у больных сахарным диабетом.

Клиническое исследование микроциркуляции брюшной полости при распространенном перитоните на фоне сахарного диабета выявило выраженные нарушения, которые выражались в изменении пре- и посткапиллярного сопротивления, что в конечном итоге приводило к нарушениям перфузии кишечной стенки, брюшины и лапаротомии.

Статистически значимое снижение показателей ПМ и СКО свидетельствовало о снижении концентрации эритроцитов, угнетении перфузионных колебаний, а показатель Kv 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.

Следует отметить, что в настоящее время у хирургов есть потребность в более портативных, точных приборах, позволяющих быстро и неинвазивно определять степень нарушения микроциркуляции в брюшной полости. Проведение многоцентровых исследований по АДДФ позволит еще глубже оценить прогностическую ценность метода в хирургии.

Ретроспективное рандомизированное контролируемое исследование показало, что абдоминальная методика ЛДФ позволяет прогнозировать ранние послеоперационные осложнения у больных распространенным перитонитом страдающих сахарным диабетом.

## **5.2 Перитонеальная лазерная доплеровская флоуметрия в прогнозировании и диагностике третичного перитонита.**

Одной из самых сложных и дискуссионных проблем в лечении интраабдоминальной инфекции является диагностика и лечение третичного перитонита (ТП). Термин предложен Rotstein O.D. в 1986 году. До настоящего времени нет общепринятого определения ТП. Под ТП понимается «воспалительный процесс в брюшной полости, развивающийся после эпизода «вторичного перитонита», имеющего свою, отличную от вторичного, микрофлору, характеризующегося неспособностью к локализации процесса и отсутствием непосредственного очага» (Meakins J.L.,2002). В отечественной хирургии ТП определяется как «рецидивирующая и персистирующая форма перитонита развивается у больных в критических состояниях с повреждением механизмов противoinфекционной защиты с вторичным иммунодефицитом и мультирезистентными микроорганизмами»

(Национальные клинические рекомендации «Абдоминальная инфекция и сепсис», 2017). О трудности и неоднозначности данной проблемы говорит и тот факт, что данное осложнение имеет множество синонимов – «рекуррентный перитонит», «персистирующий перитонит», «перитонит без источника», «вялотекущий перитонит» и др. [161, 179, 180, 222, 292].

Для ТП характерна скудная и стертая клиническая картина при наличии выраженных морфологических изменений, которые, к сожалению, выявляются порой только во время операции или секционном исследовании. Одним из постоянных проявлений ТП является «синдром системного воспалительного ответа», который выражается в состоянии иммунопаралича. По данным некоторых авторов, по своей микробиологической этиологии ТП наиболее часто сопряжен с внебольничной эндогенной, аутохтонной (т.е. воспитанной в собственном кишечном биоценозе) полимикробной аэробно – анаэробной микрофлорой. Основными причинами в возникновении ТП, по данным некоторых исследований, является неадекватная санация брюшной полости, транслокация возбудителей из желудочно-кишечного тракта, нозокомиальное инфицирование и др. [177, 178, 206, 229].

Проблемным является послеоперационный мониторинг и выбор тактики лечения больного, в связи, с чем нередко выполняются ненужные диагностические лапаротомии и открытые дренирующие операции, что в свою очередь, увеличивает частоту гнойно-воспалительных осложнений и приводит к увеличению летальности [161, 207, 225].

Несомненно, самой важной и актуальной проблемой, посвященная ТП, является возможность его прогнозирования и своевременная диагностика. В настоящее время, отсутствуют четкие и объективные как прогностические, так и диагностические критерии ТП. Мониторинг перитонеальной микроциркуляции, по нашему мнению, может помочь в прогнозировании и ранней диагностике ТП [196]. Отсутствие работ, посвященных

прогнозированию, диагностике ТП с использованием ЛДФ послужило основанием для данного исследования.

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.

Давность заболевания колебалась от 23 до 78 часов. Возраст больных в среднем составил  $56 \pm 4,2$  лет, мужчин было 27, женщин – 21.

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

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.

Программированные санации выполнялись с интервалом 24 часа. 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  $\geq 13$  баллов, APACHE II  $\geq 14$  баллов, SOFA  $\geq 12$  баллов - через 48 часов после выполнения первичной санации брюшной полости; наличие микробных ассоциаций с условно-патогенными возбудителями и/или грибковая суперинфекция.

Стратификация пациентов по виду нозологии и тяжести состояния  
(абс;  $M \pm m$ )

Нозология/ИБП; APACHE II; SOFA	Основная группа (n=24)	Группа сравнения (n=24)
Острая обтурационная толстокишечная непроходимость (опухолевая)	5	6
Ущемленная вентральная грыжа	5	4
Острая спаечная кишечная непроходимость	5	6
Острый аппендицит	2	1
Перфоративная язва желудка и 12-перстной кишки	4	5
Закрытая травма живота. Разрыв кишечника.	3	2
ИБП	15,8±0,8	15,6±1,1
APACHE II	14,8±1,2	14,5±0,5
SOFA	13,3±0,8	14,2±0,7

Всем больным после лапаротомии, выполнялась ПЛДФ анализатором микрокровотока и микролимфотока аппаратом «Лазма МЦ-1» (Россия), которая повторялась после устранения источника и санации, а также через 24 и 48 часов после операции. С целью объективизации показатели снимали в течение 2-х мин из 4-х точек: I - париетальная брюшина в зоне очага; II - париетальная брюшина максимально отдаленная от очага; III - тощая кишка (40 см от связки Трейтца); IV - толстый кишечник (средняя треть поперечно-ободочной кишки). Таким образом, выполнено 768 сканирований в обеих группах. См. рис. 5.4.

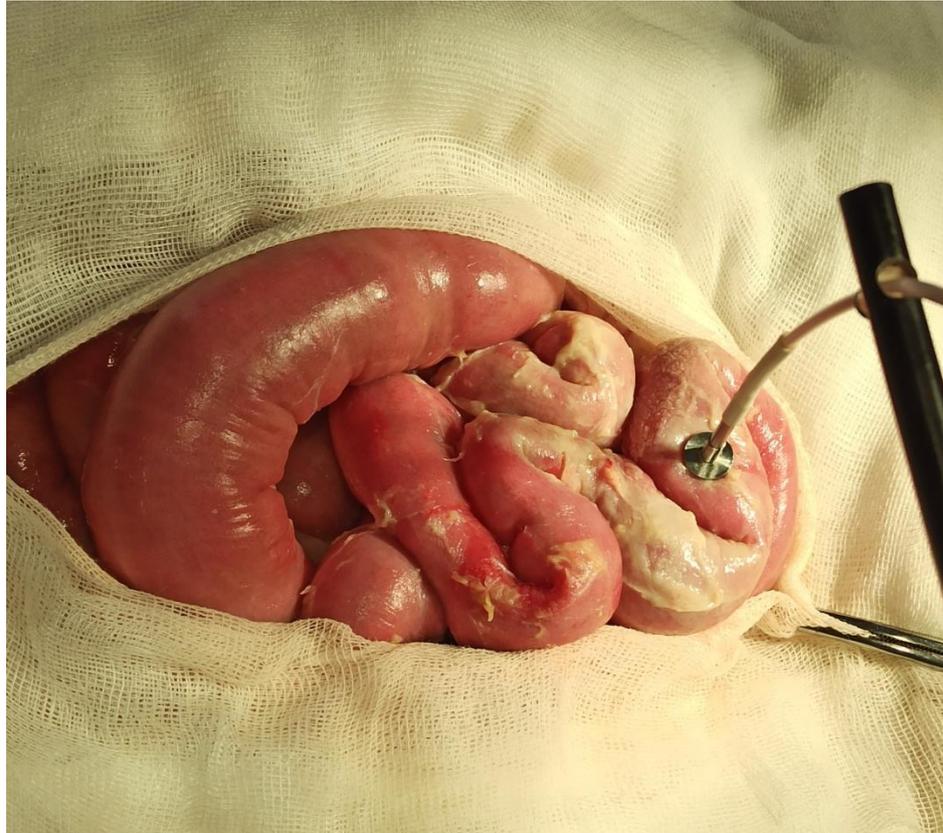


Рисунок 5.4. ПДДФ датчик установлен на тощую кишку  
(Ш точка локации)

С целью выявления и оценки тесноты связи между двумя рядами сопоставляемых количественных показателей микроциркуляции (ПМ, СКО и  $K_v$ ) в группах исследования, проведено вычисление коэффициента ранговой корреляции Спирмена, который позволяет проверить гетероскедастичность случайных ошибок регрессионной модели. 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  $p \leq 0,05$ ). См. рис. 5.5, 5.6 и 5.7.

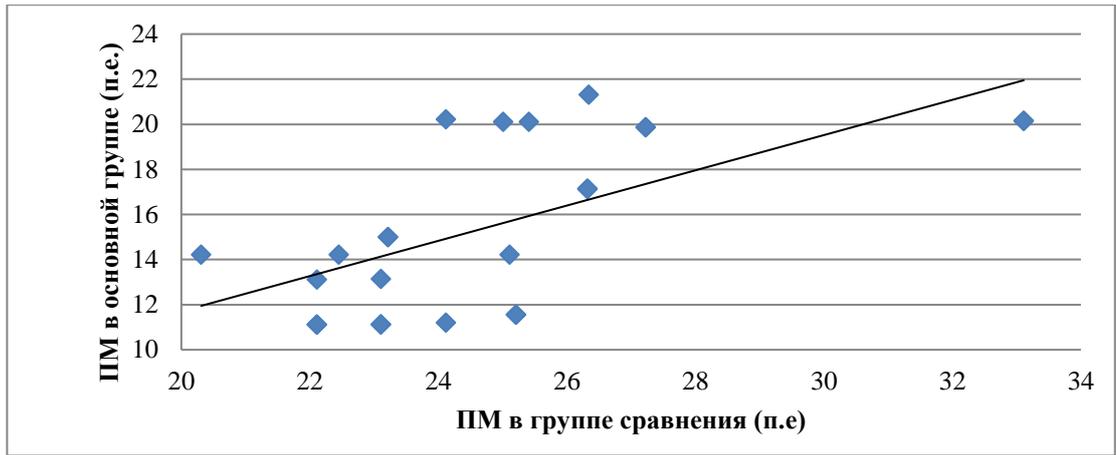


Рисунок 5.5. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена по параметру «процент микроциркуляции» (ПМ) в группах исследования ( $r=0,71$  при  $p \leq 0,05$ )

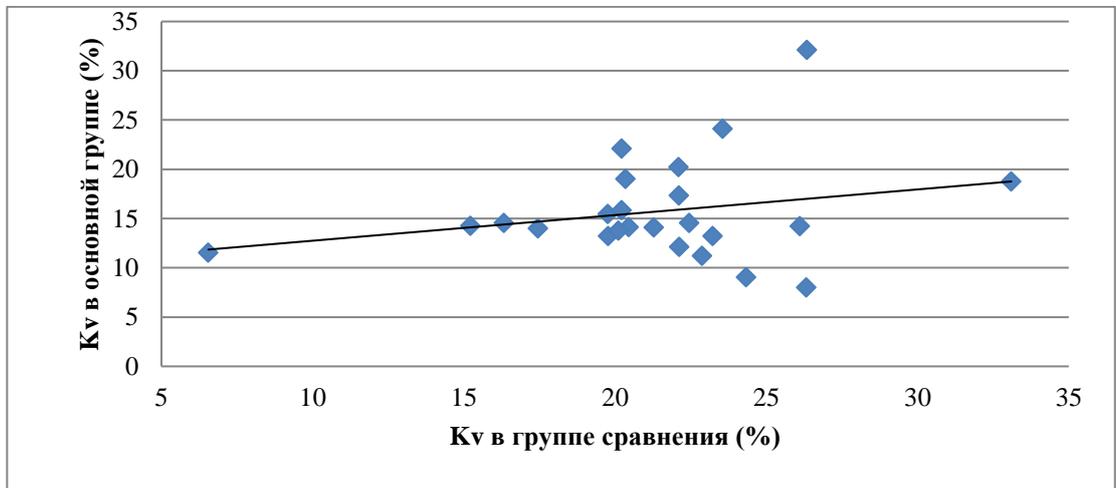


Рисунок 5.6. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена по параметру «коэффициент вариации» (Kv) в группах исследования ( $r=0,63$  при  $p \leq 0,05$ )

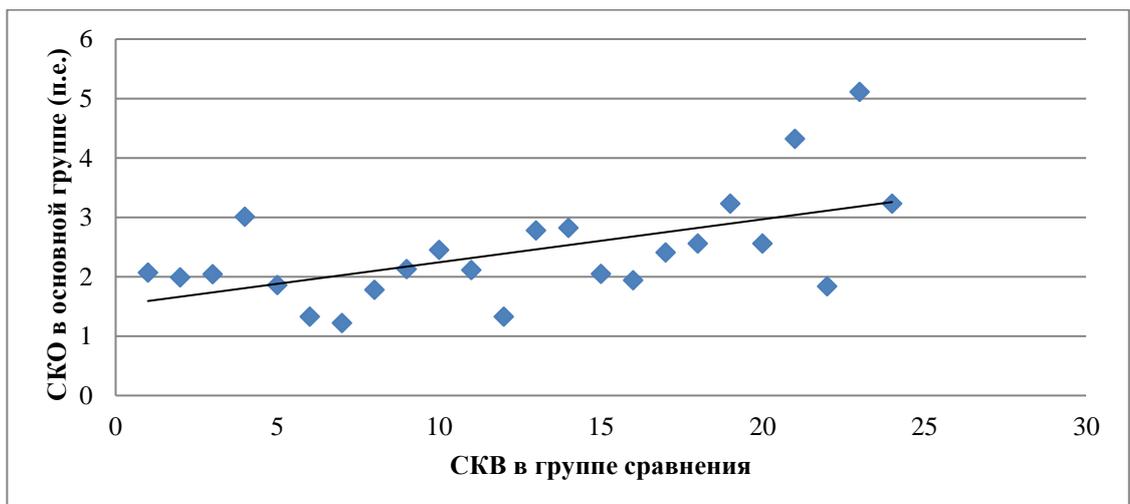


Рисунок 5.7. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена по параметру «среднее квадратическое отклонение» (СКО) в группах исследования ( $r=0,55$  при  $p \leq 0,05$ )

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  $K_v$  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,  $K_v$ , МТ, НТ и ИЭМ ( $p \leq 0,05$ ). В тоже время повышался ПШ в сосудах париетальной и висцеральной брюшины ( $p \leq 0,05$ ). См. таб. 5.5.

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  $K_v$  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. Тем не менее 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,  $K_v$ , МТ, НТ и ИЭМ ( $p \leq 0,05$ ). В тоже время повышался ПШ в сосудах париетальной и висцеральной брюшины ( $p \leq 0,05$ ).

Показатели перитонеальной микроциркуляции в группах исследования  
( $M \pm m$ ; %)

Группы	Показатели	Референсные значения (n=12)	До санации	После санации	24 часа	48 часов
Сравнительная (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%
	Kv (%)	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±0,08	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%
	Kv (%)	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 ( $p \leq 0,05$ ). См. таб. 5.6.

Общепринятые шкалы оценки тяжести состояния больных разлитым перитонитом являются универсальными и достаточно чувствительными, что подтверждено множеством клинических метаанализов. Однако интегральные шкалы не включают множество «специфических» критериев необходимых для оценки ТП: локальные, микробиологические, иммунологические и др.

Таблица 5.6

Результаты лечения в группах исследования (абс;  $M \pm m$ )

Показатели	Основная группа (n=24)			Группа сравнения (n=24)		
	В момент поступления	Через 24 часа	Через 48 часов	В момент поступления	Через 24 часа	Через 48 часов
ИБП	15,8±0,8	18,8±0,4	17,5±0,5*	15,6±0,4	16,8±0,4	12,6±0,5*
APACHE II	14,8±1,2	22,7±0,2	21,7±0,3*	14,5±0,5	18,3±0,4	10,5±0,4*
SOFA	13,3±0,8	14,4±0,3	17,4±0,5*	14,2±0,7	13,8±0,2	11,6±0,2*
Среднее число санаций	4,5			3,2		
Летальность	6 (25%)			3 (12,5%)		

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

Так проведенное исследование показало, что статистически значимые изменения в показателях интегральных шкал при ТП могут «запаздывать».

Средние значения баллов в основной и группе сравнения через 24 часа после первичной операции не имели статистической разницы. Этот факт может создать у хирурга иллюзию благополучия и направить по неправильному терапевтическому пути [76].

Учитывая сложность проблемы ТП, наиболее важным является обозначение ранних триггерных маркеров, которые бы позволили своевременно прогнозировать его развитие и, следовательно, своевременно внести коррекцию в лечение. Своевременная имплементация в комплекс лечения больных разлитым гнойным перитонитом дополнительных операционных технологий, коррекция антимикробной химиотерапии с включением в комплекс антифунгинозных препаратов, иммуннокорректирующая терапия и пр., несомненно, позволит снизить риск развития ТП. Немаловажным фактором также является обозначение четких диагностических критериев уже развившегося ТП.

Проведенные ранее разными авторами экспериментальные и клинические исследования по изучению перитонеальной микроциркуляции при перитоните показали значительные расстройства, которые выражались в изменениях пре- и посткапиллярного сопротивления, приводящие в конечном итоге к расстройствам перфузии стенки кишечника и брюшины. В данных исследованиях подчеркивается, что данные нарушения особенно выражены у пациентов, которые получают лечение по методике «open abdomen» и требуют многократных санаций. ПЛДФ, как показало исследование, может являться скрининговым методом раннего выявления триггерных маркёров ТП, что позволяет уже через 24 часа после первичной операции прогнозировать его развитие и внести коррекцию в лечение. Показатели ПМ, СКО и К<sub>v</sub>, как оказалось, могут ими являться. Через 48 часов, все исследуемые показатели, полученные при ПЛДФ могут являться диагностическими критериями и показателем эффективности лечения.

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 показало, что методика ПЛДФ позволяют 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. 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. При этом диагностическая чувствительность метода ПЛДФ составила 92,3%, диагностическая специфичность – 96,5%, а диагностическая эффективность – 94,4%.

В заключение данного раздела можно сделать следующие выводы:

- Общепринятые шкалы оценки тяжести состояния больных (APACHE II, ИБП и SOFA), применяемые у больных с распространенным гнойным перитонитом, не позволяют прогнозировать риск развития ТП через 24 часа после операции. Данные, полученные в результате балльной оценки по вышеуказанным шкалам, становятся репрезентативными через 48 часов после первоначальной операции.
- ПМ, СКО и Kv можно использовать в качестве индикаторов раннего скрининга ПЛДФ для прогнозирования ТП через 24 часа после первичной операции.
- Весь спектр показателей ПЛДФ позволяет объективно оценить степень нарушения тканевой микроциркуляции у больных с перитонитом и

через 48 часов после первичной операции служить диагностическим критерием развития ТП.

## ГЛАВА 6

### ХАРАКТЕРИСТИКА МИКРОБНОГО ПЕЙЗАЖА РАН, ЭНТЕРАЛЬНОГО ЛЮМИНАЛЬНОГО ПАТОБИОМА, У БОЛЬНЫХ С ЭКСТРЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ ОСЛОЖНЕННЫМИ ИОХВ И СИНДРОМОМ ОСТРОЙ ЭНТЕРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

#### 6.1 Особенности микробного пейзажа ран у больных ИОХВ.

Возникновение резистентности к множеству противомикробных агентов у патогенных бактерий стало серьезной угрозой для здравоохранения, поскольку эффективных противомикробных агентов, эффективных для инфекций, вызванных этими бактериями, мало, а иногда и вовсе нет [60, 383].

Микроорганизмы с множественной лекарственной устойчивостью все чаще становятся серьезной причиной инфекций ИОХВ, но клинические исходы и факторы риска, связанные с резистентными патогенами, в общей хирургии до настоящего времени плохо изучены [294, 407].

Всего 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%, *Citobacter* – 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%). См. рис. 6.1.

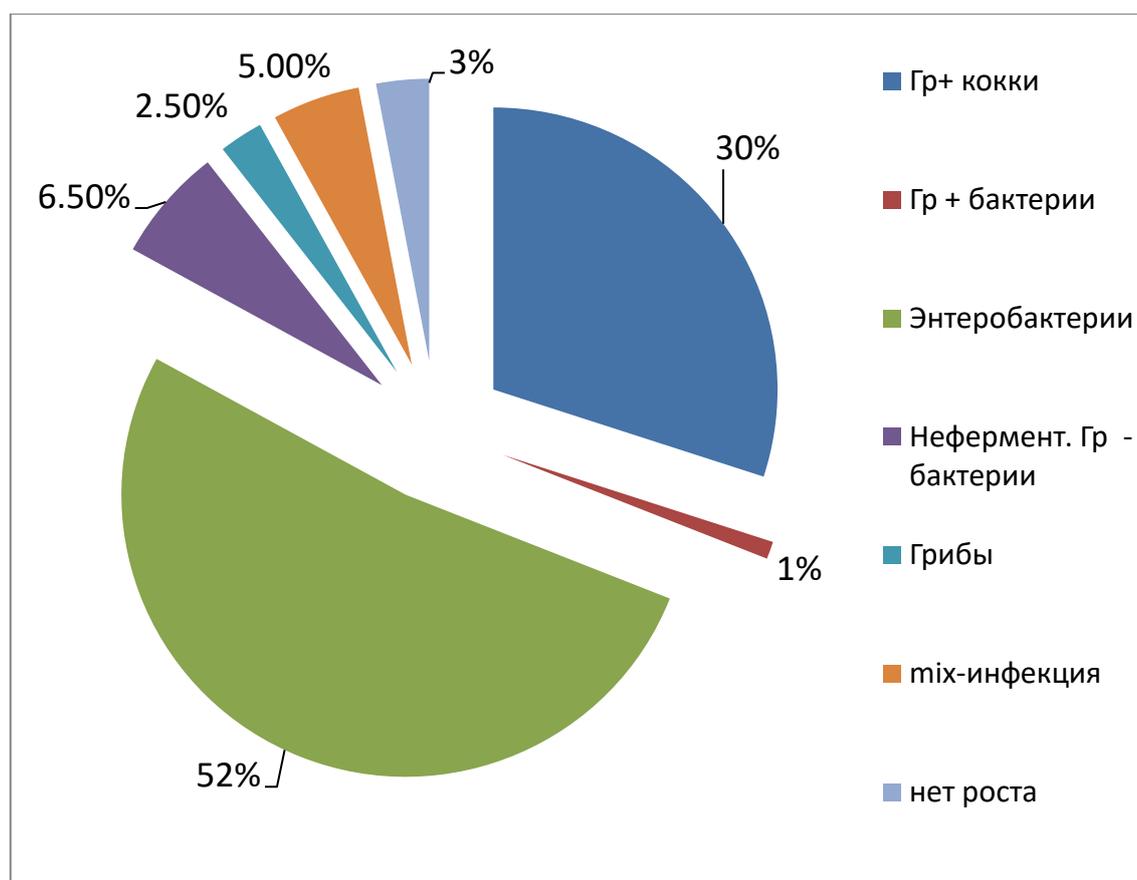


Рисунок 6.1 Видовой состав раневой микрофлоры при первичных посевах из очагов ИОХВ (%)

Предыдущая госпитализация, предыдущее лечение антибиотиками и предоперационные инфекции являются факторами риска, вызывающими устойчивость к антибиотикам. По мнению European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), бактерии можно классифицировать как организмы с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), с расширенной лекарственной устойчивостью (РЛУ) и с панлекарственной устойчивостью (ПЛУ). Например, когда у патогенов развилась устойчивость к одному ключевому антимикробному препарату (например, MRSA) – МЛУ или к двум, трем и более (например, VRSA, ванкомицин-резистентный *Enterococcus faecium* (VRE), виды *Escherichia coli* и *Klebsiella*, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра, виды *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter*, устойчивые к цефалоспорином третьего поколения и карбапенемам или резистентные к карбапенемам

энтеробактерии) – РЛУ или ко всем известным антибиотикам соответственно – ПЛУ. (Foschi, D., 2022).

Основными категориями резистентности были: метициллин-устойчивый *Staphylococcus aureus* (MRSA); ванкомицин-резистентный *Staphylococcus aureus* (VRSA); ванкомицин-резистентный *Enterococcus faecium* (VRE); виды *Escherichia coli* и *Klebsiella*, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра (Enterobacter ESBL+); виды *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter*, устойчивые к цефалоспорином третьего поколения и карбапенемам (non-fermeting MDR); резистентные к карбапенемам энтеробактерии (CRE) и резистентные грибы (fungi MDR).

Множественная лекарственная устойчивость отмечена в 47 случаях (22,9%), выделено 486 изолятов. По типу устойчивости лидировали энтеробактерии продуцирующие бета-лактамазы расширенного действия. См. рис. 6.2.

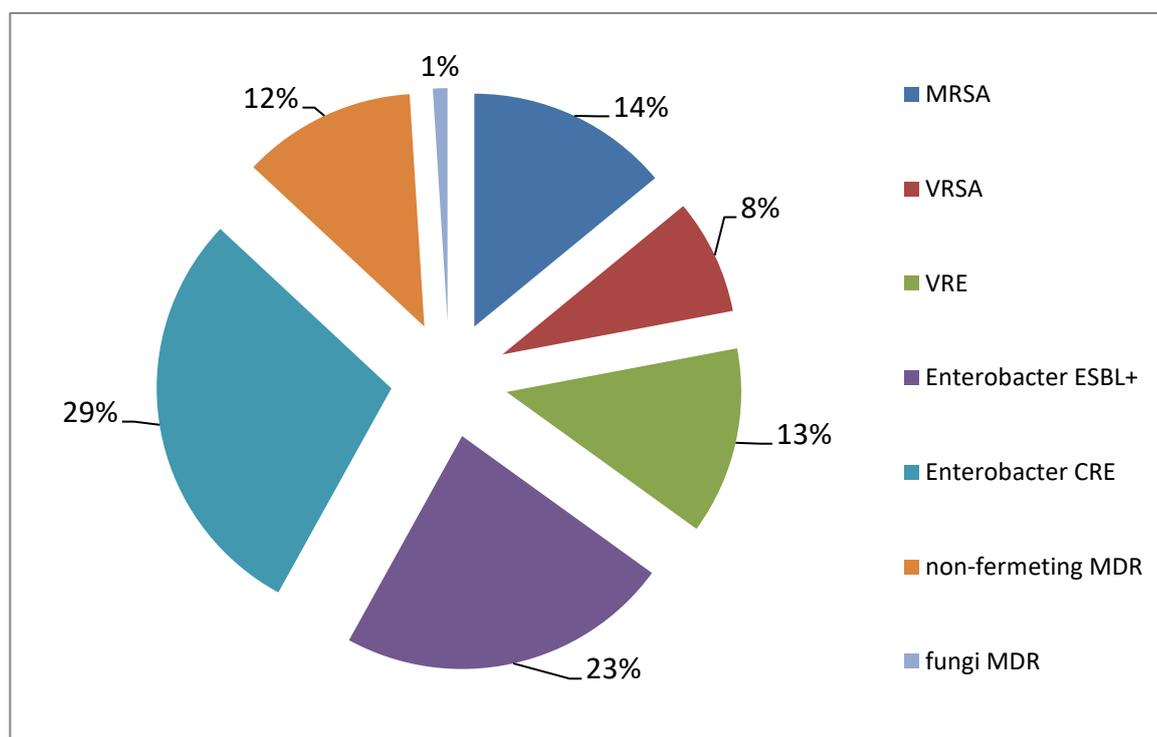


Рисунок 6.2. Распределение возбудителей ИОХВ по типу устойчивости к противомикробным препаратам (%)

Серьезные осложнения были очень частыми у пациентов с ИОХВ с МЛУ (> 50%) и очень редко у пациентов с ИОХВ без МЛУ (<10%) или без ИОХВ ( $\approx$  1%). По номограмме с доверительной вероятностью 95% и интервалом 50% количество наблюдений = 35 в каждой группе считалось достаточным для анализа. Поэтому мы решили сохранить число наблюдений 47 и включить две контрольные группы: одну группу пациентов без-МЛУ ИОХВ и вторую группу пациентов без ИОХВ. Контрольные группы были отобраны в те же сроки, что и пациенты с МЛУ, и стандартизированы по возрасту, соотношению мужчин и женщин, диагнозу и хирургическому лечению.

Для анализа учитывались следующие предоперационные факторы риска: предшествующая госпитализация в течение 12 месяцев; предшествующая антибиотикотерапия; индекс массы тела (ИМТ [вес кг/рост м<sup>2</sup>]) <18,5 или> 30; класс ASA 3-4; показатели крови: общий белок (г/л), альбумин (г/л).

В исследовании учитывались периоперационные хирургические данные: открытый или лапароскопический доступ; класс операций по Altmeir's (I-IV); наличие абдоминального дренажа; открытое лечение живота; повторная хирургия (количество повторных операций).

Для оценки клинического течения больных регистрировали следующие послеоперационные параметры: тип ИОХВ, наличие септический «эволюции» при qSOFA>2; развитие септического шока и ПОН; микробная инфекция; продолжительность госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ); общее пребывание в стационаре (дни).

Все пациенты получали профилактику антибиотиками широкого спектра действия, за исключением пациентов с инфекцией во время операции, которым проводили эмпирическую интервальную антибактериальную терапию до тех пор, пока не были доступны посевы и возможность введения минимальной ингибирующей концентрации антибиотика (МПК) – целенаправленной антибиотикотерапии. См. табл. 6.1.

Таблица 6.1.

## Клинические и биохимические факторы риска МЛУ ИОХВ

Фактор риска	ИОХВ+МЛУ ( N : 47 [%])	ИОХВ без МЛУ ( N : 47 [%])	без ИОХВ ( N : 47 [%])
Предшествующая госпитализация	27 [57,4%]**	22[46,8]**	7 [14,8%]
Предшествующая антибиотикотерапия	15[31,9%]*	18 [38,3%]**	5 [10,6%]
ИМТ <18 или >30	3 [27,6%]*	7 [14,8]	4 [8,5%]
Класс ASA (3-4)	2 [46,8%]*.§	11 [23,4%]	5 [10,6%]
Общ. белок	60,3 ± 7,9**.§	64,1 ± 6,6*	66,9 ± 5,6
Альбумин	0,7 ± 6,7**.§	33,6 ± 5,9**	36,6 ± 3,9
Класс операции (по Altmeir's) 1/2/3/4/	7/10/18/22	6/11/19/21	8/9/17/23
Лапаротомия/лапароскопия	29/18	29/18	17/30*
Наличие дренажа	46 (97,8%)	46 (97,8%)	37(78,7%)**
Открытый живот	5(10,6%)	0	0
Поверхностная ИОХВ	20 [42,5%]	25 [53,1%]	-
Глубокая ИОХВ	11 [23,4%]	19 [40,4%]	-
ИОХВ орган/полость	16 [34%] §	3 [6,38%]	-
Септическая эволюция qSOFA >2	47[100%] §§	17 [36,1%]	-
Септический шок	13 [27,6%] §	2 [4,2%]	-
Полиорганная недостаточность	6 [12,7%] §	0	-
мих-инфекция	12 [25,5] §	1 [2,13%]	-
Частота повторных операций	20 [42,5%] §§	5[2,1%]	-
к/дни в ОРИТ	12,8 ± 4,9 §	1,2 ± 0,45	-
Общий к\день	35,8 ± 5,6 §§.**	18,36 ± 8,2 *	7,6±1,3**

\*  $p < 0,05$  по сравнению с отсутствием ИОХВ. \*\*  $p < 0,01$  по сравнению с отсутствием ИОХВ. §  $p < 0,05$  по сравнению с ИОХВ без МЛУ-О. §§  $p < 0,01$  по сравнению с SSI без МЛУ

Пациенты с МЛУ имели средний возраст  $59,8 \pm 17,4$  года, соотношение М/Ж 1,23 с похожими хирургическими показаниями, что и в контрольных группах, но было больше лапаротомного доступа (61,7%) и контаминированных операций. - грязные операции (59,5%). В таблице 6.1 представлены различия между группами по хирургическим параметрам. В группе с МЛУ было больше повторных операций и лечения с открытым животом, в то время как у пациентов без ИОХВ было больше лапароскопических процедур и операций классов I и II, меньшее использование абдоминальных дренажей и открытого живота.

В течение послеоперационного периода, обратило внимание, что у пациентов с инфекциями, вызванными МЛУ, госпитализировали в отделение интенсивной терапии чаще и на более длительный срок, чем пациентов с ИОХВ без МЛУ. Общая продолжительность послеоперационного периода и пребывание в стационаре были значительно дольше у пациентов с ИОХВ с МЛУ.

Основным недостатком данного исследования является то, что оно проводилось в одном центре и проводится в большой университетской больнице в высокоиндустриальном городе. Тем не менее, МЛУ-ИОХВ, вероятно, занижается общими хирургами, поскольку почти 1/3 инфекций ИОХВ в нашей серии были связаны с МЛУ, что является очень высокой частотой, которую следует рассматривать с большой тревогой.

Устойчивость к антибиотикам является типичной характеристикой бактерий. Он может существовать ранее и активироваться антибиотиками, переходить от устойчивых к неустойчивым бактериям, пока сохраняется инфекция и ее причины, и усиливаться за счет подавления чувствительных с относительной экспансией устойчивых штаммов. Таким образом, пути заражения МЛУ являются многофакторными, и некоторые клинические состояния могут вызывать эти эффекты. Сообщается, что предыдущее введение иммунодепрессантов, антибиотиков и госпитализация являются

факторами риска распространения МЛУ. В нашей серии другие известные факторы ИОХВ были связаны с МЛУ-ИОХВ: экстренная операция, наличие абсцесса и грязных операций, онкологической хирургии и др. Повышенный балл ASA, ожирение и недоедание (низкий уровень белков плазмы, альбумина) также были связаны с инфекцией МЛУ. Однако расширенная или панрезистентность к лекарствам встречались редко и не вызывали ухудшения прогноза.

Только использование антибиотиков под контролем посева может снизить неправомерное назначение и риск развития МЛУ, но дальнейший подход может заключаться в распознавании пациентов с риском МЛУ до посева, чтобы снизить риск факторы. К сожалению, факторы риска для МЛУ и неМЛУ инфекций схожи, и их коррекция часто требует более длительного пребывания в больнице, что, в свою очередь, является еще одним фактором риска для МЛУ-инфекций в многомерном анализе.

Глядя на хирургические факторы, связанные с МЛУ-ИОХВ, всегда трудно провести различие между причинами и последствиями инфекции. Мы знаем, что риск ИОХВ выше после грязных операций, в экстренных случаях и после открытой лапаротомии. При отборе пациентов в контрольную группу мы компенсировали эти факторы и обнаружили, что МЛУ-ИОХВ был связан с серьезными хирургическими осложнениями (по классу III–V по Clavien–Dindo), расхождением швов и ИОХВ орган/пространство со значительным более высоким использованием ресурсов и частота повторных операций.

Согласно классификации, большинство устойчивых к антибиотикам бактерий в нашей серии были МЛУ (90%), и только 10% были РЛУ и ПЛУ (один пациент), но этого микробиологического профиля могло быть достаточно для снижения эффективности стандартной краткосрочной антибиотикопрофилактики и эмпирической интервальной антибиотикотерапии, которые начались до результатов микробиологического посева. Несмотря на лучшую антибактериальную терапию, инфекция сохраняется до тех пор, пока барьер между внешним миром и «внутренней

средой» не будет восстановлен. Для достижения этого эффекта нам необходимо поддерживать иммунный ответ, корректировать недостаточность питания и избегать расхождения швов путем наложения стом при септических состояниях.

При поверхностных ИОХВ превалировали *Staphylococcus spp.* (>80%), в случаях глубоких ИОХВ – *Escherichia*, *Acinetobacter* (>70%), а при органических и полостных ИОХВ – *Enterobacter spp.*, *Acinetobacter* и *Citobacter* (>90%).

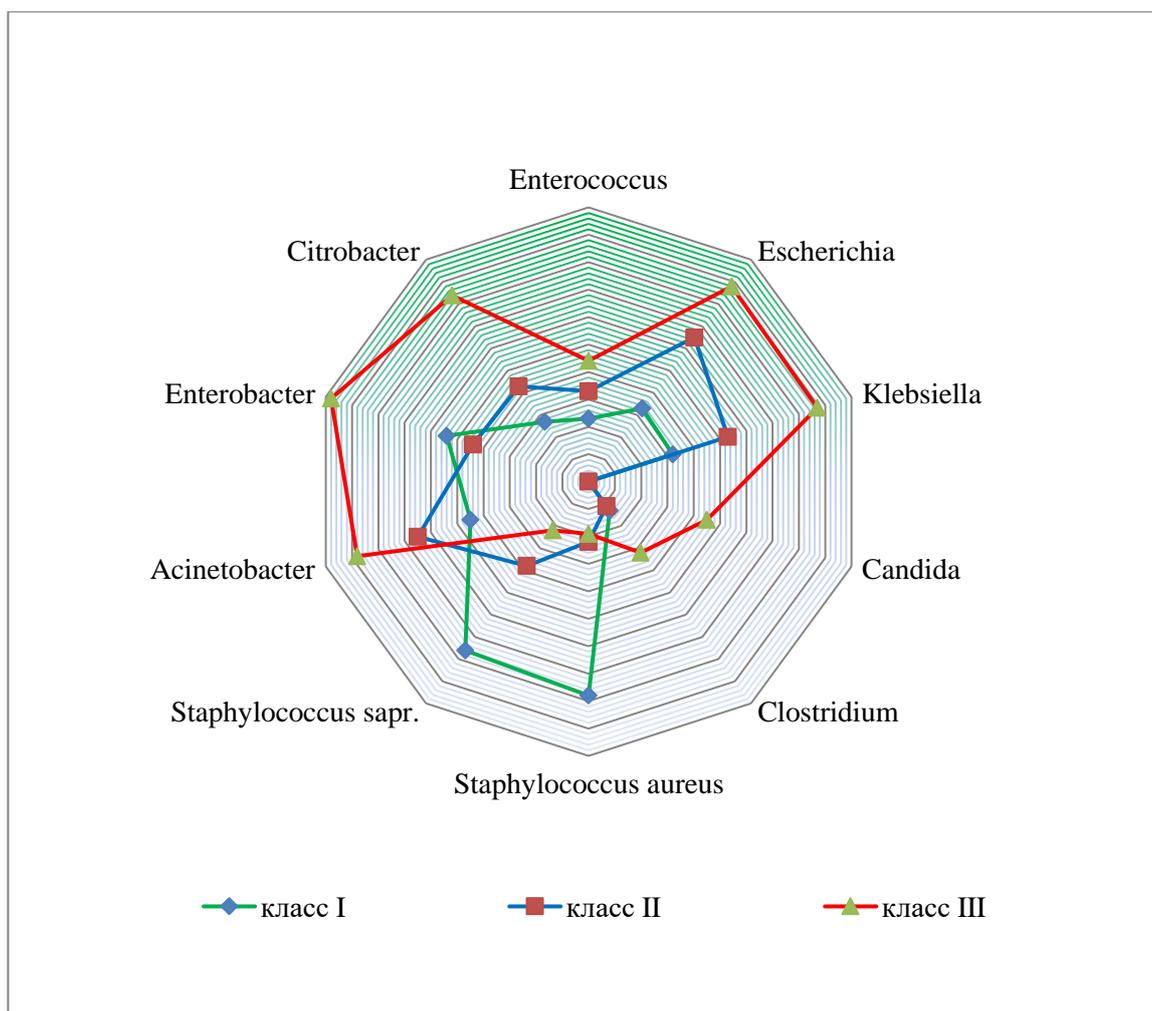


Рисунок 6.3. Изменения микробного пейзажа в зависимости от класса ИОХВ I – Superficial Incisional Surgical Site Infection (SISSI), II – (Deep Incisional Surgical Site Infection (DISSI), III – (Organ/Space Surgical Site Infection (OSSSI) (n=638; %)

МЛУ-ИОХВ увеличиваются, что по-видимому, связано с глубокой белковой недостаточностью, серьезными послеоперационными осложнениями, расхождением швов и повторяющимися операциями; их

трудно предотвратить, они требовательны с точки зрения клинической нагрузки и затрат на лечение и требуют разумной хирургической тактики.

## **6.2. Состояние энтерального патобиома у больных перитонитом осложненным синдромом острой кишечной недостаточности.**

В нормальных условиях у здорового человека несколько элементов кишечника, а именно эпителий кишечника, барьерная функция кишечника, микробиомы, вместе взятые, обеспечивают защиту от инфекции, и это имеет решающее значение для поддержания здоровья. Любое изменение нормы, будь то хирургические вмешательства, введение лекарств, или патофизиологические эффекты системного заболевания вызывают кардинальные изменения в этой тонко построенной экосистеме, что ведет к разрушительным эффектам, выходящим за пределы самого кишечника. Кишечный эпителий помогает усваивать питательные вещества, а также выступает в качестве координатора иммунитета слизистых оболочек (первая линия иммунной защиты). Во время критического состояния происходит апоптоз кишечного эпителия, в плотных эпителиальных соединениях происходят изменения, ведущие к потере барьерной функции кишечника и потере иммунитета слизистой оболочки, что приводит к повреждению слизистой оболочки и ее повышенной проницаемости [358, 384]. В итоге, микробиом трансформируется в патобиом, что приводит к увеличению количества патогенных бактерий и индукции вирулентности у комменсальных кишечных бактерий. Начинает возникать множественное поражение органов, вызванное токсинами, покидающими кишечник через порталный кровоток и мезентеральную лимфу. По данным некоторых авторов, частота развития синдрома кишечной недостаточности как минимум в течение 1-2 суток у больных реанимационного профиля достигает 62% [135, 302, 360, 359].

Несомненным триггером инфекционных осложнений у пациентов после обширных операций на брюшной полости классически считается эндогенная энтеральная бактериальная транслокация вызванная критическим состоянием кишечника. Сегодня обширный анализ кишечного микробиома позволил нам понять, что почти все "научно обоснованные" хирургические или медицинские вмешательства (антибиотики, подготовка кишечника, опиоиды, лишение питания), в дополнение к гормонам, вызываемым стрессом, могут влиять на относительное изобилие и разнообразие энтерального микробиома, позволяющее вредным бактериям размножаться вместо угнетенных полезных видов. Более того, эти бактерии, после прочного восприятия операционного стресса организмом и его последующих гуморальных изменений, могут переключать свою вирулентность в сторону вторжения в хозяина, и действительно меняют ее [302, 380].

Несомненно, что у больных распространенным гнойным перитонитом осложненным синдромом острой энтеральной недостаточности (ОЭН) состояние связано с потерей «полезных для здоровья» комменсальных микробов. Этот дисбиоз увеличивает восприимчивость к внутрибольничным инфекциям, сепсису и органной недостаточности. Таким образом, необходимо исследование с проспективным мониторингом энтерального микробиома пациента с использованием методов, не зависящих от культуры, для подтверждения и характеристики этого дисбактериоза. Характеристика изменений энтерального микробиома пациента в будущем помогут исследователям в разработке диагностических и терапевтических вмешательств с использованием различных методов. Полученные данные могут стать первыми шагами к определению таргетных методов лечения, которые корректируют потенциально «провоцирующее заболевание» дисбиоз с помощью пробиотиков, бактериофагов, таргетных, мультимикробных синтетических препаратов и др., которые восстанавливают здоровый микробиом хирургических пациентов для улучшения результатов лечения [300, 314, 429, 430, 437].

Целью исследования являлось динамическое изучение качественных и количественных характеристик просветного энтерального патобиома у больных с синдромом ОЭН вызванной распространенным гнойным перитонитом.

Проанализированы и систематизированы результаты 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 гг. Средний возраст больных составил  $42 \pm 0,7$  лет. Мужчин было 62%, женщин – 48%.

Критерии включения в исследование: распространенный вторичный гнойный перитонит, осложненный ОЭН; выполнение назогастроинтестинального (НГИ) дренирования кишечника; индекс брюшной полости (ИБП)  $\geq 13$  баллов; APACHE II  $\geq 14$  баллов. См. таб. 6.2.

Таблица 6.2.

Распределение больных в группах исследования ( $M \pm m$ ; абс.)

Группы/ Стадии ОЭН	ИБП	APACHE II	ЭМФК	Количество посевов/изолятов
I (n=72)	$13,5 \pm 0,5$	$11,3 \pm 1,1$	$4,7 \pm 0,3$	216/1944
II (n=81)	$14,2 \pm 0,4$	$12,4 \pm 0,8$	$16,6 \pm 1,2$	243/2673
III (n=80)	$14,7 \pm 0,3$	$12,9 \pm 0,5$	$27,4 \pm 1,4$	240/2160
N=233	$14,2 \pm 0,4$	$12,3 \pm 0,7$	$16,3 \pm 0,8$	699/6777

Критерии исключения: системная антибиотикотерапия в предоперационном периоде; химическая, лучевая, цитостатическая и

гормонотерапия в анамнезе; операции, сопровождающиеся обширной резекцией тонкого кишечника и наложением анастомозов в анамнезе.

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

Группы исследования были сопоставимы по полу, возрасту и характеру патологии. Распределение больных по тяжести патологии и стадиям ОЭН и количеству микробиологических исследований представлено.

При анализе микробного пейзажа энтерального содержимого у больных в I группе распределение микробиоты было следующим: *Enterococcus* spp. –  $2,8 \pm 1,1 \times 10^3$  КОЕ; *Escherichia coli* (с нормальной ферментативной активностью) –  $5,7 \pm 0,9 \times 10^5$  КОЕ; *Klebsiella* spp. –  $4,4 \pm 0,3 \times 10^4$  КОЕ; *Candida* –  $3,8 \pm 0,5 \times 10^4$  КОЕ; *Clostridium* spp. –  $4,7 \pm 0,8 \times 10^4$  КОЕ; *Staphylococcus aureus* –  $1,1 \pm 0,2 \times 10^2$  КОЕ; *Staphylococcus saprophyticus* –  $4,1 \pm 1,1 \times 10^4$  КОЕ; *Acinetobacter*  $4,5 \pm 0,4 \times 10^4$  КОЕ; *Enterobacter* spp. –  $5,4 \pm 1,1 \times 10^5$  КОЕ; *Citrobacter* –  $3,1 \pm 0,4 \times 10^4$  КОЕ.

Во второй группе исследования с субкомпенсированной ОЭН соотношение представителей энтерального микробиома было следующим: *Enterococcus* spp. –  $3,8 \pm 0,8 \times 10^4$  КОЕ; *Escherichia coli* (с нормальной ферментативной активностью) –  $6,5 \pm 1,1 \times 10^6$  КОЕ; *Klebsiella* spp. –  $5,3 \pm 0,5 \times 10^5$  КОЕ; *Candida* –  $4,4 \pm 0,6 \times 10^5$  КОЕ; *Clostridium* spp. –  $7,7 \pm 1,2 \times 10^7$  КОЕ; *Staphylococcus aureus* –  $2,2 \pm 0,4 \times 10^3$  КОЕ; *Staphylococcus saprophyticus* –  $3,8 \pm 0,9 \times 10^4$  КОЕ; *Acinetobacter*  $6,5 \pm 0,6 \times 10^4$  КОЕ; *Enterobacter* spp. –  $4,4 \pm 0,7 \times 10^5$  КОЕ; *Citrobacter* –  $4,7 \pm 0,4 \times 10^7$  КОЕ.

В группе больных с декомпенсированной ОЭН сформированный энтеральный патобиом выглядел следующим образом: *Enterococcus* spp. –  $5,4 \pm 0,9 \times 10^5$  КОЕ; *Escherichia coli* (с нормальной ферментативной активностью) –  $3,8 \pm 0,7 \times 10^3$  КОЕ; *Klebsiella* spp. –  $8,7 \pm 0,5 \times 10^8$  КОЕ; *Candida* –  $7,8 \pm 0,7 \times 10^8$  КОЕ; *Clostridium* spp. –  $9,7 \pm 1,2 \times 10^{10}$  КОЕ; *Staphylococcus aureus*

–  $6,5 \pm 0,5 \times 10^6$  КОЕ; *Staphylococcus saprophyticus* –  $2,2 \pm 0,6 \times 10^2$  КОЕ; *Acinetobacter*  $5,4 \pm 0,4 \times 10^5$  КОЕ; *Enterobacter* spp. –  $6,5 \pm 0,4 \times 10^6$  КОЕ; *Citrobacter* –  $8,4 \pm 1,1 \times 10^9$  КОЕ. См. рис. 6.4.

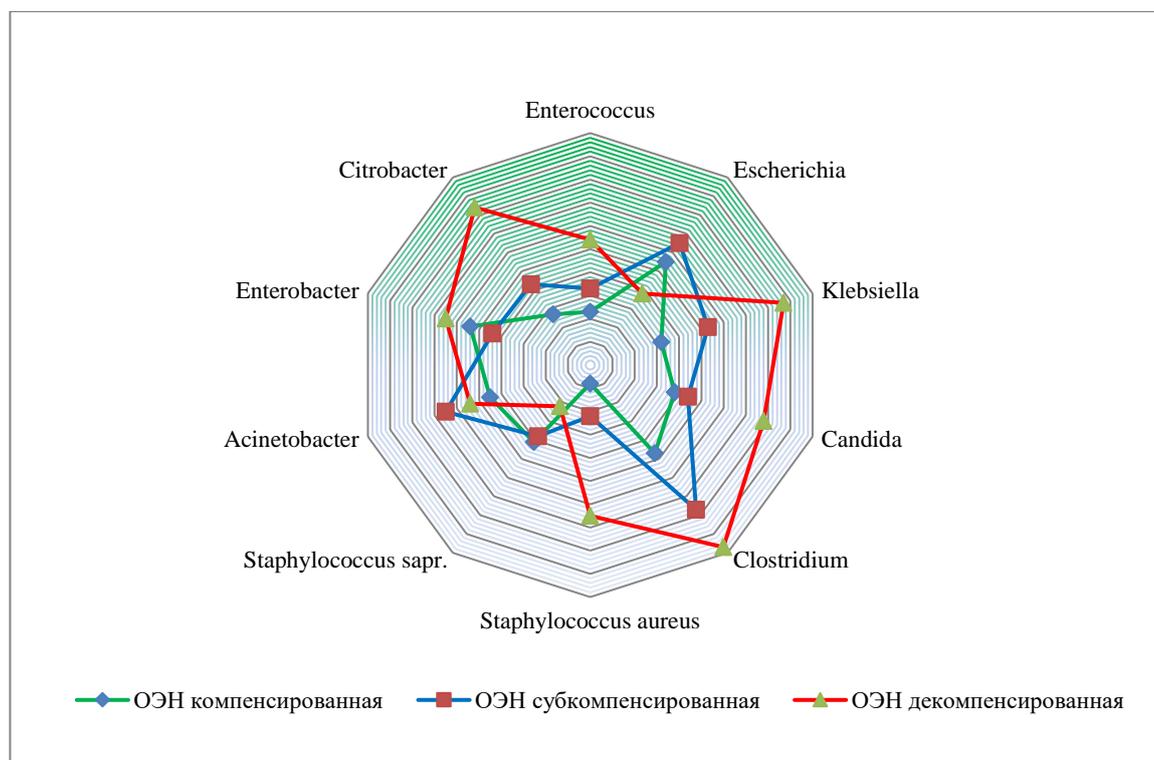


Рис. 6.4. Изменения энтерального патобиома у больных распространенным гнойным перитонитом, осложненным ОЭН (КОЕ  $\times 10^{1-10}$  в 1 мл тонкокишечного химуса)

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* ( $p \geq 0,05$ ). 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* ( $p \leq 0,05$ ). Наибольший интерес, по нашему мнению, заслуживает тот факт, что в данной группе отмечен значительное увеличение представительства

*Staphylococcus aureus* – 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. Высокая резистентность отмечена к полусинтетическим пенициллинам. Оказалось, что почти все возбудители были нечувствительны к ампициллину и лишь к *Enterococcus spp.* отмечена эффективность в 34,7%. Аминогликозиды показали эффективность только в отношении *Clostridium spp.* (39,5%), *Escherichia coli* (64,8%) и *Citrobacter* (70,9%). Наибольшая чувствительность обнаружена к карбопенемам, гликопептидам и оксазолидинонам. *Staphylococcus aureus* показал свою устойчивость практически ко всем антибактериальным препаратам за исключением Линезолида, где он показал 100% эффективность.

Особую настороженность вызвал тот факт, что среди всех изолятов *Staphylococcus aureus* в 86,4% отмечены MRSA патогенны, 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. При изучении анамнеза, используя Региональную информационную-аналитическую медицинскую систему установлено, что все эти пациенты поступили в хирургическое отделение 2020 году и в первом квартале 2021 года. Вышеуказанные изменения энтерального патобиома связаны, по нашему мнению, с нерациональной антибиотикопрофилактикой, антибиотикотерапией и полипрагмазией.

Изучая данные антибиотикограмм, во всех группах оказалось, что общий процент антибиотикорезистентных штаммов в I группе составил 8,3%, во II группе – 13,1%, и в III группе с декомпенсированной ОЭН – 34,5%. Средний койко-день в I группе составил 10,2, во II группе - 13,7 и III группе - 18,4. В I группе умерло 3(4,16%) больных, во II группе - 5(6,17%) и III группе – 21(26,25%). См. таб. 6.3.

Результаты антибиотикограмм исследования микрофлоры тонкокишечного содержимого у больных распространенным перитонитом осложненным декомпенсированной ОЭН (количество изолятов; абс.;%)

Микрофлора (количество изолятов n=1543)	Чувствительность к антибиотикам									
	Ампициллин	Цефтазидим	Амоксилав	Меропенем	Амикацин	Доксициклин	Ванкомицин	Левифлоксацин	Линезолид	Метронизазол
Enterococcus (121)	23(19) 56(46,2) 42(34,7)	121(100)	18(14,8) 32(26,4) 71(58,6)	37(30,5) 84(69,4)	121(100)	121(100)	121(100)	121(100)	121(100)	60(49) 61(51)
<u>Escherichia</u> (245)	245(100)	245(100)	11(4,5) 89(36,3) 145(59)	245(100)	86(35,1) 159(64,8)	245(100)	245(100)	11(4,5) 45(18,3) 189(77,1)	245(100)	245(100)
Klebsiella (134)	134(100)	23(17,1) 65(48,5) 46(34,3)	134(100)	23(17,1) 34(25,3) 77(57,4)	134(100)	34(25,4) 100(74,6)	134(100)	134(100)	3(2,3) 131(97,7)	12(8,95) 122(91)
Clostridium (286)	234(81,8) 52(18,2)	23(8) 32(11,2) 231(80,7)	32(11,2) 34(11,9) 220(76,9)	286(100)	139(48,6) 34(11,9) 113(39,5)	23(8) 263(92)	286(100)	254(88,9) 12(4,2) 20(7,0)	286(100)	32(11,2) 34(11,9) 220(76,9)
Staphylococcus aureus (155)	155(100)	155(100)	155(100)	134(86,4) 11(7) 10(6,45)	155(100)	155(100)	32(20,6) 31(20) 92(59,3)	155(100)	6(3,9) 149(96,1)	155(100)
Enterobacter (176)	176(100)	39(22,1) 12(6,8) 125(71,1)	45(25,5) 67(38) 64(36,3)	176(100)	159(90,3) 17(9,7)	23(13) 11(6,2) 142(80,7)	176(100)	34(19,3) 12(6,8) 130(73,8)	176(100)	39(22,2) 12(6,8) 125(71)
Citrobacter (234)	234(100)	234(100)	45(19,2) 34(14,5) 155(66,2)	234(100)	23(9,8) 45(19,2) 166(70,9)	234(100)	234(100)	234(100)	234(100)	227(97) 7(3)

Примечание: R – устойчив; I – мало чувствителен; S – чувствителен

Учитывая все вышеизложенное, следует, что изучение свойств энтерального патобиома у больных разлитым перитонитом, осложненным ОЭН, имеет большое значение для лечения и прогноза. К сожалению, в Российских клинических рекомендациях в разделе «Острый перитонит» и во множестве зарубежных гайдлайнов в перечень необходимого обследования не входят рекомендации по бактериологическому исследованию энтеральной просветной микрофлоры. При условии наличия энтерального дренирования что является не сложной процедурой.

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. Знание особенностей энтерального патобиома при декомпенсированной ОЭН, в каждом конкретном клиническом случае, позволит внести важные изменения в комплекс лечения и снизить летальность в данной группе больных.

### **6.3. Трансформация энтерального патобиома у больных перитонитом на фоне COVID-19.**

Прошедшее сложное время пандемии помимо множества человеческих потерь позволило накопить большой клинический опыт. Теперь имеется время для подведения итогов, которые основаны на анализе особенностей клинического течения различных заболеваний в условиях пандемии COVID-19 [262, 267, 312].

У пациентов с COVID-19 часто наблюдается усиленный иммунный ответ с гипервоспалительным состоянием, характеризующимся «цитокиновым штормом», который может отражать изменения в составе микробиоты. Во время критического заболевания назначается множество методов лечения, включая антибиотики, седативные средства, анальгетики, положение тела, инвазивную механическую вентиляцию легких,

нутритивную поддержку, которые могут усилить воспалительную реакцию и изменить баланс микробиоты пациентов. Этот статус дисбактериоза может привести к повышенной уязвимости пациентов и неадекватной реакции на критические обстоятельства, каким является экстренная хирургическая операция [269, 266, 312, 313].

Проведены ретроспективные, рандомизированные, когортные, контролируемые исследования. В период 2020-2021 гг. нами проведено комплексное обследование 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. Больные группы сравнения были оперированы в период 2017-2018 гг. – в попандемийный период. Стратификационными критериями включения в группы исследования являлись: АРАСНЕ II  $\geq 15$  баллов, Индекс брюшной полости ИБП (по В. С. Савельеву)  $\geq 14$  баллов. Критериями исключения являлись: острое тромбоемболическое нарушение мезентериального кровообращения, злокачественные опухоли IV стадии, канцероматоз, проведение противоопухолевой химио- или лучевой терапии в анамнезе.

Табл. 6.4

Таблица 6.4

Стратификация пациентов по виду нозологии и тяжести состояния (абс. М $\pm$ m)

Нозология/ИБП; АРАСНЕ II	Основная группа (n=42)	Группа сравнения (n=42)
Острая обтурационная толстокишечная непроходимость (опухолевая)	11	10
Ущемленная вентральная грыжа	9	10
Острая спаечная кишечная непроходимость	9	9
Острый аппендицит	7	8
Перфоративная язва желудка и 12-перстной кишки	6	5
ИБП	15,8 $\pm$ 0,8	15,6 $\pm$ 1,1
АРАСНЕ II	14,8 $\pm$ 1,2	14,5 $\pm$ 0,5

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. В основной группе уровень контаминации составил  $1,6 \times 10^2$  КОЕ в 1 мл, в группе сравнения -  $6,6 \times 10^7$  КОЕ в 1 мл ( $p \leq 0,05$ ). Рис. 6.5.

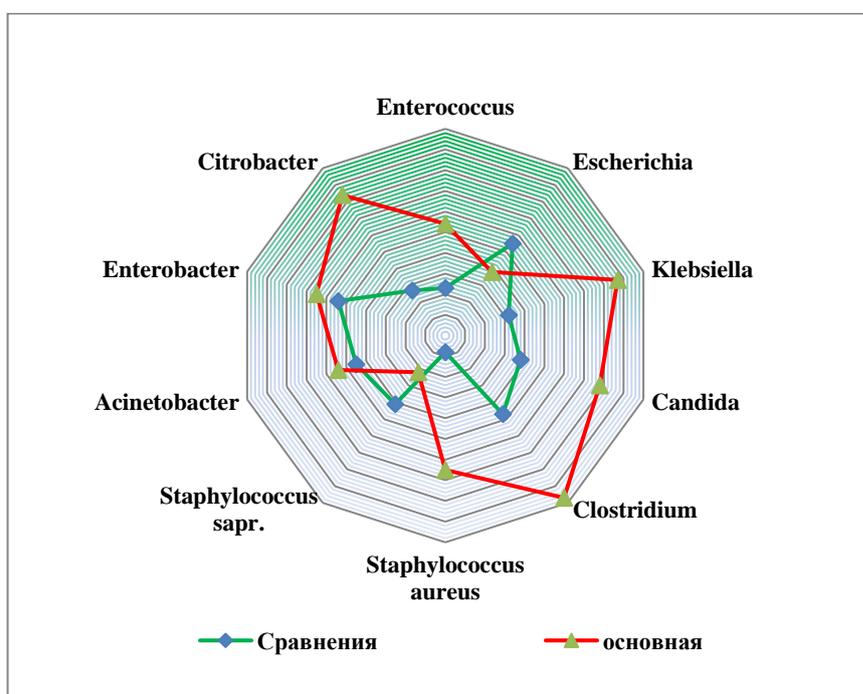


Рисунок 6.5. Микробный энтеральный пейзаж в группах исследования (КОЕ  $\times 10^{1-10}$  в 1 мл тонкокишечного химуса)

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 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.

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.

#### **6.4. Анализ литической активности бактериофагов и их сочетания с ОБ против основных патогенов – возбудителей ИОХВ**

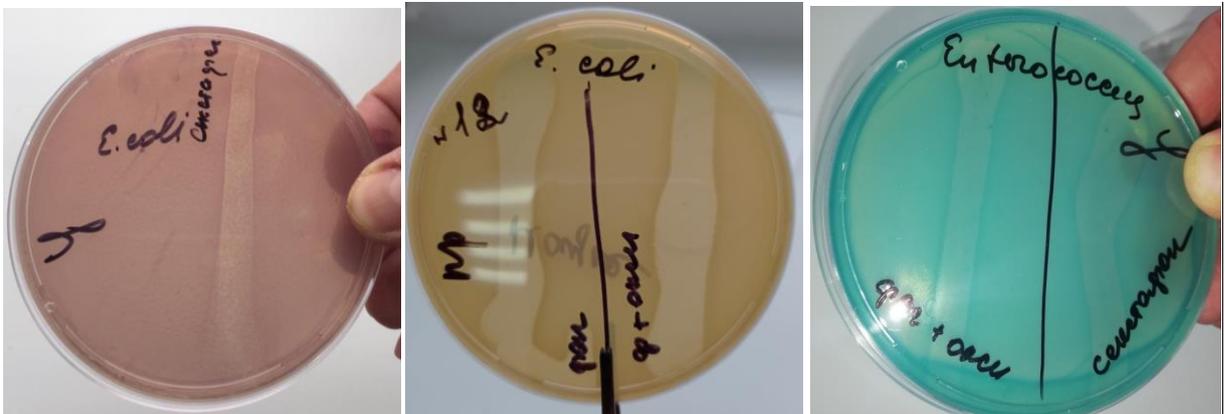
После анализа особенностей микробного пейзажа, которые были освещены в главах 6.1 и 6.2 и выявления триггерных возбудителей мы поставили цель изучить бактерицидную активность поливалентных бактериофагов *in vitro*. В качестве бактериофагов применялись Секстафаг® (ЛС-001049) (СФ) и Бактериофаг клебсиелл поливалентный очищенный® (ЛС-001361) (БКПО) (НПО «МИКРОГЕН», Россия). Код АТХ: V03A). В качестве использовали оксигенированного препарата использовали оксигенированную воду (ОВ) «ОксиЭнергия» (НПО «AstLek», Россия). Препарат относится к группе антигипоксантов и антиоксидантов (использование регламентировано сертификатом соответствия - №- РОС- RU-АЯ 48 В 07908; паспортом качества - №- 01/05 гк., май 2008 св. гос. регистрации №- 30. АЦ. 02.006. У 000003.03.08 от 27.03.08 г.).

Методика определения жизнеспособности и литической активности бактериофага в исследуемой среде основывалась на федеральных клинических рекомендациях и включала: приготовление питательных сред; приготовление суспензий исследуемых микроорганизмов; посев микроорганизма на питательные среды; формирование образцов различных вариантов содержащих бактериофаги и ОВ, на газонах культуры тест-штаммов; инкубацию; учет и интерпретацию результатов, формулировку заключения по определению жизнеспособности и литической активности бактериофага. Концентрация микроорганизмов в инокуляте составляла  $1,5 \cdot 10^8$  КОЕ/мл. Приготовление инокулята осуществлялось в соответствии с методическими указаниями МУК 4.12.1890-04. Посевы просматривали и при наличии в исследуемой среде жизнеспособного бактериофага на месте полоски фага отмечали появление «стерильной полоски». Реакции лизиса (полное подавление видимого роста бактериальной культуры) учитывали невооруженным глазом при прямом освещении или под углом в  $45^\circ$ . Литическую активность фага оценивали по пятибалльной шкале (по количеству «крестов»): «-» — отсутствие литической активности; «+» — низкая активность; «++» — образование зоны лизиса с большим количеством колоний вторичного роста бактерий; «+++» — зона лизиса с единичными колониями вторичного роста; «++++» — прозрачная зона лизиса без колоний вторичного роста. 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 [19].

В первой серии отмечена антибактериальная активность СФ к *Escherichia coli*, которая была представлена «дорожкой» лизиса с единичными колониями вторичного роста – «+++». См. рис. 6.6а.. В серии экспериментов с сочетанным применением СФ и ОВ отмечена прозрачная «дорожка» - зона лизиса без колоний вторичного роста – «++++». См. рис. 6.6.б.

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 «++++». См. рис. 6.6.с.

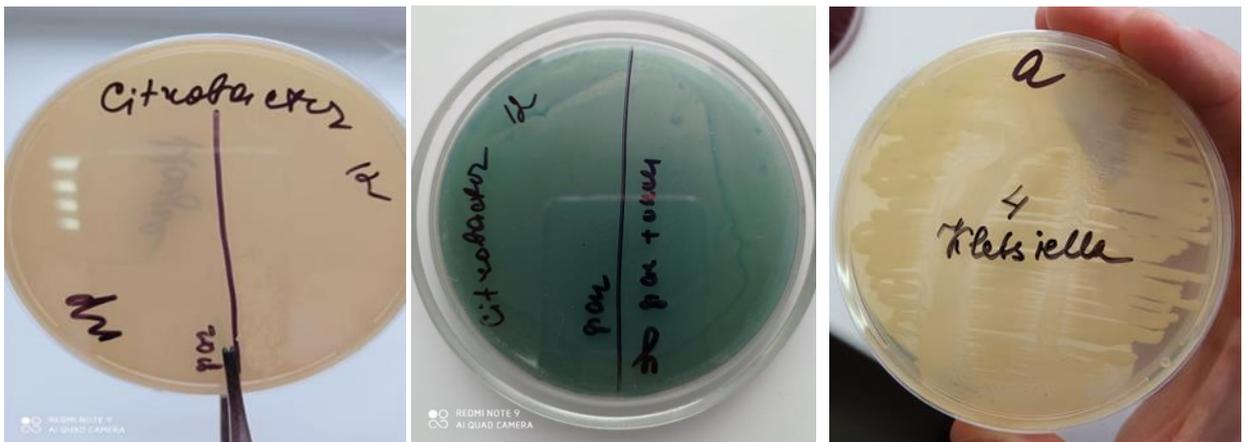
В третьей серии исследовалась активность к *Citrobacter* вполне закономерно отмечено отсутствие литической активности к СФ и БКПО. См. рис. 6.6.d. Однако в группах с сочетанным применением СФ+ОВ и СФ+БКПО+ОВ обнаружена «дорожка» лизиса с единичными колониями вторичного роста – «+++». См. рис. 6.6.e.



a

b

c



d

e

f

Рисунок 6.6. Чашки Петри с газонами культуры тест-штаммами и нанесенными препаратами (пояснения в тексте)

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+БКОП отмечено усиление литической активности, которая оценена – «+++». См. рис. 6.6f. Лучшие результаты получены в группе с СФ+БКПО+ОВ при этом отмечена прозрачная «дорожка» - зона лизиса без колоний вторичного роста – «++++».

Таким образом, по мере прогрессирования ОЭН в формировании энтерального просветного патобиома решающее значение имеют грамотрицательные факультативные и облигатные анаэробные бактерии. При ОЭН I и II ст. сапрофитные микробы в т. ч. *Escherichia coli*, *Enterococcus spp.*кратно увеличивая свое присутствие, проявляют свойства патогенности. Количество сапрофитных микроорганизмов кратно снижается по мере прогрессирования синдрома ОЭН. Использование поливалентного бактериофага – СФ показало хорошую эффективность при ОЭН I и II ст. Применение БКОП оказалось результативным при ОЭН III ст. Сочетанное применение поливалентных бактериофагов и ОПВ усиливало литическую активность по всех группах и сериях эксперимента *in vitro*. Данный эффект мы объясняем бактерицидным действием кислорода содержащемся в ОВ на факультативные и облигатные анаэробы. Укрепится в данном умозаключении, нам помогли результаты литической активности к факультативному анаэробу - *Citrobacter* в третьей серии бактериологического исследования.

Множественная лекарственная устойчивость микроорганизмов выдвинула в центр внимания исследователей и практических врачей применение бактериофагов. ФТ импонирует целенаправленностью воздействия, отсутствием противопоказаний и осложнений, сопряженных с передозировкой. Данное обстоятельство делает возможным применение бактериофагов с целью профилактики ОЭН [43, 243]. По мере прогрессирования синдрома ОЭН у больных РП на фоне снижения

сапрофитной микрофлоры увеличивается представительство облигатных и факультативных анаэробов и грамотрицательных микроорганизмов. Триггерными возбудителями при I и II стадиях ОЭН оказались *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.* и *Enterococcus spp.*, а при III стадии *Klebsiella spp.*, и *Citrobacter*. Исследование эффективности СФ и БКОП в отношении наиболее значимых возбудителей показало хорошую литическую активность *in vitro*. Сочетание бактериофагов с ОВ повышало их литическую активность. Проведенное клинико-экспериментальное исследование делает обоснованным применение ФТ в сочетании с ОВ в лечении синдрома ОЭН на фоне РП.

## Глава 7

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПОЛИВАЛЕНТНЫХ БАКТЕРИОФАГОВ С ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ И ЛЕЧЕБНОЙ ЦЕЛЮ В УРГЕНТНОЙ АБДОМИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ

#### 7.1. Результаты фагопрофилактики ИОХВ в экстренной абдоминальной хирургии.

Литические бактериофаги обладают несколькими потенциальными преимуществами по сравнению с антибиотикотерапией. Самое главное, в отличие от антибиотиков, они являются патоген-специфичными, что снижает обширное нарушение микробной флоры за счет высокой специфичности. Маура и др. в 2011 году сконструировали стабильную модель кишечника мыши для изучения возможного долгосрочного эффекта самовоспроизводящихся бактериофагов в полимикробной нише млекопитающих. Исследование привело к выводу, что никаких изменений в уровне фекальных бактерий не наблюдалось [24, 357, 347, 367, 398].

Еще одним важным преимуществом использования терапевтических фагов является их способность к самоограничивающейся амплификации, поскольку они сохраняются только до тех пор, пока присутствуют бактерии. Примечательно, что использование локальной фаговой терапии приводит к глубокому проникновению, пока присутствует инфекция, в отличие от антибиотиков, где с фармакокинетической точки зрения необходимо поддерживать определенные мишени с помощью повторяющихся доз для поддержания концентрации. Поскольку саморепликация происходит после одной дозы, для достижения оптимального терапевтического эффекта требуется меньше фага [43, 52, 368].

Большинство бактериофагов вызывают сильный гуморальный ответ и обладают высокой иммуногенностью. Неясно, вызван ли этот ответ самим фагом или лизированными бактериальными компонентами. Zimecki M. и соавт. в 2009 продемонстрировали, что профилактическое введение фага в мышинной модели с подавленным иммунитетом может преодолеть дефицит

нейтрофилов при элиминации инфекции *Staphylococcus aureus* и мобилизовать клетки как лимфоцитарного, так и миелоцитарного ростков. В этом исследовании постулировалось, что фаги могут способствовать рекрутированию незрелых типов нейтрофильных клеток из предшественников костного мозга и запускать быстрый выход функциональных зрелых нейтрофилов в периферический кровоток для устранения бактериальной инфекции [130, 282, 400, 455].

Эндотоксин, высвобождаемый из бактерий, лизированных *in vivo*, может привести к потенциальным проблемам со здоровьем у пациентов. Особенно полезной стратегией может быть использование бактериофагов с дефицитом лизиса, которые уменьшают высвобождение провоспалительных цитокинов. Однако, учитывая незначительные побочные эффекты, о которых сообщалось при терапии бактериофагами, такие как случайные сывороточные заболевания после внутривенного введения, при применении антибиотиков наблюдались множественные побочные эффекты. Анафилаксия после терапии бактериофагами никогда не описывалась в литературе. Первоначальное сообщение о «шоке», скорее всего, было связано с низким уровнем очистки и примесями в фаговых препаратах. В связи с этим белковые токсины, продуцируемые патогенными видами, и эндотоксины грамотрицательных бактерий являются вредными для человека примесями в лизатах фагов. Поэтому, как и в случае с очисткой от антибиотиков, процедуры должны быть быстрыми, масштабируемыми и эффективными для удаления примесей, чтобы обеспечить безопасность пациента [184, 402].

Профилактическое и лечебное воздействие бактериофагами является перспективной альтернативой антибиотикам в уязвимых группах населения. Например, таких как беременные и новорожденные, где имеется множество противопоказаний к антибиотикам. Полезно минимальное нарушение микробиоты хозяина в антенатальный и перинатальный периоды. Кроме того, трансплацентарный перенос фагов наблюдался у морских свинок после

внутривенного введения фагов матери. Необходимы дальнейшие исследования для изучения стратегий лечения внутриутробными бактериофагами [367].

В нескольких отчетах о клинических случаях подчеркивается потенциальное использование фагов при различных клинических синдромах. Обнадёживают тематические исследования, иллюстрирующие успешную эрадикацию полирезистентной (МЛУ) *Pseudomonas aeruginosa* у пациентов, находящихся на ИВЛ, и инфекций легких, вызванных *Klebsiella pneumoniae*. Кроме того, фаговая терапия в сочетании с антибиотиками успешно применялась в рефрактерных случаях осложненной внутрибрюшной инфекции, вызванной МЛУ *Acinetobacter baumannii*. Несмотря на то, что у этого пациента с инфекцией псевдокисты поджелудочной железы возникла устойчивость к фагам, ее удалось быстро обойти с помощью селекции и очистки спасательного фага, который впоследствии был добавлен к режиму лечения [411]. Примечательно, что серия случаев у пациентов в критическом состоянии с эндокардитом протезированного или нативного клапана из-за *S. aureus*, получавших лечение бактериофагом, показало снижение количества бактерий, клиническое улучшение и соответствующее снижение маркеров воспаления. Другие применения включают стратегии деколонизации кишечника, такие как эрадикация МЛУ, карбапенемазо-продуцирующих изолятов *K. pneumoniae*, после интравенальной и пероральной терапии препаратом литического бактериофага [264, 282, 455].

Целью данного исследования являлось оценить результаты применения поливалентных бактериофагов (ПВБФ) и ОВ для профилактики ИОХВ в неотложной абдоминальной хирургии.

Поведено ретроспективное, рандомизированное, когортное, контролируемое исследование (уровень доказательности IIb). Объектом исследования являлись пациенты после экстренных открытых интраабдоминальных операций. Сроки исследования - 2019-2022 гг. Всего пролечено 88 больных, которые были распределены на две равные

сопоставимые группы – основную и сравнения. Средний возраст больных в группах колебался от 19 до 82 лет. Мужчин было 53, женщин – 35.

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 Altemeir'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. ПВБФ и ОВ вводились в течение 5 сут. Дозозависимая эффективность в данном исследовании не изучалась.

В группе сравнения лечение проводилось традиционно, без использования методов иммунизации. Антибиотикопрофилактика и антибиотикотерапия, а обеих группах проводилась согласно действующим СанПиНам и утвержденным Клиническим рекомендациям.

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*®). Данная система помимо вида хирургического вмешательства включает особенности преморбидного фона, класс ASA, антропометрические данные и др [369]. Критерием включения в группы исследования мы приняли риск ИОХВ равный  $30\pm 3\%$ . Тяжесть состояния больных оценивалась по Индексу брюшной полости (ИБП по В. А. Савельеву) и шкале APACHE II. См. таб. 7.1.

Критериями исключения являлись острое нарушение мезентериального кровообращения, а также случаи осложненные в момент поступления тяжелым абдоминальным сепсисом и септическим шоком. Послеоперационные осложнения отслеживались в сроки от 0 до 30 дней.

Стратификация пациентов по виду нозологии и тяжести состояния  
(абс;  $M \pm m$ )

Нозология/ИБП; АРАСНЕ II	Основная группа (n=44)	Группа сравнения (n=44)
Острая обтурационная толстокишечная непроходимость (опухолевая)	12	11
Ущемленная вентральная грыжа	9	10
Острая спаечная кишечная непроходимость	10	10
Острый аппендицит	7	8
Перфоративная язва желудка и 12-перстной кишки	6	5
ИБП	15,6±1,1	15,8±0,9
АРАСНЕ II	14,3±0,8	14,7±0,7

Для характеристики и стратификации возникших послеоперационных ИОХВ применяли Саутгемптонскую шкалу оценки ран (Southampton Wound Assessment Scale – SWAS) [321]. Согласно данной шкале все осложнения разделены на V классов (от 0 до V).

При изучении транслюминального энтерального патобиома оказалось, что в начале лечения микробный пейзаж в основной и группе сравнения статистически не отличалась. Патобиом был представлен разнообразной Грам+ и Грам– микрофлорой. Всего выделено 11 основных патогенов. Отмечалось превышение пороговых значений уровня контаминации за счет энтеропатогенных штаммов *Escherichia coli* –  $8,7 \pm 0,5 \times 10^8$  КОЕ в 1 мл, а также, *Klebsiella pneumoniae*  $9,3 \pm 0,6 \times 10^9$  КОЕ в 1 мл. Кроме того, обратило на себя внимание повышенное представительство нехарактерных для

энтерального микробиома патогенов - *Staphylococcus aureus*  $6,6 \pm 0,4 \times 10^6$  КОЕ в 1 мл и *Staphylococcus saprophyticus*  $7,4 \pm 0,3 \times 10^7$  КОЕ в 1 мл.

На 5-е сутки лечения транслюминальный энтеральный патобиом в группах исследования отличался. Отмечена тенденция к нормализации микробного пейзажа в основной группе, что подтверждалось снижением уровня контаминации вышеуказанными патогенами на 1-2 порядка ( $p \leq 0,05$ ). Микробиом, в основном, был представлен привычными для тонкого кишечника микроорганизмами. Обратило на себя внимание значительное снижение представительства патогенов рода *Clostridium*, которое в основной группе уменьшилось с  $8,6 \pm 0,4 \times 10^8$  КОЕ в 1 мл до  $4,8 \times 10^4$  КОЕ в 1 мл ( $p \leq 0,05$ ). В группе сравнения на 5-е сутки уровни энтеральной контаминации оставались высокими. См. рис. 7.1.

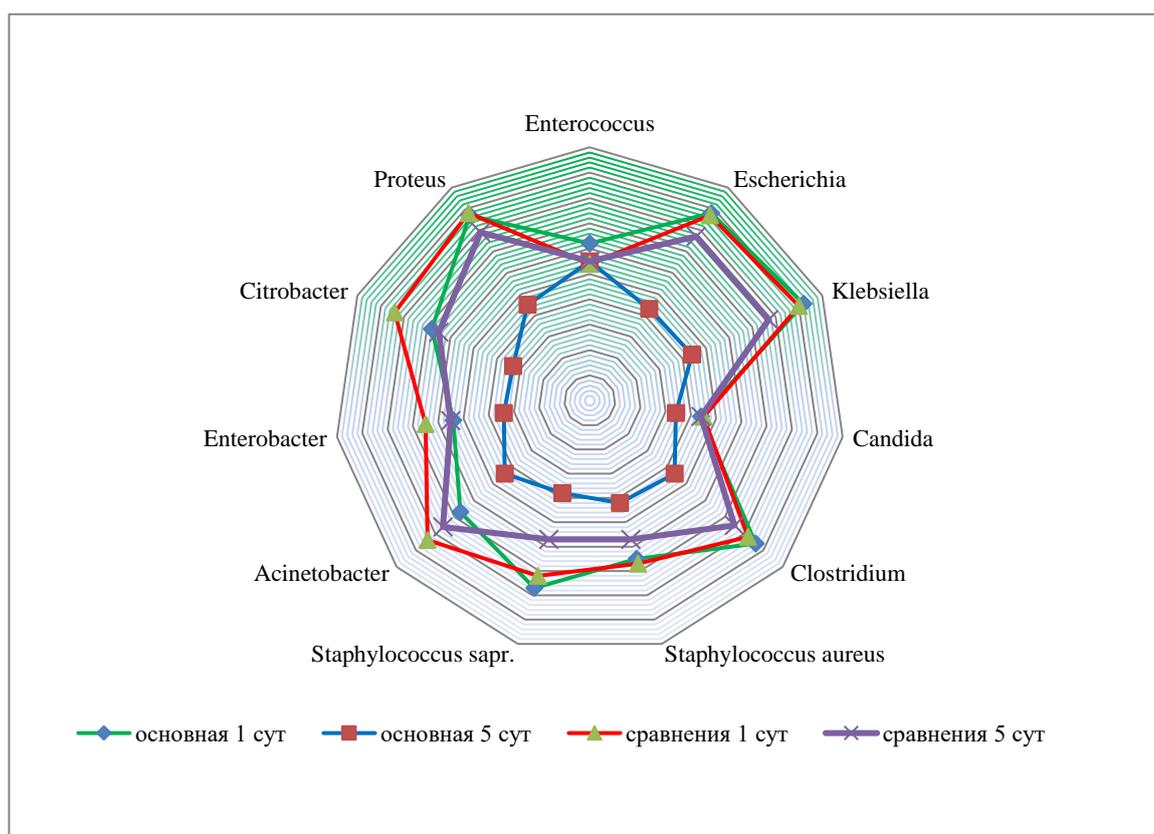


Рисунок 7.1. Изменение транслюминального энтерального патобиома в группах исследования (КОЕ × 10<sup>1-10</sup> КОЕ в 1 мл)

При изучении маркеров ОЭН в начале лечения оказалось, что значения ЭМФК в обеих группах в среднем соответствовали кишечной

недостаточности II (субкомпенсированной) стадии и статистически не отличались. Кроме этого, отмечался дефицит кишечной изоформы щелочной фосфатазы, т.е. в соотношении ЩФ/КЩФ имелся дисбаланс с преобладанием ЩФ, что свидетельствовало о выраженном воспалении.

На 3-и сутки лечения в основной группе показатель ЭМФК, полученный в результате ультрасонографического исследования был достоверно ниже ( $p \leq 0,05$ ). В группе сравнения достоверного снижения ЭМФК удалось достичь только к 5 суткам лечения. Соотношение ЩФ/КЩФ достоверно приходило к нормальным значениям к 5 суткам в основной группе ( $p \leq 0,05$ ). В то же время восстановление уровня КЩФ в группе сравнения не отмечено. См. таб. 7.2.

Таблица 7.2

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

Группы исследования	Объект исследования	ЩФ/КЩФ (%)		ЭМФК (баллы)		
		1 сутки	5 сутки	1 сутки	3 сутки	5 сутки
Основная (n=44)	сыворотка	0,64 $\pm$ 0,28	0,41 $\pm$ 0,15*	18,6 $\pm$ 0,8	6,8 $\pm$ 0,4*	4,6 $\pm$ 0,2
	химус	6,03 $\pm$ 0,16	3,06 $\pm$ 0,11*			
Сравнения (n=44)	сыворотка	0,68 $\pm$ 0,18	0,58 $\pm$ 0,14	19,1 $\pm$ 0,24	14,2 $\pm$ 0,8	8,8 $\pm$ 0,7*
	химус	6,11 $\pm$ 0,24	5,21 $\pm$ 0,18			

\* - значения при  $p \leq 0,05$

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%). См. таб. 7.3.

Послеоперационные осложнения в группах исследования  
(Southampton wound assessment scale) (абс; %)

Класс осложнения	Подкласс	Основная группа	Группа сравнения
I	IA	-	-
	IB	-	-
	IC	1	1
II	IIA	-	-
	IIB	-	-
	IIC	1	-
	IID	-	-
III	IIIA	1	-
	IIIB	-	1
	IIIC	-	1
	IIID	-	2
IV	IVA	1	2
	IVB	1	3
V		1	4
Всего		6 (13,63%)	14 (31,81%)

При микробиологическом исследовании возбудителей оказалось, что во всех случаях ИОХВ V класса выявлена смешанная инфекция. Высевались микробные ассоциации *Escherichia coli*+*Acinetobacter* – 2 случая, *Staphylococcus aureus*+*Citobacter* – 2 случая, *Staphylococcus epidermidis*+*Enterobacter cloacae* – 1 случай.

В среднем сроки лечения в ОРИТ в основной группе составили 2,6 дня, группе сравнения – 3,9. Общий средний койко-день в основной группе составил 8,9 дня, в группе сравнения – 13,7. Летальных случаев в группе сравнения – 2, основной – 1.

Таким образом, профилактическое применение ПВБФ и ОВ позволило корректировать энтеральный патобиом, а также уровень контаминации тонкой кишки патогенами. Снижение уровня контаминации изолятами рода *Clostridium* мы связываем с эффектами действия ОВ. Конечно, изучение самого распространенного вещества на земле – воды, является непростой

задачей. Имеются ранее опубликованные научные работы об эффективности ОВ при анаэробной инфекции. Вероятно, одним их эффектов ОВ является создание неблагоприятных условий для роста и размножения облигатных анаэробов. Количество ИОХВ в основной группе уменьшилось более чем в 2 раза. Учитывая проведенные микробиологические исследования, возникает острая необходимость в разработке и клиническом применении новых фагов, в частности против *Citrobacter* и *Acinetobacter*.

Результаты показывают, что профилактическое применение ПВБФ и ОВ может представлять собой подход к сохранению барьерной функции кишечника, блокированию проникновения провоспалительных триггеров в портальную систему, предотвращению вызванной кишечным системным воспалением микробной транслокации. Сложные взаимодействия бактериофагов, оксигенированных препаратов и возбудителей на фоне иммунологического дефицита сложно поддаются моделированию и изучению. Однако, дальнейшее проведение многоцентровых исследований и метаанализов, по нашему мнению, будет являться перспективным направлением борьбы с ИОХВ.

В заключении можно сделать утверждение, что профилактическое применение ПВБФ и ОВ в экстренной абдоминальной хирургии позволяет нормализовать индуцированный энтеральный патобиом, уменьшить контаминацию патогенами, на ранних сроках купировать кишечную недостаточность и уменьшить более чем в 2 раза возникновение ИОХВ.

## **7.2. Результаты фаготерапии ИОХВ в ургентной абдоминальной хирургии.**

Бактериофаговая (фаговая) терапия представляет собой неантибиотическую стратегию, позволяющую обойти рост устойчивости к антибиотикам, и бороться с трудноизлечимыми инфекциями в клинических условиях. Литические фаги вызывают лизис бактериальных клеток. Более того, активность их полисахаридных деполимераз помогает преодолеть

углеводные границы, включая внеклеточные полисахариды внутри биопленок. Эти данные свидетельствуют о том, что бактериофаги могут действовать совместно с обычно используемыми антибиотиками для уничтожения устойчивых к лекарствам штаммов; фаги могут повысить эффективность антибиотиков. Вариабельность возможных взаимодействий между фагами и антибиотиками может определяться механистическим действием выбранного класса антибиотиков [52, 352].

Это особенно верно, когда фаговый компонент применяется местно в высоких титрах и поэтому не может быть легко элиминирован иммунной системой. Конечно, маловероятно, что в ближайшее время, эта терапия бактериофагами заменит антибиотики, но сочетание антибиотиков с фаговой терапией должно снизить устойчивость бактерий, поскольку для выживания патоген должен приобрести два отдельных механизма. Изменение мишеней связывания как для антибиотиков, так и для фагов может привести к снижению приспособленности бактерий, поскольку мутации могут влиять на важные биологические функции. Концепция компромисса между механизмами устойчивости к антибиотикам и устойчивостью к фагам называется «управление фагами». Необходимы дальнейшие исследования для изучения эволюционной реакции бактериальных штаммов на комбинации фаг-антибиотик. Аргумент поддерживает идею о том, что фаг может быть выбран против любой антибиотикорезистентной или фагорезистентной бактерии с эволюционной точки зрения. Непрерывный процесс естественного отбора достигает этого [31, 124].

Стратегия предотвращения устойчивости к фагам заключается в использовании сложных смесей бактериофагов или «коктейлей фагов», чтобы обойти устойчивость к фагам.

Целью данного исследования являлось оценить результаты лечебного применения ПВБФ при ИОХВ в ургентной хирургии.

Проведено ретроспективное рандомизированное когортное контролируемое исследование (уровень доказательности IIb). Объектом

исследования являлись пациенты с различными инфекционными осложнениями после экстренных интраабдоминальных операций. Срок исследования - 2019-2022 гг.

Критерием включения в данное исследование являлось наличие ИОХВ относящегося к глубоким (Deep Incisional Surgical Site Infection (DISSI) и органным и полостным (Organ/Space Surgical Site Infection (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.

Средний возраст больных в группах колебался от 19 до 82 лет. Мужчин было 52, женщин – 34. В основной группе лечение дополнялось применением бактериофагов. В группе сравнения лечение проводилось традиционно, без использования методов пассивной и активной иммунизации. См. таб. 7.4.

В основной группе традиционное лечение дополнялось применением поливалентных бактериофагов - Секстафаг® (СФ) - фильтрат фаголизатов бактерий *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Proteus* (*P. vulgaris*, *P. mirabilis*), *Pseudomonas aeruginosa*, энтеропатогенных *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* (ЛС-001049) и Бактериофаг клебсиелл поливалентный очищенный® (БКПО) (ЛС-001361) (НПО «МИКРОГЕН», Россия).

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 СФ, а при выявлении клебсиеллезной инфекции (по 2 случая в обеих группах) БКПО.

Стратификация пациентов по характеру и степени тяжести осложнений в группах исследования (n=86)

Осложнение	Основная группа (n=43)		Группа сравнения (n=43)	
	Количество	Степень тяжести по Clavien Dindo	Количество	Степень тяжести по Clavien Dindo
Несостоятельность швов	8	IIIВ-4; IVA-2; IVB-1; V-1	7	IIIВ-3; IVA-3; IVB-2
Внутрибрюшные абсцессы	6	IIIВ-4; IVA-2	7	IIIВ-5; IVA-1;
Внутрибрюшные абсцессы+эвентрация	6	IIIВ-5; IVA-1, V-1	5	IIIВ-4; IVA-1; IVB-1
Эвентрация в гнойную рану	4	IIIВ-1; IVA-1; IVB-2	3	IVA-1; IVB-2
Абсцесс печени	4	IIIВ-2; IVA-1; IVB-1	5	IIIВ-4; IVA-1; I
Перфорация острых язв ЖКТ	4	IVB-3; V-1	4	IVB-3; V-1
Кишечные свищи	3	IVB-3	3	IVB-2; V-1
Флегмона передней брюшной стенки	3	IVB-2; V-1	3	IVB-3
Вялотекущий перитонит	3	IVB-3, V-1	3	IVB-3
Флегмона забрюшинного пространства	2	IVB-2; V-2	3	IVB-3; V-1

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. Дозозависимая эффективность фаготерапии в данном исследовании не проводилась. Лечение проводилось согласно Федеральным клиническим рекомендациям [170].

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

Оценка тяжести состояния пациентов проводилась по АРАСНЕ II, а также по индексу брюшной полости (ИБП) по В.С.Савельеву. Вышеуказанные показатели исследовались на 1-е, 3-и, 5-е и 7-е сутки лечения.

При изучении микробного пейзажа ран на старте лечения картина в основной и группе сравнения не отличалась и была представлена разнообразной Грам+ и Грам – микрофлорой. Всего выделено 11 патогенов, которые были представлены в виде моноинфекции в 78,4% случаях, в 13,2 % высевалась *mix*-инфекция, а в 8,4% - роста флоры не получено.

На 7-е сутки лечения количество смешанной инфекции оказалось статистически больше в группе сравнения оказалось 23,4%, в отличие от основной группы, где микробные ассоциации выявлены только в 7,8% посевов ( $p \leq 0,05$ ). Ассоциации в группе сравнения были представлены следующими сочетаниями *Staphylococcus aureus*+*Escherichia coli* -32,3%, *Staphylococcus aureus*+*Klebsiella spp.* – 13,3%, *Staphylococcus aureus*+*Citrobacter* – 11,8%, *Staphylococcus aureus*+*Pseudomonas aeruginosa* – 5,4%. В основной группе *mix*-инфекция наиболее часто встречалась в виде ассоциации *Staphylococcus aureus*+*Acinetobacter* – 36,7%, *Staphylococcus aureus*+*Citrobacter* – 8,3%.

На старте лечения антибиотикорезистентность в обеих группах была сопоставима и составила 3,3% в основной группе и 3,6% в группе сравнения. На 7-е сутки лечения в группе сравнения выявлено статистически большее количество антибиотикорезистентных изолятов – 12,8%. Причем среди

данных штаммов MRSA встретились в 13,2%, VRSA – 5,3%, а в 4,9% посевов микробиота была полностью резистентна к исследуемым антибиотикам. В тоже время, число устойчивых штаммов в основной группе, осталось практически без изменений 3,4% ( $p \leq 0,05$ ). Случаев MRSA и VRSA в основной группе не зарегистрировано.

При изучении микробной контаминации на старте лечения в обеих группах отмечены высокие показатели, которые колебались от  $4,5 \pm 0,3 \times 10^{12}$  КОЕ до  $2,3 \pm 0,2 \times 10^8$  КОЕ. На 7-е сутки лечения в основной и группе сравнения статистически значимых отличий в степени микробной контаминации отмечено не было, значения составили  $4,2 \pm 0,2 \times 10^4$  КОЕ и  $3,8 \pm 0,2 \times 10^4$  КОЕ соответственно ( $p \geq 0,05$ ).

При изучении энтерального просветного патобиома на 1-е сутки лечения преобладали Грам- патогенны (*Klebsiella spp.*, *Escherichia spp.*, *Proteus spp.*, *Clostridium spp.*). Обратила на себя внимание высокая контаминация *Staphylococcus spp.* – рода патогенов, которые не являются характерными для тонкой кишки.

На 5-е сутки лечения энтеральный патобиом в группах имел отличия. В группе сравнения оставалась высокая контаминация вышеуказанными патогенами, которая колебалась от  $7,5 \pm 0,4 \times 10^7$  КОЕ до  $7,9 \pm 0,4 \times 10^8$  КОЕ. 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 ( $p \leq 0,05$ ). См. рис. 7.2.

При сравнении эффективности лечения по системам оценки тяжести состояния пациентов (APACHE II, ИБП) оказалось, что статистически значимая нормализация показателей наступала раньше в основной группе в

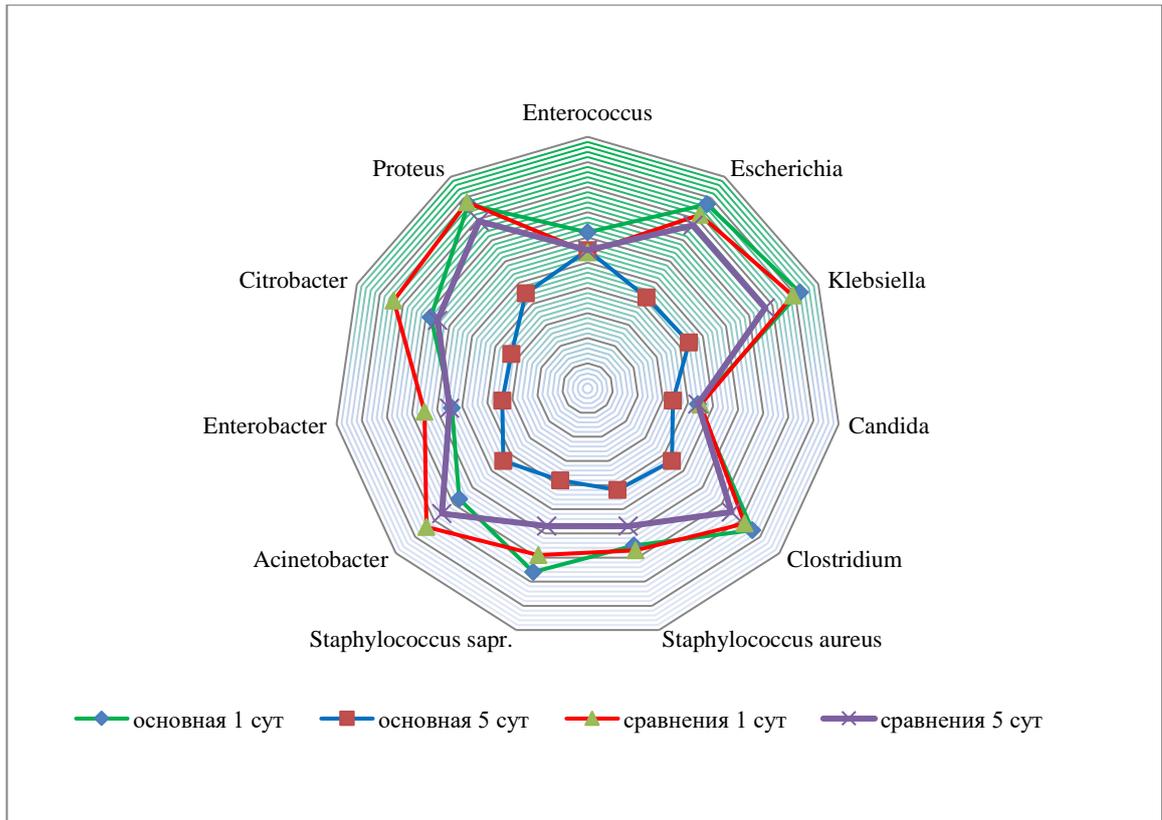


Рисунок 7.2. Изменения микробного пейзажа в группах исследования  
(КОЕ×10<sup>1-10</sup> КОЕ в 1 мл)

среднем на 5-е сутки. В то же время в группе сравнения данные изменения наступали только к 7-е суткам лечения ( $p \leq 0,05$ ).

Энтеральная недостаточность раньше купировалась в основной группе, что подтверждалось изменениями ЭМФК. На 5-е сутки в основной группе он составил  $4,3 \pm 0,3$ , в группе сравнения он не приходил к нормальным значениям и на 7-е сутки –  $7,8 \pm 1,1$  ( $p \leq 0,05$ ).

Значения ЩФ/КЩФ были высокими в обеих группах исследования. В группе сравнения отмечено повышение уровня ее на 3-и сутки лечения, что вероятно связано с интоксикацией. Спустя трое суток это соотношение в основной группе приходило к нормальным значениям ( $p \leq 0,05$ ).

Показатели фагоцитарной активности крови статистически значимо повышались в основной группе к 3-им суткам фаготерапии, что сопровождалось повышением ПФ и КАФ. См. таб. 7.5.

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±0,14	0,62±0,06	0,42±0,08*	0,43±0,11*	0,82±0,07	1,34±0,09*	0,92±0,11	0,88±0,13
ЩФ/КЩФ химус (%)	6,21±0,16	3,17±0,11*	3,22±0,08*	3,11±0,09*	6,11±0,14	8,65±0,14	7,99±0,15	6,55±0,21
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 <sup>3</sup> .)	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
Среднее количество операций на больного	2,8				4,1			
Койко-день	14,7				22,3*			
Летальность	3 (6,9%)				7 (16,2%)*			

Примечание:

\*-значения

при

p≤0,05

В группе сравнения больным потребовалось большее количество оперативных вмешательств. В основном это были хирургические обработки ран, некрэктомии и наложение вторичных швов. Отмечено уменьшение сроков стационарного лечения в основной группе на 7,6 дня. Смертность в группе сравнения оказалась более чем в 2 раза выше в сравнении с основной группой.

Наш сегодняшний опыт применения поливалентных бактериофагов показал, что фаготерапия может применяться как дополнение к лечению послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений в неотложной хирургии.

Конечно, остается ряд вопросов. Прежде всего, как скоро формируется резистентность к фагам. По данным ряда авторов она может формироваться после 2-3 недель терапии, что подтверждалось наличием IgG-антител.

Возникают вопросы применения фаготерапии при тяжелом сепсисе и септическом шоке. Несмотря на то, что о каких-либо значимых иммунологических осложнениях фаготерапии в исследованиях не сообщалось, возникает вопрос о возможной иммуногенности в связи с массивным лизисом бактериальных клеток. Хотя само состояние больного сопровождающееся синдромом системной воспалительной реакции, бактериемией и требует системной антибиотикотерапии, является опасным для жизни. Сложные взаимодействия иммунной системы, функционирующей на пределах возможностей, бактерий, фагов трудно поддаются как моделированию, так и прогнозированию.

Учитывая проведенные микробиологические исследования возникает острая необходимость в разработке и клиническом применении новых фагов, в частности против таких патогенов как *Citobacter* и *Acinetobacter*.

В заключении данной главы можно сделать следующие выводы:

- 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.

Бактериофаги представляют собой жизнеспособную альтернативу лечению бактериальных заболеваний. Их применение в клинических условиях в качестве крайней меры лечения продемонстрировало их потенциал у отдельных пациентов, но для широкого терапевтического использования лицензированных фаговых продуктов в будущем необходимо выполнение двух условий: успешное завершение клинических испытаний, доказывающих их эффективность, эффективность в значительной части случаев и экономически и качественно оправданное массовое производство.

Применение специализированных составов будет иметь ключевое значение для любых будущих успехов в клинических испытаниях терапии бактериофагами. Результаты недавних исследований убедительно свидетельствуют о том, что препараты фагов могут действовать для стабилизации фагов против неблагоприятных условий *in vivo*, следовательно предлагают более прагматичный путь введения по сравнению с жидкими препаратами фагов. Несмотря на то, что был достигнут значительный прогресс в подходах, основанных на инкапсуляции, другим многообещающим подходом к разработке фаговых терапевтических средств является иммобилизация бактериофагов. Разнообразие бактериофагов может повлиять на степень успеха того или иного процесса приготовления, что подчеркивает важность выбора наиболее подходящего подхода для

рассматриваемого фага (фагов). Это увеличивает потребность в сравнительном анализе различных стратегий, доступных в настоящее время, и в лучшем понимании той роли, которую разнообразие фагов играет в этом отношении. Еще одним моментом для рассмотрения является потенциальная изменчивость патогенных штаммов у пациентов, что требует стабильной и экономически эффективной рецептуры больших коктейлей фагов, обеспечивающих максимальный охват, чтобы компенсировать любые различия.

Вполне вероятно, что для различных применений необходимы разные методы составления рецептур и дальнейшие исследования в этой области, чтобы облегчить широкое использование фагов в качестве действительно жизнеспособных альтернатив другим антибиотикам в лечении ИОХВ.

## ГЛАВА 8

### ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ БИОМАРКЕРЫ ИОХВ В ЭКСТРЕННОЙ АБДОМИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ

Критическое состояние приводит к глубоким и характерным изменениям метаболизма железа, которые в высокой степени детерминированы с эволюционной точки зрения. Эти изменения опосредованы преимущественно полипептидом гепсидином, уменьшающий всасывание и доступность железа, несмотря на острую фазу увеличения количества железосвязывающих белков, таких как ферритин (Ф), что может свидетельствовать о нормальных или повышенных запасах железа. Результатом является состояние функционального дефицита железа. Это может быть защитным в краткосрочной перспективе, обеспечивая форму «пищевого иммунитета» против вторжения микробов за счет уменьшения доступа к свободному железу в ответ на инфекцию. Однако из-за снижения способности организма получать железо для жизненно важных процессов стойкий функциональный дефицит железа может стать вредным [348].

Можно сказать, что приобретенная форма дисметаболизма железа возникает, когда эти изменения являются стойкими и способствуют нарушению функции органов-мишеней. Ферритин, главный «хранитель» внутриклеточного железа, и железосвязывающий гликопротеин, лактоферрин (ЛФ), являются реагентами острой фазы и активируются пропорционально тяжести воспалительной реакции. Высокая схожесть ферритина и лактоферрина к связыванию железа по сравнению с трансферрином, циркулирующим переносчиком железа и отрицательным острофазовым реагентом, приводит к гипоферремии. Эта картина низкого уровня сывороточного железа, низкого уровня трансферрина и высокого ферритина наблюдается более чем у 75% пациентов в критическом состоянии в течение 3 дней после поступления в ОРИТ [101, 167, 253].

Термин «пищевой иммунитет» описывает изменения в метаболизме железа у млекопитающих-хозяев во время инфекции, при которых ответ острой фазы ограничивает доступность свободного железа для микробов, включая инвазивные грибы и жадные до железа связывающие бактерии. Перегрузка железом не только предрасполагает к инфицированию определенными организмами, но также ухудшает компоненты врожденного иммунного ответа, включая хемотаксис, фагоцитоз, функцию лимфоцитов и макрофагов.

В то время как неопределенность в отношении риска инфекции может по-прежнему ограничивать широкое использование внутривенного железа в острой фазе критического состояния, взаимосвязь между изменениями метаболизма железа и инфекцией также предоставляет терапевтические возможности. Внутрибольничная инфекция остается основным источником заболеваемости у пациентов, госпитализированных в ОРИТ. Пероральный прием железосвязывающего гликопротеина лактоферрина, очевидно, снижает внутрибольничную инфекцию у недоношенных детей, хотя результаты крупных исследований ожидаются; результаты не были воспроизведены в условиях отделения интенсивной терапии для взрослых [239, 259].

Наблюдалась положительная корреляция повышенных концентраций сывороточного железа и Ф при поступлении в ОРИТ с оценкой по шкале SOFA и со смертностью. Более того, высокие концентрации Ф и низкие концентрации трансферрина ассоциировались со снижением выживаемости. Модель логистической регрессии, состоящая из SOFA и Ф, обладала наилучшей прогностической силой в отношении выживаемости пациентов с сепсисом в отделении интенсивной терапии. Исследование раскрывает ранее недооцененные взаимодействия между системным гомеостазом железа и клиническим течением сепсиса, которые могут быть связаны с опосредованными железом эффектами на микробный рост, иммунную функцию и/или образование радикалов [253, 259].

Интересно, что в недавних публикациях о пациентах, поступивших в отделение интенсивной терапии, высокие уровни гепсидина были непосредственно связаны со смертностью с более высокой прогностической ценностью, а также с высокой специфичностью по сравнению с другими воспалительными параметрами. Кроме того, как выяснилось, Ф не только связан с воспалительным процессом, но может быть прямым индикатором клеточного повреждения, особенно когда его значение превышает 600 нг/мл, что подразумевает прямую связь между повреждением органов и Ф [167].

Кишечная щелочная фосфатаза (КЩФ) в последнее время приобрела особую актуальность, являясь предметом изучения для профилактики и лечения некоторых заболеваний, связанных с повышенной кишечной проницаемостью. Этот фермент щеточной каймы (эктофермент) играет важную роль в поддержании кишечного микробного гомеостаза и функции кишечного барьера благодаря своей способности дефосфорилировать липополисахарид (ЛПС). ЛПС, присутствующий на внешней мембране грамотрицательных бактерий, является эндотоксином, который может вызывать септический шок у животных [293, 327, 354]. Тем не менее, КЩФ? способна детоксицировать бактериальные ЛПС путем дефосфорилирования. Липид А отвечает за токсичность ЛПС и содержит две фосфатные группы, связанные с глюкозаминами, что позволяет ЛПС связывать TLR4, вызывая воспалительную реакцию (например, высвобождение провоспалительных цитокинов). Однако, удаление одной из фосфатных групп из липида А с помощью КЩФ приводит к образованию монофосфорильного липида А, который в 100 раз менее токсичен, чем немодифицированный липид А. Таким образом, КЩФ удастся предотвратить воспалительные процессы, которые были бы запущены, если бы ЛПС не был дефосфорилирован. Профилактика этого воспалительного процесса может способствовать поддержанию целостности кишечного барьера [10, 285, 326, 353, 389, 405, 414].

Следовательно, изучение активности КЩФ представляет собой многообещающую альтернативу, поскольку тест доступен в любой лаборатории клинического анализа с использованием неинвазивного сбора пробы, что приводит к более низким затратам и быстрым результатам по сравнению с другими тестами [10].

Нами изучен уровень  $\Phi$  в плазме крови и экссудате из брюшной полости у 63 больных распространенным перитонитом. Изменения концентрации  $\Phi$  в сыворотке крови у большинства обследованных больных коррелировали с уровнями медиатора в перитонеальном экссудате из дренажных систем.

Исследования проводились во время операции, а также на 3-4 сутки послеоперационного периода. Исследование показало, что концентрация  $\Phi$  в сыворотке крови и экссудате у больных распространенным перитонитом на момент операции колебалась в пределах  $295,8 \pm 31,52$  нг/мл и  $701,1 \pm 179,22$  нг/мл соответственно. В случае благоприятного течения, при купированном перитоните, на 3-4-е сутки концентрация  $\Phi$  в сыворотке крови и экссудате, полученном из дренажей, составляла  $264 \pm 26,58$  нг/мл и  $547,5 \pm 79,51$  нг/мл соответственно.

При осложненном течении некупирующегося перитонита уровень  $\Phi$  в сыворотке крови и экссудате составил  $373,8 \pm 62,68$  и  $1173,2 \pm 79,06$  нг/мл соответственно.

Для повышения достоверности метода числа  $\Phi$  в экссудате и в сыворотке крови переводили в баллы, за 1 балл принимали 100 нг/мл. Суммировали показатели  $\Phi$  в экссудате и сыворотке крови (суммарный индекс ферритина - СИФ). У больных с послеоперационным перитонитом сумма баллов составила 12 и более при значимости  $p < 0,05$ . (Патент № 2456621 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/68, G01N 33/49. Способ диагностики послеоперационного перитонита: № 2011112379/15: заявл. 31.03.2011: опубл. 20.07.2012 / М.А. Топчиев, Э.А. Кчибеков, Д.С. Паршин, Ф.В. Орлов; заявитель Государственное образовательное учреждение

высшего профессионального образования "Астраханская государственная медицинская академия" Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (ГОУ ВПО АГМА Минздравсоцразвития России). См. таб. 8.1.

Таблица 8.1.

## 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
Ф сыворотки	295,3±31,52	264,2±26,58*	286,4±30,68	373,8±62,68*
Ф 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*

Примечание: \* –  $p \leq 0,05$

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.

При использовании предложенного нами способа достигается: повышение точности дифференциальной диагностики и повышение чувствительности метода выявления послеоперационного перитонита; достоверная диагностика послеоперационного перитонита при затруднении диагностики другими инструментальными и лабораторными методами; Возможность диагностики скрытого послеоперационного перитонита, требующего оперативного лечения.

Обследовано 106 больных с различными формами острого панкреатита, составивших группу исследования. Кроме того, для получения референсных значений были изучены уровни Ф и ЛФ у 41 донора-добровольца, являвшимися здоровыми людьми. В основной группе было 32 (30,1%) больных с отечной формой острого панкреатита (ОТП), 26 (24,5%) больных с распространенным стерильным панкреонекрозом (РСП), в 48 (45,3%) случаях имело место распространенный инфицированный панкреонекроз (РИП). 43% были женщинами и 57% мужчинами. Средний возраст женщин составил  $54,3 \pm 4,3$  года, мужчин -  $38,2 \pm 3,4$  года. Все пациенты или добровольцы, участвовавшие в исследовании, дали письменное добровольное информированное согласие.

В динамике острого воспалительного процесса в поджелудочной железе (до операции, на 1, 2, 3, 5-7, 9-13 сутки после операции, а также до и после повторной операции в динамике) в сыворотке крови больных оценивали исследуемые белки.

Мы решили рассматривать коэффициент  $K$  Ф/ЛФ как дополнительный критерий, характеризующий наличие гнойно-некротических деструкций в ткани поджелудочной железы, для адекватной оценки активности воспаления и с целью раннего выявления деструктивных процессов. Их отношение  $K$  рассчитывали по формуле:

$$K = \Phi / \text{ЛФ} \times 100;$$

где  $\Phi$  – концентрация ферритина в сыворотке крови, нг/мл;

ЛФ - концентрация лактоферрина в сыворотке крови, нг/мл.

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. Высокий  $K$  Ф/ЛФ

при остром панкреатите свидетельствует о выраженном деструктивном процессе в поджелудочной железе. См. рис. 8.1, 8.2, 8.3. См. табл. 8.2.

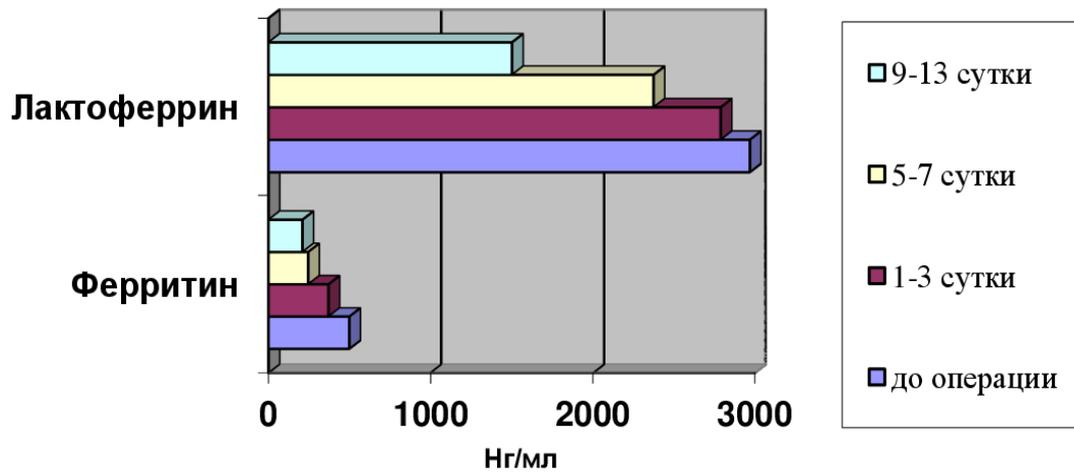


Рисунок 8.1. Динамика изменения уровня ферритина и лактоферрина (нг/мл) в сыворотке крови больных с острым панкреатитом

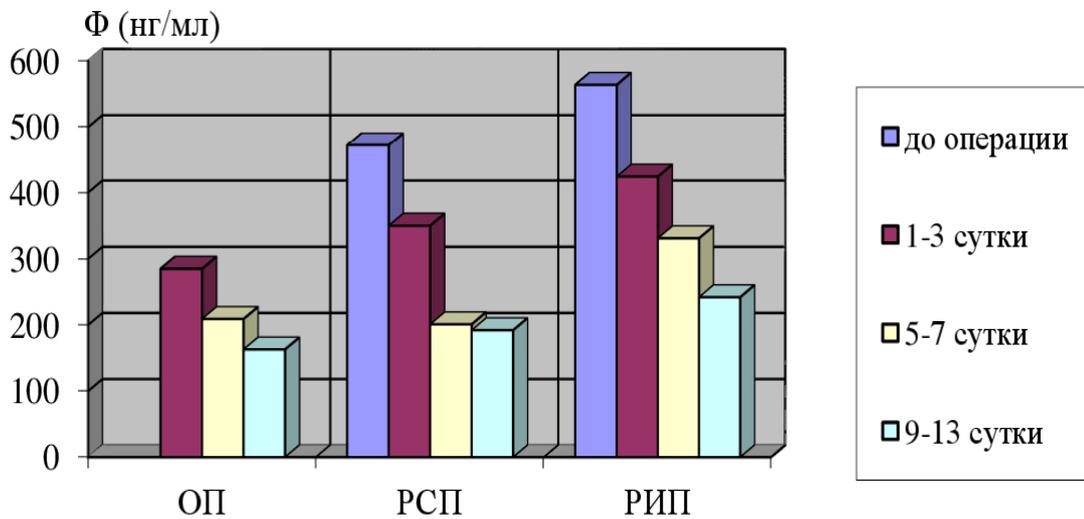


Рисунок 8.2. Динамика изменения уровня Ф (нг/мл) в сыворотке крови больных острым панкреатитом в зависимости от степени тяжести

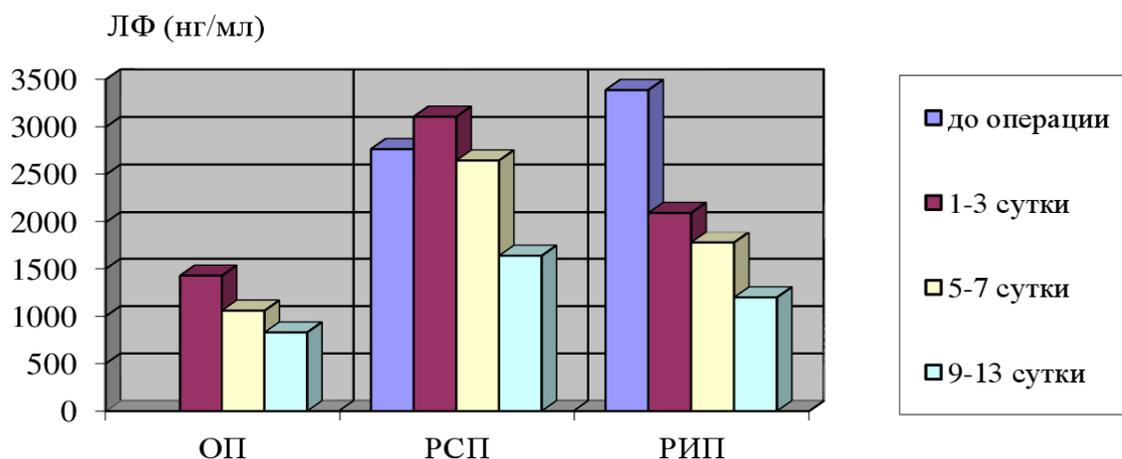


Рисунок 8.3. Динамика изменения уровня ЛФ (нг/мл) в сыворотке крови больных острым панкреатитом в зависимости от степени тяжести

Таблица 8.2.

Динамика уровней Ф, ЛФ и К Ф/ЛФ в сыворотке крови доноров и больных острым панкреатитом

Показатели	Срок лечения	ОтП (n=32)	РСП(n=26)	РИП (n=48)	Доноры (n=41)
Ф (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	
К Ф/ЛФ	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 К Ф/ЛФ	9,8±0,25	13,5±0,3	19,4±0,4	

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

Таким образом, Ф и Лф, являясь белками острой фазы воспаления, могут одновременно служить биомаркерами интенсивности воспалительного процесса при остром панкреатите. Использование на практике коэффициента Ф/Лф повышает точность дифференциальной диагностики, оптимизирует

выбор программы лечения и позволяет прогнозировать развитие инфекционных осложнений при остром панкреатите.

Проведен ретроспективный анализ результатов обследования 112 пациентов с острой хирургической патологией органов брюшной полости осложненной перитонитом и различной степенью ОКН. У 26 больных диагностирована I степень, у 38 – II степень и у 48 - III декомпенсированную степень. Определяли общую ЩФ (Ед/л), ее изоформу КЩФ (Ед/л), а также их соотношение КЩФ/ЩФ (%) в сыворотке крови. Исследования проводили до операции, на 1-3 сутки и 5-7 сутки. Контрольные анализы взяты у 16 практически здоровых добровольцев-доноров.

При I степени ОКН уровень ЩФ сыворотки крови составил  $213 \pm 29,2$  Ед/л, КЩФ –  $7,29 \pm 0,46$  Ед/л и соотношение КЩФ/ЩФ  $3,41 \pm 1,34\%$  и  $3,14 \pm 1,34\%$ . При II степени показатель ЩФ в сыворотке был  $295,4 \pm 28,4$  Ед/л, значения КЩФ оказались  $2,86 \pm 0,15$  Ед/л, а соотношение КЩФ/ЩФ составило  $0,96 \pm 0,21\%$ . При III степени общая ЩФ сыворотки оказалась  $341,1 \pm 33,3$  Ед/л, значения КЩФ составили  $0,18 \pm 0,06$  Ед/л, КЩФ/ЩФ было  $0,05 \pm 0,01$ . См. таб. 8.3.

Таблица 8.3

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)	$104,2 \pm 7,93$	$213,3 \pm 29,2$	$295,4 \pm 28,4$	$341,1 \pm 33,3$
КЩФ (Ед/л)	$1,8 \pm 0,25$	$7,29 \pm 0,46^*$	$2,86 \pm 0,15^*$	$0,18 \pm 0,06^{**}$
КЩФ/ЩФ (%)	$1,72 \pm 0,45$	$3,41 \pm 1,34$	$0,96 \pm 0,21^*$	$0,05 \pm 0,01^{**}$

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.

Биохимический показатель КЩФ/ЩФ позволяет объективно оценить степень ОКН у больных с острыми заболеваниями органов брюшной полости осложненными перитонитом. Биохимический мониторинг соотношения КЩФ/ЩФ позволяет не только диагностировать степень ОКН как в предоперационном, так и в послеоперационном периодах, но и оценить эффективность терапии и внести своевременную коррекцию в лечение.

Суммируя все данные о диагностической значимости изученных индексов (СИФ, КФ/ЛФ и КЩФ/ЩФ), мы провели анализ их значимости и достоверности при различных ИОХВ во всей группе больных. Для этого показатели биохимических индексов, полученные в сроки от 3 до 5 суток, мы сравнивали в четырех сформированных группах по 36 больных: пациенты без ИОХВ, больные с SISSI, с DISSI и группа с осложнениями Organ/Space SSI. Группы были отобраны в одинаковые сроки и стандартизированы по возрасту, соотношению мужчин и женщин, диагнозу и хирургическому лечению. Пациенты имели средний возраст  $42,8 \pm 17,4$  года, соотношение М/Ж 1,18.

При исследовании диагностической значимости показателя СИФ оказалось, что в группах с SISSI и DISSI его значения статистически не отличались от референсных значений, а также групп пациентов с отсутствием ИОХВ. В нескольких клинических случаях (n=8) в группе без

ИОХВ отмечалось повышение СИФ более 12 баллов. Это были пациенты с отечной формой острого панкреатита, которым выполнялось лапароскопическое или открытое дренирование брюшной полости. У всех пациентов зарегистрирована асептическая форма панкреонекроза. Следует отметить, что использование СИФ возможно только при наличии внутрибрюшного дренирования. Это обстоятельство несколько сужает возможности метода, особенно после 5 суток послеоперационного периода, т.е. когда у большинства больных дренажи удалены. В группе больных с органными и полостными ИОХВ (Organ/Space SSI) зарегистрировано достоверное повышение СИФ ( $p \leq 0,05$ ). См. рис. 8.4.

Таблица 8.4.

Диагностическая значимость биохимических индексов при ИОХВ

(Me [min; max];  $M \pm sd$ )

Группы больных	Биохимические индексы		
	СИФ (балл)	КФ/ЛФ (балл)	КЦФ/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]

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

Значения  $K$  Ф/ЛФ у больных без ИОХВ статистически не отличались от референсных значений. Далее в группе SISSI отмечено достоверное повышение коэффициента до  $13,8 \pm 2,2$  баллов ( $p \leq 0,05$ ), что свидетельствовало о локальном некротическом процессе. Схожая тенденция отмечена в группе DISSI, где  $K$  ЛФ/Ф достоверно повышался до уровня  $17,6 \pm 3,1$  ( $p \leq 0,05$ ). У данных больных отмечался распространенный деструктивный процесс, обусловленный ИОХВ. И далее наивысшие баллы -  $19,8 \pm 3,2$  по данному показателю отмечены в четвертой группе с органами и полостными ИОХВ ( $p \leq 0,05$ ).

Анализируя результаты третьего биохимического индекса – КЩФ/ЩФ, оказалось, что данный показатель являлся информативным только в группе Organ/Space SSI, при этом следует отметить высокую диагностическую специфичность метода –  $>97\%$  при ( $p \leq 0,01$ ). См. таб. 8.4

В заключении данной главы следует отметить, что биомаркеры могут помочь в быстрой клинической оценке состояния пациентов и прогнозировании тяжести заболевания. Следовательно, они могут улучшить исходы, быстро направив сортировку и начав адекватное лечение. Доступная диагностика ИОХВ приведет к более быстрому началу уточняющей инструментальной диагностике и своевременной коррекции лечения [50]. Ускоренная и упрощенная прогностическая оценка при помощи белков биомаркеров воспаления будет способствовать более тщательному мониторингу за состоянием пациента.

## Глава 9

### **РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЭНДОПОРТАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ЭНТЕРАЛЬНОЙ АНТИГИПОКСИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ И ФАГОТЕРАПИИ ПРИ ПЕРИТОНИТЕ ОСЛОЖНЕННЫМ ОСТРОЙ КИШЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

Эндопортальная катетеризация реканализированной пупочной вены стала достаточно широко применяться в России в конце 60-х-70-х гг. Эндопортально вводились различные препараты, антибиотики, гепатопротекторы, антигипоксанты и др. Данная методика в основном применялась при болезнях печени гнойно-воспалительной и иной природы.

Методика введения лекарственных веществ через реканализированную вену помимо преимуществ (относительная неинвазивность, внебрюшинный доступ) имела ряд недостатков. Например, как отмечает ряд авторов, внебрюшинно ввести в катетер не всегда удается. И это объясняется не отсутствием опыта катетеризации пупочной вены, а ее анатомическими особенностями. Пупочная вена образуется из вен передней брюшной стенки. Помимо крупного притока, она обычно имеет еще ряд мелких околопупочных вен, впадающих непосредственно в нее (вставочные вены Вайн-Дайена). Остаточный канал, в зависимости от числа и калибра впадающих в него ветвей, в одних случаях будет проходим для зонда, в других едва пропускает волос. В таких случаях внебрюшинная катетеризация пупочной вены невозможна, а вскрытие брюшины лишает эту манипуляцию ее основного преимущества по сравнению с катетеризацией внутрибрюшных притоков воротной вены, в том числе правой желудочно-сальниковой вены. Кроме того, как было указано выше, особенности впадения пупочной вены позволяют насыщать лекарствами в основном левую долю печени ( $\approx 25\%$  объема печени) [29, 116, 410].

На основании этого можно сделать вывод, что лекарственные вещества, введенные в правую желудочно-сальниковую вену, будут равномерно и полностью распределяться по паренхиме печени.

Катетеризацию правой желудочно-сальниковой вены мы проводили по общепринятой методике, но с некоторыми собственными дополнениями. После выполнения лапаротомии в рану выводится большая кривизна желудка. На уровне антрального отдела желудка выделяется правая желудочно-сальниковая вена. Последнюю пересекали и правый конец мобилизовали в направлении воротной вены на 3-5 см, перевязывая все выпадающие ветви. Противоположный конец лигировали или коагулировали биполярным методом. Через правый отдел вены формировали узел Рёдера из рассасывающегося материала. Затем через мобилизованный участок правой желудочно-сальниковой вены в воротную вену введен катетер (5F) по методике Сельдингера. Катетер (не плотно, но герметично) фиксировали к правой желудочно-сальниковой вене ранее наложенным узлом Рёдера. После чего, промывали раствором гепарина (2500 ЕД на 80 мл физиологического раствора), и вводили в просвет вводили обтураторную линию. После катетеризации выполнялась портография с использованием ангиографической установки Phillips Allure FD 20. Оценивалось внутрисосудистое положение катетера в портальной системе с последующим измерением инвазивного давления. Конец катетера с павильоном и заглушкой и конец нити с узлом Рёдера выводили через отдельный прокол слева от лапаротомной раны. Катетер фиксировали подшиванием к коже. Сверху рану закрыли асептической повязкой. После этого больного переводили в палату и начинали непрерывную регионарную инфузионную терапию в течение 7-10 дней. В момент удаления катетера, используя эндоскопический толкатель узлов, одновременно затягивали узел Рёдера, обеспечивая надежный гемостаз. Нить от узла Рёдера пересекалась на уровне подкожно-жировой клетчатки. В ранее предложенных методиках вена выводилась на кожу, что по нашему мнению, повышает риск инфекционных

осложнений. Данная модификация, при условии наличия инструментария, а также определенных навыков эндохирургии, позволяет выполнить катетеризацию полностью эндоскопическим доступом. См. рис. 9.1.

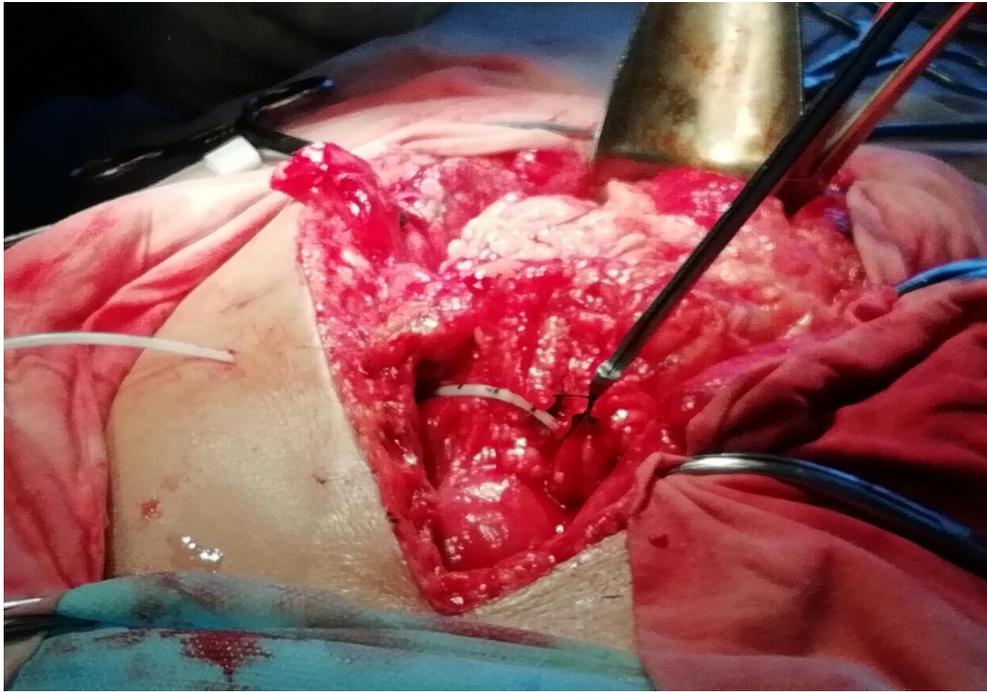


Рисунок 9.1. Фиксация катетера в просвете правой желудочно-сальниковой вены при помощи узла Рёдера

При пероральном, внутримышечном и внутривенном введении лекарственных препаратов происходит их биотрансформация, изменяются фармакологические свойства, значительно снижается концентрация препаратов до их поступления в печень, что снижает терапевтический эффект. Кроме того, их вводят дробными дозами, и их концентрация в разное время суток различна. При внутривенной инфузии препараты можно вводить длительно и непрерывно. Эта непрерывность действия имеет решающее значение при ряде заболеваний органов брюшной полости [46].

В развитии этой концепции в последние годы наметился новый подход с включением в программу интенсивной терапии синдрома кишечной недостаточности фармакологических антигипоксантов, активно стимулирующих органные метаболические процессы в самой кишке [7, 142]. Таким образом, сочетание энтеральной антигипоксантной терапии введением

ОВ с эндопортальной терапией (ЭПТ) с введением лекарственных композиций (антибиотик, антигипоксанта, гепатопротектор), а также энтеральную ФТ позволит купировать синдром кишечной недостаточности в более ранние сроки, предотвратить транслокацию возбудителей в портальную циркуляцию и устранить полиорганную недостаточность. В настоящее время нет достаточно четких показаний к применению этих методов [140].

В данной главе мы решили осветить клинические результаты дифференцированного применения эндопортальной терапии, а также энтеральной антигипоксанта и фаготерапии у больных разлитым перитонитом, осложненным ОКН.

Энтеральная антигипоксическая терапия осуществлялась введением по НГИ зонду ОВ, которая вводилась по НГИ зонду интраоперационно, а затем 2 раза в сутки по 200 мл с последующим пережатием зонда на 60 мин в течение 3-5 сут.

ЭПТ осуществляли введением по катетеру лекарственных препаратов: меглюмина натрия сукцината 10 мл/кг/сут., ципрофлоксацина 400 мг/сут. и адеметионина 400 мг/сут. в течение 3-5 суток со скоростью 60 капель в минуту. Осложнений после катетеризации и эндопортальных инфузий отмечено не было. (Патент № 2648346 С1 Российская Федерация, МПК А61М 25/01, А61К 33/14, А61Р 41/00. Способ лечения синдрома кишечной недостаточности у больных с разлитым перитонитом: № 2017115537: заявл. 02.05.2017: опубл. 23.03.2018 / М. А. Топчиев, Д. С. Паршин, П. А. Бирюков, М. К. Мисриханов; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Астраханский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России).

Энтеральная ФТ проводилась путем введения про НГИ зонду СФ по 20 мл 3 раза в сутки в течение 3-5 суток.

Пролечено 144 больных, оперированных в клинике общей хирургии Астраханского ГМУ (ГБУЗ АО №3 г. Астрахани) по поводу различной абдоминальной патологии осложненной разлитым перитонитом и ОКН. Средний возраст больных составил  $44,7 \pm 13,3$ . Мужчин было 74, женщин – 70. Больных разделили на две равные сопоставимые группы: основную ( $n=72$ ) и сравнения ( $n=72$ ). Кроме этого, каждая группа была разделена на три подгруппы (по 24 пациента) в зависимости от степени острой кишечной недостаточности. Группы были распределены методом адаптивной рандомизации. См. таб. 9.1

Таблица 9.1

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	$\geq 23$	$\geq 16$	24****	24*

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

Всем больным выполнялась назогастроинтестинальное дренирование (НГИ). Динамически исследовали: ЭМФК, АРАСНЕ II, ИБП (при первичной операции, релапаротомиях и программных санациях), кислотно-основное состояние и газовый состав крови, интегральное интестинальное давление (ИИД), внутрибрюшное давление (ВБД) и ряд общеклинических критериев.

При динамическом изучении ИИД в группах исследования на 2-е сутки лечения отмечены достоверно более низкие значения в основной группе  $82 \pm 2,3$  мм. вод. ст. в то же время в группе сравнения данный показатель составил  $110 \pm 2,5$  мм. вод. ст. ( $p \leq 0,05$ ). В последующие сутки статистически значимых различий ИИД в группах не отмечено ( $p \geq 0,05$ ). См. рис 9.2.

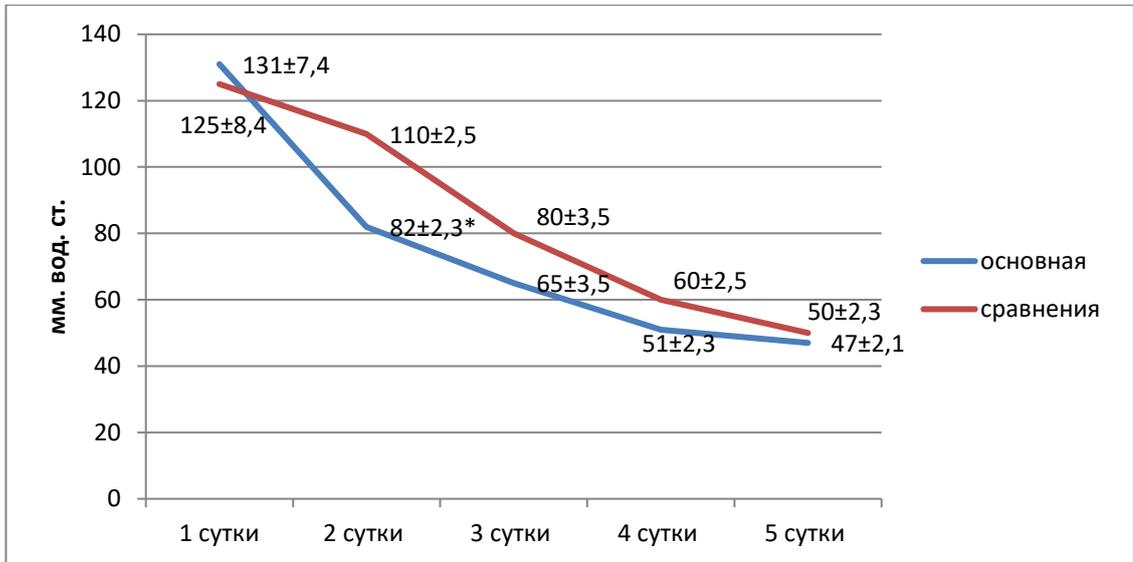


Рисунок 9.2. Изменение ИИД в группах исследования (\* – значения при  $p \leq 0,05$ )

Значения ВБД на старте лечения были достоверно выше нормальных значений в обеих группах исследования и соответствовали III ст. внутрибрюшной гипертензии. См. рис. 9.3.

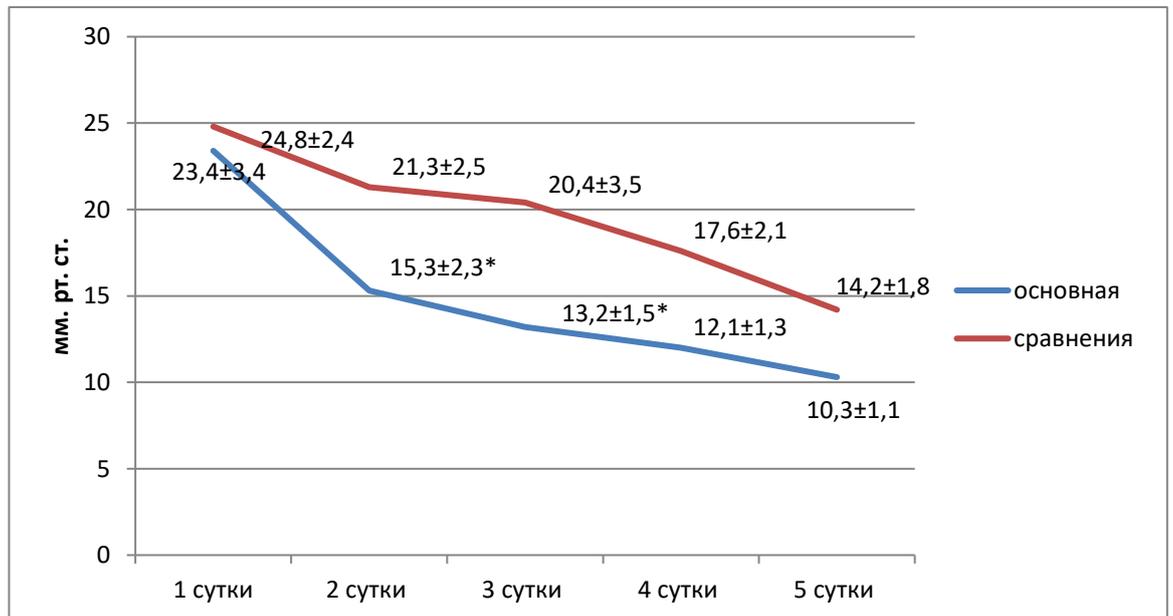


Рисунок 9.3 Изменение ВБД в группах исследования (\* – значения при  $p \leq 0,05$ )

Далее, на 2-е и 3-и сутки лечения отмечено достоверное снижение уровня ВБД в основной группе до I ст. внутрибрюшной гипертензии ( $p \leq 0,05$ ). В то же время в группе сравнения уровень ВБД соответствовал II-III ст. На 5-

е сутки в обеих группах уровни ВБД не приходили к нормальному значению (5-7 мм. рт. ст.). См. рис. 9.3.

При динамическом исследовании газового состава и кислотно-щелочного баланса крови выяснилось, что у всех больных обеих групп с разлитым перитонитом и ОКН имелись ацидоз, гиперкапния и гипоксия.

Значение pH в обеих группах варьировали от 7,1 до 7,32 и в течение интраперационного мониторинга к нормальным значениям не приходило. Уровень парциального давления углекислого газа ( $p\text{CO}_2$ ) в начале операции был выше нормального значения в основной группе и группе сравнения и составил  $59,5 \pm 3,5$  мм. рт. ст. и  $58,2 \pm 4,9$  мм. рт. ст. соответственно. Далее в течение оперативного вмешательства показатели парциального давления окиси углерода были сравнительно ниже в основной группе, однако, статистически значимой разницы по сравнению с группой сравнения выявлено не было ( $p \geq 0,05$ ).

Значения парциального давления кислорода в крови ( $p\text{O}_2$ ) до начала ЭАТ в обеих группах были ниже нормальных значений и статистически не отличались – составили  $34 \pm 1,1$  мм. рт. ст. и  $36 \pm 0,9$  мм. рт. ст. в основной и группе сравнения соответственно. Далее через 30, 60 и 120 мин в основной группе значения  $p\text{O}_2$  были достоверно выше чем в группе сравнения и составили  $63 \pm 1,2$  мм. рт. ст.,  $68 \pm 1,1$  мм. рт. ст. и  $81 \pm 1,5$  мм. рт. ст. соответственно.

Исходные значения насыщения гемоглобина кислородом ( $\text{SO}_2$ ), а так же показатель –  $\text{O}_2$  станд. были низкие в обеих группах исследования. Далее при динамическом исследовании во время операции эти значения были достоверно выше в основной группе ( $p \leq 0,05$ ). См. таб. 9.2.

Таблица 9.2.

## Показатели газового состава крови и КЩС в группах

Показатели	Основная группа (n-72)				Группа сравнения (n-72)			
	Исходн.	30 мин	60 мин	120 мин	Исходн.	30 мин	60 мин	120 мин
рН( N-7,35-7,45)	7,26	7,28	7,30	7,32	7,23	7,23	7,1	7,16
рСО <sub>2</sub> (мм.рт.ст)	59,5±3,5	44,4±5,4	38,5±6,7	35,4±7,5	58,2±4,9	59,0±6,9	60,5±7,7	45,4±5,4
рО <sub>2</sub> (мм.рт.ст)	34±1,1	<b>63±1,2</b>	<b>68±1,1</b>	<b>81±1,5</b>	36±0,9	42±0,8	58±1,1	59±1,3
ТСО <sub>2</sub> %	22,3	22,2	20,9	17,9	24,7	23,4	20,9	17,9
НСО <sub>3</sub> ммоль/л	21	20,8	19,3	16,5	23,1	21,8	19,3	16,5
BE в моль/л	-5,9	-6,1	-9,3	-12,0	-4,6	-6,2	-9,3	-12,0
BE ест. моль/л	-6,0	-6,1	-9,1	-12,2	-4,1	-5,8	-9,1	-12,2
SO <sub>2</sub> %	64,1±1,5	<b>75,9±1,1</b>	<b>82,4±0,9</b>	<b>88,5±1,1</b>	59,8±1,2	60,1±1,1	66,4±1,2	62,5±1,3
О <sub>2</sub> станд. %	14,1±0,3	<b>15,4±0,2</b>	<b>16,8±0,4</b>	<b>18,1±0,3</b>	12,2±0,4	13,9±0,4	12,8±0,3	11,1±0,2
R 1	40	49	30	34	51	45	30	32

Примечание: в показателях **рО<sub>2</sub>**, **SO<sub>2</sub>**, **О<sub>2</sub> станд.** достоверность изменений ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой сравнения

Таким образом, в основной группе отмечалось более быстрое уменьшение проявлений гипоксии, что подтверждалось повышением парциального давления кислорода в крови.

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 ( $p \leq 0,05$ ).

При динамическом изучении тяжести состояния больных по шкале АРАСНЕ II, состояния органов брюшной полости по ИБП (по В.С. Савельеву) и ЭМФК оказалось, что в группе сравнения при использовании только дренажа НГИ показатели достоверно не различались. В начале лечения и далее на 2-3 и 5-6 сутки констатировано снижение показателей, однако к нормальным значениям они не приходили.

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. См. таб. 9.3.

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*

\*- показатели со значением изменений по сравнению с группой НГИ  $p \leq 0,05$

В качестве иллюстрации приводим следующие клинические примеры.

Больной А., 51 год, доставлен по скорой помощи в приемное отделение ГКБ №3 с жалобами на боли по всему животу, тошноту, сухость во рту, общую слабость. Со слов больного вышеуказанные жалобы появились 38 часов назад. За медицинской помощью не обращался. Принимал алкоголь. В анамнезе – сахарный диабет, инсулинопотребный. Объективно: состояние тяжелое, стонет от болей в животе, кожа и слизистые оболочки анемичные сухие. Пульс – 92 в мин, АД 100/60 мм. рт. ст. ЧДД – 22 в мин. Живот поддут, в акте дыхания не участвует, при пальпации ригиден, болезненный во всех отделах. Перкуторно отмечается отсутствие «печеночной тупости». Диагноз до операции: перфорация полого органа, перитонит. После предоперационной подготовки выполнена операция – лапаротомия, ушивание перфоративной язвы желудка, назогастроинтестинальная интубация, санация и дренирование брюшной полости, лапаростомия. Во время операции обратила на себя увеличенная (+8 см) печень, край печени закруглен, кирпичного цвета. Петли тонкого кишечника раздуты до 4-5 см в диаметре, покрыты массивными фибринозными наложениями. См. рис. 9.4.

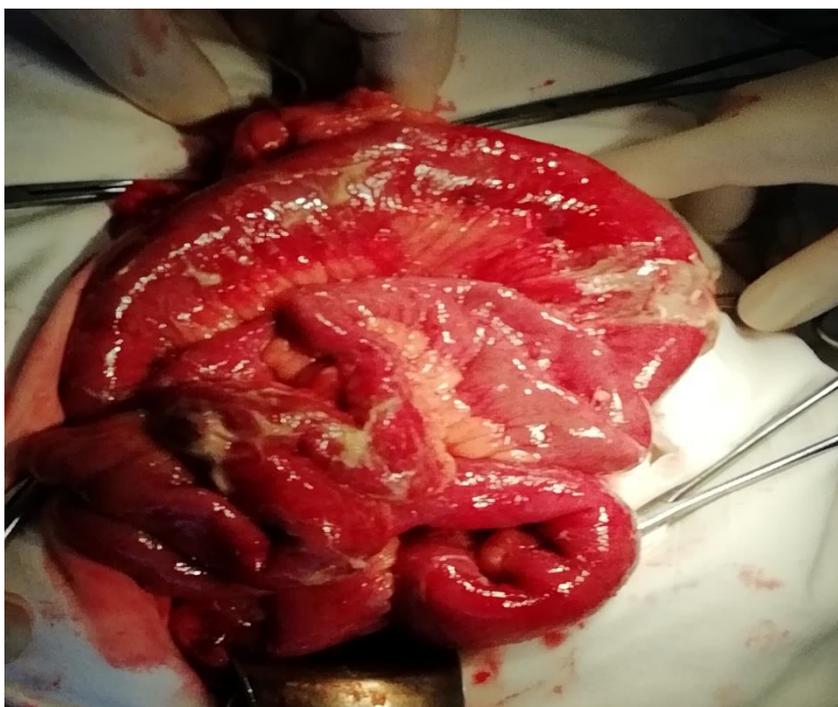


Рисунок 9.4. Больной А. Внешний вид тонкого кишечника. ОКН III ст.

Диагноз после операции: Перфоративная язва антрального отдела желудка. Разлитой фибринозно-гнойный перитонит. Синдром ОКН III ст. Токсический гепатит. Абдоминальный сепсис. Сахарный диабет II типа, декомпенсированный, инсулинопотребный. Оценка тяжести состояния: ИБП – 24; АРАСНЕ II – 25; SOFA – 19; ЭМФК – 25. ОВЛИ – от 35% до 93%. Во время операции выполнена катетеризация правой желудочно-сальниковой вены для проведения ЭПТ. С целью контроля за стоянием эндопортального катетера выполнена портография. См. рис 9.5.



Рисунок 9.5. Больной А. Контрольная портография через катетеризированную правую желудочно-сальниковую вену.

С целью оценки степени нарушения микроциркуляции выполнена АДДФ. Отмечено выраженные расстройства, характеризующиеся снижением ПМ (-36%), увеличением ПШ (+72%), снижением НТ и МТ (-75%). См. рис 9.6. После операции лечение продолжилось в ОРИТ по программе «абдоминальный сепсис». После операции в течение 5 суток проводилась ЭПТ (ципрофлоксацин 400 мг/сут, меглюмин 10мл/кг/сут, адеметионин 400

мг/сут); по НГИ зонду вводилась ОВ в количестве 200 мл с интервалом 12

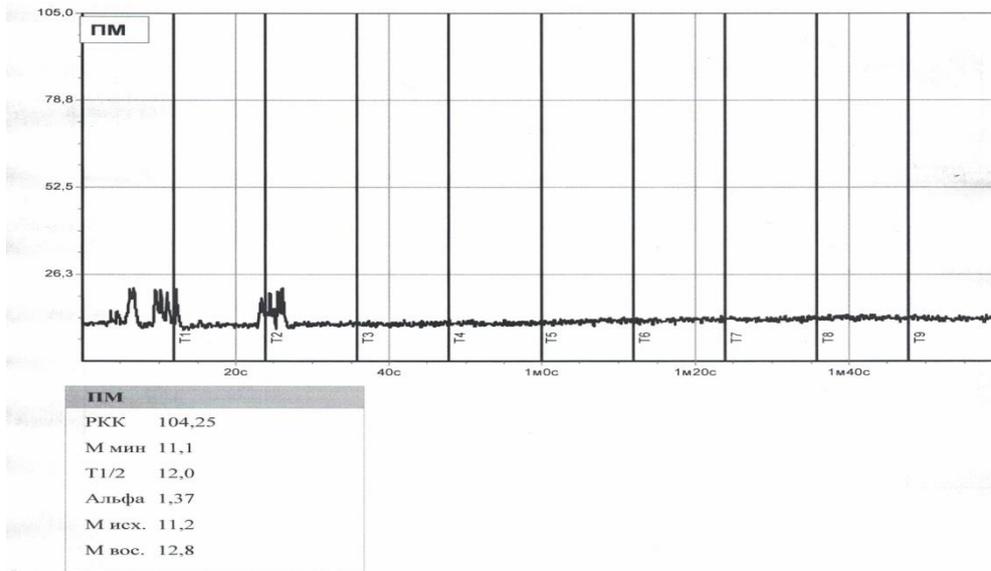


Рисунок 9.6. Больной А. Показатели АДДФ во время первичной операции

часов, а СФ по 20 мл 3 раза в сутки. Через 24 часа – программированная санация органов брюшной полости. Отмечена положительная динамика – уменьшение перитонеальных фибриновых наложений, появление вялой перистальтики тонкой кишки. Выполнена АДДФ. Отмечено улучшение показателей микроциркуляции ПМ (-12%), ПШ (-11%), НТ и МТ повысились (17%). См. рис. 9.7.

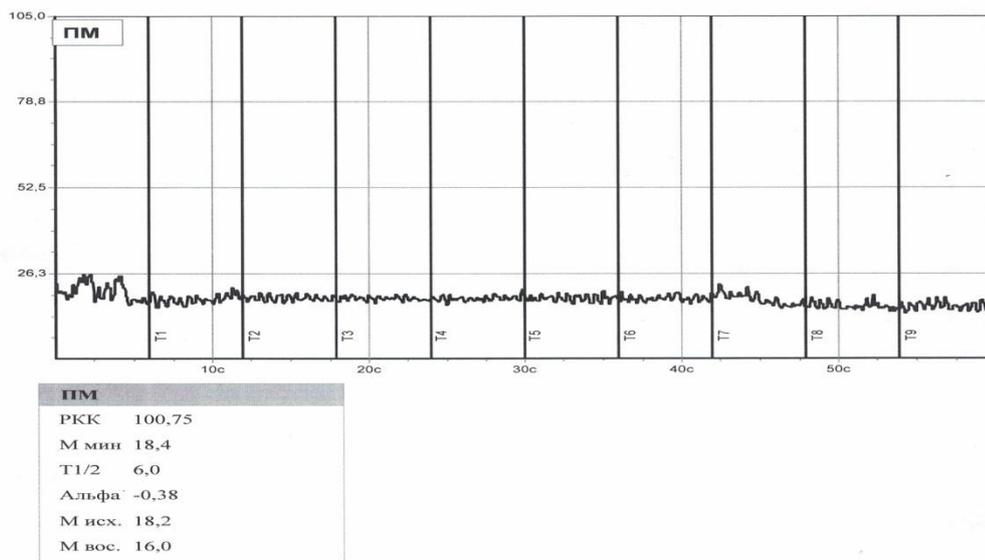


Рисунок 9.7. Больной А. Показатели АДДФ через 48 часов

Стояние ранее установленного катетера в правой желудочно-сальниковой вене удовлетворительное. Оценка тяжести состояния: ИБП – 12; АРАСНЕ II – 14; SOFA – 7; ЭМФК – 12. ОВЛИ – от 7% до 14%. После санации в брюшную полость введено 300 мл СФ. Брюшная полость ушита наглухо. Перед наложением кожных швов рана была орошена СФ. Далее лечение продолжено в условиях ОРИТ. На 6-е сутки после операции отмечена стабилизация состояния больной был переведен в хирургический стационар. Продолжалась противовоспалительная терапия, коррекция гликемии, посиндромное лечение. Течение послеоперационного периода гладкое. Выписан на 21 сутки от момента поступления в удовлетворительном состоянии на амбулаторное долечивание.

Больная А., 36 лет, поступила по скорой помощи в отделение гинекологии через 5 суток от начала заболевания с жалобами на боли над лоном, слабость, тошноту, сухость во рту. Из анамнеза выяснено, что в течение 7 лет в полости матки находится внутриматочная спираль. В течение года периодически беспокоят боли над лоном. Объективно: состояние тяжелое, вялая, заторможена, кожа бледная, сухая. ЧДД- 20 в 1 мин. PS – 94 в 1 мин., АД- 110/70 мм.рт.ст. Язык сухой. Живот умеренно поддут, болезненный во всех отделах, положительный симптом Щеткина. Диагноз до операции: Перитонит. Осмотрена анестезиологом и после предоперационной подготовки оперирована. Операция: Нижнесрединная лапаротомия, надвлагалищная ампутация матки с придатками, резекция большого сальника, санация и дренирование брюшной полости. Диагноз после операции: острый гнойный метроэндометрит, острый 2-х сторонний аднексит с исходом слева в абсцесс, с перфорацией в брюшную полость на фоне ВМС. Разлитой фибринозно-гнойный перитонит. Заднебоковой 2-х сторонний параметрит. После операции переведена в ОРИТ. Оценка тяжести состояния: ИБП – 15; АРАСНЕ II – 13; SOFA – 6; ЭМФК – 7. ОВЛИ – от 7% до 28%. Через 24 часа после операции после стабилизации состояния переведена в отделение гинекологии. Проводилась антибиотикотерапия, коррекция водно-

электролитного баланса, дезинтоксикационная терапия. На 4-е сутки внутрибрюшные дренажи удалены. На 5-е сутки после операции отмечено ухудшение состояния, усиление болевого синдрома в животе, общая слабость, сухость во рту, повязка в проекции лапаротомной раны промокла гнойным отделяемым. На консультацию приглашен хирург. Объективно: состояние тяжелое, кожа бледно-серой окраски. ЧДД – 22 в мин, PS – 96, АД – 100/60 мм. рт. ст. Живот болезненный во всех отделах, ригиден, во всех отделах определяется симптом Щеткина. При снятии повязки отмечено поступление обильное гнойного отделяемого между швов лапаротомной раны. См. рис. 9.8.



Рисунок 9.8. Больная А. Внешний вид лапаротомной раны через 5 суток от момента первичной операции

Диагноз до операции: послеоперационный перитонит. Операция: Релапаротомия. Вскрытие межпетельного абсцесса. Резекция флегмонозно-измененного участка поперечно-ободочной кишки. Колостомии. Санация и дренирование брюшной полости. Лапаростомия. Диагноз после операции:

Послеоперационный разлитой фибринозно-гнойный перитонит. Межпетельный абсцесс. Некроз культи большого сальника. Флегмона участка поперечно-ободочной кишки с перфорацией. Острая кишечная недостаточность III ст. Нагноение послеоперационной раны. Флегмона передней брюшной стенки. МИП – 24. Абдоминальный сепсис. Во время операции выполнена катетеризация правой желудочно-сальниковой вены для проведения ЭПТ. Оценка тяжести состояния: ИБП – 20; АРАСНЕ II – 25; SOFA – 12; ЭМФК – 25. ОВЛИ – от 35% до 83%. Переведена в ОРИТ. Бак. посев: St. Aureus+E.Coli; чувств. к ципрофлоксацину. Проводилась комплексная терапия по программе «абдоминальный сепсис». После операции в течение 5 суток проводилась ЭПТ (ципрофлоксацин 400 мг/сут, меглюмин 10мл/кг/сут, адеметионин 400 мг/сут); по назогастральному зонду вводилась ОВ в количестве 200 мл с интервалом 12 часов, а СФ по 20 мл 3 раза в сутки. Через 24 часа выполнена программированная санация брюшной полости I. Диагноз после операции: некупирующийся перитонит. Оценка тяжести состояния: ИБП – 16; АРАСНЕ II – 18; SOFA – 9; ЭМФК – 18. ОВЛИ – от 12% до 58,7%. См. рис. 9.9.



Рисунок 9.9. Больная А. Вид лапаротомной раны через 24 часа от момента первичной операции

Лечение продолжено. Через 48 часов – программированная санация брюшной полости II. Отмечена положительная динамика – признаки купирования перитонита. Оценка тяжести состояния: ИБП – 13; АРАСНЕ II – 13; SOFA – 6; ЭМФК – 14. ОВЛИ – от 7% до 28%. Лапаротомная рана ушита на «спицах-протекторах». См. рис. 9.10.



Рисунок 9.10. Больная А. Программированная санация III. Лапаротомная рана ушита на «спицах-протекторах»

В дальнейшем продолжена комплексная противовоспалительная терапия, посиндромное лечение. Выписана в удовлетворительном состоянии на 23 сутки от момента поступления. Через 4 месяца выполнена восстановительная операция. Течение послеоперационного периода – гладкое. См. рис 9.11. В настоящее время работает по специальности.

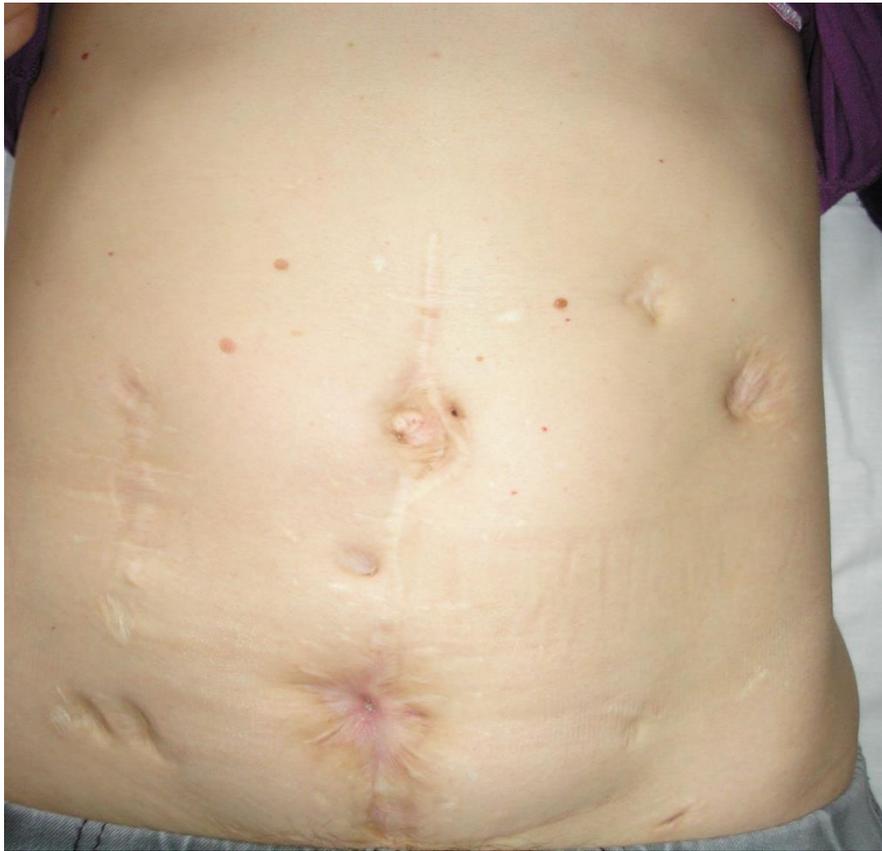


Рисунок 9.11. Больная А. Внешний вид передней брюшной стенки после восстановительной операции

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. При ИБП 14-22, АРАСНЕ II 10-15, ЭМФК 5-25 – НГИ и ЭАТ дополняется ФТ. В наиболее тяжелых случаях при ИБП  $\geq 23$ , АРАСНЕ II  $>16$  и ЭМФК  $>25$  баллов к вышеуказанным методам лечению необходимо присоединять ЭПТ. См. рис 9.12, 9.13.

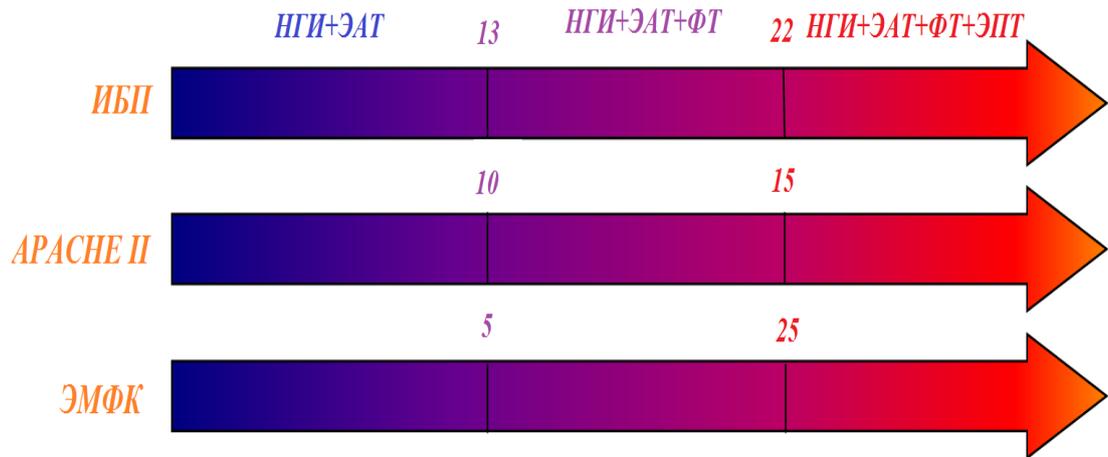


Рисунок 9.12. Схема дифференцированного применения методов лечения в зависимости от выраженности ПОН

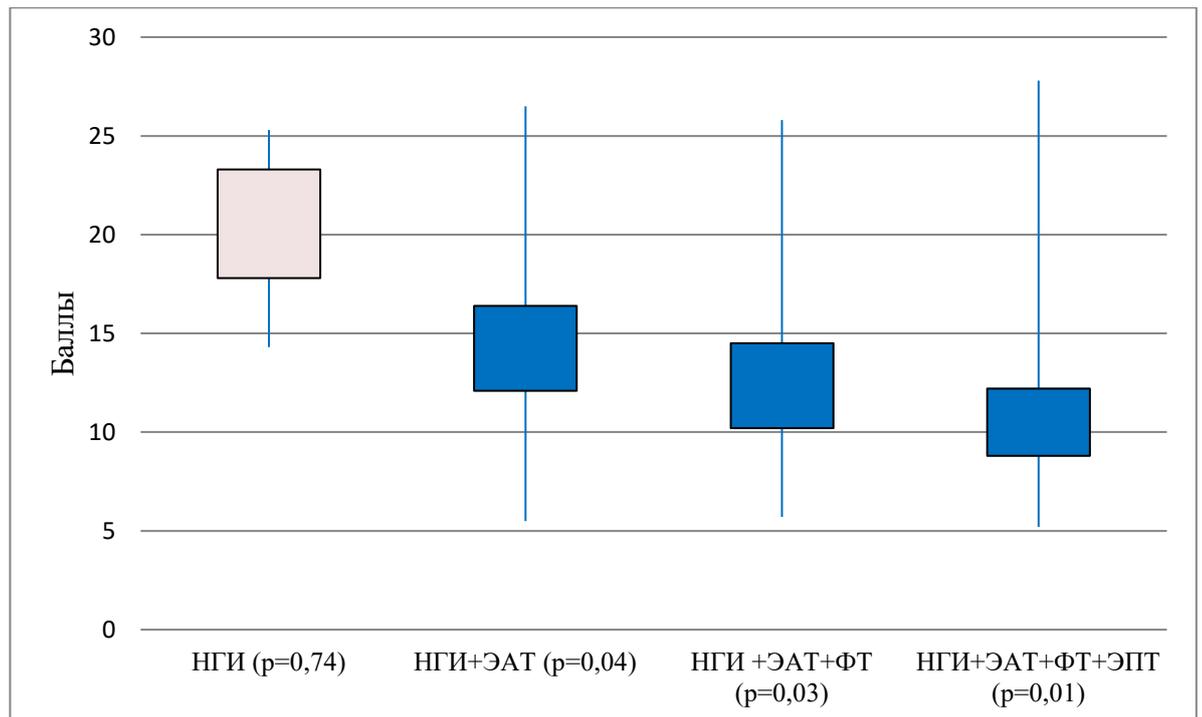


Рисунок 9.13. Эффективность схемы дифференцированного применения методов лечения (критерий Краскелла-Уолиса  $H(3, N=144)=12,1$   $p=0,01$ )

**9.1. Клинические особенности ОКН на фоне COVID-19.** У пациентов с COVID-19 часто наблюдается усиленный иммунный ответ с гипервоспалительным состоянием, характеризующимся «цитокиновым штормом», который может отражать изменения в составе микробиоты. Во время критического заболевания назначается множество методов лечения, включая антибиотики, седативные средства, анальгетики, лечебное положение тела (прон-позиция), инвазивную механическую вентиляцию легких, нутритивную поддержку, усиливающие воспалительную реакцию и изменяющие баланс микробиоты пациентов. Этот статус дисбактериоза может привести к повышенной уязвимости пациентов и неадекватной реакции на критические обстоятельства, каким является экстренная хирургическая операция [262, 267, 269].

Есть много причин, по которым COVID-19 вызывает симптомы поражения системы пищеварения. Во-первых, SARS-CoV-2 похож на SARS-CoV и может проникать в организм человека, связываясь с рецептором человеческого ангиотензинпревращающего фермента II, который вызывает повреждение ткани печени за счет усиления его экспрессии, вызванной компенсаторной пролиферацией гепатоцитов, происходящих из эпителиальных клеток желчных протоков [263, 287].

Во-вторых, SARS-CoV-2 прямо или косвенно повреждает пищеварительную систему посредством воспалительной реакции. Цепная реакция воспалительных факторов и виремии может повредить пищеварительную систему. Исследования показывают, что вирусная нуклеиновая кислота обнаруживается в образцах стула у 53,4% пациентов [131]. Энтеропатические вирусы могут напрямую повреждать слизистую оболочку кишечника и вызывать пищеварительные симптомы, но для подтверждения этой возможности необходимы дальнейшие исследования [432].

В-третьих, кишечная флора заселена в кишечнике человека, и ее количество поразительно разнообразно. Кишечная флора играет множество

важных физиологических ролей в организме, например, влияет на метаболизм питательных веществ в организме, регулирует развитие и созревание иммунной системы организма и оказывает антибактериальное действие. Сам вирус вызывает нарушения кишечной флоры, что может привести к расстройству пищеварения [262, 266, 269].

Следовательно, кишечник является крупнейшим иммунным органом в организме. Изменения в составе и функции флоры пищеварительного тракта влияют на дыхательные пути через общую иммунную систему слизистых оболочек, а нарушения флоры дыхательных путей также оказывают влияние на пищеварительный тракт через иммунную регуляцию. Эффект называется «осью кишечник-легкие», что может дополнительно объяснить, почему у пациентов с пневмонией COVID-19 часто возникают симптомы нарушения пищеварения [36, 439].

В период 2020-2021 гг. нами проведено ретроспективное, рандомизированное, когортное, контролируемое, комплексное обследование 42 больных с COVID-19, у которых во время заболевания возникла острая хирургическая внутрибрюшная патология, которая осложнилась перитонитом и синдромом кишечной недостаточности, требующая экстренной операции.

Группу сравнения составили 42 больных, которые были сопоставимы по полу, возрасту, а также тяжести и характеру патологии. Больные группы сравнения были оперированы в период 2017-2018 гг. – в допандемийный период.

Стратификационными критериями включения в группы исследования являлись: APACHE II  $\geq 15$  баллов, индекс брюшной полости (ИБП, по В. С. Савельеву)  $\geq 14$  баллов. Критериями исключения являлись: острое тромбоэмболическое нарушение мезентериального кровообращения, злокачественные опухоли IV стадии, канцероматоз брюшной полости, проведение противоопухолевой химио- или лучевой терапии в анамнезе. См. таб. 9.4.

Таблица 9.4

Распределение больных по нозологиям и тяжести состояния (абс;  $M \pm m$ )

Нозология/ИБП; АРАСНЕ II	Основная группа (n=42)	Группа сравнения (n=42)
Острая обтурационная толстокишечная непроходимость (опухолевая)	11	10
Ущемленная вентральная грыжа	9	10
Острая спаечная кишечная непроходимость	9	9
Острый аппендицит	7	8
Перфоративная язва желудка и двенадцати-перстной кишки	6	5
ИБП	15,8±0,8	15,6±1,1
АРАСНЕ II	14,8±1,2	14,5±0,5

Для изучения тяжести ОКН с помощью УЗИ в динамике рассчитывали ЭМФК, который определяли на 1-е, 3-и и 5-е сутки лечения. Методом иммуноферментного анализа на приборе Cobas e411 (Швейцария) определяли общую щелочную фосфатазу (ЩФ) (Ед/л), её изоформу - кишечную щелочную фосфатазу (Ед/л), а также их соотношение ЩФ/КЩФ (%) в сыворотке крови и кишечном содержимом. Исследования проводились на 1-е, 3-и и 5-е сутки.

Морфологические исследования тонкого кишечника выполнялись в случае его резекции или на аутопсии. Иммуногистохимические исследования проведены у 6 больных основной и 5 пациентов группы сравнения. Контрольные данные получены при аутопсиях кишечника у больных без

острой хирургической внутрибрюшной патологии (n=12). В качестве провоспалительного маркера использовали CD-3, антиапоптотического – Bcl-2. Использована система детекции UltraVision Quanto Detection System HRP Polymer (ThermoFisher, США).

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/КЩФ с преобладанием ЩФ, что свидетельствовало о выраженном воспалении. См. таб. 9.5.

Таблица 9.5

Изменения биохимических и функциональных показателей в группах исследования (M±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  $p \leq 0,05$

На 5-й день лечения в группе сравнения показатель ЭМФК был достоверно ниже ( $p \leq 0,05$ ) по сравнению с основной группой. В основной группе достоверное снижение ЭМФК было достигнуто только к концу 5-го дня лечения. Соотношение ЩФ/КЩФ достоверно возвращалось к нормальным значениям к 5-м суткам в группе сравнения ( $p \leq 0,05$ ). В то же время восстановления дисбаланса ЩФ/АСЛП в группе пациентов с COVID-19 не произошло.

Макроскопическая картина при операциях в основной группе характеризовалась истончением и «дряблостью» стенки тонкой кишки. Визуально перистальтика отсутствовала. На серозной оболочке имелись цианотичные участки.

В качестве иллюстрации приводим клиническое наблюдение.

Больной У. 73 года доставлен из ковидного госпиталя в приемное отделение ГКБ №3 с жалобами на боли по всему животу, тошноту, сухость во рту, общую слабость. Со слов больного вышеуказанные жалобы появились около 1,5 суток назад. До поступления проходил лечение по поводу новой коронавирусной инфекции, полисегментарной пневмонии (КТ-Ш) в течение 14 дней. Объективно: состояние тяжелое, заторможен, адинамичен, стонет от болей в животе, кожа и слизистые оболочки анемичные сухие. Пульс – 94 в мин, АД 100/60 мм. рт. ст. ЧДД – 22 в мин. Живот поддут, в акте дыхания не участвует, при пальпации ригиден, болезненный во всех отделах. Перкуторно отмечается отсутствие «печеночной тупости». Диагноз до операции: перфорация полого органа, перитонит. Во время операции обнаружены выраженные воспалительные изменения подвздошной кишки на расстоянии 30 см от илеоцекального угла и краниально на протяжении около 60 см. В вышеуказанном отделе стенка кишки не перистальтирует, дряблая, серозная оболочка тусклая. На расстоянии 40 см от илеоцекального угла имеется перфоративное отверстие 0,5 см в диаметре из которого поступает кишечное отделяемое. Так же дистальнее и проксимальнее его примерно на 15 см множество «предперфораций». Данный участок резецирован в пределах патологических изменений. Петли тонкого кишечника раздуты до 4-5 см в диаметре, покрыты массивными фибринозными наложениями. Операция – лапаротомия, резекция участка подвздошной кишки, илеостомия по Майдлю, санация и дренирование брюшной полости, лапаростомия. Оценка тяжести состояния: ИБП – 26; АРАСНЕ II – 30; SOFA – 17; ЭМФК – 27. ОВЛИ – от 73% до 97,6%. Переведен в ОРИТ. Через 24 часа программированная

I санация. Обратили на себя выраженные воспалительные изменения тонкого кишечника, которые выражались в отсутствии перистальтики, истончении стенки, серозная оболочка тусклая, на поверхности имеются множественные цианотичные пятна. См. рис. 9.13.

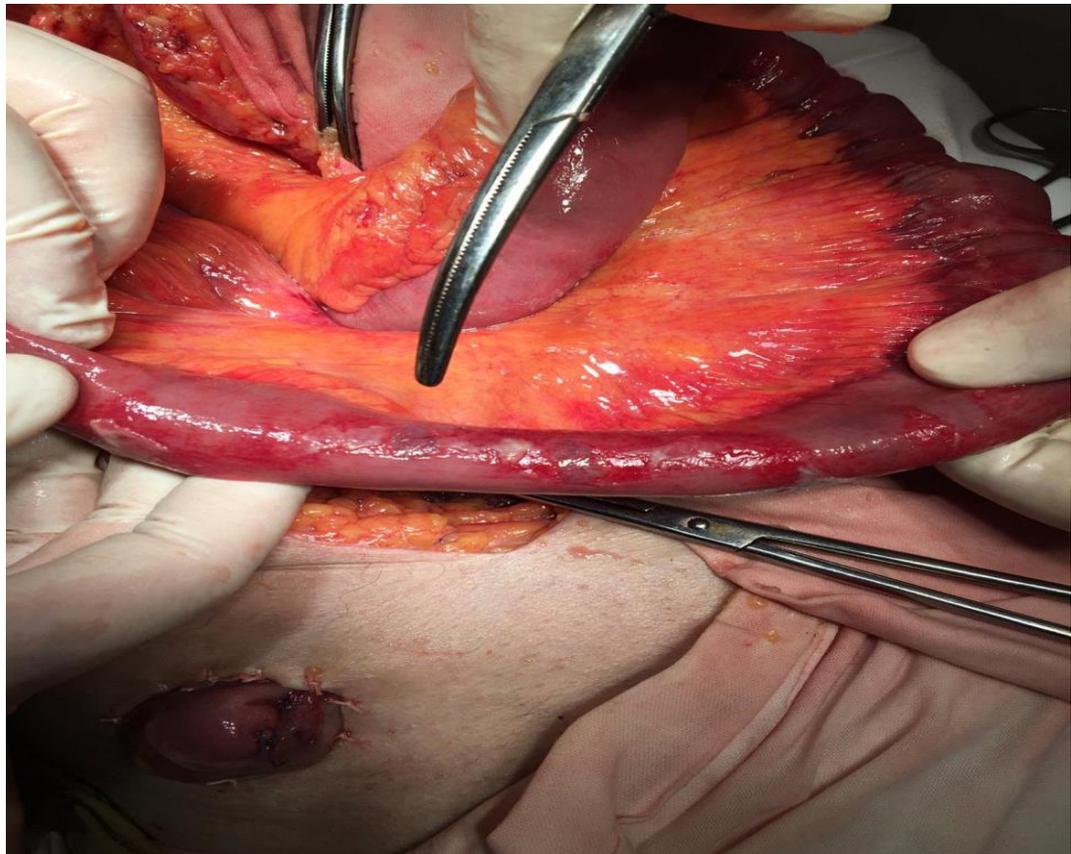


Рисунок 9.14. Больной У. Программированная санация I. Выраженные воспалительные изменения тонкой кишки с «предперфорациями»

С целью оценки степени нарушения микроциркуляции выполнена ПЛДФ: ПМ-↓47%; СКО-↓62,3%; К<sub>v</sub>-↓72%. Оценка тяжести состояния: ИБП – 27; АРАСНЕ II – 35; SOFA – 19; ЭМФК – 29. ОВЛИ – от 88% до 98,4%. Установлен диагноз ТП. Назначена ЭПТ, ЭАТ и ФТ. Бак. посев: *S. Aureus*+*Acinetobacter*; ПЛУ. Продолжено лечение в условиях ОРИТ по программе «абдоминальный сепсис».

Через 48 часов – программированная санация II. Во время операции отмечена отрицательная динамика: в брюшной полости скудное количество гнойного выпота с ихорозным запахом, петли тонкого кишечника дряблые,

умеренно дилатированы не перистальтируют. На серозной оболочке на всем протяжении тонкого кишечника множество синюшных пятен, а также дефектов в виде острых язв диаметром от 2 мм до 5 мм с мягкими краями по типу «отверстий от дырокола». Кроме этого при малейших манипуляциях с кишечником происходило десерозирование стенки тонкой кишки до подслизистого слоя. Перфорации ушиты. Брюшная полость санирована, лапаростомия. См. рис. 9.15.



Рисунок 8.14. Внешний вид лапаротомной раны. Программированная санация II ПЛДФ: ПМ-↓68,2%; СКО-↓83,3%; Кв-↓87,4%; НТ-↓78%; МТ-↓54%; ПШ-↑33,2%; ИЭМ-↓87,6%. Оценка тяжести состояния: ИБП – 30; АРАСНЕ II – 37; SOFA – 21; ЭМФК – 29. ОВЛИ – от 88% до 99,5%.

Через 72 часа от момента первой операции на фоне прогрессирующей ПОН констатирована смерть больного. При морфологическом исследовании

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

Схожая ситуация возникла 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+ ( $p \geq 0,05$ ) (рис. 9.15 и 9.16).

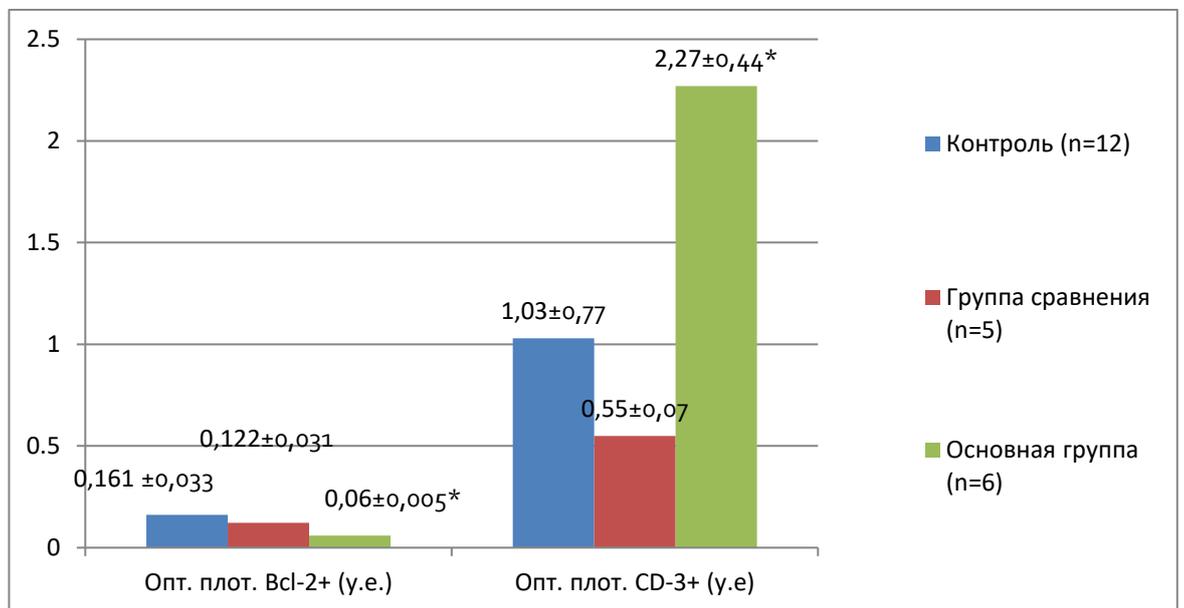


Рисунок 9.16. Динамика оптической плотности Vcl-2+ и CD-3+ в группах (\* –  $\leq 0,05$ )

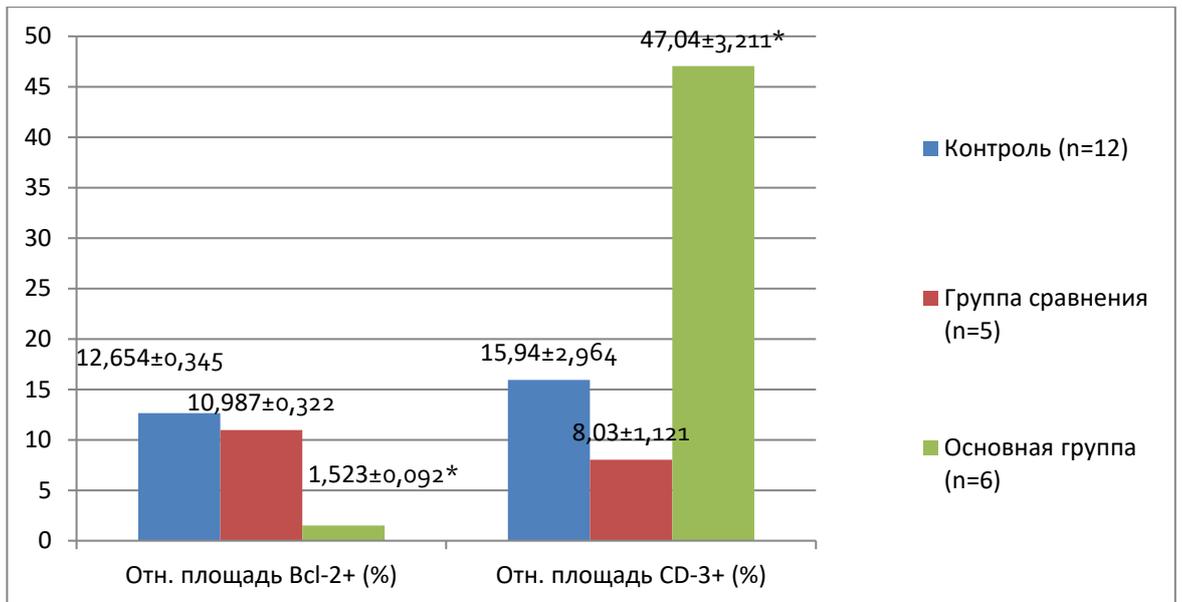


Рисунок 9.17. Динамика относительной площади экспрессии Vcl-2+ и CD-3+ в группах (\* –  $\leq 0,05$ )

Летальность в основной группе составила 9 (21,4%), в группе сравнения 5 (11,9%) ( $p \leq 0,05$ ).

Восстановление микроциркуляции кишечника является одним из основных патогенетических методов лечебного воздействия. Высокий риск острой перфорации тонкой кишки диктует особую бдительность.

Выраженные воспалительные и апоптотические изменения кишечной стенки, предрасположенность к перфорациям кишечника являются особенностями ОКН при разлитом перитоните у больных COVID-19, что следует учитывать при ведении этих пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, приобретаются пациентами во время получения помощи и являются наиболее частым нежелательным явлением, затрагивающим безопасность пациента во всем мире. Недавняя работа Всемирной организации здравоохранения показывает, что ИОХВ является наиболее изученным и частым типом осложнений в странах с низким и средним уровнем дохода и влияет на треть пациентов, перенесших хирургическую процедуру. Хотя заболеваемость ИОХВ ниже в странах с высоким уровнем дохода, она остается второй по частоте тип осложнений в Европе и США. Многие факторы, влияющие на хирургического больного, были определены как способствующие риску ИОХВ. Поэтому профилактика этих инфекций сложна и требует интеграции комплекса профилактических мероприятий до, во время и после операции. Тем не менее, реализация из этих мер не стандартизирована во всем мире. В настоящее время нет международных руководств, имеется непоследовательность в толковании доказательств и рекомендации среди национальных руководств часто различаются. Цель этих руководящих принципов состоит в том, чтобы предоставить широкий спектр основанных на доказательствах рекомендаций по вмешательству, которое необходимо применить в пред-, интра- и послеоперационный периоды для профилактики ИОХВ с учетом аспектов, связанных с доступностью и ценностью ресурсов, в зависимости от предпочтений [68, 181, 221, 401]. Хотя рекомендации предназначены для хирургических пациентов всех возрастов, некоторые рекомендации не распространяются на детскую популяцию из-за отсутствия доказательств или неприменимости [66, 90, 128, 364].

Хирургическая травма влияет как на врожденный, так и на приобретенный иммунитет. Тяжесть иммунных нарушений пропорциональна степени хирургической травмы и зависит от ряда факторов, в том числе в первую очередь от основного заболевания, требующего хирургического

лечения (например, рака), часто сопутствующей инфекции и нарушения нутритивного статуса. Нарушение иммунного ответа после хирургической травмы может предрасполагать к септическим осложнениям, отягощенным наиболее высокой летальностью. Обширные оперативные вмешательства у онкологических больных связаны с одновременной активацией про- и противовоспалительных процессов, определяемых как SIRS (системный воспалительный иммунный ответ) и CARS (компенсаторный противовоспалительный иммунный ответ). Однако принято считать, что тяжелая операционная травма сопровождается стойкой послеоперационной иммуносупрессией так как угнетение иммунной системы способствует септическим осложнениям [67, 87, 137, 171, 366, 440].

Перспективное применение иммуномодуляторов при лечении инфекционных, аутоиммунных и онкологических заболеваний, для профилактики отторжения трансплантированных органов основано на эффектах усиления или подавления активности иммунных клеток. Поскольку лимфатическая система является основным резервуаром иммунных клеток, современной стратегией может являться нацеливание иммуномодуляторов на лимфоидную ткань, например, лимфотропным введением [138, 210, 230, 423].

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.

Так как кишечный барьер является одним из важнейших компонентов, поддерживающих гомеостаз в желудочно-кишечном тракте, потеря его целостности из-за изменения бактериального состава, снижения уровня экспрессии белков плотного соединения и повышения концентрации провоспалительных цитокинов может привести к гиперпроницаемости кишечника с последующей развитием других осложнений [140, 156, 176]. Транслокация микроорганизмов и их токсических метаболитов за пределы желудочно-кишечного тракта является одним из последствий синдрома ОКН. В нормальных условиях кишечный микробиом отделен от внутренней среды кишечным барьером. Однако в некоторых случаях дисфункция целостности кишечного барьера может позволить вредным микроорганизмам, их антигенам и их токсичным метаболитам пересечь кишечный барьер и сначала попасть в мезентериальные лимфатические узлы, а затем через портальную систему системным кровотоком проникнуть в нормально стерильные ткани и органы хозяина включая печень, легкие или головной мозг [36, 40, 72, 139, 169, 417, 419].

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 [111].

При использовании известных инвазивных моделей, в том числе послеоперационной динамической кишечной непроходимости, кроме механического фактора, воздействующего на кишечную стенку, нельзя исключить медикаментозное влияние, так как животные подвергались хирургическому вмешательству и введению наркотических средств. Предлагаемая модель позволяет исключить влияние многих дополнительных факторов, так как ОКН формируется под влиянием одного препарата.

В результате экспериментального исследования установлена динамика экспрессии иммуногистохимических маркеров (апоптоза и воспаления) и их взаимосвязь с комплексом морфологических изменений в стенке тонкого кишечника крыс при моделировании ОЭН. В группе с субкомпенсированной ОЭН отмечались выраженные явления воспаления в виде лимфоплазмодитарной инфильтрации. В эпителии ворсинок встречаются единичные дистрофически измененные клетки, имеющие вид крупных вакуолей. В единичных полях зрения отмечается слущивание эпителия энтероцитов в апикальной части. Достоверно увеличивалось количество CD3+ клеток, которые локализовались преимущественно в центре верхней части ворсинок. Экспрессия Vcl-2 несколько снижалась в сравнении с контролем. В тоже 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 охарактеризовать как состояние парабактериоза.

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

Данная модель ОКН проста в применении, позволяет избежать токсического действия препарата и может быть использована для изучения стадий развития острой кишечной недостаточности, ее патогенеза, дает возможность определить степень жизнеспособности кишечника. На наш взгляд, апробация новых методов лечения ОКН на данной модели будет иметь практическое значение и позволит улучшить результаты лечения этого заболевания у человека.

Функциональные, макро- и микроскопические изменения в кишечнике при предложенном способе моделирования ОКН у крыс с применением опиоидного препарата, производного фенилпиперидина - лоперамида, доказывают возможность использования этой модели в экспериментальной хирургии.

В настоящее время для прогнозирования ИОХВ используется множество шкал, основанных на лабораторных и инструментальных методах. Расстройства микроциркуляции сопровождают практически любой воспалительный процесс, поэтому оценка данных предикторных показателей является несомненно важной [144].

Методы ЛДФ нашли широкое применение в дерматологии, кардиологии, ревматологии, стоматологии и хирургии. Интраоперационное исследование микроциркуляции при помощи ЛДФ применяется в частности при оценке участка ЖКТ перед наложением анастомозов в частности при эзофагэктомии, при колопроктологических операциях (Safi, N.,2020). На основании полученных данных у пациентов с несостоятельностью выявлено статистически больше ишемических изменений, усугубляемых венозным застоем, о чем свидетельствует повышение rHb. Зарегистрированное увеличение местного кровотока, вероятно, является компенсаторной физиологической реакцией на ишемию, которая может способствовать венозному застою из-за снижения венозного оттока, вызванного хирургической травмой вен во время операции [144]. Физиологический противоточный механизм шунтирования кровотока от слизистой оболочки к

серозному слою, возможно, также способствовал увеличению местного кровотока, измеренного с помощью транссерозного датчика. Преимуществами ЛДФ являются быстрота измерений, низкая инвазивность и высокая воспроизводимость. Известно, что многие из других вышеперечисленных методов оценки микроциркуляции не могли предоставить интраоперационную информацию о микроциркуляции в режиме реального времени (107, 192, 403).

Нами проведено исследование прогностической ценности метода АЛДФ 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 конечном 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-веноулярное шунтирование еще более усугубляло клеточную гипоксию, что подтверждалось изменениями показателя ПШ. Как показало исследование, АЛДФ 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 АЛДФ 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.

Устойчивость к антибиотикам является типичной характеристикой бактерий. Он может существовать ранее и активироваться антибиотиками, переходить от устойчивых к неустойчивым бактериям, пока сохраняется инфекция и ее причины, и усиливаться за счет подавления чувствительных с относительной экспансией устойчивых штаммов. Таким образом, пути заражения МЛУ являются многофакторными, и некоторые клинические состояния могут вызывать эти эффекты. Сообщается, что предыдущее введение иммунодепрессантов, антибиотиков и госпитализация являются факторами риска распространения МЛУ. В нашей серии другие известные факторы ИОХВ были связаны с МЛУ-ИОХВ: экстренная операция, наличие абсцесса и грязных операций, онкологической хирургии и др. Повышенный балл ASA, ожирение и недоедание (низкий уровень белков плазмы, альбумина) так же были связаны с инфекцией МЛУ. Однако расширенная

или панрезистентность к лекарствам встречались редко и не вызывали ухудшения прогноза [135, 421].

Обращая внимание на хирургические факторы, связанные с МЛУ-ИОХВ, всегда трудно провести различие между причинами и последствиями инфекции. Мы знаем, что риск ИОХВ выше после грязных операций, в экстренных случаях и после открытой лапаротомии. При отборе пациентов в контрольную группу мы компенсировали эти факторы и обнаружили, что МЛУ-ИОХВ был связан с серьезными хирургическими осложнениями (по классу III–V по Clavien–Dindo), расхождением швов и ИОХВ орган/пространство со значительным более высоким использованием ресурсов и частотой повторных операций.

При анализе результатов лечения больных с распространенным вторичным гнойным перитонитом осложненным синдромом ОЭН. (по данным антибиотикограмм), наибольший интерес вызвали данные, полученные в III группе с декомпенсированной ОЭН. Ко всем антибактериальным препаратам отмечено повышение резистентности высеянных изолятов. Высокая резистентность отмечена к полусинтетическим пенициллинам. Оказалось, что почти все возбудители были нечувствительны к ампициллину и лишь к *Enterococcus spp.* отмечена эффективность в 34,7%. Аминогликозиды показали эффективность только в отношении *Clostridium spp.* (39,5%), *Escherichia coli* (64,8%) и *Citrobacter* (70,9%). Наибольшая чувствительность обнаружена к карбопенемам, гликопептидам и оксазолидинонам. *Staphylococcus aureus* показал свою устойчивость практически ко всем антибактериальным препаратам за исключением Линезолида, где он показал 100% эффективность.

Суммируя результат исследования, следует сказать, что изучение свойств энтерального патобиома у больных разлитым перитонитом, осложненным ОЭН, имеет большое значение для лечения и прогноза. К сожалению, в Российских клинических рекомендациях в разделе «Острый перитонит», а также множестве зарубежных гайдлайнов в перечень

необходимого обследования не входят рекомендации по бактериологическому исследованию энтеральной просветной микрофлоры. При условии наличия энтерального дренирования это является несложной процедурой [40].

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. Знание особенностей энтерального патобиома при декомпенсированной ОЭН в каждом конкретном клиническом случае позволит внести важные изменения в комплекс лечения и снизить летальность в данной группе больных.

Исследуя данные антибиотикограмм у больных COVID-19, 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 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.

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. Оказалось, что по мере прогрессирования ОЭН в формировании энтерального просветного патобиома решающее значение имеют грамотрицательные факультативные и облигатные анаэробные бактерии. При ОЭН I и II ст. сапрофитные микробы в т.ч. *Escherichia coli*, *Enterococcus spp.* кратно увеличивая свое присутствие, проявляют свойства патогенности. Количество сапрофитных микроорганизмов кратно снижается по мере прогрессирования синдрома ОЭН. Использование поливалентного бактериофага СФ показало хорошую эффективность при ОЭН I и II ст. Применение БКОП оказалось результативным при ОЭН III ст. Сочетанное применение поливалентных бактериофагов и ОПВ усиливало литическую активность по всех группах и сериях эксперимента *in vitro*. Данный эффект, мы объясняем бактерицидным действием кислорода, содержащегося в ОВ на факультативные и облигатные анаэробы. Утвердить данное обоснование, нам помогли результаты литической активности к факультативному анаэробу – *Citrobacter* в третьей серии бактериологического исследования.

Множественная лекарственная устойчивость микроорганизмов выдвинула в центр внимания исследователей и практических врачей применение бактериофагов. ФТ импонирует целенаправленностью воздействия, отсутствием противопоказаний и осложнений, сопряженных с передозировкой [405, 446]. Данное обстоятельство делает возможным применение бактериофагов с целью профилактики ОЭН. По мере прогрессирования синдрома ОЭН у больных РП на фоне снижения сапрофитной микрофлоры увеличивается представительство облигатных и факультативных анаэробов и грамотрицательных микроорганизмов. Триггерными возбудителями при I и II стадиях ОЭН оказались *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.* и *Enterococcus spp.*, а при III стадии *Klebsiella spp.*, и

*Citrobacter*. Исследование активности СФ и БКОП в отношении наиболее значимых возбудителей показало хорошую активность *in vitro*. Сочетание бактериофагов с ОВ повышало их литическую активность. Проведенное клинико-экспериментальное исследование указывает на обоснованное применение ФТ в сочетании с ОВ в лечении синдрома ОЭН на фоне РП.

Профилактическое и лечебное воздействие бактериофагами является перспективной альтернативой антибиотикам в уязвимых группах населения. Полезно минимальное нарушение микробиоты больного. В нескольких отчетах о клинических случаях подчеркивается потенциальное использование фагов при различных клинических синдромах [43, 89]. Обнадёживают тематические исследования, иллюстрирующие успешную эрадикацию полирезистентной (МЛУ) *Pseudomonas aeruginosa* у пациентов, находящихся на ИВЛ, и инфекций легких, вызванных *Klebsiella pneumoniae*. Кроме того, фаговая терапия в сочетании с антибиотиками успешно применялась в рефрактерных случаях осложненной внутрибрюшной инфекции, вызванной МЛУ *Acinetobacter baumannii*. Несмотря на то, что у этого пациента с инфекцией псевдокисты поджелудочной железы возникла устойчивость к фагам, ее удалось быстро обойти с помощью селекции и очистки спасательного фага, который впоследствии был добавлен к режиму лечения [422]. Примечательно, что серия случаев у пациентов в критическом состоянии с эндокардитом протезированного или нативного клапана из-за *S. aureus*, получавших лечение бактериофагом, показало снижение количества бактерий, клиническое улучшение и соответствующее снижение маркеров воспаления. Другие применения включают стратегии деколонизации кишечника, такие как эрадикация МЛУ, карбапенемазо-продуцирующих изолятов *K. pneumoniae*, после интравенечной и пероральной терапии препаратом литического бактериофага [438].

Полученные обнадеживающие экспериментальные лабораторные результаты литической активности бактериофагов позволили нам провести лечебно-профилактическое клиническое исследование.

Выполненное нами ретроспективное, рандомизированное, когортное, контролируемое исследование оценило результаты применения ПВБФ и ОВ для профилактики ИОХВ в неотложной абдоминальной хирургии. Оказалось, что, профилактическое применение ПВБФ и ОВ позволяло корректировать энтеральный патобиом, а также уровень контаминации тонкой кишки патогенами. Снижение уровня контаминации изолятами рода *Clostridium* мы связываем с эффектами действия ОВ. Конечно, изучение самого распространенного вещества на земле – воды, является непростой задачей. Имеется множество опубликованных научных работ об эффективности ОВ при анаэробной инфекции. Вероятно, одним их эффектов ОВ является создание неблагоприятных условий для роста и размножения облигатных анаэробов. Количество ИОХВ в основной группе уменьшилось более чем в 2 раза. Учитывая проведенные микробиологические исследования, возникает острая необходимость в разработке и клиническом применении новых фагов, в частности против *Citobacter* и *Acinetobacter*.

Результаты показывают, что профилактическое применение ПВБФ и ОВ может представлять собой подход к сохранению барьерной функции кишечника, блокированию проникновения провоспалительных триггеров в портальную систему, предотвращению вызванной кишечным системным воспалением микробной транслокации. Сложные взаимодействия бактериофагов, оксигенированных препаратов и возбудителей на фоне иммунологического дефицита сложно поддаются моделированию и изучению, безусловно, дальнейшее проведение многоцентровых исследований и метаанализов, по нашему мнению, будет является перспективным направлением борьбы с ИОХВ.

В заключении можно сделать утверждение, что профилактическое применение ПВБФ и ОВ в экстренной абдоминальной хирургии позволяет нормализовать индуцированный энтеральный патобиом, уменьшить контаминацию патогенами, в более ранние сроки купировать кишечную недостаточность и уменьшить более чем в 2 раза возникновение ИОХВ.

Бактериофаговая (фаговая) терапия представляет собой неантибиотическую стратегию, позволяющую обойти рост устойчивости к антибиотикам и бороться с трудноизлечимыми инфекциями в клинических условиях. Литические фаги вызывают лизис бактериальных клеток. Более того, активность их полисахаридных деполимераз помогает преодолевать углеводные границы, включая внеклеточные полисахариды внутри биопленок. Эти данные свидетельствуют о том, что бактериофаги могут действовать совместно с обычно используемыми антибиотиками для уничтожения устойчивых к лекарствам штаммов; фаги могут повысить эффективность антибиотиков [124, 130231].

Проведённое ретроспективное рандомизированное когортное контролируемое исследование оценило результаты лечебного применения ПВБФ при глубоких, органных/полостных ИОХВ в ургентной хирургии. Оказалось, что включение ПВБФ 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, а также сократить сроки лечения и летальность.

Бактериофаги представляют собой жизнеспособную альтернативу лечению бактериальных заболеваний. Их применение в клинических условиях в качестве крайней меры лечения продемонстрировало их потенциал у отдельных пациентов, но для широкого терапевтического использования лицензированных фаговых продуктов в будущем необходимо выполнение двух условий: успешное завершение клинических испытаний,

доказывающих их эффективность, эффективность в значительной части случаев и экономически и качественно оправданное массовое производство [405, 412].

Термин «пищевой иммунитет» описывает изменения в метаболизме железа у млекопитающих-хозяев во время инфекции, при которых ответ острой фазы ограничивает доступность свободного железа для микробов, включая инвазивные грибы и «жадные» до железа связывающие бактерии. Перегрузка железом не только предрасполагает к инфицированию определенными организмами, но и ухудшает компоненты врожденного иммунного ответа, включая хемотаксис, фагоцитоз, функцию лимфоцитов и макрофагов.

В то время как неопределенность в отношении риска инфекции может по-прежнему ограничивать широкое использование внутривенного железа в острой фазе критического состояния, взаимосвязь между изменениями метаболизма железа и инфекцией также предоставляет терапевтические возможности. Внутрибольничная инфекция остается основным источником заболеваемости у пациентов, госпитализированных в ОРИТ. Пероральный прием железосвязывающего гликопротеина лактоферрина, по-видимому, снижает внутрибольничную инфекцию у недоношенных детей, хотя результаты крупных исследований ожидаются; результаты не были воспроизведены в условиях отделения интенсивной терапии для взрослых [101, 259].

Кишечная щелочная фосфатаза (КЩФ) в последнее время приобрела особую актуальность, являясь предметом изучения для профилактики и лечения некоторых заболеваний, связанных с повышенной кишечной проницаемостью. Этот фермент щеточной каймы (эктофермент) играет важную роль в поддержании кишечного микробного гомеостаза и функции кишечного барьера благодаря своей способности дефосфорилировать липополисахарид. КЩФ удается предотвратить воспалительные процессы, которые были бы запущены, если бы ЛПС не был дефосфорилирован.

Профилактика этого воспалительного процесса может способствовать поддержанию целостности кишечного барьера [285, 406, 413, 414, 424].

Предложенный нами способ диагностики послеоперационного перитонита путем изучения уровня  $\Phi$  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  $\Phi$  и  $L\Phi$  у больных острым панкреатитом позволяет повысить точность дифференциальной диагностики, оптимизировать выбор программы лечения и позволяет прогнозировать развитие деструктивно-инфекционных осложнений.

В заключении следует отметить, что биомаркеры могут помочь в быстрой клинической оценке состояния пациентов и прогнозировании тяжести заболевания. Следовательно, они могут улучшить исходы, выбрав направления сортировки и начав адекватное лечение [260]. Более быстрая диагностика ИОХВ приведет к более быстрому началу уточняющей инструментальной диагностике и своевременной коррекции лечения. Быстрая и простая прогностическая оценка при помощи белков биомаркеров воспаления будет способствовать более тщательному мониторингу за пациентом.

Эндопортальная катетеризация реканализированной пупочной вены стала достаточно широко применяться в России в конце 60-х-70-х гг. Эндопортально вводились различные препараты, антибиотики, гепатопротекторы, антигипоксантами и др. Данная методика в основном применялась при болезнях печени гнойно-воспалительной и иной природы.

При пероральном, внутримышечном и внутривенном введении лекарственных препаратов происходит их биотрансформация, изменяются фармакологические свойства, значительно снижается концентрация препаратов до их поступления в печень, что снижает терапевтический эффект. Кроме того, их вводят дробными дозами, и их концентрация в разное время суток различна. При внутрипортальной инфузии препараты можно вводить длительно и непрерывно. Эта непрерывность действия имеет решающее значение при ряде заболеваний органов брюшной полости.

В развитии этой концепции в последние годы наметился новый подход с включением в программу интенсивной терапии синдрома кишечной недостаточности фармакологических антигипоксантов, активно стимулирующих органные метаболические процессы в самой кишке. Таким образом, сочетание энтеральной антигипоксантной терапии введением ОВ с эндопортальной терапией (ЭПТ) с введением лекарственных композиций (антибиотик, антигипоксант, гепатопротектор), а также энтеральную ФТ позволит купировать синдром кишечной недостаточности в более ранние сроки, предотвратить транслокацию возбудителей в портальную циркуляцию и устранить полиорганную недостаточность. В настоящее время нет достаточно четких показаний к применению этих методов [44, 46, 203].

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  $\geq 23$  АРАСНЕ II >16 и ЭМФК > 25 баллов к вышеуказанным методам лечению необходимо присоединять ЭПТ.

Хирургические пациенты с коронавирусной болезнью (COVID-19) уязвимы к повышенным периоперационным осложнениям и послеоперационной смертности, независимо от риска заражения пневмонией COVID-19 после эндотрахеальной интубации для общей анестезии. Предполагаемая первопричина послеоперационных инфекций, микрососудистых повреждений мягких тканей и тромбоэмболических осложнений в значительной степени связана с глубокой иммунной дисфункцией, вызванной COVID-19 в результате активации комплемента и «цитокинового шторма». Было показано, что эмпирическая терапия противовоспалительными средствами ослабляет некоторые побочные эффекты системного гипервоспаления у пациентов с COVID-19. Было показано, что послеоперационная смертность хирургических пациентов с коронавирусной болезнью 2019 (COVID-19) значительно выше по сравнению с пациентами с отрицательным результатом на COVID-19, которым проводятся хирургические процедуры. Повышенная послеоперационная смертность у пациентов с COVID-19 наблюдалась как у пациентов с симптомами, так и у бессимптомных пациентов и относится как к плановым, так и к неотложным хирургическим вмешательствам. Существующие варианты лечения COVID-19 ограничены, что вызывает необходимость изучения альтернативных стратегий лечения, которые одновременно эффективны и широко доступны [267, 312, 416].

Есть много причин, по которым COVID-19 вызывает симптомы поражения системы пищеварения. Во-первых, SARS-CoV-2 похож на SARS-CoV и может проникать в организм человека, связываясь с рецептором человеческого ангиотензинпревращающего фермента II, который вызывает повреждение ткани печени за счет усиления его экспрессии, вызванной компенсаторной пролиферацией гепатоцитов, происходящих из эпителиальных клеток желчных протоков.

Во-вторых, SARS-CoV-2 прямо или косвенно повреждает пищеварительную систему посредством воспалительной реакции. Цепная реакция воспалительных факторов и виремии может повредить пищеварительную систему. Исследования показывают, что вирусная нуклеиновая кислота обнаруживается в образцах стула у 53,4% пациентов [131]. Энтеропатические вирусы могут напрямую повреждать слизистую оболочку кишечника и вызывать пищеварительные симптомы, но для подтверждения этой возможности необходимы дальнейшие исследования [240, 241, 238, 269].

В-третьих, кишечная флора заселена в кишечнике человека и ее количество чрезвычайно разнообразно. Кишечная флора играет множество важных физиологических ролей в организме, например, влияет на метаболизм питательных веществ в организме, регулирует развитие и созревание иммунной системы организма и оказывает антибактериальное действие. Сам вирус может вызывать нарушения кишечной флоры, что может привести к расстройству пищеварения [262, 266, 313].

Наконец, кишечник является крупнейшим иммунным органом в организме. Изменения в составе и функции флоры пищеварительного тракта влияют на дыхательные пути через общую иммунную систему слизистых оболочек, а нарушения флоры дыхательных путей также влияют на пищеварительный тракт через иммунную регуляцию. Эффект называется «осью кишечник-легкие», что может дополнительно объяснить, почему у пациентов с пневмонией COVID-19 часто возникают симптомы нарушения пищеварения [235, 268].

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. Так на 5-й день лечения в группе сравнения показатель ЭМФК был достоверно ниже по сравнению с

основной группой. В основной группе достоверное снижение ЭМФК было достигнуто только к концу 5-го дня лечения. Соотношение ЩФ/КЩФ достоверно возвращалось к нормальным значениям к 5-м суткам в группе сравнения. В то же время восстановления дисбаланса ЩФ/АСЛП в группе пациентов с COVID-19 не произошло.

Макроскопическая картина при операциях в основной группе характеризовалась истончением и «дряблостью» стенки тонкой кишки. Визуально перистальтика отсутствовала. На серозной оболочке имелись цианотичные участки. 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+.

Таким образом, восстановление микроциркуляции кишечника является одним из основных патогенетических методов лечебного воздействия. Высокий риск острой перфорации тонкой кишки диктует особую бдительность.

Выраженные воспалительные и апоптотические изменения кишечной стенки, предрасположенность к перфорациям кишечника являются особенностями ОКН при разлитом перитоните у больных COVID-19, что следует учитывать при ведении этих пациентов.

В заключении следует заметить, что доказательная база большинства научных исследований, посвященных ИОХВ, не достаточно изучена. Стоит подробнее дать разъяснения о характере и формате информации для работы хирургов, участвующих в периоперационной помощи. Без этих доказательств невозможно эффективно изменить практику и оптимизировать

периоперационное использование различных методов для улучшения хирургических результатов. Пока это не будет решено, вмешательства «аудит и обратная связь» будут по-прежнему применяться неэффективно.

Методы имплементационной науки потенциально могут помочь уменьшить этот пробел в доказательствах. Наука внедрения — это недавно созданная междисциплинарная область, целью которой является разработка методов и приемов, ускоряющих ее доказательную практику в здравоохранении. Их результаты аналогичны клиническим результатам; они предназначены для оценки эффективности процесса реализации или стратегии и могут быть оценены количественно с помощью объективных показателей и утвержденных шкал. Аналогичная оценка стратегий и результатов внедрения могла бы помочь оптимизировать внедрение «аудита и обратной связи» для профилактики ИОХВ и оптимизации лечебно-профилактических мероприятий в хирургии, но, насколько нам известно, на сегодняшний день она никогда не проводилась. Таким образом, это исследование попыталось устранить этот пробел, понимая важность ИОХВ — серьезной угрозы для общественного здоровья.

## ВЫВОДЫ

1. Структурные и морфо-функциональные 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 конечном 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 бальной оценки по вышеперечисленным шкалам становятся репрезентативными через 48 часов после первичной операции. Показатели перитонеальной лазерной доплеровской флоуметрии – процент микроциркуляции, среднее квадратическое 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 Тамерита 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  $\geq 23$  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 СОКРАЩЕНИЙ

АЛДФ	– абдоминальная лазерная доплеровская флоуметрия	ОВЛИ	– оценка вероятности летального исхода
БКПО	– бактриофаг клебсиелл поливалентный очищенный	ОИАИ	– осложненные интраабдоминальные инфекции
БЛРС	– бета-лактамазы расширенного спектра действия	ОЖ	– острый живот
ВБД	– внутрибрюшное давление	ОКН	– острая кишечная недостаточность
ДКН	– динамическая кишечная непроходимость	ОЭН	– острая энтеральная недостаочность
ЖКТ	– желудочно-кшечный тракт	ПВБФ	– поливалентный бактериофаг
ИБП	– индекс брюшной полости	ПКТ	– прокальцитонин
ИЛ	– интерлейкин	ПЛДФ	– перитонеальная лазерная доплеровская флоуметрия
ИИД	– интегральное интестинальное давление	ПЛУ	– панлекарственная устойчивость
Имит	– индекс митотической активности	ПМ	– процент микроциркуляции
ИОХВ	– инфекции области хирургического вмешательства	ПФ	– процент фагоцитоза
Имиг	– индекс миграционной активности	ПШ	– процент шунтирования
ИФА	– иммуноферментный анализ	РЛУ	– расширенная лекарственная

			устойчивость
ИЭМ	– индекс эффективности микроциркуляции	РП	– распространенный перитонит
КАФ	– количество активных фагоцитов	СБАГ	– связанный с беременностью альфа <sub>2</sub> -гликопротеин
КПГ	– кислый пептидогликан	СРБ	– С-реактивный белок
КОЕ	– колониеобразующие единицы	СКО	– среднее квадратическое отклонение
КЩФ	– кишечная щелочная фосфатаза	СФ	– Секстафаг®
ЛДГ	– лактатдегидрогеназа	ТП	– третичный перитонит
ЛДФ	– лазерная доплеровская флоуметрия	ФНО	– фактор некроза опухоли
ЛПС	– липополисахарид	ФЛА2	– фосфолипаза А2
ЛФ	– лактоферрин	ФЧ	– фагоцитарное число
МГ	– альфа <sub>2</sub> -макроглобулин	ЩФ	– общая щелочная фосфатаза
МЛУ	– множественная лекарственная устойчивость	ЭАТ	– энтеральная антигипоксическая терапия
МТ	– миогенный тонус	ЭМФК	– энтеральный морфофункциональный коэффициент
НГИ	– назогастроинтестинальная интубация	ЭПТ	– эндопортальная терапия
НТ	– нейрогенный тонус		
ОВ	– оксигенированная вода		

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	– <i>Физический статус пациентов по классификации Американского общества анестезиологов</i>	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 <u>T</u> -лимфоцитов, являющийся основным <u>корцептором</u> <u>T</u> -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)
ERAS	– early rehabilitation after surgery (ранняя реабилитация после операции)	SISSI	– Superficial Incisional Surgical Site Infection (поверхностные инфекции области хирургического вмешательства)

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Аббасзаде, Т. Н. Диагностика и профилактика ранних послеоперационных раневых осложнений у больных с большими вентральными грыжами / Т. Н. Аббасзаде, А. Ю. Анисимов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – Т. 8, № 3. – С. 21–25.
2. Абдиев, А. А. Причины и диагностика осложнений, требующих релапаротомии в абдоминальной хирургии / А. А. Абдиев // Наука, новые технологии и инновации. – 2017. – № 1. – С. 49–52.
3. Абдоминальная инфекция и сепсис / Б. Р. Гельфанд, А. И. Кириенко, М. Д. Дибиров, Н. Н. Хачатрян // Инфекции в хирургии. – 2017. – Т. 15, № 3–4. – С. 1–27.
4. Абдоминальная хирургическая инфекция: национальные рекомендации / под ред. В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда. – М.: «Боргес», 2011. – 98 с.
5. Абдулаев, З. М. Применение мафусола в комплексном лечении синдрома энтеральной недостаточности у больных с острой кишечной непроходимостью: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / Абдулаев Залимхан Мухадинович. – Махачкала, 2008. – 19 с.
6. Абсцессы брюшной полости / Г. П. Рычагов, К. Н. Барсуков, А. И. Лемешевский, А. Н. Нехаев // В сборнике: Перитонит от А ДО Я (Всероссийская школа). Материалы IX Всероссийской конференции общих хирургов с международным участием; под ред. А. Б. Ларичева. – 2016. – С. 380–383.
7. Абу Варда, Ф. Х. Энтеральный путь коррекции синдрома кишечной недостаточности в хирургической тактике лечения больных с urgentной абдоминальной патологией: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / Абу Варда Фатхи Хадер. – Рязань, 2012 – 24 с.
8. Акинчиц, А. Н. Эндохирургия в диагностике и лечении

послеоперационных абдоминальных осложнений: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.17 / Акинчиц Александр Николаевич. - Волгоград, 2013. - 288 с.

9. Активность изоферментов щелочной фосфатазы при различных воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта / О. А. Луцева, А. В. Коханов, А. А. Мусагалиев, М. Ю. Воронкова // Научное обозрение. Медицинские науки. - 2019. - № 1. - С. 26 - 31.

10. Алексеева, Е. В. Прокинетики в лечении синдрома кишечной недостаточности у хирургических больных в критическом состоянии: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.20, 14.03.03 / Алексеева Елена Владимировна. - Москва, 2010. - 24 с.

11. Алиев, Ю. Г. Миниинвазивные вмешательства в хирургическом лечении осложненной желчнокаменной болезни / Ю. Г. Алиев // Хирургия. – 2013. – № 5. – С. 73–75.

12. Андреев, А. В. Лечение инфицированного панкреонекроза с помощью миниинвазивных вмешательств / А. В. Андреев, В. Г. Ившин, В. Р. Гольцов // Анналы хирургической гепатологии. - 2015. – Т. 20, № 3. – С. 110–116.

13. Андрющенко, В. П. Острый разлитой гнойный перитонит: концептуальные аспекты современной хирургической тактики / В. П. Андрющенко // Инфузия и химиотерапия. - 2020. - № 3.1. – С. 7–8.

14. Анисимов, А. Ю. Тотальная ретроградная интубация кишечника в комплексном лечении больных распространенным перитонитом / А. Ю. Анисимов, А. А. Анисимов // Медицинский вестник МВД. – 2021. – № 6 (115). – С. 8–11.

15. Анисимов, А. Ю. Хирургические аспекты лечебной программы вторичного распространенного гнойного перитонита / А. Ю. Анисимов // Первый съезд хирургов Приволжского федерального округа (с международным участием): Сборник материалов, Нижний Новгород, 02–03 июня 2016 года. – Нижний Новгород, 2016. – С. 144.

16. Антонов, А. Р. Лимфатическая система, стресс, метаболизм / А. Р. Антонов, Ю. И. Бородин. – Новосибирск, 1999. – 194 с.
17. Артамонова, З. А. Значение некоторых показателей клеточного иммунитета в диагностике острой мезентериальной ишемии / З. А. Артамонова, Е. В. Намоконов // Acta Biomedica Scientifica. – 2017. – Т. 2, № 6. – С. 92 – 95.
18. Рациональное применение бактериофагов в лечебной и противозидемической практике. Методические рекомендации. – Москва, 2022. – 40 с.
19. Ахметченко, З. А. Воздействие эндотоксикантов на локальный иммунитет / З. А. Ахметченко // Сборник научных статей участников Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы экологии человека», Уфа, 21 – 23 октября 2015. – Уфа, 2015. – С. 66–69.
20. Ба, М. Р. Тактика ведения послеоперационного периода при острой тонкокишечной механической непроходимости [Электронный ресурс] / М. Р. Ба, М. Г. Негребов, Л. В. Александров // Современные проблемы науки и образования. – 2015.– № 3. – Режим доступа: URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=19679>
21. Багненко, С. Ф. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение / С. Ф. Багненко, Е. Н. Байбарина, В. Б. Белобородов. – М.: ООО "МИА-МЕД", 2017. – 408 с.
22. Багненко, С. Ф. Лучевая диагностика заболеваний поджелудочной железы: панкреатит острый / С. Ф. Багненко, В. Е. Савелло, В. Р. Гольцов. - Лучевая диагностика и терапия в гастроэнтерологии: национальное руководство; гл. ред. тома Г. Г. Кармазановский. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – С. 349–365.
23. Бактериофаговая терапия: назад в будущее / Т. С. Перепанова, А. В. Казаченко, П. Л. Хазан, Ю. А. Малова // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2021. – Т. 23, № 1. – С. 55–64.

24. Бархатов, И. В. Применение лазерной доплеровской флоуметрии для оценки нарушений системы микроциркуляции крови человека / И. В. Бархатов // Казанский медицинский журнал. – 2014. – Т. 95, № 1. – С. 63–69.

25. Бахтин, А. А. Особенности иммуногистохимических показателей BCL-XL в тонкой кишке при воздействии неблагоприятных экологических факторов / А. А. Бахтин // Астраханский медицинский журнал. – 2012. – № 2. – С. 41–44.

26. Бебуришвили, А. Г. Малоинвазивные технологии в диагностике и лечении осложнений абдоминальной хирургии / А. Г. Бебуришвили, И. В. Михин, А. Н. Акинчиц // Эндоскопическая хирургия. – 2006. – № 5. – С. 25–29.

27. Бебуришвили, А. Г. Малоинвазивные технологии как альтернатива релапаротомии / А. Г. Бебуришвили, А. Н. Акинчиц, Е. Е. Елистратова // Сборник трудов международного хирургического конгресса. – Ростов-на-Дону, 2005. – С. 112.

28. Биомаркеры и индикаторы воспаления в диагностике и прогнозе абдоминального сепсиса / Н. В. Лебедев, А. Е. Климов, О. Н. Черепанова, А. А. Бархударов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2018. – № 10. – С. 92-98.

29. Бобрышева, И. В. Структурные изменения тимуса крыс репродуктивного периода на фоне введения иммунофана в эксперименте / И. В. Бобрышева // Крымский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2016. – Т. 7, № 2. – С. 10–14.

30. Боговазова, Г. Г. Эффективность бактериофага *Klebsiella pneumoniae* в терапии экспериментальной клебсиеллезной инфекции / Г. Г. Боговазова, Н. Н. Ворошилова, В. М. Бондаренко // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 1991. – Т. 1, № 4. – С. 5–8.

31. Бородин, Ю. И. Руководство по клинической лимфологии / Ю. И. Бородин, М. С. Любарский, В. В. Морозов. - М.: МИА, 2010. – 208 с.
32. Буянов, В. М. Лекарственное насыщение лимфатической системы / В. М. Буянов, К. Ю. Данилов, А. П. Радзиховский. – Киев: Наукова думка, 1991. – 133 с.
33. Вилсон, С. Оценка способности лимфоцитов к активации на фоне местного инъекционного введения кислого пептидогликана у пациентов с акне / С. Вилсон, А. Л. Тищенко, В. С. Горский // Клиническая дерматология и венерология. – 2015. – Т. 14. – № 3. – С. 37–39.
34. Влияние декомпрессии тонкой кишки, энтеросорбции и раннего энтерального питания на развитие энтерального дистресс-синдрома при экспериментальном перитоните / А. Ю. Анисимов, Р. Т. Зимагулов, Е. В. Киясова [и др.] // Медицинский вестник МВД. – 2020. – № 6 (109). – С. 17–23.
35. Влияние нарушений региональной гемодинамики и микроциркуляции кишечной стенки на возникновение острых перфораций тонкой кишки / А. Н. Жариков, В. Г. Лубянский, Ю. Л. Кантеева [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2015. – Т. 8, № 1. – С. 34–44.
36. Возможности лучевых методов при диагностике абдоминальных послеоперационных осложнений / Э. А. Береснева, И. Е. Селина, Е. Ю. Трофимова [и др.] // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2013. – Т. 3, № 4. – С. 32–45.
37. Возможности предоперационной оценки риска неблагоприятного исхода абдоминальных операций: предварительные результаты многоцентрового исследования STOPRISK / И. Б. Заболотских, Н. В. Трембач, М. А. Магомедов [и др.] // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. – 2020. – №4. – С.12–27.

38. Возможности прогнозирования энтеральной недостаточности при перитоните / А. П. Власов, М. Ю. Маланичев, Д. А. Погосян [и др.] // Московский хирургический журнал. – 2018. – № 3 (61). – С. 6.

39. Возможности эндоскопической назоюноальной интубации в коррекции синдрома кишечной недостаточности при панкреонекрозе / С. Е. Урядов, Е. Ю. Дубякова, Н. Ю. Стекольников [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1–1. – С. 150–153.

40. Возможные предикторы и морфологические аспекты развития серомы после пластики грыжи передней брюшной стенки / В. И. Белоконев, Ю. В. Пономарева, С. Ю. Пушкин [и др.] // Новости хирургии. – 2014. – Т. 22, № 6. – С. 665–670.

41. Воробей, А. В. Дренирование брюшной полости в рамках программы хирургии быстрого выздоровления / А. В. Воробей, Ю. А. Семенова, В. К. Тихон // Хирургия. Восточная Европа. – 2014. – № 1 (9). – С. 138–145.

42. Габриэлян, Н. И. Возможности использования бактериофагов в хирургии и трансплантологии / Н. И. Габриэлян, Е. М. Горская, О. Е. Цирульникова // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2012. – Т. 14, № 1. – С. 106–113.

43. Гаин, Ю. М. Синдром энтеральной недостаточности при перитоните: теоретические и практические аспекты, диагностика и лечение / Ю. М. Гаин, С. И. Леонович, С. А. Алексеев. – Минск, 2001. – 268 с.

44. Геномные и экстрагеномные механизмы в реализации ишемических и реперфузионных повреждений в хирургии органов брюшной полости / С. А. Алехин, П. М. Назаренко, Д. В. Лопатин [и др.] // Научн. ведомости. Сер. Медицина. Фармация. - 2012. – Т. 22, № 141. – С. 5–12.

45. Гепатический дистресс-синдром в хирургии: понятие, патогенез, основы профилактики и коррекции / А. П. Власов, В. А. Трофимов, Т. И.

Власова [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2021. – № 8. – С. 20–27.

46. Гизингер, О. А. Иммунные дисфункции в период реконвалесценции. Обоснование применения препарата Иммуномакс (Immunomax) / О. А. Гизингер // Терапевт. – 2020. – № 12. – С. 14–20.

47. Глабай, В. П. Релaparотомия в абдоминальной хирургии / В. П. Глабай, А. И. Шаров, А. В. Архаров // Сборник трудов международного хирургического конгресса. – Ростов-на-Дону, 2005. – С. 117.

48. Гнойно-некротический парапанкреатит: эволюция взглядов на тактику лечения / В. Р. Гольцов, В. Е. Савелло, А. М. Бакунов [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. - 2015. - Т. 20, № 3. – С. 75–83.

49. Головкова, И. Г. Роль лапароскопии в диагностике и лечении послеоперационного перитонита в неотложной абдоминальной хирургии: автореф. дис ... канд. мед. наук : 14.00.27 / Головкова, Ирина Геннадьевна. – Хабаровск, 2006. – 26 с.

50. Гостищев, В. К. Перитонит / В. К. Гостищев, В. П. Сажин, А. Л. Авдовенко. – М.: ГОЭТАР-МЕД, 2002. – 238 с.

51. Делягин, В. М. Бактериофаготерапия на современном этапе [Электронный ресурс] / В. М. Делягин // Российский медицинский журнал. – 2015. - № 3. – С. 132. – Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Bakteriofagoterapiya\\_na\\_sovremennom\\_etape/](https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Bakteriofagoterapiya_na_sovremennom_etape/)

52. Демьянова, В. Н. Оптимизация миниинвазивных методов лечения внутрибрюшных абсцессов : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.17 / Демьянова Валерия Николаевна. – Ставрополь, 2015. – 21 с.

53. Десятилетний опыт лечения распространенного гнойного перитонита / Б. С. Суковатых, Ю. Ю. Блинков, С. А. Ештокин [и др.] // Хирург. – 2010. – № 9. – С. 4–10.

54. Диагностика и лечение острой кишечной непроходимости неопухолевого генеза / Ж. С. Абдуллаев, Ё. Н. Файзиев, А. Ш. Абдумажидов [и др.] // Молодой ученый. — 2017. — № 17. — С. 105–108.

55. Диагностика и лечение послеоперационной динамической непроходимости при перитоните / М. Д. Дибиров, А. И. Исаев, А. М. Магомедалиев, М. О. Чупалов // Инфекции в хирургии. – 2018. – Т. 16, № 1-2. – С. 102–106.

56. Диагностика и лечение послеоперационных внутрибрюшных осложнений / А. Г. Кригер, Б. К. Шуркалин, П. С. Глушков, И. Л. Андрейцев // Хирургия. – 2003. – № 3. – С. 19 – 23.

57. Диагностика и некоторые вопросы современного лечения послеоперационного перитонита / В. М. Буянов, А. И. Ковалев, П. И. Острин, О. Б. Мельник // Тезисы докладов. – Омск, 1986. – С. 19–20.

58. Диагностика интраабдоминальных инфекционных осложнений после неотложных операций на органах брюшной полости / С. Г. Шаповальянц, А. А. Линденберг, М. Т. Таймаскина [и др.] // Анналы хирургии. – 2007. – № 2. – С. 71–77.

59. Диагностика ишемических повреждений кишечника при некоторых острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости / В. М. Тимербулатов, Ш. В. Тимербулатов, Д. И. Асманов [и др.] // Креативная хирургия и онкология. – 2017. – Т. 7, № 3. – С. 12–19.

60. Дибиров, М. Д. Новые возможности антибактериальной терапии интраабдоминальных инфекций, вызванных полирезистентной микробной флорой / М. Д. Дибиров, Н. Н. Хачатрян, А. И. Исаев // Хирургия. Журнал им.

Н. И. Пирогова. – 2019. – № 12. – С. 74–83.

61. Дибиров, М. Д. Зависимость стресс-повреждений слизистых верхних отделов желудочно-кишечного тракта при перитоните и панкреатите от микроциркуляторных нарушений [Электронный ресурс] / М. Д. Дибиров, А. И. Исаев, В. Н. Ющук // Инфекции в хирургии. – 2017. – № 2. – С. 31 – 33. – Режим доступа: [http://sia-r.ru/uploads/journal/\\_5a8a47dbb20c1.pdf](http://sia-r.ru/uploads/journal/_5a8a47dbb20c1.pdf)

62. Динамика липополисахарид связывающего белка и прокальцитонина при экспериментальной кишечной непроходимости / Д. Е. Аманова, Ж. М. Койшибаев, Л. Л. Ахмалтдинова [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2019. – Т. 14, № 1.2. – С. 145–148.
63. Дифференциальная диагностика уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, находящихся на программном гемодиализе / В. А. Зурнаджянц, Э. А. Кчибеков, Г. Д. Одишелашвили, К. Г. Гасанов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2022. – № 1. – С. 50–53.
64. Ермолов, К. К. Оценка Мангеймского перитонеального индекса / К. К. Ермолов, В. Е. Багдатыев // Вестн. хирургии им И. И. Грекова. – 1996. - № 3. – С. 22.
65. Ерюхин, И. А. Перитонит и абдоминальный сепсис / И. А. Ерюхин, С. А. Шляпников, И. С. Ефимова // Инфекции в хирургии. - 2004. - № 1. - С. 2 - 7.
66. Ерюхин, И. А. Хирургия гнойного перитонита / И. А. Ерюхин. - 50 лекций по хирургии; под ред. В. С. Савельева. – М.: Триада –Х, 2004. – С. 593 – 606.
67. Жебровский, В. В. Осложнения в хирургии живота: Руководство для врачей / В. В. Жебровский. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. – 448 с.
68. Жебровский, В. В. Ранние и поздние послеоперационные осложнения в хирургии органов брюшной полости / В. В. Жебровский. – Симферополь: Издательский центр КГМУ, 2000. – 688 с.
69. Затевахин, И. И. Неотложная абдоминальная хирургия (практическое руководство для практикующего врача) / И. И. Затевахин, А. И. Кириенко, А. В. Сажина; под ред. И. И. Затевахиной. - М.: МИА. – 2018. – 488 с.

70. Захаров, Д. В. Возможности использования эндовидеохирургической технологии в лечении больных острым аппендицитом, осложненным перитонитом, периаппендикулярным инфильтратом или абсцессом : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.17 / Захаров Дмитрий Васильевич. - Великий Новгород, 2012. – 34 с.

71. Значение апоптоза энтероцитов при воспалительных заболеваниях кишечника / Н. Ю. Матвеева, Ю. А. Матвеев, С. Г. Калиниченко [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2018. – № 1. – С. 121–129.

72. Иммунологические аспекты распространенного гнойного перитонита / В. К. Гостищев, В. А. Косинец, Е. А. Матусевич, Г. П. Адаменко // Новости хирургии. – 2011. – Т. 19, № 5. – С. 3–8.

73. Интенсивная терапия больных с тяжелым абдоминальным сепсисом и полиорганной недостаточностью / А. Л. Левит, О. Г. Малкова, Ф. В. Галимзянов [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2007. - № 10. – С. 29–32.

74. Использование лапароскопической аппендэктомии при лечении острого деструктивного аппендицита, осложненного перитонитом, периаппендикулярным инфильтратом и абсцессом / А. П. Уханов, А. И. Игнатъев, С. В. Ковалев [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2011. – № 2. – С. 3–6.

75. Использование шкалы qSOFA в прогнозе исхода у пациентов с сепсисом в ОРИТ (результаты российского многоцентрового исследования РИСЭС) / М. Н. Астафьева, В. А. Руднов, В. В. Кулабухов [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 15, № 5. – С. 22–29.

76. Ишемическое поражение кишечника при тяжелых язвенных кровотечениях из гастродуоденальной зоны и его роль в патогенезе системного эндотоксикоза (экспериментально-клиническое исследование) / И. Н. Климович, С. С. Маскин, Г. Л. Снигур [и др.] // Всеросс. конф. «Оказание скорой и неотложной медицинской помощи на современном

этапе. Достижения и перспективы». – Казань, 2017. – С. 68–70.

77. К вопросу диагностики ранних признаков полиорганной дисфункции у больных с синдромом энтеральной недостаточности / А. В. Федосеев,

С. Ю. Муравьев, В. Н. Бударев [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2012. – Т. 5, № 1. – С. 60–64.

78. К вопросу изучения патогенеза энтеральной недостаточности у больных с распространенным послеоперационным перитонитом / А. А. Узалчикян, А. Р. Асатрян, А. Е. Закарян [и др.] // Хирургия. – 2010. – № 11. – С. 42–47.

79. Каншин, Н. Н. Хирургическое лечение послеоперационного перитонита, вызванного несостоятельностью кишечных швов / Н. Н. Каншин. – М.: Профиль, 2004. – 64 с.

80. Карлов, Д. И. Лапароскопия и релапароскопия в диагностике и лечении послеоперационных осложнений : автореф. дис. ...канд. мед наук : 14.00.27 / Карлов Дмитрий Иванович. – Рязань, 2007. – 24 с.

81. Кишечная недостаточность в патогенезе эндотоксикоза при геморрагической гипотензии / И. Н. Климович, С. С. Маскин, Г. Л. Снигур [и др.] // Новости хирургии. - 2018. – Т. 26, № 3. – С. 276–283.

82. Климович, И. Н. Синдром кишечной недостаточности у больных с острой абдоминальной хирургической патологией / И. Н. Климович, С. С. Маскин, В. В. Матюхин. – Волгоград, 2019. – 148 с.

83. Козлова, И. В. Показатели клеточного обновления слизистой оболочки кишечника при неалкогольной жировой болезни печени / И. В. Козлова, Е. А. Лаптева, И. М. Кветной // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – № 9. – С. 45 – 50.

84. Колоноциты, иммунопозитивные к синтазе жирных кислот и CD3, при воспалительных заболеваниях кишечника / М. М. Кудишина, И. В. Козлова,

А. Л. Пахомова, Ю. С. Крылова // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2020. – № 15 (2). – С. 225–229.

85. Комбинированная оценка жизнеспособности кишки методами лазерной доплеровской флоуметрии и лазерной флуоресцентной спектроскопии / А. А. Захаренко, М. А. Беляев, А. А. Трушин [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2021. – Т. 20. – № 2. – С. 70–76.

86. Конден, Р. Клиническая хирургия / Р. Конден, Л. Найхауз. - М.: Практика. 1998. – 716 с.

87. Конфигурация некроза поджелудочной железы и дифференцированное лечение острого панкреатита / Т. Г. Дюжева, Е. В. Джус, А. В. Шефер [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2013. – Т. 18, № 1. – С. 92–102.

88. Концепция персонализированной фаготерапии пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии, страдающих инфекциями / А. В. Алешкин, Е. П. Селькова, О. Н. Ершова [и др.] // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2018. – Т. 3, № 2. – С. 66–74.

89. Концепция профилактики и лечения послеоперационных раневых осложнений у хирургических больных / А. Г. Измайлов, С. В. Доброквашин, Д. Е. Волков [и др.] // Практическая медицина. – 2017. – № 6 (107). – С. 50–54.

90. Коррекция синдрома энтеральной недостаточности у больных с кишечной непроходимостью / Д. В. Волков, В. С. Тарасенко, С. И. Красиков [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2013. – № 1. – С. 53–56.

91. Красильников, Д. М. Несостоятельность швов желудочно-кишечного тракта / Д. М. Красильников, М. М. Миннуллин, Я. Ю. Николаев // Креативная хирургия и онкология. – 2012. – № 3. – С. 49–55.

92. Красильников, Д. М. Ранние послеоперационные осложнения у больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки / Д. М. Красильников, И. И. Хайруллин, А. З. Фаррахов. – Казань: Изд-во Медицина, 2005. – 152 с.

93. Кригер, А. Г. Лапароскопические операции в неотложной хирургии / А. Г. Кригер. – М., 1997. – 152 с.

94. Критерии выбора эффективной тактики хирургического лечения распространенного перитонита / В. С. Савельев, Б. Р. Гельфанд, М. И. Филимонов [и др.] // *Анналы хирургии*. – 2013. – № 2. – С. 48–54.

95. Кубышкин, В. А. Безопасная хирургия и клинические рекомендации / В. А. Кубышкин // *Хирургия*. – 2014. – № 5. – С. 4–6.

96. Кузнецов, В. А. Диагностика внутрибрюшных осложнений после операций на желудке и двенадцатиперстной кишке / В. А. Кузнецов, А. С. Аронов, С. В. Харитонов // *Хирургия*. – 2003. – № 10. – С. 52–57.

97. Кукош, М. В. Лечебно-диагностический алгоритм для больных с внутрибрюшными послеоперационными осложнениями / М. В. Кукош, В. И. Демченко, Г. И. Гомозов // *Медицинский альманах*. – 2011. – № 2. – С. 96–98.

98. Лаберко, Л. А. Прогнозирование, ранняя диагностика и профилактика послеоперационных осложнений в комплексном лечении распространенного перитонита (клинико-экспериментальное исследование) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.27 / Лаберко Леонид Александрович. – Москва, 2004. – 46 с.

99. Лазуткин, М. В. Миниинвазивные вмешательства в хирургической панкреатологии : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.17 / Лазуткин Максим Витальевич. – СПб, 2014. – 34 с.

100. Лактоферрин как показатель эндогенной интоксикации при распространенном перитоните / В. Ю. Михайличенко, П. С. Трофимов, Э. А. Кчибеков [и др.] // *Современные проблемы науки и образования*. –

2018. –

№ 5. – С. 41–50.

101. Лапароскопическая аппендэктомия: анализ 10-летнего опыта / В. И. Вторенко, А. Л. Владыкин, В. С. Фомин // Хирургическая практика. – 2015. – № 1. – С. 44 - 49.

102. Лапароскопическая аппендэктомия – «золотой стандарт» при лечении всех форм острого аппендицита / А. П. Уханов, Д. В. Захаров, С. В. Большаков

[и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2018. – № 2. – С. 3 - 7.

103. Лапароскопическая хирургия в России: взгляд из настоящего в прошлое, с надеждой на будущее / В. Е. Оловянный, А. В. Федоров, С. П. Глянцев ; Министерство здравоохранения Российской Федерации [и др.]. - Архангельск : Северный гос. мед. ун-т, 2017. - 240 с.

104. Лапароскопическая хирургия распространенного аппендикулярного перитонита / А. В. Сажин, А. Е. Тягунов, Г. Б. Ивахов [и др.] // Альманах Института хирургии им А. В. Вишневского. - № 1. – 2017. – С. 1149 – 1150.

105. Лапаростомия в лечении распространенных форм перитонита / В. П. Земляной, В. Л. Котляр, А. К. Рыбкин, А. В. Кормаков // Тезисы докладов Первого конгресса московских хирургов «Неотложная и специализированная помощь». – М., 2005. – С. 139.

106. Лапитан, Д. Г. Функциональные исследования системы микроциркуляции крови методом лазерной доплеровской флоуметрии в клинической медицине: проблемы и перспективы / Д. Г. Лапитан, Д. А. Рогаткин // Альманах клинической медицины. – 2016. – Т. 44. – № 2. – С. 249-259.

107. Ларичев, А. Б. Видеолапароскопические технологии в этапной санации брюшной полости при распространенном гнойном перитоните / А. Б. Ларичев, Е. Ж. Покровский // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2015. - № 2. – С. 44 - 49.

108. Ларичев, А. Б. Эндовидеохирургические технологии этапной санации брюшной полости при распространенном гнойном перитоните : методическое пособие для врачей / А. Б. Ларичев, Е. Ж. Покровский. - «Аверс Плюс» (Я), 2013. – 57 с.

109. Левин, Ю. М. Лечение, оздоровление, профилактика в условиях кризиса экологии организма / Ю. М. Левин. - М., 1998. – С. 14 - 15.

110. Левченко, С. А. Синдром кишечной недостаточности в патогенезе эндотоксикоза при остром панкреатите (экспериментально-клиническое исследование) : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.17 / Левченко Станислав Александрович. – Волгоград, 2015. - 220 с.

111. Лечение больных с интраабдоминальной инфекцией, вызванной полирезистентными штаммами микроорганизмов / Н. Н. Хачатрян, М. Д. Дибиров, Г. С. Карсотьян, А. И. Исаев // Инфекции в хирургии. – 2017. – Т. 15, № 2. – С. 10 - 14.

112. Лупальцов, В. И. Неотложная хирургия органов брюшной полости и забрюшинного пространства / В. И. Лупальцов, В. Н. Лесовой // Харьков: Контраст, 2014. – 416 с.

113. Лыско, А. И. Реперфузионное повреждение и феномен «no reflow», роль супероксидного аниона и пероксинитрита / А. И. Лыско, А. М. Дудченко // Патогенез. - 2014. – Т. 12, № 4. – С. 47 - 51.

114. Малков, И. С. Инструментальные методы в диагностике и лечении послеоперационных интраабдоминальных осложнений / И. С. Малков, А. П. Киршин, Э. К. Салахов // Практическая медицина. – 2010. – № 8 (47). – С. 66 – 69.

115. Малков, И. С. Методология и технология санационной лапароскопии / И. С. Малков // Эндоскопическая хирургия. – 2001. – № 5. – С. 34 – 38.

116. Малов, А. А. Дифференцированный подход к лечению

бактериальных абсцессов печени : дисс. ... канд. мед. наук : 14.01.17 / Малов Александр Александрович. – Нижний Новгород, 2003. – 202 с.

117. Методы локальной антимикробной профилактики инфекции области хирургического вмешательства / А. Н. Сергеев, А. М. Морозов, Э. М. Аскеров [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2020. – Т. 101, № 2. – С. 243 - 248.

118. Милонов, О. Б. Послеоперационные осложнения и опасности в абдоминальной хирургии / О. Б. Милонов, К. Д. Тоскин, В. В. Жебровский. – М.: Медицина, 1990. – 560 с.

119. Милюков, В. Е. Изменение регенераторной активности эпителиоцитов слизистой оболочки желудка при острой тонкокишечной непроходимости / В. Е. Милюков, К. К. Нгуен // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – Т. 27, № 4. – С. 28 - 35.

120. Минимизация доступа в хирургии острого аппендицита и его осложнений / А. В. Сажин, С. В. Мосин, А. А. Коджоглян [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2012. - № 6. – С. 66 - 73.

121. Молекулярно-генетическое обоснование комбинированной терапии в раннем послеоперационном периоде при распространенном перитоните / А. П. Власов, Ш. С. Аль-Кубайси, Т. И. Власова [и др.] // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2021. – Т. 180, № 6. – С. 43 - 48.

122. Морфологические особенности строения органов иммунной защиты неполовозрелых крыс после введения тимогена / С. А. Кащенко, И. В. Бобрышева, М. И. Моисеева [и др.] // Материалы III Всеукраинской научной морфологической конференции. – Днепропетровск : Пороги, 2006. – С. 86.

123. Мохов, Е. М. Перспективы применения бактериофагов в хирургии острого аппендицита [Электронный ресурс] / Е. М. Мохов, В. А. Кадыков, А. М. Морозов // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 2. – Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26384>
124. Мурзагалин, Т. Ш. Оптимизация диагностики и лечения ранних послеоперационных внутрибрюшных осложнений в абдоминальной хирургии: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / Мурзагалин Тимур Шамилович. – Уфа, 2008. – 125 с.
125. Мустафин, Р. Р. Роль и место интраабдоминальной гипотермии в комплексной лечебной программе распространенного перитонита / Р. Р. Мустафин, А. Ю. Анисимов // Материалы VII Российской научно-практической конференции с элементами научной школы для молодежи, Ульяновск, 20–21 октября 2011 года. – Ульяновск: Ульяновский государственный университет, 2011. – С. 210-212.
126. Мустафин, Р. Д. Программные релапаротомии при распространенном гнойном перитоните / Р. Д. Мустафин, Ю. В. Кучин, В. Е. Кутуков // Хирургия. – 2004. – № 10. – С. 27 – 30.
127. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению острого перитонита / Е. Г. Григорьев, С. А. Совцов, Г. А. Кривцов [и др.] - М., 2017. – 91 с.
128. Неотложная хирургия органов брюшной полости (клиническое руководство) / Под редакцией П. Г. Кондратенко, В. И. Русина // Донецк: Издатель Заславский А. Ю., 2013. – 720 с.
129. Новая возможность применения бактериофагов для профилактики инфекционных осложнений при свободной кожной пластике (бактериофаги при кожной пластике) / В. В. Бесчастнов, М. Г. Рябков, Т. Н. Юданова [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 16 – 22.

130. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения / В.Т. Ивашкин, О.Ю. Зольникова, А. В. Охлобыстин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.– 2020.– Т. 30, №2.– С. 7-13.

131. Оморов, Р. А. Повторные операции в абдоминальной хирургии и их эффективность / Р. А. Оморов, А. А. Абдиев // Известия вузов Кыргызстана. – 2017. – № 1. – С. 41 – 43.

132. Оптимальное лечение острого панкреатита в зависимости от «модели» панкреонекроза / А. В. Шабунин, А. Ю. Лукин, Д. В. Шиков // Анналы хирургической гепатологии. - 2013. - Т. 18, № 3. - С. 70 - 78.

133. Оптимизация диагностики и тактики лечения послеоперационных абсцессов брюшной полости / Ф. Г. Назыров, А. В. Девятов, Д. Ш. Ходжиев [и др.] // Новости хирургии. - 2012. – Т. 20, № 3. – С. 48 – 54.

134. Оптимизация лечения больных с энтеральной недостаточностью путем коррекции кишечного дисбиоза / А. В. Федосеев, В. Н. Бударев, Ф. Х. Варда, Ю. В. Карев // Московский хирургический журнал. - 2012. - № 1 (23). - С. 14 - 18.

135. Оптимизация раннего послеоперационного периода больных острым перитонитом / Е. К. Салахов, А. П. Власов, О. В. Маркин [и др.] // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2020. – Т. 179, № 5. – С. 57 - 62.

136. Опыт системной иммунотерапии рекомбинантным ИЛ-2 человека в комплексной лечебной программе абдоминального сепсиса / А. Ю. Анисимов, А. И. Андреев, Р. А. Ибрагимов [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12. – № 5. – С. 7 - 14.

137. Основы клинической иммунологии / С. А. Рукавишникова, А. С. Пушкин, Т. А. Ахмедов, И. О. Прохоренко. – Самара: Самарский медицинский институт "РЕАВИЗ", 2015 – 118 с.

138. Особенности течения синдрома энтеральной недостаточности на фоне острой абдоминальной патологии / Х. Д. Таха, А. Е. Аллниази, А. К. Амаханов,

А. С. Инютин // Пермский медицинский журнал. - 2015. - № 3. – С. 29 - 33.

139. Особенности течения синдрома энтеральной недостаточности у пациентов с распространенным перитонитом / Х. Д. Таха, А. Е. Аллниази, А. К. Ахманов, А. С. Инютин // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 96, № 4. – С. 489 - 492.

140. Острый аппендицит : Учеб. пособие для студентов мед. ВУЗов, ординаторов, аспирантов, практ. врачей / А. Г. Кригер, А. В. Федоров, П. К. Воскресенский, А. Ф. Дронов. - М. : Медпрактика-М, 2012. - 244 с.

141. Пат. 2269345 С1 Российская Федерация, МПК А61К 31/727, А61М 19/00, А61Р 1/00. Способ лечения кишечной недостаточности у больных острой абдоминальной хирургической патологией / И. Н. Климович, Г. И. Жидовинов, И. Ф. Ярошенко [и др.] ; заявитель и патентообладатель ВолгГМУ. - № 2004114286/14; заявл. 11.05.04; опубл. 10.02.06, Бюл. № 4. – 8 с.

142. Пат. 2370215 Российская Федерация, МПК А61В8/08. Способ определения энтеральной недостаточности при острой кишечной непроходимости / И. С. Малков, М. И. Шакиров, Х. М. Халилов [и др.]; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО «Казанский государственный технический университет им. А. Н. Туполева». - № 2008109802/14; заявл. 14.03.08; опубл. 20.10.09, Бюл. № 29. – 7 с.

143. Пат. № 2392849 С1 Российская Федерация, МПК А61В 5/0265. Способ измерения микроциркуляции тонкой кишки в пред- и/или послеоперационном периоде / М. Д. Дибиров, И. Е. Родионов, В. С. Акопян [и др.]; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО "Московский государственный медико-стоматологический университет ФА по ЗД и СР РФ". - № 2008146289/14; заявл. 25.11.08 : опубл. 27.06.10, Бюл. № 18. – 8 с.

144. Пат. 2444013 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/49, G01N

33/573. G01N 33/50 Способ диагностики мультиорганной дисфункции в раннем послеоперационном периоде у больных острой абдоминальной хирургической патологией / И. Н. Климович, С. С. Маскин, К. И. Климович, Д. С. Лопастейский; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО "ВолгГМУ". – № 2010126815/15; заявл. 30.06.10; опубл. 27.02.12, Бюл. № 6. – 7 с.

145. Пат. № 2547578 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/48. Способ диагностики развития синдрома кишечной недостаточности у больных с абортивными формами острого панкреатита / И. Н. Климович, С. А. Левченко, С. С. Маскин, Л. А. Иголкина; заявитель и патентообладатель ГБОУ ВПО "ВолгГМУ" Минздрава РФ - № 2013152454/15; заявл. 26.11.13 : опубл. 10.04.15, Бюл. № 10. – 7 с.

146. Пат. № 2618925 С1 Российская Федерация, МПК А61В 5/021. Способ прогнозирования развития синдрома кишечной недостаточности у больных с желудочно-кишечным кровотечением / И. Н. Климович, С. С. Маскин, П. В. Абрамов; заявитель и патентообладатель ГБОУ ВПО "ВолгГМУ" Минздрава РФ - № 2016117067; заявл. 28.04.16 : опубл. 11.05.17, Бюл. № 14. – 7 с.

147. Пат. № 2648819 С1 Российская Федерация, МПК А61N 1/36, А61В 5/05. Способ восстановления моторно-эвакуаторной функции пищеварительного тракта при парезе посредством применения индивидуально-корректируемой резонансной электростимуляции / М. Д. Дибиров, В. С. Фомин, А. И. Исаев [и др.]; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России. - № 2017140089; заявл. 17.11.17; опубл. 28.03.18, Бюл. 10. – 11 с.

148. Пат. № 2723736 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/49. Способ прогнозирования интенсивности системной воспалительной реакции

при urgentных болезнях живота / А. П. Власов, О. В. Маркин, Н. С. Шейранов

[и др.]; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарева».

-

№ 2020104026; заявл. 30.01.20; опубл. 17.06.20, Бюл. 17. – 11 с.

149. Пат. № 2750409 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/48, G01N 33/68. Способ персонифицированного прогнозирования развития осложнений у больных острыми заболеваниями живота / А. П. Власов, Т. А. Муратова,

Т. И. Власова [и др.]; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарева». - № 2020139876; заявл. 04.12.20; опубл. 28.06.21, Бюл. № 19.

—

11 с.

150. Пат. № 2328978 С2 Российская Федерация, МПК А61В 8/00. Способ прогнозирования послеоперационных осложнений распространенного перитонита в эксперименте / А. А. Жидовинов, Д. А. Алешин, В. А. Зурнаджьянц, Т. А. Шишкина; заявитель и патентообладатель ФГБУ ВО «Астраханская государственная медицинская академия» .— № 2006115995/14 : заявл. 10.05.2006 : опубл. 20.07.2008, Бюл. № 20.—С.4.

151. Патент № 2766294 С1 Российская Федерация, МПК А61В 17/03, G01N 33/48. Способ лечения перитонита : № 2021121539 : заявл. 20.07.2021 : опубл. 14.03.2022 / Н. В. Лебедев, В. С. Попов, А. Е. Климов, Г. Т. Сванадзе ; заявитель Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский университет дружбы народов".

152. Патогенетические основы энтеральной недостаточности / В. А. Шибитов, Т. И. Власова, Э. И. Полозова, П. А. Власов // Фундаментальные исследования. – 2012. - № 4. – С. 152 - 156.

153. Перитонит: Практическое руководство / Под ред. В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда, М. И. Филимонова. — М.: Литтерра, 2006. — 208 с.

154. Плановые и срочные релапаротомии при послеоперационных внутрибрюшных осложнениях / С. С. Маскин, Т. В. Дербенцева, А. М. Карсанов [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – № 7. – С. 101–106.

155. Показатели эндогенной интоксикации – критерии энтеральной недостаточности при остром перитоните / А. П. Власов, С. П. Тимошкин, С. В. Абрамова [и др.] // Фундаментальные исследования. - 2014. - № 10-6. - С. 1066 - 1070.

156. Послеоперационная диагностическая и оперативная лапароскопия / Н. А. Ефименко, А. А. Степанов, В. В. Чурсин, А. С. Балалыкин // Эндоскопическая хирургия. – 2006. – № 2. – С. 46 – 51.

157. Послеоперационные осложнения у больных перитонитом / Б. К. Шуркалин, А. П. Фаллер, В. А. Горский, П. С. Глушков // Хирургия. - 2009. - № 4. - С. 45 - 48.

158. Применение видеолапароскопических вмешательств при лечении больных с распространенным перитонитом (методика и результаты) / С. Г. Шаповальянц, М. Е. Тимофеев, Е. Д. Федоров [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2013. – № 2. – С. 3 - 14.

159. Принципы диагностики и лечения внутрибрюшных послеоперационных осложнений / М. Д. Дибиров, Н. Н. Хачатрян, И. А. Поляков, А. А. Юанов // Журнал им. Н. В. Склифосовского. Неотложная медицинская помощь. – 2012. – № 1. – С. 46 – 50.

160. Проблемы третичного перитонита и пути решения / М. Д. Дибиров, Н. Н. Хачатрян, Г. С. Рыбаков [и др.] // Инфекции в хирургии. – 2020. – Т. 18, № 3-4. – С. 23 - 27.

161. Прогноз исхода перитонита / Н. В. Лебедев, В. С. Попов, А. Е. Климов, Г. Т. Сванадзе // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2021. – №

12. – С. 92-98.

162. Прогноз исхода вторичного перитонита / Н. В. Лебедев, С. Б. Агрба, В. С. Попов [и др.] // Новости хирургии. – 2021. – Т. 29, № 5. – С. 558-564.

163. Профилактика инфекции области хирургического вмешательства / А. Г. Измайлов, С. В. Доброквашин, Д. Е. Волков [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2020. – Т. 101. – № 6. – С. 852-858.

164. Пути коррекции энтерального дистресс-синдрома при распространенном перитоните / А. П. Власов, Е. К. Салахов, О. В. Маркин [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2022. – № 2. – С. 50 - 56.

165. Пушкарев, В. П. Хронический рецидивирующий гнойный панкреонекроз [Электронный ресурс] / В. П. Пушкарев, Б. А. Лекомцев, Д. А. Бабаев // Современные проблемы науки и образования. Электронный журнал. - 2015. – № 6. - Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=23912>

166. Рамазанов, М. В. Анализ корреляции ферропротеинов при распространенном перитоните / М. В. Рамазанов, Е. В. Бутырина, Э. А. Кчибеков // Астраханский медицинский журнал. - 2011. - Т. 6, № 1.- С. 98 - 101.

167. Ранние послеоперационные внутрибрюшные осложнения – диагностика и хирургическое лечение / Ж. Н. Кыжыров, Ы. А. Алмабаев, Н. А. Жанталинова [и др.] // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2016. – № 1. – С. 401 – 405.

168. Ранняя энтеральная терапия и нутриционная поддержка больных с острой кишечной непроходимостью / М. Д. Дибиров, А. Б. Джаджиев, А. М. Магомедалиев, А. Ш. Цальцаев // Врач скорой помощи. – 2018. – № 8. – С. 10 - 15.

169. Рациональное применение бактериофагов в лечебной и противозидемической практике. Федеральные клинические рекомендации. - Москва, 2014. – 39 с.

170. Результаты лечения больных с осложнениями после лапаротомии /  
Н. Д. Томнюк, Е. П. Данилина, Д. Э. Здзитовецкий, В. Р. Кембель // *Acta Biomedica Scientifica*. – 2011. – № 4-2. – С. 191 – 193.
171. Релапароскопия в хирургической клинике / О. Э. Луцевич, А. А. Галлямов, М. П. Толстых [и др.] // *Эндоскопическая хирургия*. – 2006. – № 2. – С. 77–78.
172. Релапаротомия в хирургии распространенного перитонита / В. С. Савельев, М. И. Филимонов, П. В. Подачин, В. А. Ступин // *Инфекции в хирургии*. – 2007. – № 3. – С. 6 – 13.
173. Релапаротомия в хирургии послеоперационных перитонитов / С. Ю. Сафаров, С. Д. Атаев, М. Р. Абдуллаев, Н. И. Магомедов // *Актуальные вопросы хирургии пищеварительного тракта*. – Харьков, 1998. – С. 135–136.
174. Роль апоптоза в патогенезе некоторых критических состояний / А. И. Глухов, Г. К. Грызунова, Т. Л. Алейникова [и др.] // *Общая реаниматология*. - 2019. - № 2. - С. 79 - 98.
175. Роль кишечника в прогрессировании острого панкреатита / А. П. Власов, Ш. А. С. Аль-Кубайси, Т. А. Муратова [и др.] // *Актуальные вопросы хирургии : Сборник статей, посвященный 90-летию со дня рождения почетного профессора КрасГМУ им. профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России Маркса Израилевича Гульмана / Министерство здравоохранения Красноярского края; Красноярское региональное отделение Российского общества хирургов. – Красноярск : Типография "Версо", 2021. – С. 90 - 98.*
176. Рычагов, Г. П. Послеоперационный перитонит: причины, диагностика, лечение / Г. П. Рычагов, К. Н. Барадков // *Хирургия. Восточная Европа*. - 2012. - № 3. - С. 103 - 104.

177. Рычагов, Г. П. Третичный перитонит, причины, диагностика и лечение / Г. П. Рычагов, К. Н. Барсуков // Новости хирургии. – 2010. – Т. 2, № 18. – С. 43 - 49.

178. Савельев, В. С. Перитонит и эндотоксиновая агрессия / В. С. Савельев, В. А. Петухов. - М.: Медицина, 2012 – 326 с.

179. Сажин, В. П. Современные тенденции хирургического лечения перитонита / В. П. Сажин, А. П. Авдовенко, В. А. Юрищев // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2007. - № 11. – С. 36 – 39.

180. Сажин, А. В. Острый аппендицит (новые решения старых хирургических проблем) / А. В. Сажин, Т. В. Нечай, А. И. Кириенко. -М.: МИА, 2019. – 208 с.

181. Салахов, Е. К. Новые лапароскопические технологии в лечении больных острым перитонитом : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.17 / Салахов Ерикен Калымгиреевич. – Саранск, 2014. – 19 с.

182. Салахов, Е. К. Лечение панкреонекроза, осложненного распространенным перитонитом / Е. К. Салахов, А. П. Власов // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2017. - № 5. – С. 27 - 30.

183. Салмина, Т. А. Опыт применения пиобактериофага поливалентного очищенного для лечения гнойных ран при длительном и неэффективном лечении антибактериальными препаратами / Т. А. Салмина, А. И. Цыгипало, А. С. Шкода // Трудный пациент. – 2016. – Т. 14, № 10 – 11. – С. 23 - 29.

184. Салтанов, А. И. Нутритивная поддержка пептидными смесями, как мера профилактики острой кишечной недостаточности в ранний послеоперационный период / А. И. Салтанов, З. С. Ордуханян // Онкопедиатрия. - 2014. - № 3. - С. 19 - 24.

185. Седов, В. М. Осложнения в лапароскопической хирургии и их профилактика / В. М. Седов, Г. М. Стрижелецкий. – СПб.: Санкт-Петербургское медицинское издательство, 2002. – 180 с.

186. Сигал, М. З. О методике кишечных анастомозов «конец в конец»

/

М. З. Сигал, М. Р. Рамазанов // Вестник хирургии. – 1987. – № 9. – С. 119 – 121.

187. Сигал, М. З. Способ определения жизнеспособности стенки кишки в зоне формирования анастомоза / М. З. Сигал, М. Р. Рамазанов // Клиническая хирургия. – 1991. – № 2. – С. 6 – 7.

188. Синдром кишечной недостаточности в ургентной абдоминальной хирургии: новые методические подходы / В. С. Савельев, В. А. Петухов, А. В. Каралкин, Д. А. Сон // Трудный пациент. – 2006. – Т. 3, № 4. – С. 30 - 37.

189. Соболев, В. Е. Диагностика и хирургическое лечение ранних послеоперационных внутрибрюшных осложнений : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.27 / Соболев Владимир Евгеньевич. – СПб., 2007. – 34 с.

190. Современные возможности профилактики послеоперационных осложнений в абдоминальной хирургии / Н. Н. Хачатрян, М. А. Евсеев, В. В. Омеляновский, М. О. Чупалов // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2012. – № 3 (9). – С. 26 – 32.

191. Современные подходы к диагностике нарушений микроциркуляции в гинекологической практике (обзор литературы) [Электронный ресурс] / М. М. Дамиров, О. Б. Шахова, З. И. Саттарова [и др.] // Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2016. - № 1. – С. 40 - 44. – Режим доступа: [https://www.jnmp.ru/jour/article/view/116?locale=ru\\_RU](https://www.jnmp.ru/jour/article/view/116?locale=ru_RU)

192. Соловьев, И. А. Послеоперационный парез кишечника - проблема абдоминальной хирургии / И. А. Соловьев, А. В. Колунов // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. – 2013. – Т. 8, № 2. – С. 112 - 118.

193. Состояние экстренной хирургической помощи в Российской Федерации / А. Ш. Ревшвили, А. В. Федоров, В. П. Сажин, В. Е. Оловянный // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2019. - № 3. – С. 88 - 97.

194. Сочетание острой кишечной непроходимости и острого инфаркта миокарда / Д. А. Смирнов, А. В. Бирюков, Р. Д. Иванченко [и др.] // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. – 2019. – Т. 178, № 3. – С. 47 – 50.

195. Спланхническое гемомикроциркуляторное русло в условиях операций на брюшной полости / Е. Е. Лукоянычев, М. Г. Рябков, А. А. Миронов [и др.] // Вестник РУДН, серия Медицина. – 2016. - № 1. – С. 88 - 94.

196. Стандартизация комплексной динамической диагностики и тактики лечения послеоперационного перитонита / Ф. Г. Назыров, А. В. Девятов, Д. Ш. Ходжиев [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. - 2011. - Т. 4, № 1. - С. 31 - 39.

197. Степанов, Ю. М. Желудочно-кишечные кровотечения / Ю. М. Степанов, В. И. Залевский, А. В. Косинский. - Днепропетровск: Изд. Лира, 2011. - 270 с.

198. Стяжкина, С. Н. Острая кишечная непроходимость в хирургической практике / С. Н. Стяжкина, Н. А. Маслова, Е. Н. Шутова // Международный научно-исследовательский журнал. – 2015. - Т. 11, № 42. – С. 54 — 55.

199. Суковатых, Б. С. Механизмы развития распространенного перитонита / Б. С. Суковатых, Ю. Ю. Блинков, О. Г. Фролова // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2012. - № 2. – С. 469 -477.

200. Суковатых, Б. С. Оптимизация технологии видеоэндоскопических санаций брюшной полости при распространенном гнойном перитоните / Б. С. Суковатых, Ю. Ю. Блинков // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2012. – № 7. – С. 53–57.

201. Суфияров, И. Ф. Рентгеновские компьютерно-томографические признаки синдрома кишечной недостаточности / И. Ф. Суфияров, М. А. Нуртдинов, Г. Р. Ямалова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. - 2016. - № 12-7. - С. 1199 - 1202.

202. Тактическая доктрина лечения больных распространенным перитонитом в зависимости от микробной контаминации брюшной полости и выраженности паралитической кишечной непроходимости / В. А. Горский, А. В. Воленко, А. П. Фаллер [и др.] // Современная медицина. – 2018. – № 2(10). – С. 157-162.

203. Тимербулатов, В. М. Симультанные оперативные вмешательства на органах брюшной полости и забрюшинного пространства / В. М. Тимербулатов, Д. И. Мехдиев, М. В. Тимербулатов // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2016. – № 3. – С. 40 – 44.

204. Томнюк, Н. Д. Наиболее частые осложнения в абдоминальной хирургии / Н. Д. Томнюк, Е. П. Данилина, Д. Э. Здзитовецкий // Сибирское медицинское обозрение. – 2013. – № 2 (80). – С. 100 – 102.

205. Третичный перитонит: возможности его профилактики / В. К. Гостищев, У. С. Станоевич, В. А. Алешкин [и др.]. // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2007. - № 9. – С. 15 — 18.

206. Третичный перитонит: состояние проблемы и возможные перспективы / А. А. Щеголев, Р. С. Товмсян, А. Ю. Чевокин [и др.] // Лечебное дело. – 2018. - № 4. – С. 32 - 35.

207. Федоров, А. В. Внутрибрюшные послеоперационные осложнения: релапаротомия или релапароскопия / А. В. Федоров, А. В. Сажин // Международный хирургический конгресс «Новые технологии в хирургии». – Ростов-на-Дону, 2005. – С. 143.

208. Федоров, А. В. Лапароскопия и релапароскопия в диагностике и лечении послеоперационных осложнений / А. В. Федоров, А. В. Сажин // Хирургия. – 2003. – № 3. – С. 73 – 75.

209. Федотова, Е. Н. Патогенетическое обоснование региональной забрюшинной лимфогенной антибиотикотерапии при перитоните / Е. Н. Федотова, И. Л. Черниченко, К. В. Семенов // Вестник Новгородского государственного университета. - 2013. – Т. 71, № 1. - С. 114 - 115.

210. Функциональное состояние микроциркуляции кишечника при разлитом перитоните / А. А. Косовских, С. Л. Кан, Ю. А. Чурляев [и др.] // Общая реаниматология. - 2012. – Т. 8, № 2. - С. 33.

211. Храмых, Т. П. Патогенетические факторы формирования кишечного синдрома при геморрагической гипотензии (экспериментальное исследование) : дис. ... д-ра. мед. наук : 14.03.03 / Храмых Татьяна Петровна. - Омск, 2010. – 296 с.

212. Хирургическая тактика и изменение компонентов протеиназингибиторной системы у больных с острым панкреатитом в процессе лечения / О. А. Бугаенко, А. В. Кубышкин, В. Ю. Михайличенко [и др.] // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. - 2017. - Т. 7, № 2. - С. 18 - 23.

213. Чарышкин, А. Л. Проблемы диагностики и лечения острого аппендицита / А. Л. Чарышкин, С. А. Яковлев // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2015. – № 1. – С. 92 – 100.

214. Чернов, В. Н. Прогнозирование исхода и выбор хирургической тактики при распространенном гнойном перитоните / В. Н. Чернов, Б. М. Белик, Х. Ш. Пшуков // Хирургия. – 2004. - № 3. – С. 47 – 50.

215. Чернов, В. Н. Лечение инфицированных форм острого деструктивного панкреатита с использованием малоинвазивных технологий [Электронный ресурс] / В. Н. Чернов, Б. М. Белик, А. З. Алибеков // Новости хирургии. – 2014. – № 1. – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/lechenie-infitsirovannyh-form-ostrogo-destruktivnogo-pankreatita-s-ispolzovaniem-maloinvazivnyh-tehnologiy>

216. Шабунин, А. В. Диагностика и лечение острых хирургических заболеваний органов брюшной полости в учреждениях здравоохранения Москвы / А. В. Шабунин. - М.: Московские учебники, 2019. – 64 с.

217. Шалимов, А. А. Острый перитонит (этиология, патогенез, клиника, диагностика и лечение) / А. А. Шалимов, В. И. Шапошников, М. П. Пинчук. – Киев, 1981. – 287 с.

218. Шаймарданов, Р.Ш. Критерии функционального состояния кишечника и эндотоксикоза при тотальной интестинальной интубации / Р.Ш. Шаймарданов, И.С. Малков, В.Н. Биряльцев [и соавт.] // Казанский медицинский журнал. - 2000. - Т. 81. - №5. - С. 410-411.

219. Шуркалин, Б. К. Гнойный перитонит / Б. К. Шуркалин. – М.: Два Мира, 2000. – 222 с.

220. Шуркалин, Б. К. Послеоперационные внутрибрюшные осложнения в неотложной хирургии / Б. К. Шуркалин, А. П. Фаллер, В. А. Горский. – М.: Колос, 2010. – 216 с.

221. Электрофизиологические показатели стенки тонкой кишки при формировании энтероэнтероанастомозов и различном клиническом исходе [Электронный ресурс] / В. Ю. Михайличенко, Я. Я. Маслов, С. А. Самарин [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2019. - № 1. - Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28536>

222. Эндогенная интоксикация в ранние сроки при ургентной патологии органов брюшной полости и пути ее коррекции / А. П. Власов, В. В. Васильев, Т. И. Власова [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2022. – № 1. – С. 65-72.

223. Эндоскопические и ультразвуковые малоинвазивные вмешательства в абдоминальной хирургии / И. Н. Пиксин, А. Г. Голубев, В. И. Кувакин, И. В. Федосейкин. – М.: Наука, 2011. – 147 с.

224. Энтеральный дистресс-синдром в хирургии: понятие, патогенез, диагностика / А. П. Власов, В. А. Трофимов, Т. И. Григорьева [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. - 2016. - № 11. - С. 48 - 53.

225. Эффективность препаратов бактериофагов против патогенов группы ESKAPE / Н. С. Купцов, М. А. Корниенко, Р. Б. Городничев [и др.] // Вестник Российского Государственного Медицинского Университета. – 2020. – № 3. – С. 27 - 30.

226. A prognostic scoring tool for cesarean organ/space surgical site infections: Derivation and internal validation / S. Assawapalangool, N. Kasatpibal, S. Sirichotiyakul [et al.] // Surg Infect. – 2017. – Vol. 18, № 6. – P. 694 - 701.

227. A proposal for a CT driven classification of left colon acute diverticulitis [Electronic source] / M. Sartelli, F. A. Moore, L. Ansaloni [et al.] // World J Emerg Surg. – 2015. – Vol. 10, № 3. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25972914/>

228. A retrospective analysis of etiology and outcomes of refractory CAPD peritonitis in a Tertiary Care Center from North India / V. Thammishetti, A. Kaul, D. S. Bhaduria [et al.] // Perit Dial Int. – 2018. – Vol. 38, № 6. – P. 441 - 446.

229. A study of modified lymphatics in the deep cortex of ruminant lymph nodes / L. Nicander, P. Nafstad, T. Landsverk, R. H. Engebretsen // J. Anat. – 1991. – Vol. 178. – P. 203 - 212.

230. A systematic and critical review of bacteriophage therapy against multidrug-resistant ESKAPE organisms in humans / L. El Haddad, C. P. Harb, M. A. Gebara [et al.] // Clin Infect Dis. – 2019. – Vol. 69, № 1. – P. 167 - 178.

231. A systematic review, meta-analysis, and meta-regression evaluating the efficacy and mechanisms of action of probiotics and synbiotics in the prevention of surgical site infections and surgery-related complications / K. Skonieczna-Żydecka,

M. Kaczmarczyk, I. Łoniewski [et al.] // J Clin Med. - 2018. - Vol. 7, № 12. - P. 556.

232. Abdel-Kader, S. Complicated intra-abdominal infections: a prospective validation study of the WSES Sepsis Severity Score / S. Abdel-Kader, M. Sartelli, F. M. Abu-Zidan // Singapore Med J. – 2019. – Vol. 60, № 6. – P. 317 - 321.

233. Abdomen depth and rectus abdominis thickness predict surgical site infection in patients receiving elective radical resections of colon cancer / S. Liu, M. Wang, X. Lu [et al.] // Front. Oncol. 2019. – Vol. 9. – P. 637.

234. Abdominal pain: a real challenge in novel COVID-19 infection [Electronic source] / E. Poggiali, P. Mateo Ramos, D. Bastoni [et al.] // Eur J Case Rep Intern Med. – 2020. – Vol. 7, № 4. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32309266/>

235. Abdominal re-operations: Prevalence in elective and emergency surgery / J. A. Pérez-Guerra, M. Vázquez-Hernández, R. Ramírez-Moreno, F. R. López-García. // Cirugía y Cirujanos (English Edition). – 2017. – Vol. 85. – P. 109 - 113.

236. Abedon, S. T. Phage therapy pharmacology / S. T. Abedon, C. Thomas-Abedon // Curr Pharm Biotechnol. – 2010. – Vol. 11, № 1. – P. 28 - 47.

237. Acute abdomen - like-presentation associated with SARS-CoV-2 infection [Electronic source] / A. O. E. Ahmed, S. F. Mohamed, A. O. Saleh [et al.] // IDCases. – 2020. – Vol. 21. - e00895. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2020.e00895>.

238. Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus / P. A. Banks, T. L. Bollen., C. Dervenis [et al.] // Gut. - 2013. - Vol. 62, № 1. - P. 102 – 111.

239. Aktas, B. Gut microbiota dysbiosis and COVID-19: Possible Links [Electronic source] / B. Aktas // Reference Module in Food Science. – 2021. – URL: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819265-8.00072-3>.
240. Aktas, B. Gut-lung axis and dysbiosis in COVID-19 [Electronic source] / B. Aktas, B. Aslim // Turkish journal of biology. – 2020. – Vol. 44, 3. – P. 265 – 272. – URL: <https://doi.org/10.3906/biy-2005-102>.
241. Anaya, D. A. Risk factors for severe sepsis in secondary peritonitis / D. A. Anaya, A. B. Nathens // Surg Infect (Larchmt). – 2003. – Vol. 4, № 4. – P. 355 - 362.
242. Antimicrobial assessment of phage therapy using a porcine model of biofilm infection / C. Milho, M. Andrade, D. Vilas Boas [et al.] // Int J Pharm. - 2019. - Vol. 557. - P. 112 - 123.
243. Antimicrobial resistance (2020). WHO Fact Sheet [Electronic source]. - URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
244. Assessment and management of patients with intestinal failure: a multidisciplinary approach / J. T. Grainger, Y. Maeda, S. C. Donnelly, C. J. Vaizey // Clin Exp Gastroenterol. - 2018. - Vol. 11. - P. 233-241.
245. Assessment and pathophysiology of microvascular disease: recent progress and clinical implications / S. Masi, D. Rizzoni, S. Taddei [et al.] // European Heart Journal. – 2021. – Vol. 42, № 26. – P. 2590 – 2604.
246. Assessment of the peripheral microcirculation in patients with and without shock: a pilot study on different methods / R. R. Filho, R. C. de Freitas Chaves, M. S. C. Assunção [et al.] // J Clin Monit Comput. – 2020. – Vol. 34, № 6. – P. 1167 - 1176.
247. Aureus colonization, biofilm production, and phage susceptibility in peritoneal dialysis patients [Electronic source] / K. Racenis, J. Kroica, D. Rezevska [et al.] // Antibiotics. – 2020. – Vol. 9, № 9. – P. 582. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32906685/>

248. Association between serosal intestinal microcirculation and blood pressure during major abdominal surgery / A. L. M. Tavy, A. F. J. de Bruin, E. C. Boerma [et al.] // *Journal of Intensive Medicine*. – 2021. – Vol. 1. – P. 59 - 64.

249. Aw, A. E. Y. Primary peritonitis secondary to *Streptococcus pyogenes* in a young female adult—a case report and literature review / A. E. Y. Aw, J. W. K. Lee, K. V. Tay // *Infect. Dis. Rep.* – 2021. – Vol. 13. – P. 26 – 32.

250. Azzi, J., Yin Q., Uehara M., Ohori S., Tang L., Cai K., Ichimura T., McGrath M., Maarouf O., Kefaloyianni E., Loughhead S., Petr J., Sun Q., Kwon M., Tullius S., von Andrian U.H., Cheng J., Abdi R. Targeted Delivery of Immunomodulators to Lymph Nodes / J. Azzi, Q. Yin, M. Uehara // *Cell Rep.*- 2016.- Vol. 15, №6.- P.1202-13.

251. Bacteriophages in natural and artificial environments / S. Batinovic, F. Wassef, S. Knowler [et al.] // *Pathogens*. – 2019. – Vol. 8, № 3. – P. 100.

252. Banchini, F. Serum ferritin levels in inflammation: a retrospective comparative analysis between COVID-19 and emergency surgical non-COVID-19 patients / F. Banchini, G.M. Cattaneo, P. Capelli // *World J Emerg Surg.*- 2021.- Vol. 16.- P. 9.

253. Barie, Ph. S. Development of multiple organ dysfunction syndrome in critically ill patients with perforated viscus / Ph. S. Barie, L. J. Hydo, E. Ficher // *Arch Chir.* – 1996. – Vol. 131. – P. 37 – 43.

254. Becerra Coral, L. E. Peritonitis treated by laparoscopy as an effective treatment / L. E. Becerra Coral, L. N. Gomez Ceron, A. I. Delgado Bravo // *Rev Gastroenterol Peru.* – 2018. – Vol. 3.8, № 3. – P. 261–264.

255. Bertleff, M. J. O. E. Perforated Peptic Ulcer Disease: A Review of History and Treatment / M. J. O. E. Bertleff, J. F. Lange // *Dig. Surg.* – 2010. – Vol. 27. – P. 161– 169.

256. Bertleff, M. Laparoscopic correction of perforated peptic ulcer: First choice. A review of the literature / M. Bertleff, J. Lange // *Surg. Endosc.* – 2010. – Vol. 24. – P. 1231 – 1239.

257. Bonde, A., Varadarajan K. M., Bonde N., Troelsen A., Muratoglu O. K., Malchau H., Yang A. D., Alam H., Sillesen M. Assessing the utility of deep neural networks in predicting postoperative surgical complications: a retrospective study / A. Bonde, K. M. Varadarajan, N. Bonde [et al.] // *Lancet Digit Health* 2021.- №3.- P. e471–85.

258. Brandtner, A. Linkage of alterations in systemic iron homeostasis to patients' outcome in sepsis: a prospective study / A. Brandtner, P. Tymoszuk, M. Nairz [et al.] // *J Intensive Care*.- 2020.- Vol. 8.- P. 76.

259. Bruno, M. J. Improving the outcome of acute pancreatitis [Electronic source] / M. J. Bruno // *Digestive Diseases*. - 2016. - Vol. 34, № 5. - P. 540 - 545. – URL: <https://doi.org/10.1159/000445257>

260. Casqueiro, J. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis / J. Casqueiro, J. Casqueiro, C. Alves // *Indian J Endocrinol Metab*. – 2012. – Vol. 16. – P. 27 - 36.

261. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in hubei, china: a descriptive, cross-sectional, multicenter study / L. Pan, M. Mu, P. Yang [et al.] // *Am J Gastroenterol*. – 2020. – Vol. 115, № 5. – P. 766 - 773.

262. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395. – P. 497 - 506.

263. Comparison of outcomes of laparoscopic versus open appendectomy in adults: data from the nationwide inpatient sample (NIS), 2006–2008 / H. Masoomi, S. Mills, M. O. Dolich [et al.] // *J Gastrointest Surg*. – 2011. – Vol. 15, № 12. – P. 2226 - 2231.

264. Corbellino, M. Eradication of a Multidrug-Resistant, Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Isolate Following Oral and Intra-rectal Therapy With a Custom Made, Lytic Bacteriophage Preparation / M. Corbellino, N.

Kieffer, M. Kutateladze [et al.] // Clin Infect Dis.- 2020.- Vol. 70, №9.- P. 1998-2001.

265. COVID-19 infection in patients with intestinal failure: UK experience [Electronic source] / P. J. Allan, T. Ambrose, C. Mountford [et al.] // J Parenter Enteral Nutr. – 2021. – Vol. 45, № 6. – P. 1369 - 1375. – URL: <https://doi.org/10.1002/jpen.2087>

266. Covid-19 mimicking symptoms in emergency gastrointestinal surgery cases during pandemic: A case series / A. Y. Handaya, J. Andrew, A. S. Hanif, A. R. Fauzi // Int J Surg Case Rep. – 2020. – Vol. 77. – P. 22 - 27.

267. COVID-19 sepsis and microcirculation dysfunction [Electronic source] / A. Colantuoni, R. Martini, P. Caprari [et al.] // Front Physiol. – 2020. – Vol. 11. – P. 747. – URL: <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00747>

268. COVID-19-associated gastrointestinal and liver injury: clinical features and potential mechanisms / P. Zhong, J. Xu, D. Yang [et al.] // Sig Transduct Target Ther. – 2020. – Vol. 5. – P. 256.

269. De Bruyn, P. P. H. Structure and function of high endothelial postcapillary venules in lymphocytes recirculation. In «Reaction Patterns of the lymph node» / P. P. H. De, J. Bruyn. - Springer-Verlag: Berlin – Heidelberg - New-York, 1990. – P. 85-103.

270. de Mooij, C.M., Maassen van den Brink M., Merry A., Tweed T., Stoot J. Systematic Review of the Role of Biomarkers in Predicting Anastomotic Leakage Following Gastroesophageal Cancer Surgery / C.M. de Mooij, M. Maassen van den Brink, A. Merry, T. Tweed, J. Stoot // J Clin Med.- 2019.- Vol. 8, №11.-2005.

271. Deep organ space infection after emergency bowel resection and anastomosis: The anatomic site does not matter / E. Benjamin, S. Siboni, T. Haltmeier [et al.] // J Trauma Acute Care Surg. – 2015. – Vol. 79, № 5. – P. 805 - 811.

272. Demmel, N. The value of clinical parameters for determining the prognosis of peritonitis – validation of the Mannheim Peritonitis Index / N. Demmel, K. Maag, G. Osterholzer // *Langenbecks Arch Chir.* – 1994. – Vol. 379, № 3. – P. 152 – 158.

273. Designing *P. aeruginosa* synthetic phages with reduced genomes [Electronic source] / D. P. Pires, R. Monteiro, D. Mil-Homens [et al.] // *Sci Rep.* – 2021. – Vol. 11, № 1. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33495501/>

274. Desmond, K. L. Editorial for “effect of drinking oxygenated water assessed by in vivo MRI relaxometry” / K. L. Desmond, S. E. Chavez // *J Magn Reson Imaging.* – 2020. – Vol. 52, № 3. – P. 729 - 730.

275. Determinant based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation / E. P. Dellinger, C. E. Forsmark, P. Layer [et al.] // *Ann. Surg.* - 2012. - Vol. 256, № 6.- P. 875 – 880.

276. Diabetes and risk of surgical site infection: a systematic review and meta-analysis / E. T. Martin, K. S. Kaye, C. Knott [et al.] // *Infect Control Hosp Epidemiol.* – 2016. – Vol. 37. – P. 88 – 99.

277. Diagnosis and treatment of gallbladder perforation / H. Derici, C. Kara, A. D. Bozdog [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 12, № 48. – P. 7832 –7836.

278. Dissolved oxygen concentration interlaboratory comparison: What can we learn? / T. Näykki, L. Jalukse, I. Helm, I. Leito // *Water.* – 2013. – Vol. 5, № 2. – P. 420 - 442.

279. Droniak, M. M. Prevention of postoperative peritonitis and its complications / M. M. Droniak // *Journal of Education, Health and Sport.* – 2021. – Vol. 11, № 2. – P. 192 - 199.

280. Dustin, R. L., Alverdy J. C., Vavilala M. S. Emerging Paradigms in the Prevention of Surgical Site Infection: The Patient Microbiome and

Antimicrobial Resistance / R. L. Dustin, J. C. Alverdy, M. S. Vavilala // *Anesthesiology*. - 2022. - Vol. 137. - P. 252–262.

281. Eaton, M. D. Bacteriophage therapy: review of the principles and results of the use of bacteriophage in the treatment of infections / M. D. Eaton, S. Bayne-Jones // *Jama*. - 1934. - Vol. 103, № 23. - P. 1769 – 1776.

282. Effect of deletion of cIAP2 on intestinal microcirculation in mouse endotoxemia and polybacterial sepsis / C. Lehmann, J. Zhou, L. Schuster [et al.] // *Shock*. - 2014. - Vol. 41, 5. - P. 454 - 457.

283. Effect of hyperoxygenation during surgery on surgical site infection in colorectal surgery / M. Alvandipour, F. Mokhtari-Esbuie, A. G. Baradari [et al.] // *Ann Coloproctol*. - 2019. - Vol. 35, № 1. - P. 9 - 14.

284. Effects of intestinal alkaline phosphatase on intestinal barrier function in a cecal ligation and puncture (CLP)-induced mouse model for sepsis / P. Plaeke, J. G. De Man, A. Smet [et al.] // *Neurogastroenterol Motil*. - 2020. - Vol. 32. - e13754. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31751495/>

285. Effects of water stably-enriched with oxygen as a novel method of tissue oxygenation on mitochondrial function, and as adjuvant therapy for type 2 diabetes in a randomized placebo-controlled trial / J. Khoo, C. E. Hagemeyer, D. C. Henstridge [et al.] // *PLOS ONE*. - 2021. - Vol. 16, № 7. - e0254619.

286. Emergency surgical workflow and experience of suspected cases of COVID-19: A case report / D. Wu, T. Y. Xie, X. H. Sun, X. X. Wang // *World J Clin Cases*. - 2020. - Vol. 8, 21. - P. 5361 - 5370.

287. Encapsulating peritoneal sclerosis / C. J. Danford, S. C Lin, M. P. Smith [et al.] // *World J Gastroenterol*. - 2018. - Vol. 24, № 28. - P. 3101 - 3111.

288. Enhanced PeriOperative Care and Health protection programme for the prevention of surgical site infections after elective abdominal surgery (EPO<sub>2</sub>CH): statistical analysis plan of a randomised controlled multicentre superiority trial /

S. W. de Jonge, N. Wolfhagen, A. H. Zwinderman [et al.] // *Trials*. – 2021. – Vol. 22 – P. 297.

289. Enterocyte ultrastructural alterations following intestinal obstruction in rats [Electronic source] / Jr. R. Leite, N. B. Mello, L. P. M. Pereira [et al.] // *Acta Cir Bras*. – 2010. - № 1. - URL:<http://www.scielo.br/acb>

290. Extreme dysbiosis of the microbiome in critical illness / D. McDonald, G. Ackermann, L. Khailova [et al.] // *mSphere*. - 2016. - Vol. 1, № 4. - P. e00199-16.

291. Factors associated with the development of tertiary peritonitis in critically ill patients / J. Ballus, J. C. Lopez-Delgado, J. Sabater-Riera [et al.] // *Surg Infect (Larchmt)*. – 2017. – Vol. 18, № 5. – P. 588 - 595.

292. Fawley, J. Intestinal alkaline phosphatase: a summary of its role in clinical disease / J. Fawley, D. M. Gourlay // *Journal of Surgical Research*. – 2016. – Vol. 202, № 1. – P. 225 - 234.

293. Fleming, N. Ingestion of oxygenated water enhances lactate clearance kinetics in trained runners [Electronic source] / N. Fleming, J. Vaughan, M. Feedback // *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. – 2017. – Vol. 14, № 9. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28360825/>.

294. Foschi, D. Surgical site infections caused by multi-drug resistant organisms: a case–control study in general surgery / D. Foschi, A. Yakushkina, F. Cammarata [et al] // *Updates Surg*.- 2022.- P.9.

295. Fossum, S. Differences between lymph node structure and function in normal and athymic rats. Part. 1. Reaction Patterns of the lymph node / S. Fossum. – Berlin : Springer-Verlag; Heidelberg; New-York, 1990. – P. 65 - 85.

296. Fujii, H., Horie S., Takeda K., Mori S., Kodama T. Optimal range of injection rates for a lymphatic drug delivery system / H. Fujii, S. Horie, K. Takeda, S. Mori, T.Kodama // *J. Biophotonics*.- 2018.- Vol. 11.- P. e201700401.

297. Fukumura, R., Sukhbaatar A., Mishra R., Sakamoto M., Mori S., Kodama T. Study of the physicochemical properties of drugs suitable for

administration using a lymphatic drug delivery system / R. Fukumura, A. Sukhbaatar, R. Mishra // *Cancer Sci.*- 2021.- Vol. 112, №5.- P.1735-1745.

298. Functional translation of exercise responses from exercise testing to exercise training: the test of a model [Electronic source] / T. Tyrrell, J. Pavlock, S. Bramwell [et al.] // *Journal of Functional Morphology and Kinesiology.* – 2021. - Vol. 6, № 3. – P. 66. – URL: <https://www.mdpi.com/2411-5142/6/3/66>

299. Furfaro, L. L. Bacteriophage therapy: clinical trials and regulatory hurdles / L. L. Furfaro, M. S. Payne, B. J. Chang // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* - 2018. –

Vol. 8. - P. 376.

300. Garner, B. H. Surgical site infections: an update / B. H. Garner, D. J. Anderson // *Infect Dis Clin North Am.* – 2016. – Vol. 30. – P. 909–929.

301. Gastrointestinal surgery and the gut microbiome: a systematic literature review / S. Ferrie, A. Webster, B. Wu [et al.] // *Eur J Clin Nutr.* - 2021. - Vol. 75, № 1. - P. 12 - 25.

302. Gastrointestinal symptoms and coronavirus disease 2019: a case-control study from the United States / Y. R. Nobel, M. Phipps, J. Zucker [et al.] // *Gastroenterology.* – 2020. – Vol. 159, № 1. – P. 373 - 375.

303. Gastroscopy assisted laser Doppler flowmetry and visible light spectroscopy in patients with chronic mesenteric ischemia / S. T. Berge, N. Safi, A. W. Medhus [et al.] // *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation.* – 2019. – Vol. 79, № 7. – P. 541 - 549.

304. Girkantaite, Z., Laser Doppler flowmetry evaluation of skin microvascular endothelial function in patients with metabolic syndrome / Z. Girkantaite, A. Laucyte-Cibulskiene, L. Ryliskyte, [et al.] // *J. Microvascular Research.*- 2022.- Vol. 142.- P. 104373.

305. Global epidemiology of acute generalised peritonitis: a protocol for a systematic review and meta-analysis [Electronic source] / J. N. Tochie, N. V. Agbor,

T. T. Frank [et al.] // *BMJ Open*. – 2020. – Vol. 10, № 1. - e034326. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31919127/>

306. Global incidence of surgical site infection after appendectomy: a systematic review and meta-analysis / C. Danwang, J. J. Bigna, J. N. Tochie [et al.] // *BMJ Open*. – 2020. – Vol. 10, № 2. - e034266.

307. Global validation of the WSES Sepsis Severity Score for patients with complicated intra-abdominal infections: a prospective multicentre study (WISS Study) [Electronic source] / M. Sartelli, F. M. Abu-Zidan, F. Catena [et al.] // *World J Emerg Surg*. – 2015. – Vol. 10. – P. 61. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26677396/>

308. GlobalSurg Collaborative. Surgical site infection after gastrointestinal surgery in high-income, middle-income, and low-income countries: a prospective, international, multicentre cohort study / Bhangu, A. [et al.] // *The Lancet. Inf. Dis*. 2018.- Vol. 18, №5.- P. 516-525.

309. Gordillo Altamirano, F. L. Phage therapy in the postantibiotic era / F. L. Gordillo Altamirano, J. J. Barr // *Clin Microbiol Rev*. – 2019. – Vol. 32. - e00066-18.

310. Griffiths, Sh. Intestinal obstruction / Sh. Griffiths, D. G. Glancy // *Intestinal surgery*. – 2020. – Vol. 38, № 1. – P. 43 - 50.

311. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19 / Y. K. Yeoh, T. Zuo, G. C. Lui [et al.] // *Gut*. – 2021. – Vol. 70. – P. 698 - 706.

312. Gut microbiota dysbiosis is a crucial player for the poor outcomes for COVID-19 in elderly, diabetic and hypertensive patients [Electronic source] / N. S. Magalhaes, W. Savino, P. M. R. Silva [et al.] // *Front. Med*. – 2021. – Vol. 8. – URL: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.64475>.

313. Gut microbiota in surgical and critically ill patients / K. M. Ho, S. Kalgudi, J. M. Corbett, E. Litton // *Anaesth Intensive Care*. - 2020. - Vol. 48, № 3. - P. 179 - 195.

314. Hansmann, M. L. Immunoelectron-microscopic investigations of lymph node. In «Reaction Patterns of the lymph node» / M. L. Hansmann, H. H. Wacker. - Springer-Verlag: Berlin – Heidelberg - New-York, 1990. – P. 265-281.

315. Hrynyshyn, A. Biofilms in surgical site infections: recent advances and novel prevention and eradication strategies / A. Hrynyshyn, M. Simões, A. Borges // *Antibiotics*. – 2022. – Vol. 11, № 1. – P. 69.

316. Human BCL-G regulates secretion of inflammatory chemokines but is dispensable for induction of apoptosis by IFN $\gamma$  and TNF- $\alpha$  in intestinal epithelial cells [Electronic source] / J. A. Woznicki, P. Flood, M. Bustamante-Garrido [et al.]

//

*Cell Death Dis.* - 2020. - Vol. 11, № 1. - P. 68. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31988296/>

317. Hyperspectral imaging for perioperative monitoring of microcirculatory tissue oxygenation and tissue water content in pancreatic surgery — an observational clinical pilot study [Electronic source] / M. Dietrich, S. Marx, M. von der Forst [et al.] // *Perioper Med.* – 2021. – Vol. 10, № 42. – URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8638177/pdf/13741\\_2021\\_Article\\_211](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8638177/pdf/13741_2021_Article_211)

318. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. Working Group IAP/APA (International Association of Pancreatology / American Pancreatic Association) Acute Pancreatitis Guidelines // *Pancreatology*. - 2013. - Vol. 13. - P. 1- 15.

319. Ileus in adults / T. O. Vilz, B. Stoffels, C. Strassburg [et al.] // *Dtsch Arztebl Int.* – 2017. – Vol. 114, № 29-30. – P. 508 - 518.

320. Importance of southampton wound grading system in surgical site infection / S. Tiwari, M. Chauhan, A. J. Shahapurkar [et al.] // *Journal of Evolution of medical and Dental Sciences*. - 2014. - Vol. 3, Iss. 20. - P. 5491 – 5495.

321. Improving Phage-Biofilm In Vitro Experimentation / S. T. Abedon, K. M. Danis-Włodarczyk, D. J. Wozniak, M. B. Sullivan // *Viruses*. - 2021. - Vol. 13, № 6. - P. 1175.

322. Incidence and risk factors of early postoperative small bowel obstruction in patients undergoing hysterectomy for benign indications / D. Sheyn, C. E. Bretschneider, S. T. Mahajan [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2019. – Vol. 220, № 3. - e1 - 9.

323. Interventions for necrotizing pancreatitis. Summary of Multidisciplinary Consensus Conference / M. L. Freeman, J. Werner, H. C. van Santvoort [et al.] // *Pancreas.* - 2012. - Vol. 41, № 8.- P. 1176 – 1194.

324. Interventions to reduce the incidence of surgical site infection in colorectal resections: systematic review with multicomponent network meta-analysis (INTRISSI): study protocol / J. Friedrichs, S. Seide, J. Vey [et al.] // *BMJ Open.* – 2021. – Vol. 11. - e057226.

325. Intestinal alkaline phosphatase inhibits the translocation of bacteria of gut-origin in mice with peritonitis: mechanism of action intestinal alkaline phosphatase inhibits the translocation of bacteria of gut-origin in mice with peritonitis: mechanism of action [Electronic source] / W. Wang, S. W. Chen, J. Zhu [et al.] // *PLOS ONE.* – 2015. – Vol. 10, № 5. - e0124835. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25946026/>

326. Intestinal alkaline phosphatase targets the gut barrier to prevent aging / F. Kühn, F. Adiliaghdam, P. M. Cavallaro [et al.] // *JCI Insight.* - 2020. - Vol. 26, № 6. - e134049.

327. Intestinal anastomotic injury alters spatially defined microbiome composition and function [Electronic source] / B. D. Shogan, D. P. Smith, S. Christley [et al.] // *Microbiome.* – 2014. – Vol. 2, № 35. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25250176/>

328. Intracavity lavage and wound irrigation for prevention of surgical site infection [Electronic source] / G. Norman, R. A. Atkinson, T. A. Smith [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2017. – Vol. 10, № 10. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29083473/>

329. Intraoperative perfusion assessment of the proximal colon by a visual grading system for safe anastomosis after resection in left-sided colorectal cancer patients / H. S. Ryu, S. B. Lim, E. T. Choi [et al.] // *Sci Rep.* -2021. – Vol. 11. – P. 27 - 46.

330. Jung, B. G., Lee J. A., Lee B. J. Oxygenated Drinking Water Enhances Immune Activity in Pigs and Increases Immune Responses of Pigs during *Salmonella Typhimurium* Infection / B. G. Jung, J. A. Lee, B. J Lee // *J. Vet. Med.*- 2012.- Vol. 74, №12.- P. 1651–1655.

331. Jung, C. Y. Pathophysiology and protective approaches of gut injury in critical illness / C. Y. Jung, J. M. Bae // *Yeungnam Univ J Med.* - 2021. - Vol. 38, № 1. - P. 27 - 33.

332. Junga, E. M. Contrast enhanced ultrasonography (CEUS) to detect abdominal microcirculatory disorders in severe cases of COVID-19 infection: First experience / E. M. Junga, C. Stroszczynskib, F. Jungc // *Clinical Hemorheology and Microcirculation.* – 2020. – Vol. 74. – P. 353 – 361.

333. Kato, S., Shirai Y., Sakamoto M. Use of a Lymphatic Drug Delivery System and Sonoporation to Target Malignant Metastatic Breast Cancer Cells Proliferating in the Marginal Sinuses / S. Kato, Y. Shirai, M. Sakamoto // *Sci Rep.*- 2019.-Vol. 9.- P. 13242.

334. Kato, S., Yoshiba S., Mori S., Kodama T. Optimization of the delivery of molecules into lymph nodes using a lymphatic drug delivery system with ultrasound / S. Kato, S. Yoshiba, S. Mori, T. Kodama // *International Journal of Pharmaceutics.*- 2021.- Vol. 597.- P. 120324.

335. Kaur, S., Harjai K., Chhibber S. In vivo assessment of phage and linezolid based implant coatings for treatment of methicillin resistant *S. aureus* (MRSA) mediated orthopaedic device related infections / S. Kaur, K. Harjai, S. Chhibber // *PLoS One.*- 2016.- №11.- P.e0157626.

336. Kolasiński, W. Surgical site infections - review of current knowledge, methods of prevention / W. Kolasiński // *Pol Przegl Chir.*- 2018.- Vol. 91, №4.- P.41-47.
337. Khawaja, Z .H. Prevention and Management of Postoperative Ileus: A Review of Current Practice / Z . H. Khawaja, A. Gendia, N. Adnan [et al.]. // *Cureus.*- 2022.- Vol. 14, №2.- P. e22652.
338. Lai, M., Imaging PPG for In Vivo Human Tissue Perfusion Assessment during Surgery / M. Lai, S.D. van der Stel, H.C. Groen, M. [et. al.]. // *J. Imaging.*- 2022.- Vol. 8.- P. 94.
339. Lallès, J.-P. Intestinal alkaline phosphatase: novel functions and protective effects / J.-P. Lallès // *Nutrition Reviews.* – 2014. – Vol. 72, № 2. – P. 82 – 94.
340. Laparoscopic lavage is feasible and safe for the treatment of perforated diverticulitis with purulent peritonitis: the first results from the randomized controlled trial DILALA / E. Angenete, A. Thornell, J. Burcharth [et al.] // *Ann Surg.* – 2016. – Vol. 263. – P. 117 – 122.
341. Laparoscopic lavage vs primary resection for acute perforated diverticulitis: the SCANDIV randomized clinical trial / J. K. Schultz, S. Yaqub, C. Wallon [et al.] // *JAMA.* – 2015. – Vol. 314. – P. 1364 – 1375.
342. Laparoscopic peritoneal lavage or sigmoidectomy for perforated diverticulitis with purulent peritonitis: a multicentre, parallel-group, randomised, open-label trial / S. Vennix, G. D. Musters, I. M. Mulder [et al.] // *Lancet.* – 2015. – Vol. 386. – P. 1269 – 1277.
343. Lata, J. Spontaneous bacterial peritonitis: a severe complication of liver cirrhosis / J. Lata, O. Stiburek, M. Kopacova // *World J Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15, № 44. – P. 5505 - 5510.
344. Lawson, E. H. Risk factors for superficial vs deep/organ-space surgical site infections: Implications for quality improvement initiatives / E. H.

Lawson, B. L. Hall, C. Y. Ko // JAMA Surg. – 2013. – Vol. 148, № 9. – P. 849 - 858.

345. Lee, J. H. J. Optimizing secondary electrospray ionization high-resolution mass spectrometry (SESI-HRMS) for the analysis of volatile fatty acids from gut microbiome / J. H. J. Lee, J. Zhu // Metabolites. - 2020. - Vol. 10, № 9. - P. 351.

346. Lessons learned from the first 10 consecutive cases of intravenous bacteriophage therapy to treat multidrug-resistant bacterial infections at a single center in the United States / S. Aslam, E. Lampley, D. Wooten [et al.] // Open Forum Infect. Dis. – 2020. – Vol. 7, № 9. – P. 389.

347. Litton, E. Iron Metabolism: An Emerging Therapeutic Target in Critical Illness / E. Litton, J. Lim // Crit Care.- 2019.- Vol. 23.- P. 81.

348. Liu, C. Immunohistochemistry and special stains in gastrointestinal pathology practice. Diagnostic Histopathology / C. Liu, M. Ghayouri, I. S. Brown. // 2020. - Vol. 26, № 1. - P. 22 - 32.

349. Liu, N. F. Mesenteric lymph node transplantation in syngeneic rat: changes in cellularity and architecture / N. F. Liu, J. Maldik, W. Olszewski // Lymphology. – 1992. – Vol. 25, 3. – P. 139 - 144.

350. Livingston, E. H. Postoperative ileus / E. H. Livingston, E. P. Passaro // Digest Dis Sci. – 1990. – Vol. 35. – P. 121 – 132.

351. Local bacteriophage delivery for treatment and prevention of bacterial infections [Electronic source] / S. G. Rotman, E. Sumrall, R. Ziadlou [et al.] // Front. Microbiol. - 2020. - Vol. 11. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33072008/>

352. Lowe, D. Alkaline Phosphatase [Electronic source] / D. Lowe, T. Sanvictores, S. John. - Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.- URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29083622/>

353. Lower expression of endogenous intestinal alkaline phosphatase may predict worse prognosis in patients with Crohn's disease [Electronic source] /

S. Y. Park, J. Y. Kim, S. M. Lee [et al.] // BMC Gastroenterol. - 2018. - Vol. 18, № 1. - P. 188. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30558547/>

354. Luck, J.C. Multiple Laser Doppler Flowmetry Probes Increase the Reproducibility of Skin Blood Flow Measurements / J.C. Luck, A.R. Kunselman M.D. Herr C.A. [et al.]. // Front. Physiol. 2022.- Vol. 13.- P. 876633.

355. Magiorakos, A.P. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pan drug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance / A.P. Magiorakos, A. Srinivasan, R.B. Carag [et al.]. // Clin Microbiol Infect.- 2012.- Vol. 18.- P. 268–28.

356. Mahmud, F., Roy R., Mohamed M.F., Aboonabi A., Moric M., Ghoreishi K., Bayat M., Kuzel T.M., Reiser J., Shafikhani S.H. Therapeutic evaluation of immunomodulators in reducing surgical wound infection / F. Mahmud, R. Roy, M.F. Mohamed [et al.] // FASEB J.- 2022.- Vol.36.- P.e22090.

357. Maura, D. Intestinal colonization by enteroaggregative Escherichia coli supports long-term bacteriophage replication in mice / D. Maura, E. Morello, L. du Merle [et al.] // Environ Microbiol.- 2012.- Vol. 14, №8.- P. 1844-54.

358. McCallion, K. Intestinal obstruction. In Gastrointestinal emergencies / K. McCallion; eds. T. C. K. Tham, J. S. A. Collins, R. Soetikno. - 2016. – URL: <https://doi.org/10.1002/9781118662915.ch30>.

359. Mucins in intestinal mucosal defense and inflammation: learning from clinical and experimental studies / J. A. Grondin, Y. H. Kwon, P. M. Far [et al.] // Front. Immunol. – 2020. – Vol. 11. – P. 2054.

360. Nanotechnology based approaches in phage therapy: overcoming the pharmacological barriers / S. Kaur, A. Kumari, A. Kumari Negi [et al.] // Front. Pharmacol. – 2021. – Vol. 12. - e699054.

361. New system for predicting the outcome of secondary peritonitis / N. V. Lebedev, S. B. Agrba, V. S. Popov [et al.] // Russian Open Medical Journal. – 2021. – Vol. 10, No. 3. – P. 315.

362. Novel bacteriophages capable of disrupting biofilms from clinical strains of *Aeromonas hydrophila* [Electronic source] / M. Kabwe, T. Brown, L.

Speirs [et al.] // *Front. Microbiol.* – 2020. – Vol. 11, № 194. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32117183/>.

363. OCEBM Levels of Evidence Working Group. The Oxford 2011 Levels of Evidence [Electronic source]. - Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. - 2011. – URL: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>

364. Omentoplasty decreases deep organ space surgical site infection compared with external tube drainage after conservative surgery for hepatic cystic echinococcosis: Meta-analysis with a meta-regression / C. Dziri, W. Dougaz, M. Khalfallah [et al.] // *J Visc Surg.* – 2022. – Vol. 159, № 2. – P. 89 - 97.

365. On Digestive Disorders ISG. Post-surgical intestinal dysbiosis: use of an innovative mixture (*Lactobacillus plantarum* LP01, *Lactobacillus lactis* subspecies *cremoris* LLC02, *Lactobacillus delbrueckii* LDD01) / L. Bonavina, A. Arini, L. Ficano [et al.] // *Acta Biomed.* - 2019. - Vol. 90, № 7-S. - P. 18 - 23.

366. Onsea, J. Bacteriophage Therapy for the Prevention and Treatment of Fracture-Related Infection Caused by *Staphylococcus aureus*: a Preclinical Study / J. Onsea, V. Post, T. Buchholz, H. Schwegler [et al.] // *Microbiol Spectr.*- 2021.- Vol. 9, №3.-P. e0173621.

367. Opperman, C.J. Treating bacterial infections with bacteriophages in the 21st century / C. J. Opperman, J. M. Wojno, A. J. Brink // *S Afr J Infect Dis.*– 2022.- Vol. 37, №. 1.- P. 346.

368. Organ-space surgical site infections: consequences and prediction using ACS-NSQIP [Electronic source] / A. Medline, V. J. Muralidharan, J. Codner, J. Sharma // *The American Surgeon.* - 2022. – URL: [doi:10.1177/00031348221083944](https://doi.org/10.1177/00031348221083944).

369. Oxygen and surgical site infection: a study of underlying immunologic mechanisms / M. Qadan, C. Battista, S. A. Gardner [et al.] // *Anesthesiology.* – 2010. – Vol. 113. – P. 369 – 377.

370. Panda, A., Revadi G., Sharma J.P., Pakhare A., Singhai A., Joshi R., Saigal S. On Admission, Microcirculation Abnormality is an Independent

Predictor of Sepsis and Sepsis-related Mortality: A Hospital-based Study / A. Panda, G. Revadi, J.P. Sharma [et al.] // *Indian J Crit Care Med.* - 2022. - Vol. 26, №3. - P. 294-301.

371. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus / U. Galicia-Garcia, A. Benito-Vicente, S. Jebari [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21, 17. – P. 62 - 75.

372. Paulson, E. K. Review of small-bowel obstruction: the diagnosis and when to worry / E. K. Paulson, W. M. Thompson // *Radiology.* - 2015. – Vol. 275, № 2. – P. 332 - 342.

373. Perforation peritonitis: a clinical profile and management / M. F. Kallely, S. V. Panchabhai, P. B. Nichkaode [et al.] // *Sri Lanka Journal of Surgery.* - 2020. - Vol. 38, № 1. - P. 10 – 17.

374. Perioperative hyperglycemia: An unmet need within a surgical site infection bundle / M. Gachabayov, A. J. Senagore, S. K. Abbas [et al.] // *Tech Coloproctol.* – 2018. – Vol. 22, № 3. – P. 201 - 207.

375. Phage therapy: unexpected drawbacks to reach hospitals / A. Álvarez, L. Fernández, B. Iglesias [et al.] // *Future Virol.* – 2019. – Vol. 14. – P. 779 – 782.

376. Phage treatment of human infections / S. T. Abedon, S. J. Kuhl, B. G. Blasdel, E. M. Kutter // *Bacteriophage.* - 2011. – Vol. 1, № 2. – P. 66 - 85.

377. Phages in a thermoreversible sustained-release formulation targeting *E. faecalis* in vitro and in vivo [Electronic source] / M. Shlezinger, M. Friedman, Y. Hour-Haddad [et al.] // *PLoS ONE.* – 2019. – Vol. 14, № 7. - e0219599. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31291645/>

378. Phage therapy in the resistance era: where do we stand and where are we going? / T. Luong, A. C. Salabarria, R. Dwayne, D. R. Roach // *Clinical Therapeutics.* – 2020. – Vol. 42, № 9. – P. 1659 - 1680.

379. Phenotypic changes of interstitial cells of Cajal after intestinal obstruction in rat model / L. Li, C. Zou, Z. Zhou [et al.] // *Brazilian Journal of Medical and Biological Research.* – 2019. – Vol. 52, № 10. - e8343.

380. Polyakova, S. A., Gerasimova N. A. Immunocorrective influence of regional lymphotropic therapy with further ultrasound therapy of underarm area on a destructive form of pulmonary tuberculosis / S. A. Polyakova, N. A. Gerasimova // Buletinul AŞM.- 2011.- Vol.32, №4.- P. 166.

381. Popejoy, M. W. Analysis of patients with diabetes and complicated intra-abdominal infection or complicated urinary tract infection in phase 3 trials of ceftolozane/tazobactam / M. W. Popejoy, J. Long, J. A. Huntington // BMC Infect Dis. – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 316.

382. Postoperative changes of the microbiome: are surgical complications related to the gut flora? A systematic review / A. K. Lederer, P. Pisarski, L. Kousoulas [et al.] // BMC Surg. - 2017. - Vol. 17, № 1. - P. 125.

383. Post-surgical intestinal dysbiosis: use of an innovative mixture (Lactobacillus plantarum LP01, Lactobacillus lactis subspecies cremoris LLC02, Lactobacillus delbrueckii LDD01) / L. Bonavina, A. Arini, L. Ficano [et al.] // Acta Biomed. - 2019. - Vol. 90, № 7-S. - P. 18 - 23.

384. Prediction of occurrence for surgical site infection in infected surgeries / F. H. Batista de Souza, B. R. Gonçalves Marinho Couto, F. L. Andrade da Conceição [et al.] // Open Forum Infectious Diseases. - 2020. – Vol. 7, № 1. – S. 482.

385. Prognostic scoring systems to predict outcome in peritonitis and intra-abdominal sepsis / K. Bosscha, K. Reijnders, P. F. Hulstaert [et al.] // Br J Surg. – 1997. – Vol. 84, № 11. – P. 1532 – 1534.

386. Prognostics of surgical site infections using dynamic health data / C. Ke, Y. Jin, H. Evans [et al.] // Journal of Biomedical Informatics. – 2017. – Vol. 65. – P. 22 - 33.

387. Prospective multicenter study on the incidence of surgical site infection after emergency abdominal surgery in China / Z. Li, H. Li, P. Lv [et al.] // Sci Rep. – 2021. – Vol. 11. – P. 77 - 94.

388. Rader, B. A. Alkaline Phosphatase, an Unconventional Immune Protein [Electronic source] / B. A. Rader // *Front. Immunol.* – 2017. – Vol. 8. – P. 897. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28824625/>
389. Rami Reddy, S. R. A systematic review of the clinical presentation, diagnosis, and treatment of small bowel obstruction / S. R. Rami Reddy, M. S. Cappell // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2017. – Vol. 19, № 6. – P. 28.
390. Reddy, R. A study on intestinal obstruction / R. Reddy, N. Ravinder // *Ann. Int. Med. Den. Res.* – 2019. – Vol. 5, № 3. – P. 45 - 46.
391. Redistribution of microcirculatory blood flow within the intestinal wall during sepsis and general anesthesia / L. B. Hildebrand, V. Krejci, A. Banic [et al.] // *Anesthesiology.* – 2003. – Vol. 98, № 3. – P. 658 - 669.
392. Reuter, M. Approaches to optimize therapeutic bacteriophage and bacteriophage-derived products to combat bacterial infections / M. Reuter, D. H. Kruger // *Virus Genes.* – 2020. – Vol. 56. – P. 136 – 149.
393. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission / Y. Tian, L. Rong, W. Nian, Y. He // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2020. – Vol. 51, № 9. – P. 843 - 851.
394. Risk factors and outcomes of organ-space surgical site infections after elective colon and rectal surgery / A. Gomila, J. Carratalà, D. Camprubí [et al.] // *Antimicrob Resist Infect Control.* – 2017. – Vol. 6. – P. 40.
395. Risk factors for postoperative intra-abdominal abscess after laparoscopic appendectomy: analysis for consecutive 1,817 experiences / J. Cho, I. Park, D. Lee [et al.] // *Dig Surg.* – 2015. – Vol. 32, № 5. – P. 375 - 381.
396. Risk factors for surgical site infection after laparoscopic colectomy: An NSQIP database analysis / H. Nasser, T. Ivanics, S. Leonard-Murali, A. Stefanou // *J Surg Res.* – 2020. – Vol. 249. – P. 25 - 33.

397. Roach, D. R. Phage therapy: awakening a sleeping giant / D. R. Roach, L. Debarbieux // *Emerg Top Life Sci.* – 2017. – Vol. 1, № 1. – P. 93 - 103.
398. Role of combined post-operative venous lactate and 48 hours c-reactive protein values on the etiology and predictive capacity of organ-space surgical site infection after elective colorectal operation / M. Juvany, X. Guirao, J. C. Oliva, J. M. Badía Pérez // *Surg Infect.* – 2017. – Vol. 18, № 3. – P. 311 - 318.
399. Rosner, D. Formulations for Bacteriophage Therapy and the Potential Uses of Immobilization / D. Rosner, J. Clark // *Pharmaceuticals (Basel).* - 2021.- Vol. 14, №4.- P. 359.
400. Ross, J. T. Secondary peritonitis: principles of diagnosis and intervention / J. T. Ross, M. A. Matthay, H. W. Harris // *BMJ.* - 2018. – Vol. 361. - k1407.
401. Sabino, J. Review article: bacteriophages in gastroenterology—from biology to clinical applications / J. Sabino, R. P. Hirten, J-F. Colombel // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2020. – Vol. 51. – P. 53 – 63.
402. Safi, N. Laser Doppler Flowmetry and Visible Light Spectroscopy of the Gastric Tube During Minimally Invasive Esophagectomy / N. Safi, H.O. Johannessen, A.W. Medhus [et al.]. // *Vasc Health Risk Manag.*- 2020.- Vol. 16.- P. 497-505.
403. Sainte-Marie, G. Retention of lymphocytes in the subcapsular sinus of lymph nodes: a physiological event? / G. Sainte-Marie, F. S. Peng // *Arch. Histol. Cytol.* – 1990. – Vol. 53, № 5. – P. 531 – 541.
404. Salmond, G. P. C. A century of the phage: past, present and future / G. P. C. Salmond, P. C. Fineran // *Nature Reviews Microbiology.* – 2015. – Vol. 13, 12. – P. 777 - 786.
405. Santos, G.M. Intestinal Alkaline Phosphatase: A Review of This Enzyme Role in the Intestinal Barrier Function / G.M. Santos, S. Ismael, J. Morais [et al.] // *Microorganisms.* 2022.- Vol. 10, №4.- P. 746.

406. Sartelli, M. WSES/GAIS/SIS-E/WSIS/AAST global clinical pathways for patients with intra-abdominal infections / M. Sartelli, F. Coccolini, Y. Kluger // *World J Emerg Surg.* - 2021.- Vol. 16.- P. 49.

407. Sauerland, S. Laparoscopic versus open surgery for suspected appendicitis [Electronic source] / S. Sauerland, T. Jaschinski, E. A. Neugebauer // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2010. – Vol. 6, № 10. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20927725/>

408. Sharma, U. Alkaline phosphatase: an overview / U. Sharma, D. Pal, R. Prasad // *Indian J Clin Biochem.* – 2014. – Vol. 29, № 3. – P. 269 - 278.

409. Shi, Q. Clinical characteristics of cirrhosis patients with umbilical vein recanalization: A retrospective analysis / Q. Shi, K. Xiong, B. Ding // *Medicine.*- 2021. – Vol. 100, №35. – P. e26774.

410. Short-course antibiotic therapy for critically ill patients treated for postoperative intra-abdominal infection: the DURAPOP randomised clinical trial / P. Montravers, F. Tubach, T. Lescot [et al.] // *Intensive Care Med.* - 2018. - Vol. 44, № 3. - P. 300 - 310.

411. Schooley, R.T. Development and Use of Personalized Bacteriophage-Based Therapeutic Cocktails To Treat a Patient with a Disseminated Resistant *Acinetobacter baumannii* Infection / R.T. Schooley, B. Biswas, J.J. Gill [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.*- 2017.- Vol. 61, №10.- P. e00954-17.

412. Singh, S. B. Intestinal Alkaline Phosphatase Prevents Sulfate Reducing Bacteria-Induced Increased Tight Junction Permeability by Inhibiting Snail Pathway / S.B. Singh, C.N. Coffman, M.G. Varga // *Front. Cell. Infect. Microbiol.*- 2022.- Vol. 12.- P. 882498.

413. Singh, S. B. Intestinal alkaline phosphatase exerts anti-inflammatory effects against lipopolysaccharide by inducing autophagy [Electronic source] / S. B. Singh, A. Carroll-Portillo, C. Coffman // *Sci Rep.* – 2020. – Vol. 10, № 1. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32080230/>

414. Singh, S. B. Role of intestinal alkaline phosphatase in innate immunity [Electronic source] / S. B. Singh, H. C. Lin // *Biomolecules*. – 2021. – Vol. 11, № 12. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34944428/>
415. Slimy partners: the mucus barrier and gut microbiome in ulcerative colitis / J. Fang, H. Wang, Y. Zhou [et al.] // *Exp Mol Med*. - 2021. – Vol. 53, № 5. – P. 772 - 787.
416. Smith, D. A. Bowel Obstruction [Electronic source] / D. A. Smith, S. M. Nehring. - Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020. - URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441975/>
417. Sriranjani, K. S. A comparative study of the incidence and severity of surgical site infection following emergency and elective abdominal surgeries / K. S. Sriranjani, K. V. Rajeshwara // *Journal of evolution of medical and dental sciences*. - 2021. - Vol. 10, № 7. - P. 404 - 408.
418. Stavrou, G. Gut microbiome, surgical complications and probiotics / G. Stavrou, K. Kotzampassi // *Ann Gastroenterol*. - 2017. - Vol. 30, № 1. - P. 45 - 53.
419. Study protocol for the safety and efficacy of probiotic therapy on days alive and out of hospital in adult ICU patients: the multicentre, randomised, placebo-controlled restoration of gut microflora in critical illness trial (ROCIT) / E. Litton, M. Anstey, D. Broadhurst [et al.] // *BMJ Open*. - 2020. - Vol. 10, № 6. - P. e035930.
420. Surgical site infection in adults undergoing major non-cardiac surgery and its association with anemia, El severe bleeding and intraoperative transfusion: A preliminary report from a prospective registry [Electronic source] / A. F. Castaño, D. Alberto, B. Aldana [et al.] // *Colombian Journal of Anesthesiology*. – 2020. – Vol. 48, № 4. – e202. – URL: <https://doi.org/10.5554/22562087.e925>
421. Tailored antibacterials and innovative laboratories for phage ( $\phi$ ) research: personalized infectious disease medicine for the most vulnerable at-risk

patients /

A. L. Terwilliger, C. Gu Liu, S. I. Green [et al.] // *Phage (New Rochelle)*. - 2020. – Vol. 1, № 2. – P. 66 - 74.

422. Targeted delivery of immune therapeutics to lymph nodes prolongs cardiac allograft survival / B. Bahmani, M. Uehara, L. Jiang [et al.] // *J Clin Invest*. - 2018.- Vol.128, №11.- P. 4770–4786.

423. Targeting the intestinal barrier to prevent gut-derived inflammation and disease: a role for intestinal alkaline phosphatase / F. Kühn, R. Duan, M. Ilmer [et al.] // *Visc Med*. - 2021. - Vol. 37, № 5. - P. 383 - 393.

424. The effects of type 2 diabetes mellitus on organ metabolism and the immune system / G. Daryabor, M. R. Atashzar, D. Kabelitz [et al.] // *Front Immunol*. – 2020. – Vol. 11. – P. 15 - 82.

425. The efficacy of active drainage for preventing postoperative organ/space surgical site infections in patients with Crohn’s disease / R. Ikeshima, T. Mizushima, H. Takahashi [et al.] // *Surg Today*. – 2018. – Vol. 48, № 1. – P. 25 - 32.

426. The incidence and distribution of surgical site infection in mainland china: a meta-analysis of 84 prospective observational studies / Y. Fan, Z. Wei, W. Wang [et al.] // *Sci Rep*. – 2014. – Vol. 4. – P. 67 - 83.

427. The influence of diabetes on postoperative complications following colorectal surgery / D. J. H. Tan, C. Y. L. Yaow, H. T. Mok [et al.] // *Tech Coloproctol*. – 2021. – Vol. 25. – P. 267 – 278.

428. The intestinal barrier dysfunction as driving factor of inflammaging [Electronic source] / E. Untersmayr, A. Brandt, L. Koidl, I. Bergheim // *Nutrients*. - 2022. – Vol. 14, № 5. - P. 949. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35267924/>

429. The potential of phage therapy in sepsis / A. Górski, E. Jończyk-Matysiak, M. Łusiak-Szelachowska [et al.] // *Front Immunol*. – 2017. – Vol. 1, № 8. – P. 1783.

430. The protective role of intestinal alkaline phosphatase in necrotizing enterocolitis / J. S. Whitehouse, K. M. Riggle, D. P. Purpi [et al.] // *J. Surg. Res.* – 2010. – Vol. 163. – P. 79 – 85.

431. The role of dysbiosis in critically ill patients with COVID-19 and acute respiratory distress syndrome [Electronic source] / D. Battaglin, C. Robba, A. Fedele [et al.] // *Front. Med.* – 2021. – Vol. 8. – P. 671 - 714. – URL: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.671714>.

432. The role of intestinal alkaline phosphatase in inflammatory disorders of gastrointestinal tract [Electronic source] / J. Bilski, A. Mazur-Bialy, D. Wojcik [et al.] // *Mediators of Inflammation.* – 2017. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28316376/>

433. The surgical infection society revised guidelines on the management of intra-abdominal infection / J. E. Mazuski, J. M. Tessier, A. K. May [et al.] // *Surg Infect (Larchmt).* – 2017. – Vol. 18, № 1. – P. 1 - 76.

434. The use of artificial neural networks for the prediction of surgical site infection following TKA [Electronic source] / I. Yeo, C. Klemm, M. G. Robinson [et al.] // *J Knee Surg.* – 2022. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35016246/>

435. Topical oxygen jet therapy (TOJT) for treating infected chronic surgical wounds / M. H. Otaviano, M. Salles, T. H. Ching [et al.] // *Braz J Infect Dis.* – 2021. – Vol. 25, № 2. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33626326/>.

436. Twardowska, A. Preventing Bacterial Translocation in Patients with Leaky Gut Syndrome: Nutrition and Pharmacological Treatment Options / A. Twardowska, A. Makaro, A. Binienda M. // *International Journal of Molecular Sciences.* - 2022.- Vol. 23, № 6.- P. 3204.

437. Unravelling the consequences of the bacteriophages in human samples [Electronic source] / P. Blanco-Picazo, D. Fernández-Orth, M. Brown-Jaque [et al.]. // *Sci Rep.* – 2020. – Vol. 10. – URL: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63432-7>.

438. Urgent and emergency surgery for secondary peritonitis during the COVID-19 outbreak: an unseen burden of a healthcare crisis / G. Fallani, R. Lombardi, M. Masetti [et al.] // *Updates Surg.* – 2021. – Vol. 73, № 2. – P. 753 - 762.
439. Use of feedback data to reduce surgical site infections and optimize antibiotic use in surgery. A systematic scoping review / Sh. Ahuja, N. Peiffer-Smadja, P. Peven [et al.] // *Annals of Surgery.* - 2022. - Vol. 275, № 2 - P. 345 - 352.
440. Use of ozonated water as a new therapeutic approach to solve current concerns around antitumor treatment / K. Kuroda, M. Yamashita, Y. Murahata [et al.] // *Experimental and Therapeutic Medicine.* – 2018. – Vol. 16. – P. 1597 - 1602.
441. Using artificial neural networks to predict intra-abdominal abscess risk post-appendectomy / H. S. Al Khatib, M. Alramadhan, J. Murphy [et al.] // *Open Forum Infectious Diseases.* – 2019. – Vol. 6, № 2. – P. 842 – 843.
442. Utilization of combination bowel preparation (CBP) is protective against the development of post-operative *Clostridium difficile* infection (CDI), decreases septic complications, and provides a survival benefit / C. W. Mangieri, J. A. Ling, D. M. Modlin [et al.] // *Surg Endosc.* - 2021. - Vol. 35, № 2. - P. 928 - 933.
443. Van Goor, H. Interventional management of abdominal sepsis: when and how / H. Van Goor // *Langenbecks Arch Surg.* – 2002. – Vol. 387, № 5 - 6. – P. 191 - 200.
444. van Walraven, C. The surgical site infection risk score (SSIRS): a model to predict the risk of surgical site infections [Electronic source] / C. van Walraven, R. Musselman // *PLoS ONE.* – 2013. – Vol. 8, № 6. - e67167. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23826224/>
445. Venkatachalam, B. Should we fiddle with gut microbiome in critically ill? / B. Venkatachalam, B. K. Abraham // *Indian J Crit Care Med.* - 2020. - Vol. 24, Suppl. 4. – P. S211 - S214.

446. Warm weather and infections in the surgical field: a meta-analysis / A. Sahto, L. S. Duraku, M. J. W. van der Oost [et al.] // *Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open*. – 2021. – Vol. 9, № 7. - e3705.

447. Waterland, P. Post-operative abdominal complications in Crohn's disease in the biological era: Systematic review and meta-analysis / P. Waterland, T. Athanasiou, H. Patel // *World J Gastrointest Surg*. – 2016. – Vol. 8, № 3. – P. 274 - 283.

448. Weledji, E. P. Perspectives on paralytic ileus / E. P. Weledji // *Acute Med Surg*. - 2020. - Vol. 4, № 7. - e573.

449. Wilson, A. P. A scoring method (ASEPSIS) for postoperative wound infections for use in clinical trials of antibiotic prophylaxis / A. P. Wilson, T. Treasure, M.F. Sturridge, R.N. Grüneberg // *Lancet*.– 1986.– Vol. 8476, №1.– P. 311-3.

450. Wittmann, D. H. Development and validation of the Peritonitis-Index-Altona (PIA II) / D. H. Wittmann, W. Teichmann, M. Müller // *Langenbecks Arch Chir*. – 1987. – Vol. 372. – P. 834 – 835.

451. WSES consensus conference: Guidelines for first-line management of intra-abdominal infections [Electronic source] / M. Sartelli, P. Viale, K. Koike [et al.] // *World J Emerg Surg*. – 2011. – Vol. 6, № 2. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21232143/>

452. Xie, Y., Bagby T.R., Cohen M.S., Forrest M.L. Drug delivery to the lymphatic system: importance in future cancer diagnosis and therapies / Y. Xie, T.R. Bagby, M.S. Cohen, M.L. Forrest // *Expert Opin Drug Deliv*.- 2009.- Vol. 6, №8.- P.785-92.

453. Zabaglo, M. Postoperative Wound Infection [Electronic source] / M. Zabaglo, T. Sharman. - Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.- URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560533/>

454. Zgair, A., Wong J.C.M., Gershkovich P. Targeting Immunomodulatory Agents to the Gut-Associated Lymphoid Tissue / A. Zgair,

J.C.M. Wong, P.Gershkovich // *Neuro-Immuno-Gastroenterology*.- 2016.- Vol. 237.- P. 61.

455. Zimecki, M. , Artym J, Kocieba M, Weber-Dabrowska B, Borysowski J, Górski A. Effects of prophylactic administration of bacteriophages to immunosuppressed mice infected with *Staphylococcus aureus* / M. Zimecki, J. Artym, M. Kocieba [et al.] // *BMC Microbiol.*- 2009.- №9.- P. 169.

456. 2013 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections [Electronic source] / M. Sartelli, P. Viale, F. Catena [et al.] // *World J Emerg Surg.* – 2013. – Vol. 8, № 1. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23294512/>.