

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

*На правах рукописи*

**МУСАГАЛИЕВ АРТУР АБДУЛХАИРОВИЧ**

**ЗНАЧЕНИЕ БЕЛКОВ ОСТРОЙ ФАЗЫ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ  
ДИАГНОСТИКИ МИКРОБНОЙ КОНТАМИНАЦИИ  
БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ ПРИ ПЕРИТОНИТЕ**

3.1.9 – хирургия

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук, профессор  
**Кчибеков Элдар Абдурагимович**

**Научный консультант:**  
Заслуженный врач РФ,  
доктор медицинских наук, доцент  
**Коханов Александр Владимирович**

Астрахань – 2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ ОСЛОЖНЕНИЙ ОСТРЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ И ИДЕНТИФИКАЦИИ ПАТОГЕННОЙ МИКРОФЛОРЫ У БОЛЬНЫХ ПЕРИТОНИТОМ (обзор литературы)	13
1.1. Проблема перитонита и риска возникновения абдоминальной инфекции	13
1.2. Роль бактериологических исследований для эффективной терапии перитонита и способы раннего анализа микробного спектра	18
1.3. Диагностические возможности белков острой фазы и гуморальных факторов иммунитета (иммуноглобулины, интерлейкины) в оценке основных синдромов перитонита и анализа микробного профиля	26
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	34
2.1. Общая клиническая характеристика обследованных больных	34
2.2. Экспериментальные методы исследования	38
2.3. Биохимические методы исследования	40
2.4. Микробиологические методы исследования	41
2.5. Методы статистического анализа	41
РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	43
ГЛАВА 3. ИЗМЕНЕНИЯ СПЕКТРА БЕЛКОВ ОСТРОЙ ФАЗЫ В СЫВОРОТКАХ КРОВИ И ПЕРИТОНЕАЛЬНОМ ЭКССУДАТЕ У КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ПЕРИТОНИТА РАЗЛИЧНЫМИ ШТАММАМИ БАКТЕРИЙ	43
3.1. Уровни БОФ в крови и перитонеальном экссудате при внутрибрюшинном инфицировании крыс монокультурой бактерий	44
3.2. Уровни иммуноглобулина G и лизоцима в крови и перитонеальном экссудате при внутрибрюшинном инфицировании крыс монокультурой бактерий	65
ГЛАВА 4. СПЕКТР ОСТРОФАЗОВЫХ БЕЛКОВ У БОЛЬНЫХ С ПЕРИТОНИТОМ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ МИКРОФЛОРЫ В ПЕРИТОНЕАЛЬНОМ ЭКССУДАТЕ	74
4.1. Особенности обследованных больных с деструктивным аппендицитом, деструктивным холециститом и деструктивным	74

панкреатитом, осложненным перитонитом

4.2. Примеры корреляции между результатами бактериологического исследования микрофлоры выпота у больных с перитонитом и уровнями белков острой фазы, лизоцима и иммуноглобулина G в их крови и перитонеальном экссудате	83
4.3. Разработка теста для ранней ориентировочной оценки характера бактериальной обсемененности перитонеального экссудата по результатам определения комплекса БОФ	87
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	96
ВЫВОДЫ	101
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	102
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	104
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	105

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность исследования.** Анализ структуры летальности у больных с абдоминальной хирургической патологией за последние 30 лет показал, что основной причиной смерти у этих больных был и остается перитонит – как одна из форм абдоминального сепсиса [72; 73; 131; 134; 144; 145; 178; 179; 182; 186; 201].

Лечение острого распространенного перитонита до настоящего времени остаётся одной из актуальнейших проблем абдоминальной хирургии, что подтверждается высокими цифрами летальности, которые по данным различных авторов составляют от 17% до 36%, а при тяжелых формах, в случае развития инфекционно-токсического шока и полиорганной недостаточности до 76-90% [19; 72; 73; 130; 131; 144; 145; 178; 179; 187].

Диагностические трудности обусловлены скудностью клинических проявлений гнойных осложнений, что связано с применением мощных антибактериальных средств, анальгетиков и мероприятий, направленных на коррекцию всех нарушений гомеостаза [6; 17; 40; 57; 73; 124; 211].

В настоящее время быстрое снижение чувствительности бактерий абдоминальной инфекции к антибактериальным препаратам существенно затрудняет лечение заболеваний инфекционной природы [1; 50; 116]. При этом, многие антибактериальные препараты, несмотря на быстрый лечебный эффект, оказывают нежелательное побочное действие на отдельные органы и даже на организм в целом (аллергические реакции, дисбактериоз кишечника, кандидозы и др.). Кроме того, частое и неправильное применение антибиотиков приводит к выработке у возбудителей инфекций антибиотикорезистентных свойств [51; 66; 112].

Улучшение исходов после операций на органах брюшной полости многие авторы связывают с возможностью прогнозировать течение патологического

процесса и выявлять гнойные осложнения на ранних стадиях их возникновения [119; 128; 133; 146; 173; 179; 186].

Для решения вопросов молекулярного патогенеза и разработки лабораторных методов диагностики и контроля лечения острой хирургической патологии органов брюшной полости весьма актуальным представляется иммунохимическое изучение белков острой фазы (БОФ), ассоциированных с воспалением и отражающих разные стороны патологического процесса [7; 11; 37; 87; 88; 89; 118; 127; 217], играющим важную и разностороннюю роль в его патогенетических механизмах воспаления.

В ряде фундаментальных исследований показано, что белки острой фазы выполняют многочисленные функции при воспалительно-деструктивных и пролиферативных процессах в тканях, репаративной регенерации и малигнизации, оказывают иммунорегулирующее, бактерицидное и бактериостатическое действие, являются компонентами протеолитических каскадных реакций [158; 165; 182; 189; 174; 207]. Поэтому разработка схем оценки состояния больных с острой хирургической патологией органов брюшной полости на основе иммунохимического определения специально подобранного комплекса белков-реактантов является актуальной проблемой.

К числу иммунохимических тестов, отражающих воспалительные и острофазовые реакции, относят определение С-реактивного белка (СРБ), лактоферрина (ЛФ), ферритина (Ф), альфа<sub>2</sub>-макроглобулина (МГ) и других белков в биологических жидкостях. Результаты иммунохимического анализа на БОФ наряду с такими классическими показателями, как лейкоцитоз, СОЭ, «сдвиг лейкоцитарной формулы влево» и т. д., значительно расширяют возможности диагностики и прогнозирования воспаления. Однако, если роль СРБ, ассоциированного с воспалением, четко детерминирована, то значение повышения уровней остальных белков при острых заболеваниях брюшной полости до настоящего времени детально не исследовано ни с клинических, ни с теоретических позиций [87; 118; 127; 207].

**Степень разработанности темы исследования.** Литературные данные косвенно указывают на важную роль БОФ в развитии абдоминальной инфекции. В связи с этим, изучение связи БОФ с характером возбудителя абдоминальной инфекции имеет большое значение для ранней диагностики гнойно-септических осложнений и своевременного начала этиотропной антибиотикотерапии [7; 11; 37; 87; 88; 89; 118; 127; 217].

**Цель исследования:** улучшение диагностики и контроля лечения перитонита на основе комплексного экспериментально-клинического исследования взаимосвязи уровней белков острой фазы в крови и брюшной полости с характером патогенной микрофлоры, вызвавшей перитонит.

**Задачи исследования:**

1. Изучить уровни белков острой фазы (БОФ), иммуноглобулина G и лизоцима в сыворотках крови и перитонеальном экссудате подопытных крыс при моделировании у них перитонита различными штаммами патогенной микрофлоры.

2. Изучить связь уровней белков в сыворотках крови и в перитонеальной жидкости крыс с типом возбудителя бактериальной абдоминальной инфекции. Отобрать из комплекса БОФ, белки, специфически коррелирующие с конкретным видом микроорганизмов.

3. Изучить корреляцию между результатами бактериологического исследования микрофлоры выпота у больных с перитонитом и уровнями БОФ в их крови и перитонеальном экссудате.

4. Разработать способ ранней добактериологической экспресс-диагностики возбудителя хирургической инфекции по уровню специфических БОФ в сыворотке крови и перитонеальном экссудате больного перитонитом.

**Научная новизна исследования:**

1. С помощью иммунохимических тест-систем на острофазовые белки у экспериментальных животных в условиях моделирования монобактериального

перитонита одновременно в сыворотках крови и перитонеальном экссудате впервые исследован спектр БОФ.

2. Установлена взаимосвязь повышенных уровней С-реактивного белка (СРБ), лактоферрина (ЛФ), ферритина (Ф), продуктов деградации фибриногена (ПДФ),  $\alpha$ -2 макроглобулина (МГ) и иммуноглобулина G (IgG) в сыворотке крови и в перитонеальной жидкости крыс с характером микрофлоры, вызвавшей экспериментальный перитонит.

3. Впервые установлена связь между результатами бактериологического исследования микрофлоры выпота у больных с абдоминальной хирургической инфекции и уровнями БОФ в их крови и перитонеальном экссудате.

4. Для быстрой ориентировочной диагностики и прогнозирования доминирующего возбудителя у пациентов с перитонитом предложен комплекс простых иммунохимических тестов на БОФ и другие белки, ассоциированные с абдоминальной гнойной инфекцией.

5. Разработан способ ранней добактериологической диагностики стрептококковой, стафилококковой и грамотрицательной абдоминальной хирургической инфекции, заключающийся в исследовании биологических жидкостей у пациентов с перитонитом на лактоферрин, лизоцим, продуктов деградации фибриногена и иммуноглобулин G.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

1. В экспериментах на крысах получена модель гнойного перитонита, вызванного монокультурой патогенных бактерий, и установлены белковые маркеры, ассоциированные с каждым конкретным серотипом.

2. Показана возможность применения иммунохимических тест-систем на острофазовые белки человека для изучения уровня БОФ в биологических жидкостях крыс при моделировании у них перитонита.

3. Установлена корреляция между уровнями СРБ, Фр, ЛФ,  $\alpha$ 2-МГ, ПДФ, ЛЗЦ и IgG в сыворотках крови и перитонеальном экссудате у крыс и типом экспериментального перитонита.

4. Изучена связь между результатами бактериологического исследования микрофлоры выпота у больных с перитонитом и уровнями БОФ в их крови и перитонеальном экссудате.

5. Разработан способ, опережающей бактериологическую диагностику, экспресс-диагностики стафилококковой, стрептококковой и грамотрицательной абдоминальной инфекции (получены 3 патента РФ на изобретения № 2705384, №2705385, № 2705415).

6. Внедрение в практику разработанного способа ранней ориентировочной диагностики возбудителя предполагаемой абдоминальной инфекции позволяет своевременно начинать целенаправленную антибактериальную терапию перитонита и тем самым улучшить результаты лечения больных с гнойно-воспалительными заболеваниями органов брюшной полости.

### **Методология и методы исследования**

Методологической основой исследования явилось последовательное применение методов научного познания. Работа выполнена в соответствии с принципами и правилами доказательной медицины. В исследовании использовались клинические, экспериментальные, инструментальные, лабораторные, биохимические, иммунохимические, статистические методы исследования.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. При моделировании на подопытных крысах перитонита различными штаммами патогенной микрофлоры установлено, что характер системной воспалительной реакции (СВР) и уровня БОФ, иммуноглобулина G и лизоцима в сыворотках крови и перитонеальном экссудате, зависит от конкретного рода возбудителя абдоминальной инфекции.

2. Исследована связь между уровнями СРБ, Фр, ЛФ,  $\alpha$ 2-МГ, ПДФ, ЛЗЦ и иммуноглобулинов IgG, IgM, IgA в сыворотках крови и перитонеальном



экссудате у крыс с перитонитом с количеством и характером абдоминальной инфекции. Сопоставлены результаты бактериологического исследования микрофлоры выпота у больных с перитонитом с уровнями БОФ в их крови и перитонеальном экссудате.

3. Разработан и запатентован способ добактериологической диагностики стрептококковой, стафилококковой и грамотрицательной абдоминальной хирургической инфекции путем одновременного определения в сыворотке крови и перитонеальной жидкости у больных перитонитом уровня четырех специфических для каждой инфекции, что позволяет своевременно начинать этиотропную антибиотикотерапию.

#### **Степень достоверности результатов исследования**

Достоверность результатов проведенного исследования определяется достаточным объемом выполненных исследований, наличием групп сравнения, использованием современных методов исследования и статистической обработки полученных данных.

#### **Апробация результатов исследования**

Материалы и основные положения диссертации были представлены и обсуждены на научно-практической конференции с международным участием «Фармацевтические науки: от теории к практике» (Астрахань, 2016), на 98-й и 99-й Всероссийской итоговой научной конференции студентов и молодых ученых АстрГМУ (Астрахань, 2017, 2018), на Национальном хирургическом Конгрессе совместно с XX юбилейным съездом РОЭХ (Москва, 2017), на V Съезде хирургов Юга России с международным участием (Ростов-на-Дону, 2017), на Общероссийском хирургическом Форуме-18 с международным участием (Москва, 2018), на Всероссийской конференции с международным участием «Научная школа по актуальным проблемам плановой и экстренной хирургии конгресса совместно с XX юбилейным съездом РОЭХ (Геленджик, 2018), на Международном научном конгрессе «Медицинские и биологические

науки: достижения и перспективы» (Дар-эс-Салам, Танзания, 2018), на III Международной конференции Прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины» (Астрахань, 2018), на VI Съезда хирургов Юга России с международным участием, посвященного 100-летию со дня рождения член-корреспондента РАМН, профессора П.П. Коваленко (Ростов-на-Дону, 2019), на ежегодных научно-практических конференциях сотрудников Астраханского государственного медицинского университета и врачей города и области (Астрахань, 2014, 2016-2020), на Национальной научно-практической конференции с международным участием «Каспий в цифровую эпоху» (г. Астрахань, 27 мая 2021 г.), на VI Международной научно-практической конференции Прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины» (Астрахань, 2021), на XIII Съезде хирургов России с международным участием (г. Москва, 2021 г.).

Апробация диссертации проведена на объединённом заседании кафедр хирургических болезней педиатрического факультета, общей хирургии; топографической анатомии и оперативной хирургии; поликлинической и неотложной педиатрии; биологической химии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России 15 июля 2020 г.

**Внедрение результатов исследования в клиническую практику.** Результаты исследования внедрены в практику работы хирургических отделений «ЧУЗ КБ «РЖД-Медицина» города Астрахань», ГБУЗ АО «Александро-Мариинской областной клинической больницы», ГБУЗ АО «Городской клинической больницы №3 им. С.М. Кирова». Материалы диссертационного исследования используются в учебном процессе кафедр хирургического профиля, микробиологии и вирусологии Астраханского ГМУ.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ, в том числе 5 – в периодических изданиях из перечня ведущих рецензируемых журналов,

рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации; получены 3 патента РФ на изобретения № 2705384, №2705385, № 2705415, разработано одно учебно-методическое пособие.

**Личное участие автора в получении результатов.** Автором проведен поиск и анализ литературы (100%), сформулирована цель и задачи исследования, определена методология исследования (95%). Личный вклад автора состоит в непосредственном участии в получении исходных данных (85%). Автором лично проведено обследование и лечение включенных в исследование пациентов, осуществлены экспериментальные исследования по моделированию перитонита у лабораторных животных, выполнение расчетов, статистический анализ и оценка полученных анализ результатов исследования и оформление работы (95%). Автор непосредственно участвовал в подготовке научных статей, неоднократно представлял результаты исследования на съездах и конференциях (92%).

**Объём и структура работы.** Диссертация изложена на 140 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», двух глав, содержащих результаты собственных исследований и их обсуждение, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя.

Список литературы включает 273 источника, из которых 221 работа – отечественных и 52 – иностранных авторов. Работа содержит 19 таблиц, 10 рисунков, 5 клинических примеров.

Диссертация выполнена в рамках комплексных тем НИР «Система диагностики, прогнозирование и лечение осложнений при острой хирургической патологии органов брюшной полости», номер государственной регистрации 114070770020 и «Белки-маркеры в диагностике и прогнозировании неотложной хирургической и акушерской патологии», номер государственной регистрации

АААА-А16-116071210049-4 в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО Астраханского ГМУ Минздрава России.

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 14.01.17 – хирургия по нескольким областям исследований: п. 1. «Изучение причин, механизмов развития и распространенности хирургических заболеваний», и п. 2. «Разработка и усовершенствование методов диагностики и предупреждения хирургических заболеваний».

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ ОСЛОЖНЕНИЙ ОСТРЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ  
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ И  
ИДЕНТИФИКАЦИИ ПАТОГЕННОЙ МИКРОФЛОРЫ У БОЛЬНЫХ  
ПЕРИТОНИТОМ

## 1.1. Проблема перитонита и риска возникновения абдоминальной инфекции

За последние десятилетия многие исследователи отмечают рост острых воспалительных заболеваний органов брюшной полости и частоты гнойно-воспалительных осложнений. Это вызывает большую тревогу и делает проблему лечения хирургической инфекции особенно актуальной, несмотря на несомненные успехи клинической медицины, вооруженной новыми перспективными технологиями [7; 13; 17; 18; 44; 57; 69; 72; 89; 101]. Анализ структуры летальности у больных с абдоминальной хирургической патологией за последние 30 лет показал, что основной причиной смерти у этих больных был и остается перитонит – как одна из форм абдоминального сепсиса [32; 94; 105; 167; 184; 205; 271; 273].

Проведенный анализ за последние годы показал отсутствие тенденции к снижению различных форм перитонита [64; 77; 98]. Количество пациентов с перитонитом составляет 15-20% от общего числа находящихся на лечении в реанимационном отделении [47; 80; 100]. Общая летальность при перитоните в последние годы колеблется в пределах 18-20%, а при распространенной форме она повышается до 10-60% [79; 101; 176; 260]. Основными причинами летальности являются некупированный эндотоксикоз, абдоминальный сепсис и обусловленные ими последствия: острая печеночно-почечная и сердечно-сосудистая недостаточность, легочные и метаболические нарушения [106; 108].

Атипичность клинической картины послеоперационных осложнений приводит к несвоевременному выполнению релапаротомий у 17-48% больных и является главной причиной их неблагоприятного исхода. Летальность при этом составляет 20,9-37,2%. Она обусловлена прогрессирующей эндогенной интоксикацией и полиорганной недостаточностью, развивающейся вследствие сохраняющегося в послеоперационном периоде инфекционно-токсического процесса в виде вторичных гнойно-септических осложнений [75; 106; 108; 110; 135; 150; 234]. Причиной смерти больных перитонитом, кроме прогрессирования воспаления в брюшной полости, могут быть сепсис, инфекционно-токсический шок, ДВС-синдром, респираторный дистресс - синдром взрослого, полиорганная недостаточность. При таких осложнениях летальность возрастает до 25 - 59% [126; 129; 131; 134; 143; 192; 195; 198].

Диагностические трудности обусловлены скудностью клинических проявлений гнойных осложнений, что связано с применением мощных антибактериальных средств, анальгетиков и мероприятий, направленных на коррекцию всех нарушений гомеостаза [6; 17; 40; 57; 73; 124; 212].

Доказано, что результат успешного лечения разлитого гнойного перитонита лишь на 15-20% зависит от эффективности антибактериальной терапии, а в остальном на 80% связано с адекватной хирургической тактикой, в том числе, полноценной санацией брюшной полости [156; 162].

Развитие устойчивой микрофлоры при перитоните затрудняют выбор своевременной, адекватной и эффективной антибиотикотерапии [1; 50; 160; 166]. Частое развитие синдрома кишечной недостаточности 25-50% больных с вторичным перитонитом усугубляет течение заболевания и приводит к массивной транслокации внутрикишечной флоры с изменением микробного пейзажа и развитием третичного перитонита [9; 25; 45; 46; 63; 168; 206; 221]. Несмотря на появление новых поколений цефалоспоринов, карбапенемов и фторхинолонов, которые становятся обязательным компонентом стандартной терапии тяжёлых форм перитонита, антибиотики не всегда играют решающую

роль. Нерациональная антибактериальная терапия приводит к угнетению иммунитета, а иммунологические поломки могут усугублять трофические нарушения органов и тканей при перитоните [18; 43; 160; 199].

Между тем, по мнению ряда авторов, поиск тестов для диагностики острой хирургической патологии органов брюшной полости и прогнозирования гнойно-септических осложнений должен основываться на общепатологической концепции воспаления, как ведущего механизма реакции организма на очаг воспаления [21; 31; 30; 56; 80].

Существующие методы прогнозирования и оценки тяжести состояния у больных с гнойной инфекцией направлены в основном на определение вероятности летального исхода и не оценивают риск возникновения инфекционных осложнений: система APACHE - II (Acute Physiology Assessment and Chronic Health Evaluation) осуществляет прогноз у больных с перитонитом путём анализа множества параметров (ректальная температура, среднее артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхания, парциальное давление кислорода в артериальной крови, pH артериальной крови, показатели креатинина, гематокрита, количество лейкоцитов, натрия, калия крови). После балльной оценки этих параметров оценивается вероятность неблагоприятного исхода [12; 48; 49; 136; 164; 197; 247].

По аналогичному принципу создан Мангеймский индекс перитонита или МИП (Mannheimer Peritonitis Index), в основу которого положен анализ набора 8 таких параметров как возраст, пол, сопутствующая патология, наличие злокачественного новообразования, время от начала заболевания, распространенность перитонита, место первичного очага и характер экссудата [24; 136; 226].

Система MODS (Multiple Organ Dysfunction Score – шкала оценки полиорганной дисфункции) предложена в 1985 году J. Marshall, D. Cook и N. Cristou [250]. Она включает оценку степени дисфункции в системах организма – определяет выраженность нарушений функции органов дыхания, почек,

печени, системы гемостаза, сердечно-сосудистой и нервной систем. Общая оценка по шкале MODS состоит из суммы баллов по каждой из 6-ти систем гомеостаза. Минимальная сумма – 0, максимальная – 26 баллов [136; 197; 250].

В системе SOFA также упрощена оценка функции почек – по уровню креатинина и объёму мочеотделения, что является более удобным в практической деятельности. Остальные показатели аналогичны таковым в системе MODS [136; 263].

J.-R. Le Gall и соавт. (1984) выделили из системы APACHE наиболее информативные показатели, на основе которых разработали шкалу SAPS, построенную на тех же принципах оценки данных, что и шкала APACHE. В дальнейшем J.-R. Le Gall и соавт. усовершенствовали эту шкалу (SAPS-II), а в 1995 г. предложили принципиально новую шкалу LOG, основанную на многофакторном анализе большого числа признаков и объективно выделяющую диапазоны баллов для оценки тяжести состояния больных, находящихся в отделении интенсивной терапии и реанимации. Принцип суммирования баллов для определения итоговой тяжести состояния больного остался прежним [136; 263].

Отечественными авторами предложена более простая формула сокращенного прогнозирования сепсиса (СПС), состоящая всего из 4 легко определяемых показателей (артериальное давление, общий белок, лимфоциты и моноциты) [136; 188].

По мнениям многих ученых развитие осложнений в значительной степени связано с нарушениями работы иммунной системы. Течение перитонита сопровождается вторичной иммунологической недостаточностью, выраженность которой зависит от длительности и тяжести гнойного процесса [5; 18; 22; 36; 46; 65; 147; 188; 225; 227; 237; 242; 258; 262]. Ведущим патогенетическим фактором в течении перитонита является прогрессирующая интоксикация, а иммунодефицит отмечается у всех больных с синдромом интоксикации.



Использование лейкограммы дало возможность врачам делать общую оценку функционирования иммунной системы человека. В лейкограмму входят все типы клеток, составляющих систему защиты организма: эозинофилы и базофилы, организующие очаг воспаления; лимфоциты разных типов, определяющие строгую специфичность иммунных реакций. В 1941 г. с целью повысить диагностическую значимость лейкограммы Я.Я. Кальф-Калиф [97; 157; 248] предложил индекс соотношения различных форм лейкоцитов периферической крови - лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), который достаточно широко используется в гнойной хирургии уже около 80 лет. Исследованиями многих авторов показана высокая диагностическая ценность ЛИИ у больных с воспалительными инфильтратами [168], абсцессами брюшной полости, перитонитом [10; 54; 90; 108], острым аппендицитом [16; 76; 117; 190; 191; 218; 222; 232; 235; 256], острым холециститом [19; 20; 29; 230; 238; 245], панкреатитом [3; 42; 56; 71; 74; 85; 89; 111; 148; 259].

Большинство авторов отмечает скудность клинических проявлений гнойных осложнений, что обусловлено применением мощных антибактериальных средств и анальгетиков, мероприятий, направленных на коррекцию всех нарушений гомеостаза. Типичная перитонеальная симптоматика отмечается лишь в 31-47,6% случаев. Кроме того, имеющиеся симптомы зачастую обусловлены интраоперационной травмой брюшины, остаточными явлениями патологических изменений в брюшной полости и не всегда могут служить диагностическими критериями. Косвенными, но постоянными признаками перитонита считаются только стойкий, неподдающийся лечению парез кишечника и нарастание синдрома эндогенной интоксикации, несмотря на интенсивную детоксикационную терапию [4; 9; 13; 14; 26; 28; 68; 69; 70; 74; 93; 99; 109; 132; 155; 163; 180; 181].

Таким образом, важнейшей проблемой снижения летальности в абдоминальной хирургии являются ранняя диагностика и прогнозирование гнойно-септических осложнений. Поиск диагностических тестов должен

основываться на патофизиологической концепции воспаления с учетом объективной оценки работы иммунной системы в комплексе с клиническими параметрами, отражающими реакцию организма на течение патологического процесса. Используемые в хирургии традиционные методы исследования, как лабораторные, так и инструментальные не дают достаточной информации для выбора лечебной тактики, трудоемки и длительны в исполнении, а многие иммунологические тесты часто проводятся без должных оснований и нередко с нарушением принципов интерпретации их результатов.

Все вышеизложенное делает весьма актуальной проблему разработки клинико-иммунологических методов прогнозирования и ранней диагностики гнойно-септических осложнений, контроля эффективности лечения.

## 1.2. Роль бактериологических исследований для эффективной терапии перитонита и способы раннего анализа микробного спектра

Причиной инфекции при перитоните могут быть самые различные бактерии [2; 57; 58; 60; 236; 252; 257]. При этом особенности бактериальной обсемененности брюшины отражаются на течении патологического процесса в брюшной полости, влияют на симптоматику перитонита, характер течения инфекционного процесса. В процессе антибактериальной терапии состав микрофлоры изменяется в сторону преобладания устойчивых бактерий. Соответственно изменяется и этиологическая структура интраабдоминальных инфекций [8; 41; 52; 78; 171; 193; 196; 253; 264].

Значение микрофлоры толстого кишечника. Бактериальная флора ЖКТ является необходимым условием нормального существования организма. Количество микроорганизмов в желудке минимально, в тонком кишечнике их значительно больше (особенно в дистальном его отделе). Исключительно велико количество микроорганизмов в толстом кишечнике — до десятков миллиардов на 1 кг содержимого [15; 202; 251].

Микрофлору кишечника делят на три группы:

- главная — бифидобактерии и бактероиды, которые составляют около 90% от всех микробов;
- сопутствующая — лактобактерии, эшерихии, энтерококки, до 10% от общего числа микроорганизмов;
- остаточная — цитробактер, энтеробактер, протеи, дрожжи, клостридии, стафилококки, аэробные бациллы и др., менее 1%.

Анаэробная микрофлора преобладает над аэробной.

Положительное значение микрофлоры кишечника состоит в конечном разложении остатков непереваренной пищи и компонентов пищеварительных секретов, создании иммунного барьера, торможении патогенных микробов, синтезе некоторых витаминов, ферментов и других физиологически активных веществ, участии в обмене веществ организма [120; 202].

Бактериологический посев и многодневное культивирование образцов крови, перитонеальной жидкости на дифференциально-диагностических средах с отставанием информирует о характере течения инфекционного процесса в брюшной полости, ведет к запоздалой хирургической коррекции возникающих осложнений. Следовательно, разработка простого и доступного способа быстрой диагностики спектра бактериальной контаминации брюшины остается актуальной проблемой абдоминальной хирургии [23].

Кроме посева возможным вариантом определения характера бактериальной контаминации является серологическое исследование перитонеального экссудата антигенного состава микрофлоры с помощью специфических антител или ПЦР-диагностика, однако такой тип исследований – прерогатива крупных клиник и научно-исследовательских учреждений и не подходит для массового обследования в хирургических отделениях [27; 43; 121].

Несмотря на появление новых поколений цефалоспоринов, карбапенемов и фторхинолонов, которые становятся обязательным компонентом стандартной

терапии тяжёлых форм перитонита, антибиотики не всегда играют решающую роль. Нерациональная антибактериальная терапия приводит к угнетению иммунитета, а иммунологические поломки могут усугублять трофические нарушения органов и тканей при перитоните [51; 66; 67].

Нередко, несмотря на адекватность хирургической операции, и проводимой терапии, через 2-3 суток у больных не наблюдается положительной динамики. Это состояние, по мнению В.С. Савельева и соавт. (2006), представляет одну из клинических форм оппортунистической инфекции, и рассматривают как персистирующий или прогрессирующий перитонит [58; 59; 61; 115]. Такой перитонит характеризуется рецидивирующим гнойно-продуктивным воспалением с формированием вторичных очагов повреждения и экспансией на брюшине и подлежащих тканях, и, как указывают авторы, развивается в 10% случаях, как «промежуточный исход» лечения тяжелого вторичного распространенного перитонита – на фоне подавления местной воспалительной реакции, несостоятельности иммунной защиты, присоединения нозокомиальной и эндогенной инфекции, синегнойной палочки и грибов *Candida*. Третичный перитонит развивается в 3-7,8% случаях после экстренных вмешательств на органах брюшной полости. Летальность при этом достигает 29-73% [76; 82; 70; 73; 95; 102; 103; 186].

Перитонит развивается в среднем через 5 часов после инфицирования брюшной полости. Микроорганизмы, содержащиеся в перитонеальном экссудате, удваиваются через каждые 20 минут, а через 1 час их число увеличивается в 8 раз. По данным В.С. Савельева (2006), разлитой перитонит сопровождается бактериолимфией и бактериемией в первые 3-е суток в 83,9% случаев. Современная микрофлора отличается патоморфозом, мощной антибиотико- и антисептикорезистентностью, высокой вирулентностью, патогенностью, инвазивностью и изменчивостью, что ведет к утяжелению течения гнойно-септических заболеваний с учащением синдрома

интоксикации, особой его тяжести. В работах, посвященных изучению этиологии гнойно-воспалительных процессов в брюшной полости, указывается на существенные изменения видового состава возбудителей [43; 59; 62; 73; 125; 172; 187; 189]. При воспалительных осложнениях инфекция обычно полимикробная. Бактериологические исследования часто обнаруживают ассоциации кишечной палочки с грамотрицательной микрофлорой, представленной энтеробактериями, протеем, синегнойной палочкой, клебсиеллами [35; 83; 113; 125; 240; 246; 254].

Большинство исследователей в настоящее время придаёт большое значение преобладанию в микробных ассоциациях неклостридиальных анаэробных микроорганизмов [193; 233; 241; 243; 269]. Анаэробы и аэробы играют неодинаковую роль в течении воспалительного процесса в брюшной полости. Считают, что смертельный исход в ранние сроки обусловлен прогрессированием полиморфной аэробной инфекции, в то время как анаэробы ответственны за развитие поздних стадий перитонита [113; 125; 193]. По мере увеличения сроков заболевания анаэробы начинают доминировать над аэробными микроорганизмами, что сопровождается образованием экссудата с резким зловонным запахом. При этом отмечают скудность клинических проявлений таких перитонитов [113; 125; 193].

При количестве возбудителя в первичном очаге более 10 микробных тел / на грамм массы раны факторы защиты уже не в состоянии сдержать выход продуктов за его пределы, наступает гиперстимуляция нейтрофилов периферической крови и опасность генерализации инфекции, возникновения сепсиса [35; 84; 113; 125], который по современным данным литературы остается одним из довольно распространенных осложнений 30-50% случаев гнойно-септических заболеваний и служат благоприятной почвой для развития такого грозного осложнения, как сепсис.

Одной из важных задач диагностического исследования при сепсисе является оценка характера инфекционного агента, находящегося в

циркулирующей крови. При наличии гемокультуры имеется возможность точного установления микробного агента. При наличии отрицательной гемокультуры следует вести речь о наиболее вероятном возбудителе сепсиса в зависимости от клинических проявлений первичного очага [5; 21; 25; 51; 107; 239; 249; 270]. Так, при гнойных процессах, связанных с патологией и оперативными вмешательствами на органах желудочно-кишечного тракта, наиболее вероятно инфицирование грамотрицательными микроорганизмами [18; 30; 62; 174; 188]. Общая летальность даже в крупных, хорошо оснащённых клиниках при данной патологии не опускается ниже 24-35%; при развитии септического шока достигает 60-70%, а при присоединении полиорганной недостаточности (ПОН) – 80-90% [22; 44; 61; 87; 106; 133; 228; 231].

Большинство авторов считают, что успех лечения больных острым разлитым гнойным перитонитом (ОРГП) обеспечивается комплексом мероприятий, включающим в первую очередь адекватное оперативное пособие, детоксикацию и эффективную антимикробную терапию [41; 45; 130; 144; 171; 196]. Поэтому данные микробиологических исследований играют решающую роль для рациональной терапии абдоминальной инфекции в хирургии [8; 41; 78; 171; 193; 196; 244; 267]. Высокий уровень микробиологических исследований подразумевает точную идентификацию микроорганизма, которая невозможна без использования в рутинной работе современных микробиологических анализаторов, которые позволяют оперативно (в течение 6-24 часов) идентифицировать видовую принадлежность микроорганизмов и определить чувствительность возбудителей инфекции к антибактериальным препаратам [8; 40; 52; 171; 196; 209]. Результаты экспресс микробиологического исследования являются основой целенаправленного режима антимикробной терапии (АиМТ) [41; 52; 171; 196].

Стратегия АиМТ у больных ОРГП должна быть двухэтапной [39; 52; 78]. Первый этап (эмпирическая АиМТ) предполагает максимально раннее начало лечения наиболее эффективным антибиотиком или их комбинацией [8; 39; 193;

196]. В ближайшие сутки после операции мы не располагаем информацией о микробной флоре и АМТ приходится начинать с учетом предполагаемого возбудителя препаратами широкого спектра действия [39; 40; 78]. При выборе антибиотика для лечения ОРГП нужно учитывать тяжесть состояния пациента, локализацию инфекции с предполагаемым возбудителем и ориентироваться на препарат с максимально широким спектром антимикробной активности, охватывающим большинство грамположительных и грамотрицательных бактерий, в том числе и анаэробов [8; 39; 41; 78; 171; 261]. Целесообразно использование таких препаратов, как карбапенемы, цефалоспорины IV поколения, ингибиторозащищенные пенициллины, фторхинолоны [52; 196; 213].

Второй этап (целенаправленная АМТ) начинается после получения результатов экспресс микробиологического исследования с определением чувствительности к антибиотикам [39; 41; 51; 171; 196].

Таким образом, при выборе схем АМТ в лечении ОРГП следует соблюдать этапность назначения в качестве средств первоначальной терапии препаратов широкого спектра, учитывать предполагаемых возбудителей и их чувствительности к антибиотику [8; 41; 78; 171]. Первая коррекция терапии осуществляется спустя 24-48 часов на основании данных экспресс микробиологического исследования и антибиотикограммы [39; 41; 193; 196]. Длительность АМТ у больных ОРГП, по мнению большинства авторов, должна составлять от 5-7 дней (при благоприятном течении) и до 3-4 недель при абдоминальном сепсисе [8; 39; 40; 41; 51; 125]. При выборе антибиотика в лечении ОРГП следует отдавать предпочтение препаратам, не вызывающим увеличения уровня эндотоксинов в крови [8; 51; 196]. Так, карбапенемы и аминогликозиды представляются единственными антибиотиками с невысоким потенциалом высвобождения эндотоксинов [39; 171; 193; 213].

Таким образом, анализ литературы показывает необходимость экспресс бактериологического мониторинга с идентификацией микроорганизмов и

определения чувствительности к антибиотикам для адекватной антимикробной терапии. Вместе с тем, следует учитывать увеличение штаммов микроорганизмов резистентных к антибиотикам, что определяет необходимость применения физико-химических методов [55; 68; 70; 163; 180; 181; 200] или бактериофагов [43; 272], обладающих универсальным антибактериальным действием при отсутствии возможности развития устойчивости микрофлоры.

Исследования, проведенные в клиниках России, подтверждают полимикробный характер интраабдоминальных инфекций с участием широкого спектра аэробных и анаэробных грамотрицательных и грамположительных бактерий [83; 113; 125]. Однако, в 43,62% случаев при абдоминальной хирургической инфекции из перитонеального экссудата высевается монокультуры патогенных бактерий [51; 208; 255].

Основными возбудителями инфекционных заболеваний и осложнений у хирургических больных являются грамотрицательные бактерии, особое место среди которых занимают представители энтеробактерий (*E. coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella - Enterobacter-Serratia*), псевдомонады, а также неспорообразующие анаэробы, особенно бактероиды. В общей структуре гнойной инфекции при операциях на органах брюшной полости грамположительные микроорганизмы составляют одну треть [51; 224].

Следует отметить, что в микробиологической структуре абдоминальных инфекционных осложнений, развивающихся во время пребывания больного в стационаре, особое значение приобретают госпитальные штаммы возбудителей: коагулазонегативные стафилококки, энтерококки, энтеробактер, ацинетобактер и псевдомонады. Эти микроорганизмы отличаются высокой и поливалентной резистентностью к антибиотикам, что крайне затрудняет эффективное лечение больных. Огромную проблему в этом отношении представляют грамотрицательные микроорганизмы, например *Acinetobacter*,



устойчивый к большинству цефалоспоринов, уреидопенициллинам и аминогликозидам [51; 104].

Однако, бактериологическая диагностика инфекции трудоемка, длительна и доступна немногим лечебным учреждениям: через 24-48 часов после посева культуральные и морфологические свойства выросших колоний оценивают визуально и, как правило, осуществляется пересев отдельных колоний на специализированные среды. Затем проводится идентификация штаммов на основе биохимического обнаружения специфических маркеров-ферментов или типовых метаболитов.

В крупных лечебных учреждениях могут использоваться ускоренные методы идентификации возбудителей абдоминальной инфекции с помощью систем мультимикротестов ENTERO-SERREN и др., позволяющих сократить сроки бактериологических исследований до 4-6 часов.

В стадии изучения клинической эффективности находятся высокотехнологичные способы диагностики доминирующих в микробной ассоциации возбудителей, независимо от их количественного содержания. К таким методам относится, к примеру, газовая хроматография, позволяющая распознать характерные метаболиты отдельных микробиот, которые по своим микробиологическим свойствам способны выступить в качестве доминирующих патогенов.

Сюда же следует отнести современные методы генетического анализа с использованием искусственной полимеразной цепной реакции (ПЦР) [121].

Недостатками всех перечисленных специфических бактериологических методов идентификации возбудителя хирургической абдоминальной инфекции являются:

- 1) недоступность в обозримом будущем для большинства хирургических отделений из-за высокой стоимости аппаратуры, реагентов и квалифицированного персонала для обслуживания соответствующего оборудования.

- 2) длительность и сложность исследования;
- 3) высокая стоимость исследования;
- 4) клиницистами подвергается сомнению целесообразность всеобъемлющего микробиологического мониторинга при ведении больных с абдоминальными инфекционными процессами.

Существуют способы серодиагностики возбудителя инфекции, основанные на выявлении в крови пациентов специфических антител к различным антигенам бактерий реакциями прямой (РПГА) и непрямой гемагглютинации (РНГА), связывание комплемента (РСК) и их многочисленными модификациями [210].

Недостатками этих способов являются:

- 1) недоступность в обозримом будущем для большинства хирургических отделений аппаратуры, реагентов и квалифицированного персонала для обслуживания соответствующего оборудования.

- 2) сложность исследования.

- 3) ненадежность серодиагностики, поскольку уровень антител к возбудителю колеблется в широких пределах в зависимости от текущего иммунного статуса организма и предыдущих контактов с инфекционными агентами.

- 4) неприменимость серодиагностики для экспресс-диагностики в ургентной хирургии, так как кинетика нарастания титра антител отстает от нарастания бактериальной массы возбудителя абдоминальной инфекции.

В связи с этим, имеются разработки способов ориентировочной добактериологической диагностики инфекции по косвенным признакам возбудителя инфекции.

### 1.3. Диагностические возможности белков острой фазы и гуморальных факторов иммунитета в оценке основных синдромов перитонита

Возбудители острых хирургических инфекций органов брюшной полости размножающиеся внеклеточно, обуславливая образование специфических антител, которые связываются с поверхностью бактерий и в присутствии комплемента вызывают цитотоксические реакции (бактериолиз). Кроме того, нагруженные антителами или комплементом бактерии легко подвержены фагоцитозу (опсонизация) [31; 38].

Таким образом, главную протективную роль в иммунном ответе против бактериальных инфекций играет гуморальный иммунный ответ, проявляющийся синтезом специфических антител - иммуноглобулинов. В реализации такого ответа участвуют В-лимфоциты, Т-хелперы (CD4 Т-лимфоциты) и антиген-представляющие клетки. Антитела могут участвовать в различных способах элиминации инфекционных агентов: опсонизации бактерий и усиления их фагоцитоза через FcR и CR1-рецепторы фагоцитов; нейтрализации бактериальных экзотоксинов; активации системы комплемента с последующим действием ее мембраноатакующего комплекса [31; 38].

Среди факторов антибактериальной защиты организма важная роль принадлежит лизоциму (ЛЗЦ). Лизоцим или мурамидаза (КФ 3.2.11.17), это фермент, катализирующий гидролиз гликозидной связи между N-ацетилмурамовой кислотой и N-ацетилглюкозамином в молекуле пептидогликана клеточной стенки бактерий (особенно грамположительных), чем вызывает их растворение (лизис) и гибель, создавая тем самым антибактериальный барьер в организм [27; 229].

ЛЗЦ находится в слезной жидкости, слизистых оболочках дыхательных путей и кишечника, мокроте, коже, молоке, почках, хряще, печени, сердце, семенной жидкости и сыворотке крови человека. В межклеточное вещество и в биологические жидкости ЛЗЦ секретируют макрофаги, причем из них выделяется до 80—90% общего количества содержащегося в них ЛЗЦ [27].

Одним из путей решение данной проблемы в абдоминальной хирургии может стать разработка эквивалентов характера микрофлоры среди

сывороточных белков острой фазы [90; 91; 92; 127; 128; 137; 141; 142; 151; 159; 229]. Зная, взаимосвязь БОФ с составом микрофлоры, хирург может с определенной достоверностью (до результатов бактериологического исследования) предположить характер бактериального обсеменения брюшной полости, его количественные и качественные характеристики и, следовательно, определить оптимальный способ завершения операции и назначить адекватную антибактериальную терапию.

Для решения вопросов молекулярного патогенеза и разработки лабораторных методов прогнозирования, диагностики и контроля лечения острой хирургической патологии органов брюшной полости весьма актуальным представляется иммунохимическое изучение белков острой фазы (БОФ), ассоциированных с воспалением и отражающих разные стороны патологического процесса [87; 118; 151; 161; 174; 175; 204; 220], играющим важную и разностороннюю роль в его патогенетических механизмах воспаления.

Клиническое изучение динамики БОФ у здоровых и больных с самой разнообразной патологией, в основе которой лежит воспалительный процесс, позволило различным исследователям сойтись во мнении, что оценка содержания БОФ в жидкостях организма позволяет строить достоверный прогноз течения заболевания, говорить о его тяжести и оценивать эффективность лечебных мероприятий [87; 88; 90; 92; 114; 127; 151; 153; 217]. Цитокины, являясь низкомолекулярными медиаторами межклеточных взаимодействий, или же, фигурально выражаясь, «языком», на котором все клетки организма говорят друг с другом, регулируют характер, глубину и продолжительность воспаления и иммунного ответа организма человека. Но, благодаря тому, что синтез большинства цитокинов осуществляется транзиторно и индуцируется различными внешними стимулами, активирующими клетки-продуценты цитокинов, они не всегда определяются в циркулирующей крови [38]. В связи с этим продолжается поиск более

совершенных показателей для оценки иммунологического статуса и особенностей течения процессов локального и системного воспаления.

В ряде фундаментальных исследований показано, что белки острой фазы оказывают иммунорегулирующее, бактерицидное и бактериостатическое действие, являются компонентами протеолитических каскадных реакций [90; 91; 127; 128; 137; 141; 142; 151; 152]. Поэтому разработка схем оценки состояния больных с острой хирургической патологией органов брюшной полости на основе иммунохимического определения специально подобранного комплекса белков-реактантов является актуальной проблемой.

К числу иммунохимических тестов, отражающих воспалительные и острофазовые реакции, относят определение С-реактивного белка (СРБ), лактоферрина (ЛФ), ферритина (Ф), альфа<sub>2</sub>-макроглобулина (МГ), связанного с беременностью альфа<sub>2</sub>-гликопротеина (СБАГ) и других белков в биологических жидкостях. Результаты иммунохимического анализа на БОФ наряду с такими классическими показателями, как лейкоцитоз, СОЭ, “сдвиг лейкоцитарной формулы влево” и т. д., значительно расширяют возможности диагностики и прогнозирования воспаления. Однако, если роль СРБ, ассоциированного с воспалением, четко детерминирована, то значение повышения уровней остальных белков при острых заболеваниях брюшной полости до настоящего времени детально не исследовано ни с клинических, ни с теоретических позиций [88; 92; 127; 128; 137; 141; 142; 151; 159].

Предполагается взаимосвязь уровня СРБ со степенью инфицированности кокковой микрофлорой, прежде всего с пневмококками [217; 266]. Имеются косвенные указания на взаимосвязь с определенными штаммами патогенных бактерий железосодержащих БОФ ферритина и лактоферрина [90; 91; 165; 204]. Механизм бактериостатической активности этих белков состоит в том, что их апоформы активно аккумулируют железо, которое необходимо для развития патогенной микрофлоры [118; 154]. Общеизвестен также факт взаимодействия иммуноглобулинов с белком А стафилококков.

C-реактивный белок (СРБ) относят к «главным» БОФ у человека. Уровень этого белка возрастает очень быстро при повреждении (в первые 6-8 ч) и значительно (в 20-100 раз, в отдельных случаях — в 1000 раз). Так, СРБ способен связывать широкий спектр лигандов: компонентов микроорганизмов, токсинов, частиц поврежденных тканей, препятствуя тем самым их распространению. Кроме того, продукты такого взаимодействия активируют комплемент по классическому пути, стимулируя процессы фагоцитоза и элиминации вредных продуктов. СРБ может взаимодействовать с Т-лимфоцитами, фагоцитами и тромбоцитами, регулируя их функции в условиях воспаления.

Ферритин (Фр) – растворимый в воде комплекс гидрофосфата железа с белком апоферритином, широко используемым в клинической практике для диагностики нарушений метаболизма железа [118; 165]. Некоторые авторы [118; 127] причисляют Фр к БОФ.

В клинической практике сывороточный ферритин применяется для оценки запасов железа в организме, дифференциальной диагностики железодефицитной анемии, а также как неспецифический онкомаркер для мониторинга в лечении опухолевых заболеваний [87; 88; 90; 127; 128; 137]. Повышение уровня Фр в крови наблюдается при целом ряде заболеваний, сопровождающих воспалительно-деструктивными, некротическими процессами и малигнизацией, а понижение – при анемиях различного генеза [90; 128]. Установлена связь Фр с процессом тканевой деструкции, обязательно сопутствующим распространенным формам перитонита [87; 118; 127; 137; 170].

Лактоферрин (ЛФ) — является ферропротеином, синтезируемым нейтрофилами и макрофагами, в том числе локально в местах их наибольшего скопления и формирования защитных барьеров [118; 223]. Его основная функция — ингибирование реакции комплемента, изменение функциональной активности нейтрофилов, бактериостатическое и бактерицидное действие, что позволяет причислить его к факторам неспецифической защиты и

острофазовым реактантам. Наибольшее содержание ЛФ отмечено в цереброспинальной жидкости (ликворе), перитонеальном экссудате, моче. Авторами рассматривается возможность участия ЛФ в формировании противоинфекционной защиты, а также в синтезе свободных радикалов и антиоксидантной защиты (реакция Хабер-Вейса). Имеются указания, что диагностическую и прогностическую значимость исследования ЛФ при острых хирургических воспалительных заболеваний органов брюшной полости увеличивает сравнение его концентрации в перитонеальной жидкости и плазме крови [118]. Биологическая роль этого эффекта заключается в удержании нейтрофилов в воспалительном очаге.

При чрезмерно длительной персистенции нейтрофильной фазы возникает реальная угроза гнойного расплавления ткани и развития абсцессов. Высокая концентрация ЛФ, возможно, влияет на смену клеточных фаз в очаге острого воспаления, замедляя смену полиморфно-ядерных лейкоцитов популяцией моноцитов-макрофагов. По мнению ряда исследователей, ЛФ является высокочувствительным маркером воспалительного процесса. Уровень сывороточного ЛФ в плазме и сыворотке крови здоровых взрослых людей колеблется от 400 до 1000 нг/мл и значительно повышается при гнойно-септических процессах [127; 137; 177], сепсисе [87], панкреатите [89].

В качестве биомаркера и индикатора возникающего при сепсисе SIRS в новой европейской концепции определения сепсиса «PIRO» рекомендуется прокальцитонин (ПКТ) [37; 151]. ПКТ свидетельствует как об инфицировании процесса, так и о глубине системных проявлений бактериальной инфекции. Существенное увеличение концентрации ПКТ происходит только при генерализованной бактериальной инфекции [37; 152; 220]. Существуют способы неспецифической биохимической диагностики бактериальной инфекции и сепсиса включающий исследование у пациентов повышенных уровня прокальцитонина в сыворотке крови [151; 152].

Недостатками этих способов являются:

1) неизбирательность в отношении различных грамположительной и грамотрицательной микрофлоры и, следовательно, невозможность применения для предварительной оценки микробиологической структуры абдоминальной хирургической инфекции;

2) использование единственного маркера воспаления (уровня прокальцитонина) в единственной биологической жидкости дает минимум прогностической информации и рискованно, так как у разных больных возможен дисгармоничный острофазовый ответ;

3) ненадежность способа для обоснования целенаправленной антибактериальной терапии.

4) необходимость неоднократного исследования крови у одного и того же пациента ввиду чрезвычайно широкого предела индивидуальных норм сывороточного прокальцитонина.

Продукты деградации фибриногена/фибрина (ПДФ) принимают непосредственное участие в воспалении и рассматриваются как БОФ [34; 169; 203]. Фибриноген является не только важнейшим из белков свертывания крови, но и источником образования фибринопептидов, обладающих противовоспалительной активностью и продуктов деградации фибриногена / фибрина (ПДФ). Фибринолиз осуществляется следующими основными протеолитическими ферментами — трипсином, химотрипсином, плазмином и другими [122; 139; 140; 169]. С другой стороны ПДФ являются маркером процессов, которые характеризуют локальный лизис отложений фибрина и состояния фибринолитической активности крови [34; 139; 169; 183; 203; 219].

Белок  $\alpha$ 2-макроглобулин (МГ) является эндогенным ингибитором протеиназ всех классов, а также связывает гормон инсулин. Это универсальный «чистильщик» крови, комплексы  $\alpha$ 2-макроглобулин-фермент способны сорбировать на себе иммунные пептиды (например, интерлейкины, факторы роста, фактор некроза опухолей) и выводить их из кровотока. В молекуле МГ обнаружены ионы цинка, кальция, магния и считается, что они способны



выступать активаторами внутренних конформационных переходов. МГ способен образовывать устойчивые комплексы с любыми протеинами. Протеиназы, иммобилизованные на МГ, не расщепляют крупные белки, но сохраняют свою эстеразную и амидазную активность. Поэтому предложено называть МГ ограничителем, или рестриктором, ферментативных процессов [86; 89; 127; 265].

МГ может участвовать и в защитных реакциях организма, направленных против микроорганизмов и паразитов, патогенные свойства которых тесно связаны с активацией протеолитических ферментов. Белок является важнейшим фактором защиты соединительной ткани, обеспечивая значительную часть антипротеиназной активности крови. Повышение концентрации МГ при воспалительных процессах обеспечивает благоприятный исход, тогда как снижение содержания МГ является неблагоприятным прогностическим признаком и указывает на срыв компенсаторных и защитных механизмов [89; 127]. Таким образом, особенностью большинства БОФ являются их неспецифичность и сильная корреляция концентраций в крови с активностью заболевания, стадией процесса. В связи с этим ценность тестов на БОФ для мониторинга течения заболеваний и контроля за эффективностью лечения трудно переоценить. Это выгодно отличает БОФ от других широко используемых маркеров воспаления, таких как скорость оседания эритроцитов, количество лейкоцитов и сдвиг лейкоцитарной формулы.

Токсические эффекты грамотрицательных бактерий обусловлены несекретируемыми термостабильными липополисахаридами (LPS), называемыми эндотоксинами. Эндотоксины оказывают воздействие на организм на гуморальном и клеточном уровнях [27; 111; 261; 268].

В литературе имеются отрывочные сведения об особенностях СРБ, Фр, ЛФ, МГ, ПДФ при острых гнойных заболеваниях органов брюшной полости в зависимости от бактериального спектра.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая часть исследования посвящена отбору у пациентов с перитонитом белков острой фазы, ассоциирующихся с определенными штаммами микроорганизмов перитонеальных экссудатов.

Экспериментальная часть исследования посвящена моделированию перитонита у крыс путем их внутрибрюшинного инфицирования наиболее значимыми патогенными штаммами бактерий и поиску взаимосвязей, характера высеваемой микрофлоры с уровнями БОФ.

### 2.1. Общая клиническая характеристика обследованных больных

Клинический материал был собран на базе ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница» и ГБУЗ АО «Городская клиническая больница №3» г. Астрахани.

В основу настоящего исследования положены результаты обследования 230 больных с деструктивным аппендицитом, деструктивным холециститом и деструктивным панкреатитом, осложненных перитонитом, находившихся на лечении в хирургических клиниках г. Астрахани в период с 2015 по 2019 гг., а также сыворотки крови 39 доноров (условно здоровых людей) (таблица 1).

Критерии включения в исследование больных:

- пациенты обоих полов с перитонитом после острого аппендицита, острого холецистита или острого панкреатита, поступивших на лечение в ГБУЗ АО ГКБ №3 и АМОКБ;
- возраст от 18 и без верхнего ограничения по возрасту, прооперированные в хирургических отделениях;
- полиорганная недостаточность по шкале SOFA при поступлении в стационар не менее 5,1 балла;
- синдром эндогенной интоксикации не ниже 2 степени;

- наличие синдрома системной воспалительной реакции;
- наличие дренажа для сбора перитонеального экссудата;
- информированное согласие пациентов на забор биоматериала;
- добровольное согласие больного на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: наличие беременности у женщин, пациенты с гнойными воспалительными процессами органов малого таза при беременности; злокачественные заболевания; эндокринные заболевания; ВИЧ-инфицированные и пациенты с сопутствующими хроническими заболеваниями, изменяющими иммунный статус (туберкулез, ЗППП, соматические заболевания в стадии декомпенсации).

Тяжесть состояния больных с аппендикулярным перитонитом оценивалась в динамике интенсивной терапии по шкалам APACHE II и SAPS II, тяжесть перитонита – по Мангеймскому индексу перитонита [24; 226].

Больные перитонитом были разделены на группы согласно классификации, основанной на распространенности воспалительного процесса в брюшной полости [218]. Распределение больных перитонитом по полу (табл. 1).

Таблица 1 – Распределение больных деструктивными формами аппендицита, холецистита и панкреатита, осложненными перитонитом по полу

Причина перитонита	Число больных	Мужчины		Женщины		Умершие	
		n	%	n	%	n	%
Деструктивный аппендицит	120	55	46	65	54	-	-
Деструктивный холецистит	82	25	31	57	69	4	5
Деструктивный панкреатит	28	16	57	12	43	3	10
Всего обследовано больных	230	96	42	134	58	7	3

Из 230 изучаемых больных выздоровело 223 (97%), умерло 7 (3%) человек. Все скончавшиеся больные поступили в стационар спустя 72 часа от начала заболевания. На операции обнаружен разлитой гнойный перитонит.

Смерть семерых пациентов связана с поздним поступлением пациентов на лечение на стадии инфекционно-токсического шока и декомпенсации нескольких систем жизнеобеспечения организма. Распределение больных деструктивными формами аппендицита, холецистита и панкреатита, осложненными перитонитом по возрасту представлено в табл. 2.

Таблица 2 – распределение больных деструктивными формами аппендицита, холецистита и панкреатита, осложненными перитонитом по возрасту

Причина перитонита	Возраст (лет)					
	15-20	21-30	31-40	41-50	51-60	>60 лет
Деструктивный аппендицит	10	42	28	20	9	11
Деструктивный холецистит	-	4	11	13	21	33
Деструктивный панкреатит	-	1	7	9	4	7
Всего обследовано больных	10	47	46	42	34	51

В I группу вошло 120 человек с диагнозом аппендикулярный перитонит: 55 мужчины (45,8%), и 65 женщин (54,2%). Критериями отбора больных в эту группу послужили данные анамнеза, свидетельствующие об остром начале заболевания: лихорадка, интоксикация, боль в правой подвздошной области, диспепсические расстройства (тошнота), сухость во рту и высеив культуры при проведении бактериологического исследования абдоминального выпота – микроорганизмов родов *Escherichia* и *Staphylococcus* в титре  $10^5$ , родов *Klebsiella*, *Proteus* и вида *Pseudomonas aeruginosae* – в любом титре; лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, ускоренная СОЭ периферической крови.

С флегмонозным аппендицитом – 63 больных, гангренозным аппендицитом – 35, гангренозно-перфоративным аппендицитом – 22.

Во II группу вошли 82 больные острым холециститом, 35% процентов которых имели флегмонозную форму с паравезикальным абсцессом, 47% – гангренозную, осложнившийся перфорацией, перитонитом. Критериями отбора больных в эту группу служили: жалобы на боли в правом подреберье; тошноту,

рвоту; защитное напряжение мышц живота и положительные симптомы раздражения брюшины; повышение температуры тела до 38-39 0 С., а также высеив из выпота брюшной полости патогенных бактерий.

В третью группу вошли 28 пациентов с диагнозом острый панкреатит. Панкреатогенный абсцесс наблюдался у 19% больных панкреатитом, тотальный панкреонекроз – у 9% больных.

В III группу вошли пациенты с диагнозом острый деструктивный панкреатит, характеризующийся сочетанием клинических симптомов, характерных для поражения поджелудочной железы: сильными болями в верхней половине живота, в надчревной области, правом и левом подреберьях; иррадиация болей в поясницу, по типу опоясывающей боли, а также в за грудинную область и в левую ключицу. Часто боль локализовалась в области пупка, однако, она была наиболее выражена в проекции поджелудочной железы. Больные предъявляли также жалобы на выраженный метеоризм, задержку стула, рвоту. Обязательным условием для подтверждения развития перитонита являлось выделение патогенной культуры в посевах выпота из брюшной полости.

При поступлении больным проводили стандартные обследования: оценка анамнеза, физикальных данных, по показаниям проводилась рентгенография грудной и брюшной полостей, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, ЭГДФС, МСКТ. Выполняли лабораторные обследования: общий анализ крови, мочи, определение гематокрита, амилазы, липазы крови, диастазы мочи, билирубина, общего белка, лейкоцитарной формулы.

При проведении клинико-лабораторных исследований руководствовались стандартом обследования, предусмотренным приказом МЗ РФ от 05.02.2019 «Об утверждении Правил проведения клинических лабораторных исследований».

Для верификации бактериального профиля инфицированного перитонита требуется забор экссудата для микробиологического исследования или во

время операции, или сразу после ее завершения по дренажам, установленным в брюшную полость. Наиболее часто высеивались *Esherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterococcus faecalis*.

Комплекс терапии включал 2-3 антибиотика широкого спектра действия с 1-х сут с последующей коррекцией по антибиотикограмме. Антибиотики вводились традиционно в максимальных разовых дозах: клафоран по 4-6 г в сут, либо максипим по 2-4 г. в сут внутривенно и внутримышечно, гентамицин в разовой дозе 80 мг, 3 раза в сутки. Одновременно назначали метронидазол по 100 мл в сутки в/в 2-3 раза в сутки, антигрибковые препараты (дифлюкан в разовой дозе 50 мл в сутки).

## 2.2. Экспериментальные методы исследования

Характеристика экспериментальных животных. Работа выполнена на 90 белых крысах-самцах линии Wistar массой 180-240 г из питомника лабораторных животных ФГБУ «НИИ по изучению лепры» МЗ РФ (г. Астрахань). В период экспериментальных исследований животных содержали в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием лабораторных животных» (Хабриев Р.У., 2005), принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных целей (Страсбург, 1986) и приказа МЗ РФ №267 от 19.06.2003 «Об утверждении правил лабораторной практики». Питание и питье животные получали *ad libidum*. Крыс содержали в виварии с естественным освещением при температуре 20-22°C в клетках площадью 0,6 кв.м, не более 4 животных в каждой клетке [33; 81; 96; 108; 138; 149; 179; 185; 215; 216].

В соответствии с задачами, животные были распределены на 5 групп по 12 крыс, которым однократно внутрибрюшинно вводились пять различных культур условно патогенных бактерий. В 6-й группе сравнения из 30 животных

воспроизводили асептический перитонит однократным внутрибрюшинным введением каррагинана в 1 мл физиологического раствора, который готовили, растворяя каррагинан (ООО Тинокс-Хим, Москва) в стерильном изотоническом растворе хлорида натрия из расчета 50 мг сухого порошка на ампулу (10 мл).

Для заражения животных использовали суточные агаровые культуры аэробных грамположительных бактерий: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* (серовар А) и аэробных грамотрицательных бактерий: *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella oxytoca*, приготовленные на 0,9% растворе натрия хлорида. Внутрибрюшинное заражение животное проводили инъекцией предварительно оттитрованных доз, содержащих в объеме 0,5 мл  $1 \times 10^8$  микробных тел стафилококка и стрептококка и  $1 \times 10^7$  микробных тел протей, клебсиеллы и синегнойной палочки. Выбор этих 5 штаммов бактерий объясняется наиболее частым обнаружением именно их в перитонеальном экссудате при разлитом гнойном перитоните. Выбор дозы каждой бактериальной культуры обеспечивал 0,5 LD<sub>50</sub> и обеспечивал выживание всех лабораторных животных более 3-х суток. Для замедления резорбции бактерий в кровь и профилактики летального сепсиса всем животным одновременно с заражением внутрибрюшинно вводился раствор каррагинана по схеме и в дозах животных 6-й группы сравнения. Через 24, 48 и 72 часа после внутрибрюшинных инъекций под эфирным наркозом путем декапитации осуществляли эвтаназию 4 животных каждой экспериментальной группы и 10 животных группы сравнения с последующим забором материала.

Забор экссудата (смывов) из брюшной полости, выведенных из эксперимента животных, для бактериологического исследования осуществляли аспирацией брюшной полости пастеровской пипеткой в стерильные пробирки. Из взятого материала готовили разведения, содержащие  $10^2$ ,  $10^4$ ,  $10^6$ ,  $10^8$  микробных тел/мл. После этого осуществляли посев газоном на чашки с мясопептонным агаром. Результат оценивался через 18-20 час. при инкубации при 37°C.

Кроме экссудатов материалом для исследования служили сыворотка крови лабораторных животных, полученной из яремной вены. В качестве контроля использовали 10 образцов сывороток крови крыс различных групп, взятых из хвостовой вены за неделю до начала эксперимента [185].

Свернувшуюся в пробирках кровь после отделения сыворотки центрифугированием, разливалась по аликвотам в маркированные пробирки Эппендорфа по 0,5 мл и без добавления консерванта хранились в замороженном виде при  $-20^{\circ}\text{C}$  до момента проведения анализа.

Весь материал от животных (сыворотки крови, перитонеальный экссудат) был протестирован на общую концентрацию белка, активность лизоцима (ЛЗЦ), уровни острофазовых белков лактоферрин (ЛФ), альфа2-макроглобулин (МГ), С-реактивный белок (СРБ), ферритин (Фр), продукты деградации фибриногена (ПДФ) и уровни иммуноглобулина G (IgG) с использованием коммерческих антисывороток к соответствующим белкам человека.

Для определения ПДФ и МГ были использованы реагенты, любезно предоставленные кафедрой биологической химии ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России.

### 2.3. Биохимические методы исследования

Количественное определение белков-реактантов в сыворотках крови пациентов с перитонитом для определения дискриминантных уровней МГ, ПДФ и СРБ проводились методом иммунодиффузионного анализа (ИДА) в агаре (чувствительность метода 3-5 мкг/мл) [210], IgG определяли методом радиальной иммунодиффузии (РИД) в агаре по Манчини [210] (чувствительность метода 1-5 мкг/мл), а уровни лактоферрина (ЛФ) определяли методом иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов для ИФА ЗАО «Вектор-Бест» г. Новосибирск (чувствительность метода 20 нг/мл).



Количественное определение лизоцима (ЛЗЦ) в биологическом материале проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) на стандартных 96-луночных планшетах «AssayMax Human Lysozyme ELISA» (AssayPro, USA). Чувствительность метода 0,1 нг/мл.

Содержание общего белка (ОБ) в сыворотках крови и перитонеальных экстрактах определяли спектрофотометрически при 280 нм [194].

#### 2.4. Микробиологические методы исследования

Для верификации бактериального профиля перитонеального экссудата его исследовали на микрофлору. Забор материала для микробиологических исследований производился либо во время операции, либо из дренажей, установленных в брюшную полость во время малоинвазивных вмешательств. Бактериологические исследования выполнены в ГБУЗ АО «Городская клиническая больница №3» на бактериологическом анализаторе Bact/Alert 3D 60, bioMérieux Inc., США.

Наиболее часто высеивались *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterococcus faecalis*.

Во внимание принимали в качестве диагностического титр  $1 \cdot 10^5$  колониеобразующих единиц в 1,0 мл экссудата для микроорганизмов вида *Escherichia coli* и грамположительных кокков. Высев микроорганизмов рода *Klebsiella*, рода *Proteus* и вида *Pseudomonas aeruginosae* принимали за диагностический при любой степени bacteriemia ввиду их высокой патогенности.

#### 2.5. Методы статистического анализа

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи программ STATISTICA 12.0, StatSoft, Inc и Excel-2008, Microsoft [53].

В каждой анализируемой группе показатели представлены в виде медианы и значения 5 и 95 перцентиля. Проверка нормальности распределения, проведенная на основании оценки эксцесса и асимметрии, показала отсутствие нормального распределения в большинстве выборок, в связи с чем, для проверки статистических гипотез при сравнении числовых данных в попарно несвязанных группах использовался непараметрический критерий U Вилкоксона-Манна-Уитни [53].

Для оценки связей исследуемых явлений применяли корреляционный анализ (модуль Basic Statistics and Tables STATISTICA 6.0), сила связей оценивалась по величине коэффициента корреляции: сильная – при  $r = 0,7$  и более, средняя - при  $r = 0,3 - 0,7$ , слабая – при  $r = 0,3$  и менее. Направленность связей оценивалась по знаку коэффициентов корреляций [53].

Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$  [53].

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Экспериментальные и клинические исследования диссертационной работы велись по двум направлениям, каждому из которых, посвящена самостоятельная глава собственных исследований.

### ГЛАВА 3. ИЗМЕНЕНИЯ СПЕКТРА БОФ В СЫВОРОТКАХ КРОВИ И ПЕРИТОНЕАЛЬНОМ ЭКССУДАТЕ У КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ПЕРИТОНИТА РАЗЛИЧНЫМИ ШТАММАМИ БАКТЕРИЙ

В соответствии с задачами, животные были распределены на 5 групп по 12 крыс, которым однократно внутрибрюшинно вводились пять различных культур условно патогенных бактерий. В 6-й группе сравнения из 30 животных воспроизводили асептический перитонит однократным внутрибрюшинным введением каррагинана в 1 мл физиологического раствора, который готовили, растворяя каррагинан (ООО Тинокс-Хим, Москва) в стерильном изотоническом растворе хлорида натрия из расчета 50 мг сухого порошка на ампулу (10 мл).

Для заражения животных использовали суточные агаровые культуры аэробных грамположительных бактерий: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* (серовар А) и аэробных грамотрицательных бактерий: *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella oxytoca*, приготовленные на 0,9% растворе натрия хлорида. Использованные дозы бактерий для внутрибрюшинного инфицирования не вызывали гибели животных в течение последующих трех суток, однако при вскрытии указывали на признаки перитонита различной степени тяжести.

Наблюдение за поведением животных показало, что крысы через сутки после воспроизведения перитонита характеризовались вялым поведением, адинамичностью, шерсть взъерошена, глаза мутные, животные отказывались от воды и пищи, живот у них поддут, стула нет. На вскрытии у животных – разлитой перитонит. В брюшной полости жидкость в различном количестве и

пласты фибрина, брюшина тусклая. На органах брюшной полости выявлялись рыхлые фибриновые спайки. На брыжейке кишечника отмечались отдельные мелкоочаговые кровоизлияния. Петли кишок часто были раздуты и заполнены массами темного цвета, в некоторых местах кишечника был отечен с усиленным сосудистым рисунком кишечной стенки.

При гистологическом исследовании брюшной полости была выявлена картина фибринозно-гнойного перитонита с выраженной нейтрофильной инфильтрацией, отеком и полнокровием стромы, в то время как у животных контрольной группы при морфологическом исследовании отёка и инфильтрации не было, мезотелий и подлежащая соединительная ткань были не измененными. У животных, зараженных смесью бактериальных культур в количестве  $5 \times 10^9$  микр. тел., морфологически выявлена умеренная нейтрофильная инфильтрация брюшины.

По результатам проведенных исследований было установлено, что чистые культуры бактерий, выделенные из органов экспериментальных животных, по своим биохимическим свойствам были идентичны штаммам, использованным для моделирования перитонита.

Сыворотки крови и перитонеальные экссудаты крыс, полученные после эвтаназии, были протестированы на белки острой фазы (БОФ) С-реактивный белок (СРБ), ферритин (Фр), лактоферрин (ЛФ), альфа2-макроглобулин (МГ), продукты деградации фибриногена (ПДФ), а также на иммуноглобулин G (IgG) и лизоцим (ЛЗЦ). Результаты исследования отобранных белков в двух биологических жидкостях, а также их отношение представлены ниже по каждому белку.

### 3.1. Уровни БОФ в крови и перитонеальном экссудате крыс при внутрибрюшинном инфицировании монокультурой бактерий

C-реактивный белок (СРБ). О наличии у крыс системной воспалительной реакции и перитонита уже через сутки после внутрибрюшинного инфицирования различными штаммами бактерий также свидетельствовало значительное ( $p>0,01$ ) повышение уровня СРБ сыворотки крови практически во всех экспериментальных группах по сравнению с контрольными цифрами этих же животных до эксперимента.

Несмотря на то, что использовались реагенты, содержащие антитела к СРБ человека, они перекрестно реагировали с СРБ крысы. Средний уровень СРБ в контрольной группе (кровь крыс до начала эксперимента) интактных крыс составил  $2,3\pm 0,46$  г/л (табл. 3), что почти соответствует нормальных средних уровней сывороточного СРБ в крови человека.

Установлено, что в крови у крыс с асептическим перитонитом, вызванным каррагинаном, на протяжении всех трех суток наблюдается недостоверное повышение уровня СРБ, но не более, чем на 180% от контрольных цифр (табл. 3). Динамики колебаний уровня СРБ в крови крыс при асептическом перитоните не отмечается (рис. 1,А).

Таблица 3 – сравнение содержания уровней СРБ в сыворотках крови крыс в сравнении с их уровнями в перитонеальных экссудатах в первые, вторые и третьи сутки после внутрибрюшинного введения бактерий и каррагинана

	СРБ (мг/л)					
	в сыворотке крови			в перитонеальном экссудате		
	1-е сутки	2-е сутки	3-е сутки	1-е сутки	2-е сутки	3-е сутки
Стрептококк (n = 4×3)	1,5 [1,00; 3,70] p=0,031*	5,5 [4,05; 6,94] p<0,0001*	5,5 [4,05; 6,96] p<0,0001*	4,1 [3,03; 5,85] p=0,516	9,0 [7,92; 11,79] p=0,0015**	6,3 [4,75; 7,51] p=0,0001**
Стафилококк (n = 4×3)	2,1 [1,92; 3,99] p=0,0017*	9,55 [7,31; 12,64] p<0,0001*	7,80 [4,56; 9,69] p=0,00014*	5,5 [4,15; 6,85] p=0,610	12,1 [8,45; 14,73] p=0,0014**	10,6 [6,47; 13,45] p=0,0007**
Протей (n = 4×3)	2,65 [1,37; 4,11] p=0,0032	8,35 [5,74; 9,44] p<0,0001*	9,00 [6,53; 13,17] p=0,00012*	6,75 [5,23; 8,79] p=0,012**	11,75 [6,80; 23,67] p=0,05**	10,95 [6,00; 14,72] p=0,002**
Псевдомонас (n = 4×3)	2,8 [1,21; 4,73] p=0,0085*	6,2 [4,83; 7,24] p<0,0001/	9,05 [6,35; 11,25] p<0,0001*	6,05 [3,43; 7,46] p=0,108	13,75 [9,24; 21,84] p=0,0086**	11,8 [8,30; 15,64] p=0,0003**

Клебсиелла (n = 4×3)	4,3 [2,84; 5,43] p<0,0001*	8,1 [5,59; 11,30] p=0,0001*	8,15 [5,78; 10,52] p<0,0001*	4,1 [3,12; 5,76] p=0,484	12,0 [5,19; 24,26] p=0,075	10,3 [4,79; 15,89] p=0,0088**
Каррагинан (n = 7×3)	3,0 [1,44; 5,40] p=0,0003	3,5 [2,67; 6,61] p<0,0001*	2,2 [0,94; 3,21] p<0,0001*	3,0 [2,30; 5,63]	3,5 [2,30; 6,44]	1,2 [0,36; 2,07]
Контроль (n = 10)	0,15 [0; 0,775]			–		

Примечание: \* – статистически значимые различия с контролем, \*\* – статистически значимые различия между бактериальным и асептическим перитонитом.

В первые 24 часа у крыс, зараженных бактериальными культурами одновременно с моделированием перитонита каррагинаном, в их крови не наблюдалось статистически значимого повышения уровня СРБ относительно контрольных значений, однако среди грамотрицательных бактерий только внутрибрюшинное инфицирование бактериями *Klebsiella oxytoca* давали в первые сутки заражения крыс уровни СРБ, превышающие контрольные в 1,82 раза. Другие культуры грамотрицательных бактерий (*Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*) никак не отражалось на концентрации СРБ в крови (таб. 3, рис. 1,А).

Через 48 часов после инфицирования грамположительными бактериями в крови крыс статистически достоверно более, чем в два раза повышается концентрация СРБ (табл. 3), которая при стрептококковой – к 3-м суткам остается на высоких цифрах в 2,5 раза превышающих контрольные уровни СРБ, а при стафилококковой инфекции имеет к 3-м суткам тенденцию к снижению (рис.1.А). В крови животных зараженных грамотрицательными бактериями на 2 и 3 сутки исследования сывороточные концентрации СРБ или дальше плавно нарастает (*Proteus*, *Pseudomonas*) или сохраняются на одном и том же повышенном уровне (*Klebsiella*).

В отличие от сывороточных уровней СРБ, более высокие концентрации СРБ в перитонеальной жидкости крыс обнаружены нами во всех шести экспериментальных группах, начиная с 1-х суток и во все последующие дни нами (табл. 3), что позволило ввести новый коэффициент ( $\text{СРБ}_{\text{ЭКС}} / \text{СРБ}_{\text{СЫВ}}$ ) –

отношение концентрации СРБ в перитонеальном экссудате к концентрации сывороточного СРБ крыс (табл. 4).

Обнаружено, что средние концентрации СРБ в перитонеальной жидкости были всегда выше, чем средние концентрации этого белка в сыворотках этой же группы крыс. Методами корреляционного анализа между уровнями СРБ в крови и перитонеальной жидкости крыс подтверждена тесная прямая связь ( $r = +0,99$ ). Вычислены коэффициенты корреляции в зависимости от характера микробного заражения (табл. 4).

Таблица 4 – коэффициенты корреляции уровней СРБ в сыворотках крови крыс в сравнении с их уровнями в перитонеальных экссудатах в первые, вторые и третьи сутки после внутрибрюшинного введения бактерий и каррагинана

		коэффициенты корреляции уровней СРБ <sub>экс</sub> / СРБ <sub>сыв</sub> , r и p		
		1-е сутки	2-е сутки	3-е сутки
Стрептококк	(n = 4×3)	r = 0,945 p = 0,153	r = 0,931 p = 0,172	<b>r = 0,968</b> <b>p = 0,115</b>
Стафилококк	(n = 4×3)	r = 0,838 p = 0,275	<b>r = 0,974</b> <b>p = 0,105</b>	<b>r = 0,973</b> <b>p = 0,106</b>
Протей	(n = 4×3)	<b>r = 0,999</b> <b>p = 0,017</b>	r = 0,730 p = 0,372	r = 0,927 p = 0,177
Псевдомонас	(n = 4×3)	r = 0,889 p = 0,222	<b>r = 0,963</b> <b>p = 0,124</b>	<b>r = 0,982</b> <b>p = 0,086</b>
Клебсиелла	(n = 4×3)	r = 0,928 p = 0,175	<b>r = 0,997</b> <b>p = 0,036</b>	<b>r = 0,990</b> <b>p = 0,065</b>
Каррагинан	(n = 7×3)	<b>r = 0,954</b> <b>p = 0,002</b>	<b>r = 0,994</b> <b>p = 0,000038</b>	<b>r = 0,889</b> <b>p = 0,012</b>

Обнаружено, что в перитонеальной жидкости крыс с асептическим перитонитом, через 24 часа после внутрибрюшинной инъекции концентрация СРБ недостоверно в 1,6 раза выше, чем контрольные цифры СРБ в крови крыс. Кроме того, уровень СРБ в сыворотке на 1-е сутки при асептическом перитоните, вызванном каррагинаном почти в 2,0 даже выше, чем при инфекционных перитонитах у крыс остальных 5 экспериментальных групп (табл. 3). В последующие дни при асептическом перитоните после пика на 2-е

сутки наблюдается падение уровня СРБ в сыворотке (рис. 1, А) и экссудате (рис. 1, Б) на 3-и статистически (табл. 3).

В первые 24 часа у крыс, зараженных бактериальными культурами грамположительных бактерий, концентрация СРБ в перитонеальной жидкости достоверно не отличается от контроля, через 48 часов достоверно возрастает более чем в 4 раза стрептококка для ( $P < 0,01$ ) и более чем в 5 раза для стафилококка ( $P < 0,01$ ), сохраняясь на достоверно высоких цифрах и через 72 часа (табл. 3, рис. 1,Б). При этом на 3-е сутки уровень СРБ статистически значимо повышен ( $P < 0,01$ ) только при стафилококковом инфицировании.

Постепенно нарастающая динамика уровня СРБ в перитонеальном экссудате при инфицировании бактериями *Klebsiella* статистически значимо отличалась от контроля только на 2-е и 3-и сутки (табл. 3, рис. 1,Б).

Наоборот, культуры грамотрицательных бактерий *Pseudomonas* и *Proteus* давали в первые сутки заражения крыс концентрации СРБ, статистически достоверно превышающие контрольные в 2,5 и 3 раза (табл. 3). Этот высокий уровень СРБ после первых суток еще больше возрастает на 2-е сутки и слегка снижается на 3-и сутки в обеих группах (табл. 3, рис. 1,Б).

Установлено, что при одновременном внутрибрюшинном введении каррагинана и заражении крыс культурой грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* в дозах  $1 \times 10^8$  микробных тел или грамотрицательных бактерий *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella oxytoca* в дозах  $1 \times 10^7$  микробных тел развивается гнойный перитонит различной степени тяжести, а в крови и перитонеальном экссудате животных после инфицирования крыс любой из 5 монокультур условно-патогенных бактерий повышается концентрация СРБ, причем его уровень в перитонеальной жидкости в среднем всегда выше, чем в крови экспериментальных животных.



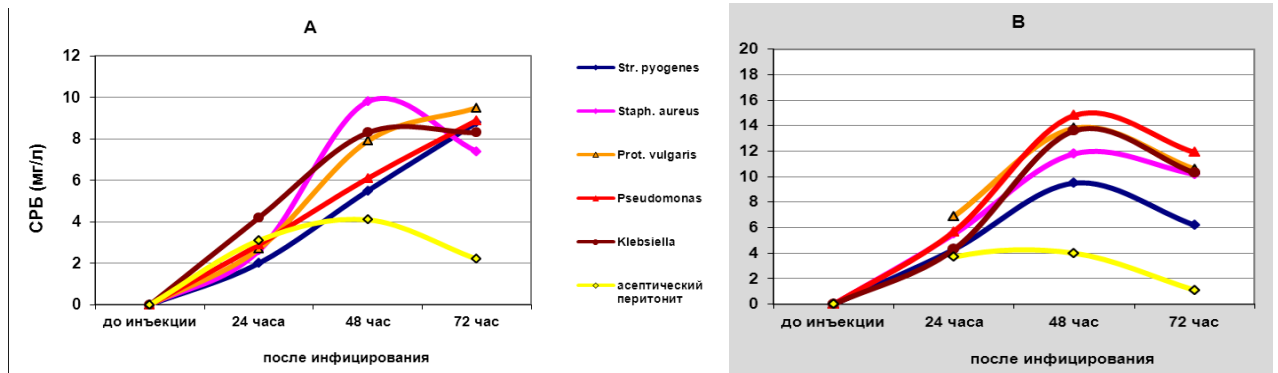


Рисунок 1 – динамика изменения уровня СРБ в сыворотке крови (А) и перитонеальном экссудате (В) крыс после внутрибрюшинного заражения различными штаммами бактерий

После введения стрептококка уровень СРБ достоверно повышен в крови и в экссудате на 2-е и 3-и сутки, после стафилококка – на 1-е, 2-е и 3-и сутки. Синегнойная палочка дает достоверное повышение СРБ в перитонеальном экссудате после внутрибрюшинного инфицирования с пиком на 2-и сутки. При этом в крови экспериментальных животных прослеживается динамика с пиком на 3-и сутки. Внутрибрюшинное заражение клебсиеллой приводит к быстрому и достоверному повышению концентрации СРБ, только с 2-х суток, и к незначительному снижению уровня СРБ в крови и перитонеальной жидкости зараженных крыс на 3-и сутки. Сходная с клебсиеллой динамика изменения концентрации СРБ по сравнению с контролем наблюдалась в группе сравнения у животных, которым моделировался перитонит инъекцией *Proteus*.

Таким образом, определяя СРБ экспресс-методом в двух биологических жидкостях и рассчитывая коэффициент отношений концентрации СРБ в крови и перитонеальной жидкости, можно с определенной степенью вероятности с первых дней предположить характер бактериальной обсемененности брюшной полости.

Ферритин (Фр). Несмотря на то, что использовались реагенты, содержащие антитела к Фр человека, они перекрестно реагировали с Фр крысы. Средний уровень Фр в контрольной группе (кровь крыс до начала эксперимента) интактных крыс составил  $29,1 \pm 2,56$  нг/мл (табл. 5), что в

несколько раз ниже нормальных средних уровней сывороточного Фр в крови человека.

Установлено, что в крови у крыс с асептическим перитонитом, вызванным каррагинаном, на протяжении всех трех суток наблюдения наблюдается недостоверное повышение уровня Фр (на 20-25% выше контрольных цифр) (табл. 5). Динамики колебаний уровня Фр в крови крыс при асептическом перитоните не отмечается (рис. 2,А).

В первые 24 часа у крыс, зараженных бактериальными культурами одновременно с моделированием перитонита каррагинаном, в их крови также не наблюдалось статистически значимого повышения уровня ферритина относительно контрольных значений, однако среди грамотрицательных бактерий только внутрибрюшинное инфицирование бактериями *Proteus vulgaris* никак не отражалось на концентрации ферритина в крови (таб. 5, рис. 2,А). Другие культуры грамотрицательных бактерий (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella oxytoca*) давали в первые сутки заражения крыс уровни Фр, превышающие контрольные в 1,4-1,5 раза.

Таблица 5 – сравнение содержания уровней ферритина в сыворотках крови крыс в сравнении с их уровнями в перитонеальных экссудатах в первые, вторые и третьи сутки после внутрибрюшинного введения бактерий и каррагинана

	Фр (нг/мл)					
	в сыворотке крови			в перитонеальном экссудате		
	1-е сутки	2-е сутки	3-е сутки	1-е сутки	2-е сутки	3-е сутки
Стрептококк (n = 4×3)	29,0 [18,98; 49,23] p=0,736	57,0 [39,32; 69,58] p=0,008*	76,6 [40,06; 102,33] p=0,078	33,7 [23,07; 53,18] p=0,077	71,5 [47,42; 88,78] p=0,032**	62,6 [38,01; 79,04] p=0,087
Стафилококк (n = 4×3)	25,7 [13,97; 37,10] p=0,574	74,5 [51,91; 115,18] p=0,008*	45,8 [25,24; 63,31] p=0,014*	35,7 [20,60; 50,12] p=0,066	117,0 [89,07; 144,25] p=0,040**	91,8 [76,40; 149,36] p=0,0096**
Протей (n = 4×3)	24,8 [13,29; 36,05] p=0,473	24,6 [22,19; 31,44] p=0,341	30,95 [21,09; 35,89] p=0,965	32,6 [19,58; 46,71] p=0,038**	37,6 [27,90; 45,28] p=0,661	46,5 [34,81; 72,13] p=0,279
Псевдомонас (n = 4×3)	45,6 [23,01; 65,89] p=0,169	40,4 [29,53; 53,32] p=0,087	45,8 [25,24; 63,31] p=0,129	52,2 [43,23; 66,28] p=0,744	50,4 [34,50; 64,26] p=0,309	62,8 [40,72; 81,83] p=0,069

Клебсиелла (n = 4×3)	40,9 [22,92; 62,69] p=0,228	30,8 [22,54; 40,83] p=0,698	25,2 [17,30; 40,25] p=0,750	47,7 [37,93; 73,11] p=0,703	40,2 [30,52; 47,85] p=0,956	29,1 [19,87; 42,41] p=0,350
Каррагинан (n = 7×3)	31,0 [23,81; 56,90] p=0,257	31,0 [18,54; 50,46] p=0,485	31,3 [27,70; 40,93] p=0,571	55,5 [32,05; 79,51]	39,0 [23,53; 61,01]	36,0 [20,94; 57,96]
Контроль (n = 10)	27,0 [20,9; 42,87]			–		

Примечание: \* – статистически значимые различия с контролем, \*\* – статистически значимые различия между бактериальным и асептическим перитонитом.

Через 48 часов после инфицирования грамположительными бактериями в крови крыс статистически достоверно более, чем в два раза повышается концентрация Фр (табл. 5), которая при стрептококковой инфекции имеет к 3-м суткам тенденцию к снижению, а при стафилококковой – к 3-м суткам остается на высоких цифрах в 2,5 раза превышающих контрольные уровни Фр (рис.2.А). В крови животных зараженных грамотрицательными бактериями на 2 и 3 сутки исследования сывороточные концентрации Фр или сохраняются на одном и том же низком уровне (*Proteus*, *Pseudomonas*) или плавно снижаются (*Klebsiella*).

В отличие от сывороточных уровней Фр, начиная с 1-х суток и во все последующие дни нами обнаружены более высокие концентрации Фр в перитонеальной жидкости крыс во всех шести экспериментальных группах (табл. 5), что позволило ввести новый коэффициент ( $\text{Фр}_{\text{ЭКС}} / \text{Фр}_{\text{СЫВ}}$ ) – отношение концентрации Фр в перитонеальном экссудате к концентрации сывороточного Фр крыс (табл. 6).

Таблица 6 – коэффициенты корреляции уровней Фр в сыворотках крови крыс в сравнении с их уровнями в перитонеальных экссудатах в первые, вторые и третьи сутки после внутрибрюшинного введения бактерий и каррагинана

		коэффициенты корреляции уровней $\text{Фр}_{\text{ЭКС}} / \text{Фр}_{\text{СЫВ}}$ , r и p		
		1-е сутки	2-е сутки	3-е сутки
Стрептококк	(n = 4×3)	<b>r = 0,996</b> <b>p = 0,004*</b>	r = 0,933 p = 0,169	<b>r = 0,982</b> <b>p = 0,085*</b>
Стафилококк	(n = 4×3)	<b>r = 0,988</b> <b>p = 0,070*</b>	<b>r = 0,977</b> <b>p = 0,097*</b>	r = 0,866 p = 0,246

Протей	(n = 4×3)	<b>r = 0,998</b> <b>p = 0,027*</b>	r = 0,901 p = 0,209	r = 0,879 p = 0,233
Псевдомонас	(n = 4×3)	<b>r = 0,970</b> <b>p = 0,113*</b>	<b>r = 0,989</b> <b>p = 0,066*</b>	<b>r = 0,997</b> <b>p = 0,034*</b>
Клебсиелла	(n = 4×3)	<b>r = 0,959</b> <b>p = 0,130*</b>	<b>r = 0,986</b> <b>p = 0,076*</b>	<b>r = 0,993</b> <b>p = 0,053*</b>
Каррагинан	(n = 7×3)	<b>r = 0,912</b> <b>p = 0,008*</b>	<b>r = 0,986</b> <b>p = 0,00018*</b>	<b>r = 0,992</b> <b>p = 0,000067*</b>

Обнаружено, что средние концентрации Фр в перитонеальной жидкости были всегда выше, чем средние концентрации этого белка в сыворотках этой же группы крыс. Методами корреляционного анализа между уровнями Фр в крови и перитонеальной жидкости крыс подтверждена тесная прямая связь ( $r = +0,99$ ). Вычислены коэффициенты корреляции в зависимости от характера микробного заражения (табл. 6).

Обнаружено, что в перитонеальной жидкости крыс с асептическим перитонитом, вызванным каррагинаном, через 24 часа после внутрибрюшинной инъекции концентрация Фр достоверно ( $P(U) < 0,01$ ) почти в 2 раза выше, чем контрольные цифры Фр в крови крыс. Кроме того, в этот срок на 1-е сутки уровень Фр в экссудате при асептическом перитоните даже выше, чем при инфекционных перитонитах у крыс остальных 5 экспериментальных групп. (табл. 6). В последующие дни при асептическом перитоните наблюдается падение уровня Фр в экссудате (рис. 2, Б), статистически недостоверно всего на четверть превышающего контрольные цифры (табл. 5).

В первые 24 часа у крыс, зараженных бактериальными культурами грамположительных бактерий, концентрация Фр в перитонеальной жидкости практически не отличается от контроля, через 48 часов достоверно возрастает в 4 раза для стафилококка ( $P < 0,01$ ) и в 2,4 раза для стрептококка ( $P < 0,05$ ), сохраняясь на высоких цифрах и через 72 часа (табл. 5, рис. 2,Б). При этом уровень Фр при стафилококковом инфицировании на 3-е сутки статистически значимо ( $P < 0,05$ ) повышен в 3,5 раза.

Постепенно нарастающая динамика уровня ферритина в перитонеальном экссудате при инфицировании бактериями *Proteus* от контроля концентрациями Фр статистически значимо не отличалась (таб. 5, рис. 2,Б).

Наоборот, культуры грамотрицательных бактерий *Pseudomonas* и *Klebsiella* давали в первые сутки заражения крыс концентрации Фр, статистически достоверно превышающие контрольные в 1,4-1,5 раза (табл. 3). Этот высокий уровень Фр после первых суток не сохранялся и резко снижался на 2-е – 3-и сутки в обеих группах (табл. 5, рис. 2,Б).

Установлено, что при одновременном внутрибрюшинном введении каррагинана и заражении крыс культурой грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* в дозах  $1 \times 10^8$  микробных тел или грамотрицательных бактерий *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella oxytoca* в дозах  $1 \times 10^7$  микробных тел развивается гнойный перитонит различной степени тяжести, а в крови и перитонеальном экссудате животных после инфицирования крыс любой из 5 монокультур условно-патогенных бактерий повышается концентрация Фр, причем его уровень в перитонеальной жидкости в среднем всегда был выше, чем в крови экспериментальных животных.

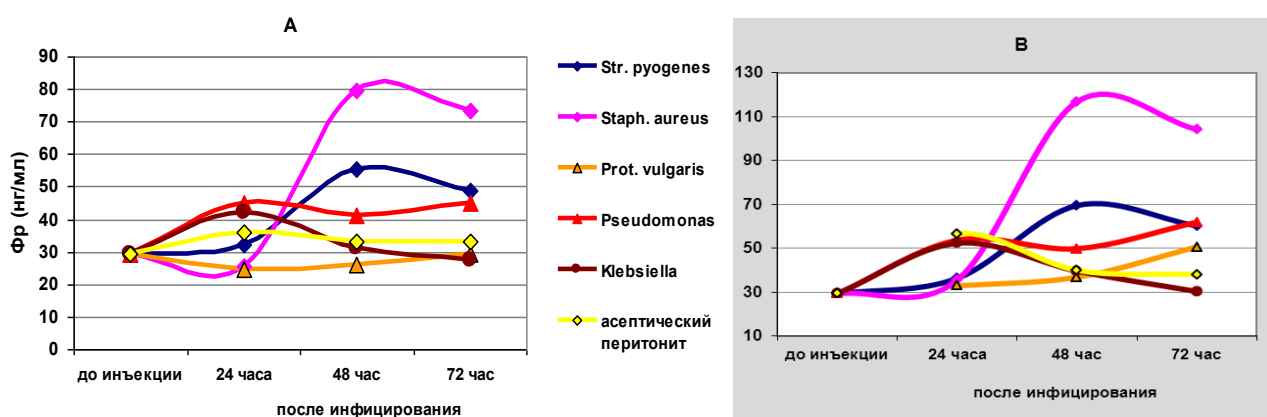


Рисунок 2 – динамика изменения уровня Фр в сыворотке крови (А) и перитонеальном экссудате (В) крыс после внутрибрюшинного заражения различными штаммами бактерий

После введения стрептококка уровень Фр достоверно повышен в крови и в экссудате на 2-е сутки, после стафилококка – на 2-е и 3-и сутки. Синегнойная палочка дает две волны достоверного повышения Фр в перитонеальном экссудате на 1-е и 3-и сутки после внутрибрюшинного инфицирования. При этом в крови экспериментальных животных прослеживается аналогичная динамика. Внутрибрюшинное заражение клебсиеллой приводит к быстрому и достоверному повышению концентрации ферритина уже начиная с 1-х суток и к последующему плавному снижению Фр в крови и перитонеальной жидкости зараженных крыс. Сходная с клебсиеллой динамика изменения концентрации Фр по сравнению с контролем наблюдалась также в группе сравнения у животных, которым моделировался каррагинановый асептический перитонит.

Таким образом, определяя Фр экспресс-методом в двух биологических жидкостях и рассчитывая коэффициент отношений концентрации Фр в крови и перитонеальной жидкости, можно с определенной степенью вероятности с первых дней предположить характер бактериальной обсемененности брюшной полости.

Лактоферрин (ЛФ). Несмотря на то, что использовались реагенты, содержащие антитела к ЛФ человека, они перекрестно реагировали с ЛФ крысы. Средний уровень ЛФ в контрольной группе (кровь крыс до начала эксперимента) интактных крыс составил  $920 \pm 125$  нг/мл (табл. 7), что немного ниже нормальных средних уровней сывороточного ЛФ в крови человека.

Установлено, что в крови у крыс с асептическим перитонитом, вызванным каррагинаном, на протяжении всех трех суток наблюдения наблюдается недостоверное повышение уровня ЛФ (на 145% выше контрольных цифр) (табл. 7). Динамики колебаний уровня ЛФ в крови крыс при асептическом перитоните не отмечается (рис. 3,А).

Таблица 7 – сравнение содержания уровней лактоферрина в сыворотках крови крыс в сравнении с их уровнями в перитонеальных экссудатах в первые, вторые и третьи сутки после внутрибрюшинного введения бактерий и каррагинана

	ЛФ (нг/мл)					
	в сыворотке крови			в перитонеальном экссудате		
	1-е сутки	2-е сутки	3-е сутки	1-е сутки	2-е сутки	3-е сутки
Стрептококк (n = 4×3)	1320 [823; 1818] p=0,164	1550 [1171; 1929] p=0,015*	1815 [1356; 2495] p=0,008*	2175 [1782; 3095] p=0,053**	2950 [2055; 3573] p=0,0043**	3290 [2240; 4102] p=0,0017**
Стафилококк (n = 4×3)	1375 [1003; 1663] p=0,055	1400 [1077; 1723] p=0,037*	1260 [914; 1708] p=0,140	1350 [1085; 1956] p=0,819	1640 [1282; 1931] p=0,131	1400 [1206; 1934] p=0,049**
Протей (n = 4×3)	2170 [1782; 2865] p=0,0008*	2970 [2173; 3563] p=0,0002*	2755 [1819; 1301] p=0,0009*	5065 [3938; 5869] p=0,0001**	6010 [4709; 6869] p<0,0001**	5065 [4038; 5769] p<0,0001**
Псевдомонас (n = 4×3)	2180 [1694; 3041] p=0,0025*	3225 [2112; 3573] p=0,0002*	2630 [1757; 3028] p=0,0008*	5445 [4129; 6473] p=0,0002**	6495 [5152; 7204] p<0,0001**	5915 [4454; 6374] p<0,0001**
Клебсиелла (n = 4×3)	2330 [1763; 3271] p=0,002*	3385 [2170; 3550] p=0,0001*	2840 [2201; 3242] p<0,0001*	4590 [3267; 5676] p=0,0011**	6380 [5218; 6896] p<0,0001**	6000 [4591; 6729] p<0,0001
Каррагинан (n = 7×3)	1200 [660; 1696] p=0,253	1000 [625; 1750] p=0,401	940 [451; 1550] p=0,924	1200 [672; 2385]	1250 [933; 1750]	1000 [545; 1450]
Контроль (n = 10)	1075 [245; 1283]			–		

Примечание: \* – статистически значимые различия с контролем, \*\* – статистически значимые различия между бактериальным и асептическим перитонитом.

В первые 24 часа у крыс, зараженных бактериальными культурами грамположительных штаммов стафилококка и стрептококка, не наблюдалось статистически значимого повышения уровня лактоферрина относительно контрольных значений. У крыс, зараженных всеми тремя культурами грамотрицательных бактерий в первые 24 часа после заражения крыс уровни ЛФ, превышали контрольные цифры в 2,5 (*Proteus vulgaris*), 2,5 (*Pseudomonas aeruginosa*) и 2,7 раза (*Klebsiella oxytoca*).

Через 48 часов после инфицирования грамположительными бактериями концентрация ЛФ в крови крыс статистически достоверно более, чем в два раза повышается (табл. 7), при чем при стрептококковой инфекции к 3-м суткам

имеет тенденцию к дальнейшему росту, а при стафилококковой – к 3-м суткам начиналось снижение до небольшого превышения контрольных цифр (рис.3.А). В сыворотках крови животных зараженных грамположительными бактериями уровни ЛФ во все сроки исследования статистически достоверно от контрольных цифр не отличались (табл. 7, рис.3.А). В крови животных зараженных грамотрицательными бактериями сывороточные концентрации ЛФ во все сроки исследования сохраняются на статистически достоверно высоком уровне (*Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*) для всех трех штаммов.

В отличие от сывороточных уровней ЛФ, начиная с 1-х суток и во все последующие дни нами обнаружены более высокие концентрации ЛФ в перитонеальной жидкости крыс четырех из шести экспериментальных группах (табл. 7), что позволило ввести новый коэффициент ( $LФ_{экс} / LФ_{сыв}$ ) – отношение концентрации ЛФ в перитонеальном экссудате к концентрации сывороточного ЛФ крыс (табл. 8).

Обнаружено, что средние концентрации ЛФ в перитонеальной жидкости были всегда выше, чем средние концентрации этого белка в сыворотках этой же группы крыс. Методами корреляционного анализа между уровнями ЛФ в крови и перитонеальной жидкости крыс подтверждена тесная прямая связь ( $r = +0,99$ ). Вычислены коэффициенты корреляции в зависимости от характера микробного заражения (табл. 8).

Обнаружено, что в перитонеальной жидкости крыс с асептическим перитонитом, вызванным каррагинаном, а также в перитонеальной жидкости крыс после внутрибрюшинной инъекции стафилококка во все сроки наблюдения концентрация ЛФ достоверно не отличаются от контрольные цифры ЛФ в сыворотке крови крыс. Уровень ЛФ в экссудате при инфекционных перитонитах у крыс остальных 4 экспериментальных групп (табл. 7) статистически достоверно выше нормы при ( $P < 0,01$ ) во все сроки наблюдения.



Таблица 8 – коэффициенты корреляции уровней ЛФ в сыворотках крови крыс в сравнении с их уровнями в перитонеальных экссудатах в первые, вторые и третьи сутки после внутрибрюшинного введения бактерий и каррагинана

		коэффициенты корреляции уровней ЛФ <sub>ЭКС</sub> / ЛФ <sub>СЫВ</sub> , r и p		
		1-е сутки	2-е сутки	3-е сутки
Стрептококк	(n = 4×3)	r = 0,867 p = 0,246	r = 0,943 p = 0,156	r = 0,909 p = 0,199
Стафилококк	(n = 4×3)	r = 0,932 p = 0,170	<b>r = 0,997</b> <b>p = 0,034*</b>	<b>r = 0,971</b> <b>p = 0,109*</b>
Протей	(n = 4×3)	<b>r = 0,950</b> <b>p = 0,145*</b>	<b>r = 0,980</b> <b>p = 0,091*</b>	<b>r = 0,976</b> <b>p = 0,099*</b>
Псевдомонас	(n = 4×3)	<b>r = 0,957</b> <b>p = 0,135*</b>	<b>r = 0,963</b> <b>p = 0,124*</b>	r = 0,931 p = 0,172
Клебсиелла	(n = 4×3)	<b>r = 0,969</b> <b>p = 0,113*</b>	<b>r = 0,981</b> <b>p = 0,089*</b>	r = 0,933 p = 0,170
Каррагинан	(n = 7×3)	<b>r = 0,963</b> <b>p = 0,00135*</b>	<b>r = 0,986</b> <b>p = 0,00019*</b>	<b>r = 0,991</b> <b>p = 0,00008*</b>

При чем, при стрептококковой инфекции (рис. 3, Б) уровни ЛФ на 1-е сутки превышают контрольные цифры в 2,2 раза, на 2-е сутки – в 2,7 раза и максимальный на 3-е сутки – в 3,0 раза ( $P < 0,05$ ).

При чем, во всех трех группах культуры грамотрицательных бактерий (*Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella oxytoca*) уровни ЛФ имели максимально высокие значения на 2-е сутки, с последующим снижением на 3-е сутки ( $P < 0,01$ ).

При этом уровни ЛФ, при внутрибрюшинном заражении протеем на 1-е сутки превышают контрольные цифры в 4,7 раза, на 2-е сутки – в 5,5 раза и на 3-е сутки – в 4,7 раза. При внутрибрюшинном заражении синегнойной палочкой на 1-е сутки превышают контрольные цифры в 5,1 раза, на 2-е сутки – в 6,0 раза и на 3-е сутки – в 5,3 раза. При внутрибрюшинное заражение клебсиеллой на 1-е сутки превышают контрольные цифры в 4,3 раза, на 2-е сутки – в 5,8 раза и на 3-е сутки – в 5,5 раза (табл. 7, рис. 3, Б).

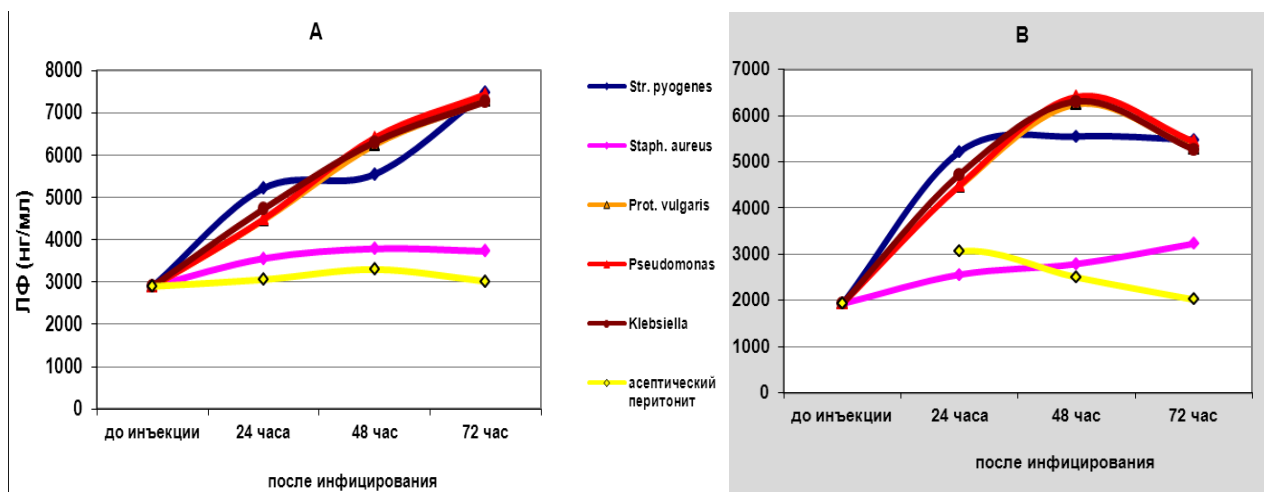


Рисунок 3 – динамика изменения уровня ЛФ в сыворотке крови (А) и перитонеальном экссудате (В) крыс после внутрибрюшинного заражения различными штаммами бактерий

Установлено, что при одновременном внутрибрюшинном введении каррагинана и заражении крыс культурой грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* в дозах  $1 \times 10^8$  микробных тел или грамотрицательных бактерий *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella oxytoca* в дозах  $1 \times 10^7$  микробных тел развивается гнойный перитонит различной степени тяжести, а в крови и перитонеальном экссудате животных после инфицирования крыс любой из 5 монокультур условно-патогенных бактерий повышается концентрация ЛФ, причем его уровень в перитонеальной жидкости в среднем всегда был выше, чем в крови экспериментальных животных.

Таким образом, определяя ЛФ экспресс-методом в двух биологических жидкостях и рассчитывая коэффициент отношений концентрации ЛФ в крови и перитонеальной жидкости, можно с определенной степенью вероятности с первых дней предположить характер бактериальной обсемененности брюшной полости.

$\alpha 2$ -макроглобулин (МГ). Несмотря на то, что использовались реагенты, содержащие антитела к МГ человека, они перекрестно реагировали с МГ крысы. Средний уровень МГ в контрольной группе (кровь крыс до начала

эксперимента) интактных крыс составил  $1,1 \pm 0,24$  г/л (табл. 9), что немного ниже нормальных средних уровней сывороточного МГ в крови человека.

Таблица 9 – сравнение содержания уровней альфа-2-МГ в сыворотках крови крыс в сравнении с их уровнями в перитонеальных экссудатах в первые, вторые и третьи сутки после внутрибрюшинного введения бактерий и каррагинана

	МГ (г/л)					
	в сыворотке крови			в перитонеальном экссудате		
	1-е сутки	2-е сутки	3-е сутки	1-е сутки	2-е сутки	3-е сутки
Стрептококк (n = 4×3)	2,35 [1,31; 3,23] p=0,043*	1,70 [0,83; 2,49] p=0,250	0,68 [0,43; 2,03] p=0,840	1,10 [0,72; 2,17] p=0,703	0,55 [0,40; 1,89] p=0,701	0,60 [0,33; 1,55] p=0,459
Стафилококк (n = 4×3)	1,75 [0,62; 3,73] p=0,278	1,50 [0,61; 3,42] p=0,359	0,88 [0,53; 2,67] p=0,750	1,20 [0,39; 3,37] p=0,559	0,55 [0,32; 1,64] p=0,536	0,48 [0,32; 1,40] p=0,359
Протей (n = 4×3)	2,10 [0,92; 3,62] p=0,141	1,90 [0,88; 2,93] p=0,182	0,80 [0,55; 2,76] p=0,763	1,45 [0,58; 3,18] p=0,431	0,53 [0,40; 1,93] p=0,707	0,60 [0,42; 1,81] p=0,587
Псевдомонас (n = 4×3)	1,50 [0,61; 3,76] p=0,348	1,65 [0,66; 3,49] p=0,303	0,80 [0,62; 2,35] p=0,853	1,55 [0,58; 3,72] p=0,373	0,90 [0,53; 1,95] p=0,984	0,58 [0,42; 1,84] p=0,594
Клебсиелла (n = 4×3)	2,20 [0,99; 4,77] p=0,147	1,95 [0,64; 4,12] p=0,234	1,05 [0,73; 2,90] p=0,537	1,30 [0,51; 3,12] p=0,510	0,95 [0,70; 2,39] p=0,744	0,55 [0,33; 1,28] p=0,338
Каррагинан (n = 7×3)	1,00 [0,36; 5,22] p=0,242	1,00 [0,46; 2,70] p=0,771	1,00 [0,70; 4,21] p=0,455	0,90 [0,29; 2,34]	0,90 [0,36; 2,49]	1,00 [0,43; 3,16]
Контроль (n = 10)	0,90 [0,34; 2,38]			–		

Примечание: \* – статистически значимые различия с контролем, \*\* – статистически значимые различия между бактериальным и асептическим перитонитом.

Установлено, что в крови у крыс с асептическим перитонитом, вызванным каррагинаном, на протяжении всех трех суток наблюдения наблюдается недостоверное повышение уровня МГ (максимально на 190% выше контрольных цифр) (табл. 9). Динамики колебаний уровня МГ в крови крыс при асептическом перитоните не отмечается (рис. 4,А).

В первые 24 часа у крыс, зараженных бактериальными культурами одновременно с моделированием перитонита каррагинаном, в их крови также

не наблюдалось статистически значимого повышения уровня макроглобулина относительно контрольных значений, однако среди грамположительными бактериями в крови крыс статистически недостоверно самые высокие цифры наблюдались при стрептококковой инфекции, превышающие контрольные в 2,1 раза (таб. 9, рис. 4,А), а среди грамотрицательных бактерий максимальные цифры уровни МГ в первые сутки заражения крыс давала *Klebsiella oxytoca*, превышающие контрольные в 2,4 раза.

Таблица 10 – коэффициенты корреляции уровней МГ в сыворотках крови крыс в сравнении с их уровнями в перитонеальных экссудатах в первые, вторые и третьи сутки после внутрибрюшинного введения бактерий и каррагинана

		коэффициенты корреляции уровней МГ <sub>экс</sub> / МГ <sub>сыв</sub> , r и p		
		1-е сутки	2-е сутки	3-е сутки
Стрептококк	(n = 4×3)	r = 0,927 p = 0,177	r = 0,903 p = 0,207	<b>r = 0,995</b> <b>p = 0,044*</b>
Стафилококк	(n = 4×3)	<b>r = 0,992</b> <b>p = 0,056*</b>	<b>r = 0,984</b> <b>p = 0,081*</b>	<b>r = 1,000</b> <b>p = 0,012*</b>
Протей	(n = 4×3)	<b>r = 0,990</b> <b>p = 0,064*</b>	r = 0,803 p = 0,307	<b>r = 0,994</b> <b>p = 0,050*</b>
Псевдомонас	(n = 4×3)	<b>r = 0,990</b> <b>p = 0,062*</b>	<b>r = 0,982</b> <b>p = 0,087*</b>	<b>r = 1,000</b> <b>p = 0,0045*</b>
Клебсиелла	(n = 4×3)	<b>r = 0,983</b> <b>p = 0,083*</b>	<b>r = 0,957</b> <b>p = 0,134*</b>	<b>r = 0,995</b> <b>p = 0,047*</b>
Каррагинан	(n = 7×3)	<b>r = 0,960</b> <b>p = 0,0015*</b>	<b>r = 0,996</b> <b>p = 0,000017*</b>	<b>r = 0,990</b> <b>p = 0,0001*</b>

В отличие от сывороточных уровней МГ, начиная с 1-х суток и во все последующие дни нами обнаружены более низкие концентрации МГ в перитонеальной жидкости крыс во всех шести экспериментальных группах (табл. 9, рис. 4,Б), что позволило ввести новый коэффициент (МГ<sub>экс</sub> / МГ<sub>сыв</sub>) – отношение концентрации МГ в перитонеальном экссудате к концентрации сывороточного МГ крыс (табл. 10), который практически во всех случаях принимал значение меньше единицы. Из всех изученных БОФ такое уникальное явление обнаружено нами только у макроглобулина (табл. 10).

В первые 24 часа у крыс, зараженных бактериальными культурами грамположительных бактерий, концентрация МГ в перитонеальной жидкости практически отличается от контроля в 1,2 раза для стрептококка и в 1,5 раза для стафилококка, через 48 часов недостоверно снижается до 0,8 раза для стрептококка и до 0,7 раза для стафилококка, продолжая дальнейшее падение и через 72 часа до 0,7 раза для стрептококка и до 0,6 раза для стафилококка (табл. 9, рис. 4,Б).

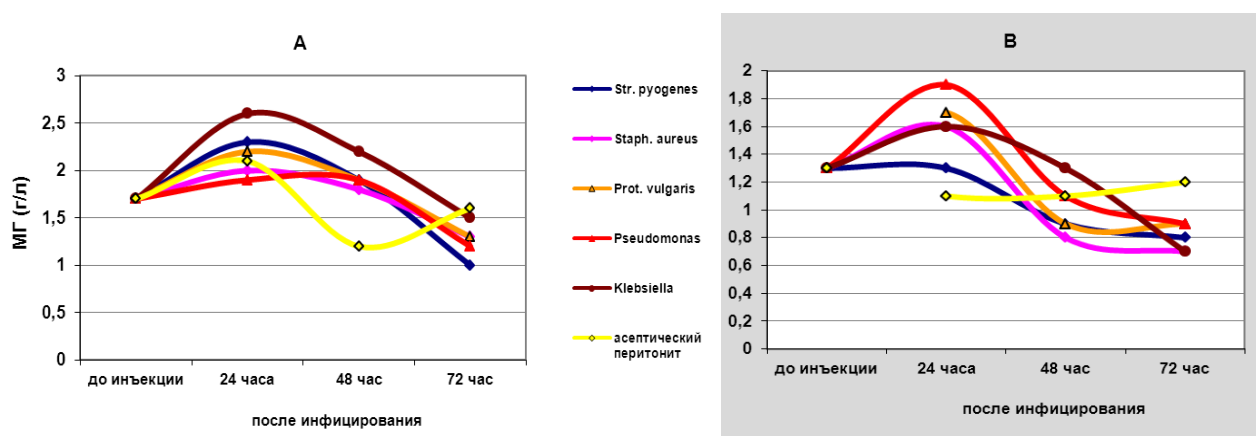


Рисунок 4 – динамика изменения уровня МГ в сыворотке крови (А) и перитонеальном экссудате (В) крыс после внутрибрюшинного заражения различными штаммами бактерий

Примерно аналогичная тенденция в перитонеальном экссудате при инфицировании культурами всех трех грамотрицательных бактерий *Proteus*, *Pseudomonas* и *Klebsiella* давали в первые сутки заражения крыс концентрации МГ, статистически недостоверно превышающие контрольные в 1,5 раза, 1,7 и 1,5 раза соответственно (табл. 9). Концентрация МГ в перитонеальной жидкости практически не отличается от контроля через 48 часов и составляет 0,8 раза, 1,0 и 1,2 раза соответственно и резко снизались через 72 часа до 0,8 раза, 0,8 и 0,6 раза ниже контроля соответственно (табл. 9, рис. 4,Б).

Установлено, что при одновременном внутрибрюшинном введении каррагинана и заражении крыс культурой грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* в дозах  $1 \times 10^8$  микробных тел или грамотрицательных бактерий *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*,

*Klebsiella oxytoca* в дозах  $1 \times 10^7$  микробных тел развивается гнойный перитонит различной степени тяжести.

Таким образом, определяя МГ экспресс-методом в двух биологических жидкостях и рассчитывая коэффициент отношений концентрации МГ в крови и перитонеальной жидкости, можно с определенной степенью вероятности с первых дней предположить характер бактериальной обсемененности брюшной полости.

Продукты деградации фибриногена (ПДФ). Несмотря на то, что использовались реагенты, содержащие антитела к ПДФ человека, они перекрестно реагировали с ПДФ крысы. Средний уровень ПДФ в контрольной группе (кровь крыс до начала эксперимента) интактных крыс составил  $0,1 \pm 0,03$  мг/л (табл. 11), что соответствует нормальных средних уровней сывороточного ПДФ в крови человека.

Установлено, что в крови у крыс с асептическим перитонитом, вызванным каррагинаном, на протяжении всех трех суток наблюдения недостоверное повышение уровня ПДФ (на 200% выше контрольных цифр в первый и третий дни) и максимальным подъемом на 500% на 2-е сутки (табл. 11, рис. 5,А).

Таблица 11 – сравнение содержания уровней ПДФ в сыворотках крови крыс в сравнении с их уровнями в перитонеальных экссудатах в первые, вторые и третьи сутки после внутрибрюшинного введения бактерий и каррагинана

	ПДФ (мг/л)					
	в сыворотке крови			в перитонеальном экссудате		
	1-е сутки	2-е сутки	3-е сутки	1-е сутки	2-е сутки	3-е сутки
Стрептококк (n = 4×3)	1,40 [1,22; 2,61] p=0,0013*	2,58 [0,90; 3,91] p=0,012*	2,90 [1,32; 4,14] p=0,003*	3,15 [0,70; 6,03] p=0,052**	7,20 [2,33; 9,70] p=0,013**	7,70 [4,55; 11,90] p=0,0026**
Стафилококк (n = 4×3)	1,35 [0,82; 2,69] p=0,008*	1,41 [0,73; 3,43] p=0,003*	2,10 [0,65; 4,57] p=0,033*	3,66 [1,16; 5,97] p=0,020**	4,18 [2,30; 6,44] p=0,008**	6,75 [2,77; 9,54] p=0,006**
Протей (n = 4×3)	0,55 [0,32; 1,30]	0,70 [0,43; 1,65]	1,67 [0,74; 3,08]	0,70 [0,42; 1,37]	0,96 [0,55; 2,21]	2,35 [0,74; 4,48]

	p=0,035*	p=0,026*	p=0,015*	p=0,077	p=0,176	p=0,035**
Псевдомонас (n = 4×3)	0,77 [0,45; 1,57] p=0,015*	0,91 [0,52; 1,97] p=0,019*	1,25 [0,73; 3,30] p=0,034*	0,90 [0,53; 1,64] p=0,036**	1,35 [0,68; 2,20] p=0,070	2,70 [1,07; 4,34] p=0,013**
Клебсиелла (n = 4×3)	0,47 [0,26; 0,79] p=0,012*	1,25 [0,65; 2,03] p=0,005*	1,55 [1,02; 3,28] p=0,010*	0,55 [0,26; 1,04] p=0,047**	1,40 [0,61; 2,88] p=0,0005**	2,80 [1,24; 4,71] p=0,013**
Каррагинан (n = 7×3)	0,20 [0,10; 0,31] p=0,034*	0,50 [0,10; 1,13] p=0,028*	0,20 [0,10; 0,31] p=0,034*	0,30 [0,07; 0,61]	0,60 [0,19; 1,13]	0,20 [0,10; 0,31]
Контроль (n = 10)	0,10 [0,02; 0,25]			–		

Примечание: \* – статистически значимые различия с контролем, \*\* – статистически значимые различия между бактериальным и асептическим перитонитом.

В первые 24 часа у крыс, зараженных бактериальными культурами грамположительных штаммов стафилококка и стрептококка, одновременно с моделированием перитонита каррагинаном наблюдалось статистически значимое повышение уровня ПДФ, относительно контрольных значений, и групп с асептическим каррагинановым перитонитом (таб. 11, рис. 5,А). В первые 24 часа у крыс, зараженных всеми тремя культурами грамотрицательных бактерий (*Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella oxytoca*) концентрации ПДФ в крови статистически недостоверно превышающие контрольные цифры в группе крыс с асептическим перитонитом в 3,5 раза, в 4,5 и 2,5 раза соответственно (таб. 11, рис. 5,А).

Через 48 часов после инфицирования крыс грамположительными бактериями у них в крови статистически достоверно повышается концентрация ПДФ (табл. 11), в 5 раз при стрептококковой и в 3,6 раза при стафилококковой инфекции (рис.5.А). На 3-и сутки наблюдается дальнейший статистически достоверный рост концентрации уровней ПДФ в 14 раз при стрептококковой и в 12 раз при стафилококковой инфекции (рис.5.А).

В крови животных зараженных грамотрицательными бактериями на 2-е сутки исследования сывороточные концентрации ПДФ были выше контрольных цифр в 1,8 раза (*Proteus*), в 2,2 раза (*Pseudomonas*) и в 2,6 раза

(Klebsiella), но статистически достоверно от крыс с асептическим перитонитом не отличались. На третьи сутки наблюдается статистически достоверный рост концентрации уровней ПДФ для всех трех штаммов грамотрицательными бактериями в 9 раз, в 8,5 и в 9,5 раза соответственно (табл. 11, рис.5, А).

В отличие от сывороточных уровней ПДФ, начиная с 1-х суток и во все последующие дни нами обнаружены более высокие концентрации ПДФ в перитонеальной жидкости крыс в двух из шести экспериментальных группах (табл. 11), что позволило ввести новый коэффициент ( $\text{ПДФ}_{\text{экс}} / \text{ПДФ}_{\text{сыв}}$ ) – отношение концентрации ПДФ в перитонеальном экссудате к концентрации сывороточного ПДФ крыс (табл. 12).

Таблица 12 – коэффициенты корреляции уровней ПДФ в сыворотках крови крыс в сравнении с их уровнями в перитонеальных экссудатах в первые, вторые и третьи сутки после внутрибрюшинного введения бактерий и каррагинана

		коэффициенты корреляции уровней $\text{ПДФ}_{\text{экс}} / \text{ПДФ}_{\text{сыв}}$ , r и p		
		1-е сутки	2-е сутки	3-е сутки
Стрептококк	(n = 4×3)	r = 0,867 p = 0,246	<b>r = 0,974</b> <b>p = 0,104*</b>	<b>r = 0,980</b> <b>p = 0,092*</b>
Стафилококк	(n = 4×3)	r = 0,946 p = 0,151	r = 0,940 p = 0,160	r = 0,932 p = 0,171
Протей	(n = 4×3)	<b>r = 0,992</b> <b>p = 0,057*</b>	<b>r = 0,999</b> <b>p = 0,019*</b>	<b>r = 0,990</b> <b>p = 0,064*</b>
Псевдомонас	(n = 4×3)	<b>r = 0,976</b> <b>p = 0,099*</b>	<b>r = 0,971</b> <b>p = 0,111*</b>	r = 0,912 p = 0,197
Клебсиелла	(n = 4×3)	<b>r = 0,994</b> <b>p = 0,049*</b>	<b>r = 0,954</b> <b>p = 0,139*</b>	<b>r = 0,957</b> <b>p = 0,134*</b>
Каррагинан	(n = 7×3)	<b>r = 0,983</b> <b>p = 0,0003*</b>	<b>r = 0,959</b> <b>p = 0,0016*</b>	<b>r = 0,987</b> <b>p = 0,00017*</b>

Обнаружено, что средние концентрации ПДФ в перитонеальном жидкости были всегда выше, чем средние концентрации этого белка в сыворотках этой же группы крыс. Методами корреляционного анализа между уровнями ПДФ в крови и перитонеальной жидкости крыс подтверждена тесная прямая связь ( $r = +0,99$ ). Вычислены коэффициенты корреляции в зависимости от характера микробного заражения (табл. 12).



Обнаружено, что в перитонеальной жидкости крыс с асептическим перитонитом, вызванным каррагинаном, максимальные уровни наблюдаются через 48 часов после внутрибрюшинной инъекции ПДФ достоверно в 2 раза выше, чем цифры ПДФ в крови этих же крыс через 24 часа (табл. 11). На третьи сутки при асептическом перитоните наблюдается падение уровня ПДФ в экссудате до нормы (табл. 11, рис. 5, Б).

У крыс, зараженных бактериальными культурами грамположительных бактерий, концентрация ПДФ в перитонеальной жидкости при стрептококковой инфекции (рис. 5, Б) на 1-е сутки превышают контрольные цифры в 11 раз, на 2-е сутки – в 10,8 раз и максимальный на 3-е сутки – в 40 раз ( $P < 0,01$  во все сроки наблюдения). У крыс, зараженных бактериальными культурами грамположительных бактерий, концентрация ПДФ в перитонеальной жидкости при стафилококковой инфекции (рис. 5, Б) на 1-е сутки превышают контрольные цифры в 12 раз, на 2-е сутки – в 7,2 раза и максимальный на 3-е сутки – в 32 раза ( $P < 0,01$  во все сроки наблюдения).

Во всех трех группах культуры грамотрицательных бактерий (*Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella oxytoca*) уровни ПДФ имели максимально высокие и статистически достоверные значения только на 3-е сутки (табл. 11, рис. 5, Б). При этом уровни ПДФ, при внутрибрюшинном заражении протеем на 1-е сутки превышают контрольные цифры в 2,7 раза, на 2-е сутки – в 2,0 раза и на 3-е сутки – в 12,5 раза. При внутрибрюшинном заражении синегнойной палочкой на 1-е сутки превышают контрольные цифры в 3,3 раза, на 2-е сутки – в 2,3 раза и на 3-е сутки – в 13,5 раза. При внутрибрюшинном заражении клебсиеллой на 1-е сутки превышают контрольные цифры в 2 раза, на 2-е сутки – в 2,7 раза и на 3-е сутки – в 14,5 раза (табл. 11, рис. 5, Б).

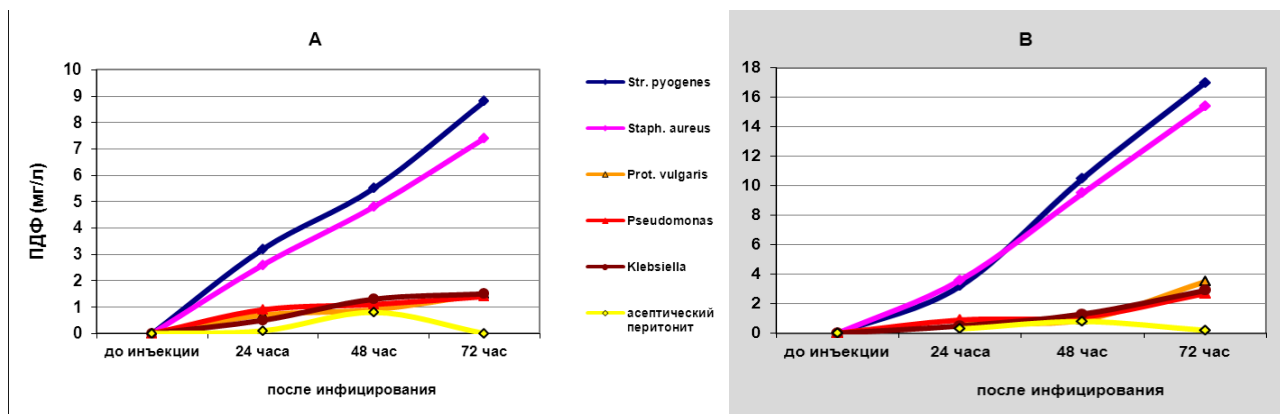


Рисунок 5 – динамика изменения уровня ПДФ в сыворотке крови (А) и перитонеальном экссудате (В) крыс после внутрибрюшинного заражения различными штаммами бактерий

Установлено, что при одновременном внутрибрюшинном введении каррагинана и заражении крыс культурой грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* в дозах  $1 \times 10^8$  микробных тел или грамотрицательных бактерий *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella oxytoca* в дозах  $1 \times 10^7$  микробных тел развивается гнойный перитонит различной степени тяжести, а в крови и перитонеальном экссудате животных после инфицирования крыс любой из 5 монокультур условно-патогенных бактерий повышается концентрация ПДФ, причем его уровень в перитонеальной жидкости в среднем всегда был выше, чем в крови экспериментальных животных.

Таким образом, определяя ПДФ экспресс-методом в двух биологических жидкостях и рассчитывая коэффициент отношений концентрации ПДФ в крови и перитонеальной жидкости, можно с определенной степенью вероятности с первых дней предположить характер бактериальной обсемененности брюшной полости.

### 3.2. Уровни иммуноглобулина G и лизоцима в крови и перитонеальном экссудате при внутрибрюшинном инфицировании крыс монокультурой бактерий

Иммуноглобулин G (IgG). Несмотря на то, что использовались реагенты, содержащие антитела к IgG, IgM, IgA человека, они перекрестно реагировали с IgG крысы. Исследование содержания иммуноглобулинов проведенное стандартным иммунохимическим методом по Манчини, выявило следующие закономерности: Средний уровень IgG в контрольной группе (кровь крыс до начала эксперимента) интактных крыс составил  $7,3 \pm 2,45$  г/л (табл. 13), что примерно составляет 80% от нормальных средних уровней сывороточного IgG в крови человека.

Установлено, что в крови у крыс с асептическим перитонитом, вызванным каррагинаном, на протяжении всех трех суток наблюдения наблюдается недостоверное понижение уровня IgG (на 5-10% ниже контрольных цифр) (табл. 13). Динамики колебаний уровня IgG в крови крыс при асептическом перитоните не отмечается (рис. 6,А).

В первые 24 часа у крыс, зараженных бактериальными культурами одновременно с моделированием перитонита каррагинаном, в их крови также не наблюдалось статистически значимого повышения уровня иммуноглобулина G относительно контрольных значений, как среди зараженных бактериальными культурами грамположительными штаммами стрептококка (средние значения ниже контрольных цифр на 0,8), так и среди стафилококка (средние значения ниже контрольных цифр всего на 0,96). В первые 24 часа у крыс, зараженных всеми тремя культурами грамотрицательных бактерий (*Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella oxytoca*) концентрации IgG в крови были статистически недостоверно ниже контрольные цифры в группе крыс с асептическим перитонитом на 0,9, на 0,92 и на 0,93% соответственно (таб. 13, рис. 6,А).

Таблица 13 – сравнение содержания уровней IgG в сыворотках крови крыс в сравнении с их уровнями в перитонеальных экссудатах в первые, вторые и третьи сутки после внутрибрюшинного введения бактерий и каррагинана

	IgG (г/л)					
	в сыворотке крови			в перитонеальном экссудате		
	1-е сутки	2-е сутки	3-е сутки	1-е сутки	2-е сутки	3-е сутки
Стрептококк (n = 4×3)	6,00 [2,60; 9,40] p=0,491	5,90 [2,35; 9,46] p=0,493	6,10 [3,48; 9,75] p=0,624	1,96 [0,89; 4,54] p=0,815	2,10 [0,92; 4,98] p=0,773	2,10 [0,98; 4,92] p=0,994
Стафилококк (n = 4×3)	6,50 [3,62; 11,08] p=0,882	6,40 [3,80; 12,06] p=0,982	7,30 [3,51; 11,44] p=0,963	2,73 [0,97; 6,44] p=0,480	2,45 [1,27; 5,86] p=0,553	2,10 [0,94; 5,30] p=0,946
Протей (n = 4×3)	6,40 [3,41; 10,07] p=0,712	6,10 [3,52; 9,76] p=0,628	6,50 [3,14; 9,88] p=0,670	1,56 [0,86; 3,43] p=0,862	1,41 [1,02; 3,15] p=0,176	1,60 [0,79; 3,77] p=0,561
Псевдомонас (n = 4×3)	5,80 [3,16; 10,15] p=0,605	6,20 [2,82; 9,58] p=0,555	6,20 [2,71; 10,03] p=0,613	1,64 [0,89; 3,94] p=0,999	1,48 [0,78; 3,32] p=0,752	1,55 [0,75; 3,63] p=0,512
Клебсиелла (n = 4×3)	6,10 [3,34; 10,92] p=0,775	6,40 [3,43; 10,07] p=0,716	6,40 [3,45; 10,06] p=0,707	2,00 [0,98; 4,73] p=0,768	1,30 [0,58; 3,04] p=0,613	1,30 [0,75; 2,53] p=0,208
Каррагинан (n = 7×3)	6,80 [1,97; 13,06] p=0,799	6,90 [1,77; 14,12] p=0,847	7,20 [2,58; 13,39] p=0,959	1,90 [0,26; 5,77]	2,00 [0,30; 5,99]	2,60 [0,62; 5,18]
Контроль (n = 10)	7,20 [3,56; 11,14]			–		

Примечание: \* – статистически значимые различия с контролем, \*\* – статистически значимые различия между бактериальным и асептическим перитонитом.

Через 48, также как и через 72 часов после инфицирования крыс грамположительными бактериями у них в крови концентрация IgG статистически достоверно не отличались от контроля и от группы крыс с асептическим перитонитом (табл. 13, рис.6,А).

В отличие от сывороточных уровней IgG, начиная с 1-х суток и во все последующие дни нами обнаружены более высокие по сравнению с нормой концентрации IgG в перитонеальной жидкости крыс при стафилококковой инфекции, и более низкие уровни IgG в пяти остальных экспериментальных группах (табл. 13), что позволило ввести новый коэффициент ( $IgG_{\text{экс}} / IgG_{\text{сыв}}$ ) –

отношение концентрации IgG в перитонеальном экссудате к концентрации сывороточного IgG крыс (табл. 14).

Обнаружено, что средние концентрации IgG в перитонеальной жидкости были всегда ниже, чем средние концентрации этого белка в сыворотках этой же группы крыс. Методами корреляционного анализа между уровнями IgG в крови и перитонеальной жидкости крыс подтверждена тесная прямая связь ( $r = +0,99$ ) (табл. 14).

Таблица 14 – коэффициенты корреляции уровней IgG в сыворотках крови крыс в сравнении с их уровнями в перитонеальных экссудатах в первые, вторые и третьи сутки после внутрибрюшинного введения бактерий и каррагинана

		коэффициенты корреляции уровней $IgG_{\text{экс}} / IgG_{\text{сыв}}$ , $r$ и $p$		
		1-е сутки	2-е сутки	3-е сутки
Стрептококк	( $n = 4 \times 3$ )	<b><math>r = 0,958</math></b> <b><math>p = 0,133^*</math></b>	$r = 0,912$ $p = 0,195$	<b><math>r = 0,963</math></b> <b><math>p = 0,124^*</math></b>
Стафилококк	( $n = 4 \times 3$ )	<b><math>r = 0,987</math></b> <b><math>p = 0,074^*</math></b>	<b><math>r = 0,996</math></b> <b><math>p = 0,041^*</math></b>	$r = 0,938$ $p = 0,163$
Протей	( $n = 4 \times 3$ )	$r = 0,944$ $p = 0,152$	<b><math>r = 0,959</math></b> <b><math>p = 0,132^*</math></b>	$r = 0,948$ $p = 0,149$
Псевдомонас	( $n = 4 \times 3$ )	<b><math>r = 0,985</math></b> <b><math>p = 0,080^*</math></b>	$r = 0,946$ $p = 0,151$	<b><math>r = 0,953</math></b> <b><math>p = 0,140^*</math></b>
Клебсиелла	( $n = 4 \times 3$ )	<b><math>r = 0,976</math></b> <b><math>p = 0,099^*</math></b>	$r = 0,944$ $p = 0,154$	<b><math>r = 0,982</math></b> <b><math>p = 0,086^*</math></b>
Каррагинан	( $n = 7 \times 3$ )	<b><math>r = 0,910</math></b> <b><math>p = 0,0081^*</math></b>	<b><math>r = 0,971</math></b> <b><math>p = 0,00083^*</math></b>	<b><math>r = 0,955</math></b> <b><math>p = 0,0019^*</math></b>

Обнаружено, что в перитонеальной жидкости крыс с асептическим перитонитом, вызванным каррагинаном, через 24 часа после внутрибрюшинной инъекции концентрация IgG достоверно ниже, чем контрольные цифры IgG в перитонеальном экссудате крыс на 84% и на 88% через 48 часов (рис. 6, Б), только к 72 часу наблюдения, сравниваясь с сывороточной нормой (табл. 13).

У крыс, зараженных бактериальными культурами грамположительных бактерий, концентрация IgG в перитонеальной жидкости при стрептококковой инфекции (табл. 13, рис. 6, Б) на 1-е сутки не превышают контрольные цифры и

составляла 96% от контроля, на 2-е сутки и 3-е сутки превышала контрольные цифры на 104% (различия статистически не значимы во все сроки наблюдения). У крыс, зараженных бактериальными культурами грамположительных бактерий, концентрация IgG в перитонеальной жидкости при стафилококковой инфекции (рис. 6, Б) на 1-е сутки превышают контрольные цифры на 132%, на 2-е сутки – на 124%, и на 108% – 3-е сутки ( $P < 0,01$  на 1-е и 2-е сутки наблюдения).

Волнообразная динамика уровня иммуноглобулина G в перитонеальном экссудате при инфицировании бактериями *Proteus* имеет минимальные значения от контроля на 2-е сутки и статистически значимо отличалась от контроля во все сроки наблюдения (табл. 13, рис. 6,Б).

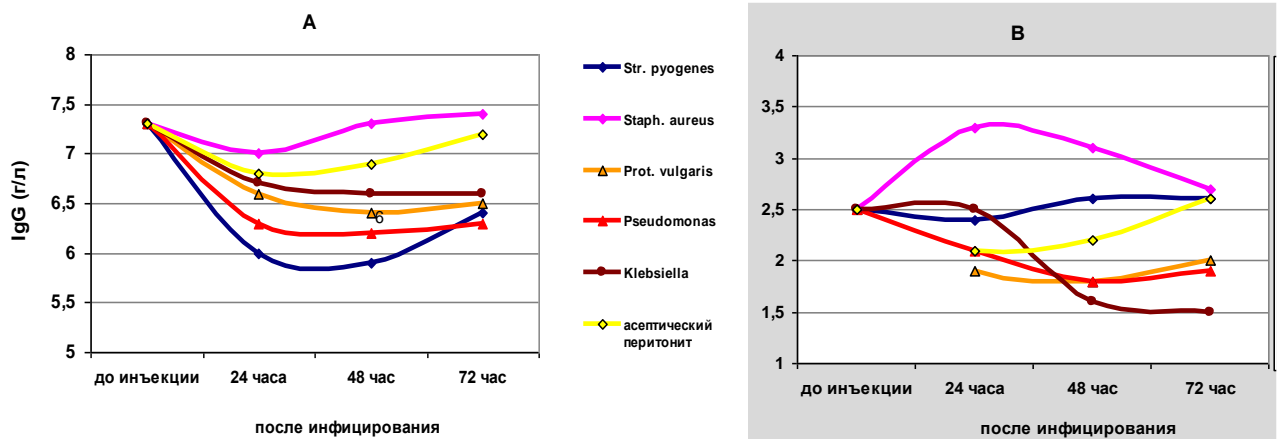


Рисунок 6 – динамика изменения уровня IgG в сыворотке крови (А) и перитонеальном экссудате (В) крыс после внутрибрюшинного заражения различными штаммами бактерий

Наоборот, культуры грамотрицательных бактерий *Pseudomonas* и *Klebsiella* давали в первые сутки заражения крыс концентрации IgG, статистически незначимые и максимально приближающиеся к контрольным цифрам (табл. 13). Низкий уровень IgG после первых суток резко снижался на 2-е – 3-и сутки в обеих группах (табл. 13, рис. 6,Б) до статистически значимо отличалась от контроля при ( $P < 0,05$  и  $P < 0,01$  соответственно).

При этом уровни IgG, при внутрибрюшинном заражении протеом на 1-е сутки были ниже контрольные цифр на 76%, на 2-е сутки – на 72% и на 3-е сутки – на 80%. При внутрибрюшинном заражении синегнойной палочкой на 1-е сутки были ниже контрольные цифр на 84%, на 2-е сутки – на 72% и на 3-е сутки – на 76%. При внутрибрюшинное заражение клебсиеллой на 1-е сутки были на уровне контрольные цифр на 100%, на 2-е сутки были ниже контрольные цифр – на 64% и на 3-е сутки – на уровне 60% от контрольные цифр (табл. 13, рис. 6,Б).

Установлено, что при одновременном внутрибрюшинном введении каррагинана и заражении крыс культурой грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* в дозах  $1 \times 10^8$  микробных тел или грамотрицательных бактерий *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella oxytoca* в дозах  $1 \times 10^7$  микробных тел развивается гнойный перитонит различной степени тяжести, а в крови и перитонеальном экссудате животных после инфицирования крыс любой из 5 монокультур условно-патогенных бактерий повышается концентрация IgG, причем его уровень в перитонеальной жидкости в среднем всегда был выше, чем в крови экспериментальных животных. Таким образом, определяя IgG экспресс-методом в двух биологических жидкостях и рассчитывая коэффициент отношений концентрации IgG в крови и перитонеальной жидкости, можно с определенной степенью вероятности с первых дней предположить характер бактериальной обсемененности брюшной полости.

Лизоцим (ЛЗЦ). Средняя активность ЛЗЦ в контрольной группе (кровь крыс до начала эксперимента) интактных крыс составила  $1,6 \pm 0,56$  Е/л (табл. 15), что в несколько раз ниже нормальных средних уровней сывороточного ЛЗЦ в крови человека.

Установлено, что в крови у крыс с асептическим перитонитом, вызванным каррагинаном, недостоверное повышение уровня ЛЗЦ (в 1,4 раза выше контрольных цифр у интактных крыс) наблюдается только в первые

сутки наблюдения (табл. 15). Начиная со вторых суток, при асептическом перитоните уровни ЛЗЦ в крови крыс нормализуются (рис. 7, А).

В первые 24 часа в крови у крыс, зараженных бактериальными культурами одновременно с моделированием перитонита каррагинаном, также не наблюдалось статистически значимого повышения уровня лизоцима относительно контрольных значений ни в одной из групп, однако внутрибрюшинное инфицирование грамотрицательными бактериями давало немного более высокие цифры ЛЗЦ в крови (табл. 15, рис. 7,А), чем в случае моделирования перитонита стафилококком и стрептококком. Три культуры грамотрицательных бактерий (*Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella oxytoca*) давали в первые сутки заражения крыс уровни ЛЗЦ, превышающие контрольные в 1,8, 1,9 и 1,7 раза соответственно.

Через 48 часов после инфицирования грамотрицательными бактериями уровни ЛЗЦ в крови крыс статистически достоверно ( $P(U) < 0,05$ ) повышались более, чем в два раза (табл. 15), которые для всех трех грамотрицательных инфекций к 3-м суткам еще больше нарастали: в 2,5 раза – у зараженных *Proteus*, в 2,7 раза – *Pseudomonas* и в 2,8 раза у *Klebsiella* (рис. 7,А). В крови животных зараженных грамположительными бактериями на 2 и 3 сутки исследования сывороточные уровни ЛЗЦ повышались незначительно и статистически недостоверно: не выше, чем в 1,5 раза у стафилококка и в 1,7 раза – у стрептококка (рис. 7,А).

Основные тенденции изменения уровня ЛЗЦ в перитонеальной жидкости аналогичны динамике ЛЗЦ в крови крыс, но более выражены (рис. 7,Б) и во всех группах статистически достоверно отличаются от уровня ЛЗЦ интактных контрольных крыс (табл. 15).

Таблица 13 – сравнение содержания уровней ЛЗЦ в сыворотках крови крыс в сравнении с их уровнями в перитонеальных экссудатах в первые, вторые и третьи сутки после внутрибрюшинного введения бактерий и каррагинана



	ЛЗЦ (Е/л)					
	в сыворотке крови			в перитонеальном экссудате		
	1-е сутки	2-е сутки	3-е сутки	1-е сутки	2-е сутки	3-е сутки
Стрептококк (n = 4×3)	5,10 [4,51; 6,04] p=0,0007*	5,62 [3,77; 7,10] p=0,0075*	5,70 [4,37; 7,41] p=0,0027*	6,21 [5,74; 7,01] p=0,053	5,55 [3,42; 10,91] p=0,081	5,15 [3,34; 10,54] p=0,086
Стафилококк (n = 4×3)	4,80 [2,85; 6,43] p=0,048*	4,45 [2,37; 7,75] p=0,120	2,91 [1,76; 9,14] p=0,383	4,30 [2,30; 10,74] p=0,542	3,50 [1,48; 13,15] p=0,342	3,30 [1,33; 11,70] p=0,346
Протей (n = 4×3)	5,35 [2,45; 9,36] p=0,097	7,20 [3,74; 13,13] p=0,044*	8,50 [5,11; 11,81] p=0,004*	9,03 [5,06; 15,92] p=0,041**	12,49 [4,62; 22,24] p=0,176	11,61 [4,37; 29,12] p=0,083
Псевдомонас (n = 4×3)	7,09 [4,07; 9,45] p=0,009*	7,92 [4,51; 11,64] p=0,010*	9,15 [6,28; 11,17] p=0,0004*	12,95 [8,90; 19,55] p=0,008**	14,68 [6,66; 27,67] p=0,029**	13,66 [5,62; 36,48] p=0,081
Клебсиелла (n = 4×3)	6,30 [5,14; 7,80] p=0,0004*	7,65 [4,57; 10,23] p=0,005*	8,25 [4,84; 11,50] p=0,006*	12,20 [8,71; 16,03] p=0,003**	15,00 [7,41; 24,63] p=0,015**	15,70 [6,90; 29,61] p=0,027**
Каррагинан (n = 7×3)	3,70 [1,22; 6,62] p=0,283	2,40 [0,72; 5,11] p=0,910	2,30 [1,62; 3,12] p=0,565	4,00 [1,25; 7,53]	2,50 [0,91; 4,99]	1,90 [0,71; 5,17]
Контроль (n = 10)	2,60 [0,74; 4,57]			–		

Примечание: \* – статистически значимые различия с контролем, \*\* – статистически значимые различия между бактериальным и асептическим перитонитом.

Поэтому мы сравнивали уровни ЛЗЦ у инфицированных крыс с уровнем ЛЗЦ при карагинановом асептическом перитоните в соответствующие сутки. Три культуры грамотрицательных бактерий (*Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella oxytoca*) давали через 24 часа после заражения крыс уровни ЛЗЦ, достоверно ( $P(U) < 0,05$ ) превышающие асептический перитонит в 2,4, 2,4 и 2,2 раза соответственно, через 48 часов после заражения – превышающие асептический перитонит в 6,7, 7,5 и 7,4 раза соответственно, и через 72 часа – превышающие асептический перитонит в 9,6, 11,3 и 10,1 раза.

Две культуры грамположительных бактерий (*Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*) через 24 часа после заражения крыс давали уровни ЛЗЦ, недостоверно превышающие асептический перитонит в 1,3 и 1,5 раза соответственно, через 48 часов после заражения – превышающие асептический

перитонит в 2,4 и 3 раза соответственно, и через 72 часа – превышающие асептический перитонит в 2,8 и 3,8 раза.

Таблица 16 – отношения ЛЗЦ<sub>экс</sub> / ЛЗЦ<sub>сыв</sub> между содержанием ЛЗЦ в крови и перитонеальном экссудате крыс в различные сроки после внутрибрюшинной инъекции каррагинана и бактерий

		коэффициенты корреляции уровней ЛЗЦ <sub>экс</sub> / ЛЗЦ <sub>сыв</sub> , r и p		
		1-е сутки	2-е сутки	3-е сутки
Стрептококк	(n = 4×3)	r = 0,939 p = 0,161	r = 0,928 p = 0,176	<b>r = 0,968</b> <b>p = 0,116*</b>
Стафилококк	(n = 4×3)	r = 0,899 p = 0,211	<b>r = 0,961</b> <b>p = 0,127*</b>	<b>r = 0,997</b> <b>p = 0,035*</b>
Протей	(n = 4×3)	<b>r = 0,995</b> <b>p = 0,046*</b>	<b>r = 0,992</b> <b>p = 0,058*</b>	<b>r = 0,956</b> <b>p = 0,136*</b>
Псевдомонас	(n = 4×3)	<b>r = 0,954</b> <b>p = 0,139*</b>	<b>r = 0,991</b> <b>p = 0,062*</b>	r = 0,864 p = 0,249
Клебсиелла	(n = 4×3)	<b>r = 0,997</b> <b>p = 0,035*</b>	<b>r = 0,976</b> <b>p = 0,100*</b>	<b>r = 0,981</b> <b>p = 0,088*</b>
Каррагинан	(n = 7×3)	<b>r = 0,954</b> <b>p = 0,002*</b>	<b>r = 0,990</b> <b>p = 0,0001*</b>	<b>r = 0,976</b> <b>p = 0,00055*</b>

Таким образом, уровень лизоцима в ПЖ, превышающий 25 Е/л в первые 48 часов после возникновения перитонита и 35 Е/л в первые 48 часов после возникновения перитонита не характерен для стафилококковой и стрептококковой абдоминальной инфекции и является индикатором перитонита вызванного грамотрицательной микрофлорой (табл. 15).

Полученные результаты позволили ввести новый коэффициент (ЛЗЦ<sub>экс</sub> / ЛЗЦ<sub>сыв</sub>) – отношение концентрации ЛЗЦ в перитонеальном экссудате к концентрации сывороточного ЛЗЦ крыс (табл. 16).

Установлено, что средние концентрации ЛЗЦ в перитонеальном жидкости после моделирования перитонита были всегда выше, чем средние концентрации этого белка в сыворотках крови этой же группы крыс, то есть отношение ЛЗЦ<sub>экс</sub> / ЛЗЦ<sub>сыв</sub> при перитонитах всегда больше 1 (табл. 16), а при инфицированных перитонитах любой этиологии – всегда больше 2 (табл. 16).

Однако абдоминальное заражение только грамотрицательной инфекцией приводит к достоверному увеличению коэффициента  $LZC_{\text{экс}} / LZC_{\text{сыв}}$  более 4 единиц. Методами корреляционного анализа между уровнями ЛЗЦ в крови и перитонеальной жидкости крыс подтверждена тесная прямая связь ( $r = +0,99$ ).

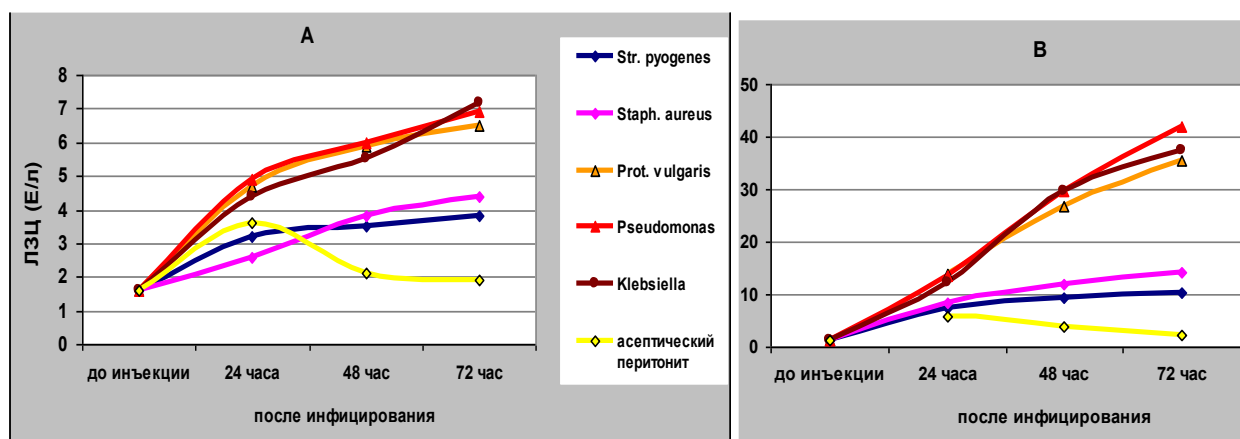


Рисунок 7 – динамика изменения уровня лизоцима (ЛЗЦ) в сыворотке крови (А) и перитонеальном экссудате (В) крыс после внутрибрюшинного заражения различными штаммами бактерий

Установлено, что при одновременном внутрибрюшинном введении каррагинана и заражении крыс культурой грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* в дозах  $1 \times 10^8$  микробных тел или грамотрицательных бактерий *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella oxytoca* в дозах  $1 \times 10^7$  микробных тел развивается гнойный перитонит различной степени тяжести, а в крови и перитонеальном экссудате животных после инфицирования крыс любой из 5 монокультур условно-патогенных бактерий повышается концентрация ЛЗЦ, причем его уровень в перитонеальной жидкости в среднем всегда был выше, чем в крови экспериментальных животных. Таким образом, определяя ЛЗЦ экспресс-методом в двух биологических жидкостях и рассчитывая коэффициент отношений концентрации ЛЗЦ в крови и перитонеальной жидкости, можно с определенной степенью вероятности с первых дней предположить характер бактериальной обсемененности брюшной полости.

## ГЛАВА 4.

СПЕКТР ОСТРОФАЗОВЫХ БЕЛКОВ У БОЛЬНЫХ С ПЕРИТОНИТОМ ПРИ  
РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ МИКРОФЛОРЫ В ПЕРИТОНЕАЛЬНОМ  
ЭКССУДАТЕ

Данная глава нашего исследования посвящена поиску закономерностей экспрессии БОФ, лизоцима и IgG в сыворотках крови и перитонеальной жидкости у пациентов с деструктивным аппендицитом, деструктивным холециститом и деструктивным панкреатитом, осложненным перитонитом в зависимости от характера бактериального профиля.

4.1. Особенности обследованных больных с острым деструктивным  
аппендицитом, холециститом или панкреатитом, осложненным перитонитом

Тяжесть состояния больных с перитонитом после острого аппендицита, острого холецистита и острого панкреатита оценивалась в динамике интенсивной терапии по шкалам APACHE II и SAPS II, тяжесть перитонита – по Мангеймскому индексу перитонита.

В первую группу вошло 120 человек с диагнозом острый аппендицит, осложненным перитонитом, в том числе 63 больной – с флегмонозной формой и 57 пациентов – с гангренозным и гангренозно-перфоративным аппендицитом. Во II группу вошли 82 больных острым холециститом, 45% процентов которых имели флегмонозную форму с паравезикальным абсцессом, 55% – гангренозную, осложнившийся перфорацией, перитонитом. В третью группу вошли 28 пациентов с диагнозом острый панкреатит. Панкреатогенный абсцесс наблюдался у 19 больных панкреатитом, тотальный панкреонекроз – у 9 больных.

На первых этапах возникновения перитонита от хирургов требуется комплекс действий не дожидаясь результатов микробиологического

исследования абдоминального выпота. Наряду с общепринятыми стандартными лабораторными методами обследование больных с перитонитом, в последнее время возрастает роль БОФ как ранних индикаторов неблагоприятного прогноза течения послеоперационного периода.

Поскольку целью нашего исследования являлся поиск взаимосвязей между уровнями определенных БОФ и характером высеваемой у этих больных микрофлоры, во всех трех изученных группах больных нас интересовали только первые дни перитонита, пока еще не начата этиотропная антибактериальная терапия. Для верификации бактериального профиля у больных перитонитом требуется забор экссудата для микробиологического исследования или во время операции, или сразу после ее завершения по дренажам, установленным в брюшную полость.

Полученные результаты определения уровней СРБ, Фр, ЛФ,  $\alpha$ 2-МГ, ПДФ, ЛЗЦ и IgG в сыворотках крови у пациентов с деструктивным аппендицитом, деструктивным холециститом и деструктивным панкреатитом, осложненных перитонитом и 39 здоровых людей (доноров) контрольных группы представлены на табл. 17 и рис. 8.

Как видно из таблицы 17, по сравнению с донорами повышенные уровни СРБ, почти в 7 раз обнаружены у 120 больных острым аппендицитом, более чем в 10 раз обнаружены у 84 больных осложненным холециститом и более чем в 7,4 раза обнаружены у 28 больных деструктивным панкреатитом. Средний уровень СРБ в крови 230 обследованных больных перитонитом в 8,13 раз превосходил уровень у 39 доноров контрольной группы, что соответствует высокозначимым статистическим различия с контролем при  $P=0,0004$ .

Таблица 17 – динамика белков острой фазы, лизоцима и иммуноглобулина IgG в крови у больных с перитонитом трех нозологических групп

Показатели	Деструктивный аппендицит	Деструктивный холецистит	Деструктивный панкреатит	Контроль (n=39)
------------	-----------------------------	-----------------------------	-----------------------------	--------------------

	(n=120)	(n=82)	(n=28)	
СРБ (мг/л)	10 [0; 80]* 688% <b>p&lt;0,0001</b>	10 [0; 80]* 1020% <b>p&lt;0,0001</b>	20 [1,0; 40]* 740% <b>p&lt;0,0001</b>	1,0 [1,0; 5,0]
ФР (нг/мл)	230 [10; 762,3]* 200% <b>p=0,0001</b>	145 [20; 1130]* 265% <b>p=0,0005</b>	345 [167,5; 631,3]* 325% <b>p&lt;0,0001</b>	115 [10; 361,5]
ЛФ (нг/мл)	3050 [150; 6680]* 264% <b>p&lt;0,0001</b>	925 [200; 18145]* 303% <b>p=0,0001</b>	1850 [588; 10580]* 329% <b>p=0,0009</b>	1100 [290; 1505]
ПДФ (мг/л)	4,0 [0,5; 8,0]* 617% <b>p&lt;0,0001</b>	2,0 [0,5; 8,0]* 450% <b>p&lt;0,0001</b>	2,0 [0,68; 13,2]* 500% <b>p=0,002</b>	0,5 [0,5; 1,5]
МГ (г/л)	0,60 [0,10; 3,815]* 81% p=0,127	0,42 [0,24; 3,393]* 65% <b>p=0,005</b>	0,44 [0,071; 2,980]* 58% <b>p=0,008</b>	1,30 [0,525; 2,0]
ЛЗЦ (мг/л)	15 [3,0; 100,5]* 162% <b>p=0,007</b>	30 [5,0; 59,8]* 203% <b>p=0,0003</b>	20 [5,0; 46,5]* 154% <b>p=0,013</b>	15 [2,9; 26,4]
IgG (г/л)	8,0 [7,0; 9,0] 86% <b>p=0,00003</b>	8,0 [4,0; 11,0] 92% p=0,188	7,0 [2,5; 18,5] 79% p=0,130	9,0 [5,9; 12,1]

Примечание: P(U) – статистически достоверные различия с контролем по U-критерию Манна-Уитни.

Повышенные уровни Фр, ровно в 2 раза по сравнению с донорами обнаружены у 120 больных острым аппендицитом, более чем в 2,6 раза обнаружены у 84 больных осложненным холециститом и почти в 3,3 раза – у 28 больных деструктивным панкреатитом. Средний уровень Фр в крови 230 обследованных больных перитонитом в 2,4 раз превосходил уровень у 39 доноров контрольной группы, что соответствует высокозначимым статистическим различия с контролем при P=0,028.

Повышенные уровни ЛФ, почти в 2,7 раза по сравнению с донорами обнаружены у 120 больных острым аппендицитом, более чем в 3 раза обнаружены у 84 больных осложненным холециститом и почти в 3,3 раза – у 28 больных деструктивным панкреатитом. Средний уровень ЛФ в крови 230 обследованных больных перитонитом в 8,9 раз превосходил уровень у 39 доноров контрольной группы, что соответствует высокозначимым статистическим различия с контролем при  $P=0,014$ .

По сравнению с донорами повышенные уровни ПДФ, более чем в 6 раз обнаружены у 120 больных острым аппендицитом, в 4,5 раза обнаружены у 84 больных осложненным холециститом и в 5 раз – у 28 больных деструктивным панкреатитом. Средний уровень ПДФ в крови 230 обследованных больных перитонитом в 5,4 раза превосходил уровень у 39 доноров контрольной группы, что соответствует высокозначимым статистическим различия с контролем при  $P=0,008$ .

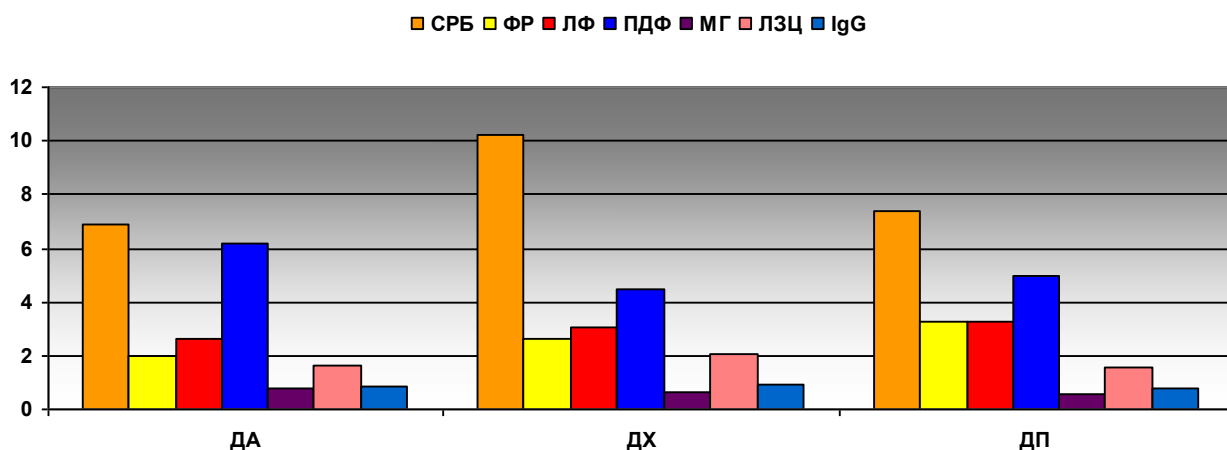


Рисунок 8 – уровни СРБ, Фр, ЛФ,  $\alpha$ 2-МГ, ПДФ, ЛЗЦ и иммуноглобулина IgG в сыворотках крови у пациентов с деструктивным аппендицитом, деструктивным холециститом и деструктивным панкреатитом, осложненным перитонитом

По сравнению с донорами пониженные уровни МГ, почти до 0,8 процентов от контроля обнаружены у 120 больных острым аппендицитом, почти до 0,65 процентов от контроля обнаружены у 84 больных осложненным холециститом и ниже 0,60 процентов от контроля – у 28 больных

деструктивным панкреатитом. Средний уровень МГ в крови 230 обследованных больных перитонитом статистически значимо ниже, чем уровни у 39 доноров и составляют только 0,73 от контрольной группы, что все равно указывает на статистическое различие с контролем, но при небольшом  $P=0,05$ .

По сравнению с донорами повышенные уровни ЛЗЦ, более чем в 1,6 раз обнаружены у 120 больных острым аппендицитом, более чем в 2 раза обнаружены у 84 больных осложненным холециститом и более чем в 1,5 раза – у 28 больных деструктивным панкреатитом. Средний уровень ЛЗЦ в крови 230 обследованных больных перитонитом в 1,76 раз превосходил уровень у 39 доноров контрольной группы, что соответствует высокозначимым статистическим различиям с контролем при  $P=0,006$ .

По сравнению с донорами уровни IgG, были на 0,9 ниже у 120 больных острым аппендицитом, также на 0,9 ниже у 84 больных осложненным холециститом и на 0,8 ниже у 28 больных деструктивным панкреатитом. Средний уровень IgG в крови 230 обследованных больных перитонитом незначительно ниже уровня у контрольных цифр у 39 доноров (0,87 раз), что является статистическим не достоверным различием с контролем ( $P=0,054$ ).

Полученные результаты определения уровней СРБ, Фр, ЛФ,  $\alpha 2$ -МГ, ПДФ, ЛЗЦ и IgG в перитонеальном экссудате у пациентов с деструктивным аппендицитом, деструктивным холециститом и деструктивным панкреатитом, осложненных перитонитом, в сравнении с их средними сывороточными уровнями представлены на табл. 17 и рис. 8.

Как видно из табл. 18 и рис. 9, при деструктивном аппендиците, деструктивном холецистите и деструктивном панкреатите, осложненных перитонитом, сразу после операции в перитонеальном экссудате повышены уровни СРБ, более чем в 9 раз выше у 120 больных деструктивным аппендицитом, более чем в 5,4 раз выше у 84 больных деструктивным холециститом и более чем в 13 раз выше у 28 больных деструктивным панкреатитом. Средний уровень СРБ в перитонеальном экссудате 230



обследованных больных перитонитом в 8,25 раза превосходил их же индивидуальные сывороточные уровни (различие между сывороткой и перитонеальным экссудатом статистически при  $P=0,0001$ ).

Как видно из табл. 18 и рис. 9, при деструктивном аппендиците, деструктивном холецистите и деструктивном панкреатите, осложненных перитонитом, сразу после операции в перитонеальном экссудате повышены уровни Фр, более чем в 4,8 раза выше у 120 больных деструктивным аппендицитом, более чем в 4,2 раз выше у 84 больных деструктивным холециститом и почти в 1,9 раз выше у 28 больных деструктивным панкреатитом. Средний уровень Фр в перитонеальном экссудате 230 обследованных больных перитонитом в 4,27 раза превосходил их же индивидуальные сывороточные уровни (различие между сывороткой и перитонеальным экссудатом статистически при  $P=0,01$ ).

Таблица 18 – динамика белков острой фазы, лизоцима и иммуноглобулина IgG в перитонеальном экссудате у больных с перитонитом трех нозологических групп

Показатели	Деструктивный аппендицит (n=120)	Деструктивный холецистит (n=82)	Деструктивный панкреатит (n=28)
СРБ (мг/л)	80 [10; 320]* 900% <b>p&lt;0,0001</b>	120 [152,5; 2048]* 540% <b>p&lt;0,0001</b>	160 [27; 640]* 1340% <b>p=0,014</b>
ФР (нг/мл)	1120 [580; 1691]* 487% <b>p&lt;0,0001</b>	1300 [10,5; 320]* 422% <b>p&lt;0,0001</b>	345 [26,8; 2195] 187% p=0,08
ЛФ (нг/мл)	9925 [2118; 33740]* 450% <b>p&lt;0,0001</b>	7875 [613; 31285]* 325% <b>p&lt;0,0001</b>	4050 [350; 39508]* 325% <b>p=0,008</b>
ПДФ (мг/л)	4,0 [0,98; 16,0]*	2,0 [0,5; 4,0]*	2,0 [0,5; 13,2]

	145% <b>p=0,0002</b>	70% <b>p=0,03</b>	93% p=0,850
МГ (г/л)	0,120 [0,050; 0,284]* 14% <b>p&lt;0,0001</b>	0,105 [0,040; 0,347]* 16% <b>p&lt;0,0001</b>	0,055 [0,010; 0,208]* 13% <b>p=0,0008</b>
ЛЗЦ (мг/л)	30 [5,0; 270,3]* 251% <b>p=0,00025</b>	50 [5,0; 158,0]* 178% <b>p=0,0013</b>	40 [6,75; 68,25]* 168% <b>p=0,006</b>
IgG (г/л)	7,0 [3,0; 10,0] 92% p=0,146	8,0 [3,0; 10,9] 96% p=0,686	7,0 [2,5; 14,2] 95% p=0,832

Примечание: P(U) – статистически значимые различия у пациентов между уровнями в их сыворотках и перитонеальных экссудатах (по непараметрическому U-критерию Вилкоксона–Манна–Уитни).

Как видно из табл. 18 и рис. 9, при деструктивном аппендиците, деструктивном холецистите и деструктивном панкреатите, осложненных перитонитом, сразу после операции в перитонеальном экссудате повышены уровни ЛФ, более чем в 4,5 раза выше у 120 больных деструктивным аппендицитом, более чем в 3,2 раз выше у 84 больных деструктивным холециститом и более чем в 3,1 раз выше у 28 больных деструктивным панкреатитом. Средний уровень ЛФ в перитонеальном экссудате 230 обследованных больных перитонитом в 3,9 раза превосходил их же индивидуальные сывороточные уровни (различие между сывороткой и перитонеальным экссудатом статистически при P=0,008).

Как видно из табл. 18 и рис. 9, при деструктивном аппендиците, деструктивном холецистите и деструктивном панкреатите, осложненных перитонитом, сразу после операции в перитонеальном экссудате повышены уровни ПДФ, более чем в 1,4 раза выше у 120 больных деструктивным аппендицитом, но меньше единицы (0,7) у 84 больных деструктивным холециститом и (0,93) у 28 больных деструктивным панкреатитом. Средний уровень ПДФ в перитонеальном экссудате 230 обследованных больных

перитонитом (1,11) также практически не отличался от их же индивидуальные сывороточные уровни (различие между сывороткой и перитонеальным экссудатом статистически не достоверны).

Как видно из табл. 18 и рис. 9, при деструктивном аппендиците, деструктивном холецистите и деструктивном панкреатите, осложненном перитонитом, сразу после операции в перитонеальном экссудате уровни МГ, в 6,9 раз ниже, чем их же уровни в сыворотках у 120 больных деструктивным аппендицитом, в 6,1 раз ниже, чем у 84 больных деструктивным холециститом и в 7,7 раз ниже, чем у 28 больных деструктивным панкреатитом. Средний уровень МГ в перитонеальном экссудате 230 обследованных больных перитонитом в 6,9 раз ниже их же индивидуальных сывороточных уровней (различие между сывороткой и перитонеальным экссудатом статистически при  $P=0,005$ ).

Как видно из табл. 18 и рис. 9, при деструктивном аппендиците, деструктивном холецистите и деструктивном панкреатите, осложненных перитонитом, сразу после операции в перитонеальном экссудате повышены уровни ЛЗЦ, более чем в 2,5 раза выше у 120 больных деструктивным аппендицитом, более чем в 1,8 раза выше у 84 больных деструктивным холециститом и почти в 1,7 раз выше у 28 больных деструктивным панкреатитом. Средний уровень ЛЗЦ в перитонеальном экссудате 230 обследованных больных перитонитом в 2,1 раза превосходил их же индивидуальные сывороточные уровни (различие между сывороткой и перитонеальным экссудатом статистически при  $P=0,014$ ).

Как видно из табл. 18 и рис. 9, при деструктивном аппендиците, деструктивном холецистите и деструктивном панкреатите, осложненных перитонитом, уровни IgG в перитонеальном экссудате, ниже их же уровней в сыворотках на 0,92 раза у 120 больных деструктивным аппендицитом, на 0,96 раза у 84 больных деструктивным холециститом и на 0,95 раза ниже у 28 больных деструктивным панкреатитом. Средний уровень IgG в перитонеальном

экссудате 230 обследованных больных перитонитом на 0,94 раза ниже их же индивидуальные сывороточные уровни (различие между сывороткой и перитонеальным экссудатом статистически не достоверны).

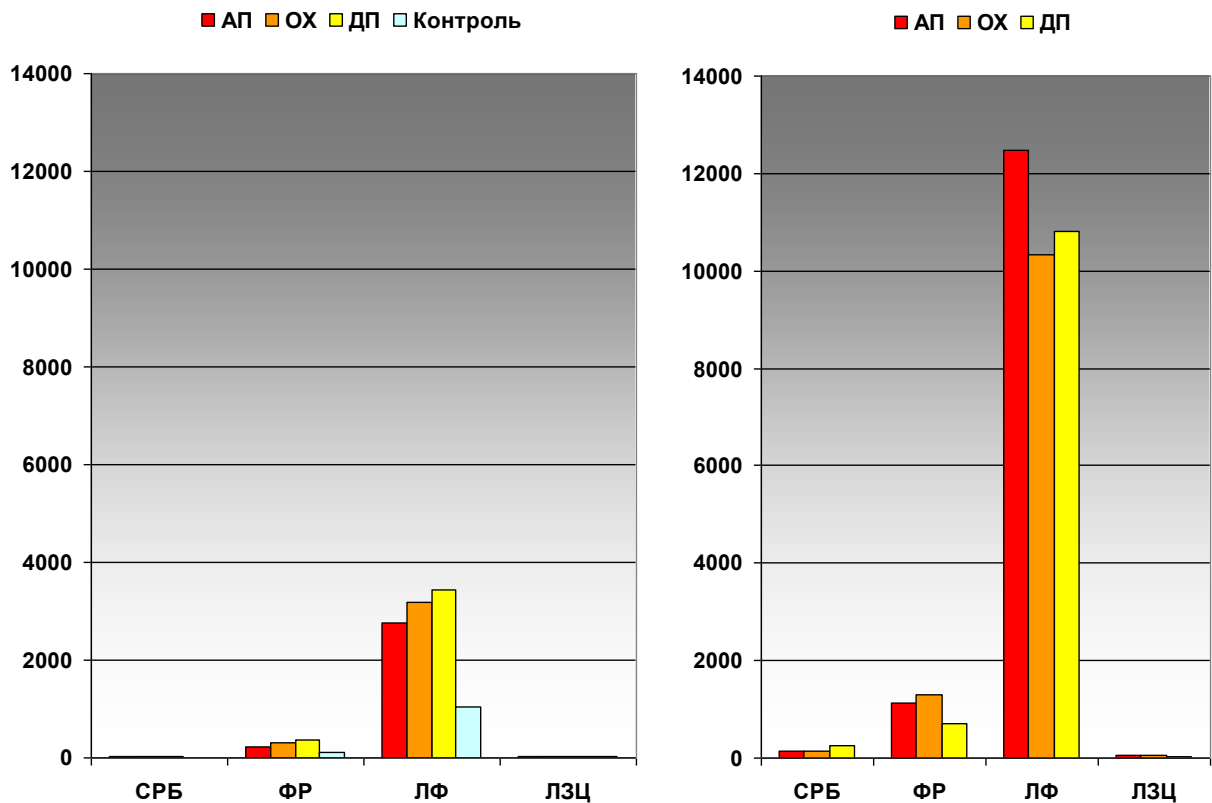


Рисунок 9 – уровни СРБ, Фр, ЛФ и ЛЗЦ в сыворотках крови и перитонеальном экссудате у пациентов с деструктивным аппендицитом, деструктивным холециститом и деструктивным панкреатитом, осложненным перитонитом

В табл. 19 представлены средние концентрации по всем 230 больных с перитонитом в сыворотке крови (белок<sub>S</sub>), и перитонеальной жидкости, оттекающая по дренажам (белок<sub>ПЖ</sub>), в сопоставлении со средними значениями их же коэффициентов отношения (белок<sub>ПЖ</sub> / белок<sub>S</sub>).

Для коррекции результатов измерения концентрации БОФ в ПЖ требовалось стандартизировать данный коэффициент по общему белку. Поэтому в табл. 19 представлены не непосредственные результаты измерения БОФ в ПЖ, а расчетные величины, скорректированные по общему белку. Для этого измеренная величина концентрации БОФ в ПЖ умножалась на фактор разведения F, численно равный отношению общего белка сыворотки (ОБ<sub>S</sub>) к

общему белку перитонеальной жидкости (ОБ<sub>ПЖ</sub>).

Таблица 19 – динамика белков острой фазы, лизоцима и иммуноглобулина IgG в сыворотке крови и перитонеальном экссудате у 230 больных с перитонитом трех нозологических групп

Показатели	Сыворотка крови	Перитонеальный экссудат	Значение Р
СРБ (мг/л)	10 [0; 80] 813%	120 [10; 320] 825%	p<0,0001
ФР (нг/мл)	230 [15; 896,5] 238%	1150 [124,5; 1927,5] 427%	p<0,0001
ЛФ (нг/мл)	1575 [200; 8830]* 286%	8325 [645; 33285]* 390%	p<0,0001
ПДФ (мг/л)	2,0 [0,5; 8,0]* 543%	2,0 [0,5; 8,0]* 112%	p=0,069
МГ (г/л)	0,50 [0,100; 3,572]* 72%	0,110 [0,020; 0,319]* 15%	p<0,0001
ЛЗЦ (мг/л)	20 [3,0; 72,75]* 176%	40 [5,0; 165,0]* 215%	p<0,0001
IgG (г/л)	8,0 [4,0; 10,0] 87%	7,0 [2,73; 10,55] 94%	p=0,251

Примечание: P(U) – статистически значимые различия у пациентов между уровнями в их сыворотках и перитонеальных экссудатах (по непараметрическому U-критерию Вилкоксона–Манна–Уитни).

Таким образом, полученные нами данные подтверждают важность факта биохимического исследования белков перитонельного экссудата, впервые продемонстрированную в работах Э.А. Кчибекова [127, 128]

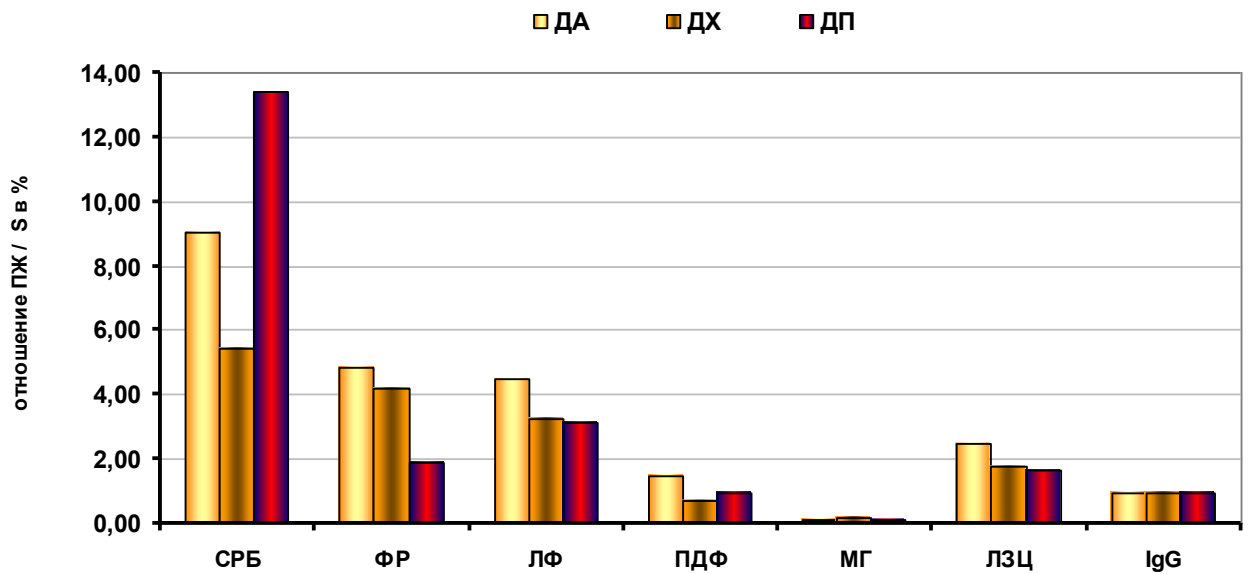


Рисунок 10 – отношение концентраций уровней СРБ, Фр, ЛФ,  $\alpha$ 2-МГ, ПДФ, ЛЗЦ и IgG в перитонельном экссудате к отношению концентраций уровней этих же белков в сыворотках крови у пациентов с деструктивным аппендицитом, деструктивным холециститом и деструктивным панкреатитом, осложненным перитонитом

#### 4.2. Примеры корреляции между результатами бактериологического исследования микрофлоры выпота у больных с перитонитом и уровнями БОФ, лизоцима и IgG в сыворотке крови и перитонеальном экссудате

Клиническая часть исследования посвящена поиску у пациентов с перитонитом специфических БОФ, ассоциирующихся с определенными штаммами микроорганизмов, выявляемых в перитонеальных экссудатах.

Во внимание принимали в качестве диагностического титр  $1 \times 10^5$  колониеобразующих единиц в 1,0 мл экссудата для микроорганизмов вида *Escherichia coli* и грамположительных кокков. Высев микроорганизмов рода *Klebsiella*, рода *Proteus* и вида *Pseudomonas aeruginosae* принимали за диагностический при любой степени bacteriemia ввиду их высокой патогенности.

Сопоставление предсказательной ценности разработанного нами теста с

результатами бактериологического исследования микрофлоры выпота из брюшной полости.

Клинический пример 1.

Больная К., 56 лет заболела 03.06.18 года, самообращение на следующие сутки. Состоянии больной средней тяжести, в сознании, температура 37,5°C. Кожные покровы обычной окраски, теплые, сухие. ЧСС 94 уд. в 1 минуту, ЧДД 19 в 1 минуту. Язык сухой, обложен бело-серым налетом. Живот умеренно вздут, при пальпации болезнен. Газы не отходят. Симптом Щеткина-Блюмберга отрицательный. Перистальтика единичными волнами, вялая. Общий анализ крови: эритроциты  $3,09 \times 10^{12}/л$ ; Hb – 102 г/л; Le -  $6,8 \times 10^9/л$ . СОЭ – 10 мм/час. Д-з после операции: Острая спаечная тонкокишечная непроходимость. Диффузный серозный перитонит.

Биохимический анализ крови: общий белок 52 г/л, креатинин 43 ммоль/л, мочевины 2,6 ммоль/л, глюкоза 4,4 ммоль/л, ЛИИ – 1,7 у.е., лактоферрин – 4450 нг/мл, продукты деградации фибриногена – 3,1 мг/л, иммуноглобулина G – 7,4 г/л, активность лизоцима – 5,4 Ед/л. Биохимический анализ перитонеальной жидкости: общий белок: 39 г/л, лактоферрин (ЛФ) – 8200 нг/мл, продукты деградации фибриногена (ПДФ) – 2,4 мг/л, иммуноглобулина G (IGG) 6,2 г/л, активность лизоцима (ЛЗЦ) – 7,5 Ед/л.

Фактор разведения ПЖ у данного пациента равен

$$F = \frac{ОБ_{СК}}{ОБ_{ПЖ}} = \frac{53}{39} = 1,36.$$

Скорректированные концентрации ЛФ, ПДФ, IgG, ЛЗЦ в перитонеальной жидкости у данного пациента равны  $ЛФ_{ПЖ} = 8200 \times 1,36 = 11150$  нг/мл,  $ПДФ_{ПЖ} = 2,4 \times 1,36 = 3,3$  мг/л,  $IgG_{ПЖ} = 6,2 \times 1,36 = 9,8$  г/л и  $ЛЗЦ_{ПЖ} = 7,5 \times 1,36 = 10,2$  Ед/л.

Согласно способу диагностики проведено определение ДК по формуле:

$$\begin{aligned} ДК &= \frac{ЛФ_{ПЖ} F}{ЛФ_{СК}} \times \frac{ПДФ_{ПЖ} F}{ПДФ_{СК}} \times \frac{IGG_{ПЖ} F}{IGG_{СК}} \times \frac{ЛЗЦ_{ПЖ} F}{ЛЗЦ_{СК}} = \\ &= \frac{11150}{4450} \times \frac{3,3}{3,1} \times \frac{9,8}{7,4} \times \frac{10,2}{5,4} = 2,51 \times 1,06 \times 1,32 \times 1,89 = 6,64, \end{aligned}$$

и при значении ДК равном или выше 5,5 для всех четыре К диагностируют смешанную абдоминальную инфекцию.

Полученные у данного больного результаты свидетельствовало о наличии у пациента смешанной стафилококковой и грамотрицательной абдоминальной инфекции.

В соответствии с подозрением на смешанную стафилококковую и грамотрицательную абдоминальную инфекцию пациенту с 1-х суток перитонита были назначен антибиотик карбапенемового ряда максипим по 2-4 г. в сутки внутривенно, метронидазол по 100 мл в сутки в/в 2-3 раза в сутки.

Забор экссудата из брюшной полости для бактериологического исследования: от 04.06.2018 г. Результаты бактериологического исследования получены 8 июня 2018 г. При культуральном исследовании в экссудате выявлен рост смешанной флоры 1) Staph. Epidermidis, 2) E. coli.

Как грамотрицательные штаммы E. coli, так и грамположительная кокковой микрофлоры (Staphylococcus Epidermidis) оказались чувствительными к назначенной с первого дня антибиотикотерапии, что совпало с результатами экспресс-диагностики по разработанному способу.

#### Клинический пример 2.

Больная К., 69 лет заболела 23.04.18 года, доставлена КСП через три дня после начала заболевания. Жалобы на наличие грыжевого выпячивания в правой паховой области, боли в нем, тошноту и рвоту темным содержимым. Состоянии больной средней тяжести, в сознании, температура 36,5°C. Кожные покровы обычной окраски, теплые, сухие. ЧСС 90 уд. в 1 минуту, ЧДД 18 в 1 минуту. В легких дыхание жесткое, проводится по всем полям. Язык чистый, влажный. Живот умеренно вздут, при пальпации болезненность в правой паховой области. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Перистальтика снижена. Газы отходят. Общий анализ крови: эритроциты  $5,2 \times 10^{12}/л$ ; Hb – 161 г/л; Le -  $5,8 \times 10^9/л$ . СОЭ – 6 мм/час. Д-з после операции: Ущемленная правосторонняя бедренная грыжа с некрозом участка тонкой



кишки. Острая obturационная тонкокишечная непроходимость. Распространенный серозно-фибринозный перитонит.

В биохимическом анализе крови: общий белок 62,2 г/л, креатинин 9,5 ммоль/л, мочевины 6,1 ммоль/л, глюкоза 4,7 ммоль/л, ЛИИ – 1,2 у.е., лактоферрин – 8520 нг/мл, продукты деградации фибриногена – 3,0 мг/л, иммуноглобулина G – 6,3 г/л, активность лизоцима – 4,6 Ед/л.

Биохимический анализ перитонеальной жидкости взятой во время операции: общий белок: 39 г/л, лактоферрин (ЛФ) – 5900 нг/мл, продукты деградации фибриногена (ПДФ) – 2,9 мг/л, иммуноглобулина G (IGG) – 6,5 г/л, активность лизоцима (ЛЗЦ) – 2,8 Ед/л.

Фактор разведения ПЖ у данного пациента равен

$$F = \frac{ОБ_{СК}}{ОБ_{ПЖ}} = \frac{61}{39} = 1,56.$$

Скорректированные концентрации ЛФ, ПДФ, IgG, ЛЗЦ в перитонеальной жидкости у данного пациента равны  $ЛФ_{ПЖ} = 5900 \times 1,56 = 9200$  нг/мл,  $ПДФ_{ПЖ} = 2,9 \times 1,56 = 4,5$  мг/л,  $IgG_{ПЖ} = 6,5 \times 1,56 = 10,1$  г/л и  $ЛЗЦ_{ПЖ} = 2,8 \times 1,56 = 4,4$  Ед/л.

Согласно способу диагностики проведено определение ДК по формуле:

$$\begin{aligned} ДК &= \frac{ЛФ_{ПЖ} F}{ЛФ_{СК}} \times \frac{ПДФ_{ПЖ} F}{ПДФ_{СК}} \times \frac{IGG_{ПЖ} F}{IGG_{СК}} \times \frac{ЛЗЦ_{ПЖ} F}{ЛЗЦ_{СК}} = \\ &= \frac{9200}{8520} \times \frac{4,5}{3,0} \times \frac{10,1}{6,3} \times \frac{4,4}{4,6} = 1,08 \times 1,50 \times 1,60 \times 0,96 = 2,49, \end{aligned}$$

так как в данном примере значение  $ЛФ_{ПЖ}/ЛФ_{СК} = 1,08$ , а значение  $ЛЗЦ_{ПЖ}/ЛЗЦ_{СК} = 0,96$ , то в окончательную формулу ЛФ и ЛЗЦ не вошли, и формула приняла следующий вид:

$$ДК = \frac{ПДФ_{ПЖ}}{ПДФ_{СК}} \times \frac{IGG_{ПЖ}}{IGG_{СК}} = \frac{4,5}{3,0} \times \frac{10,1}{6,3} = 2,40,$$

что свидетельствовало о наличии у пациента стафилококковой абдоминальной инфекции

В соответствии с подозрением на стафилококковую абдоминальную инфекцию пациенту не показаны препараты цефтриаксонового и

азитромицинового рядов, поэтому с 1-х суток перитонита были назначен антибиотик карбапенемового ряда максипим по 4 г. в сутки внутривенно капельно, гентамицин 80 мг в/в 2 раза в сутки, метронидазол по 100 мл в сутки в/в 2 раза в сутки.

Забор экссудата из брюшной полости для бактериологического исследования от 25.05.2018 г. Результаты бактериологического исследования получен 29.05.2018 г. При культуральном исследовании выявлен рост стафилокока 1) Staph. Epidermidis.

Выявленная стафилококковая микрофлоры (Staphylococcus Epidermidis) оказались чувствительными к назначенной с первого дня антибиотикотерапии, что совпало с результатами экспресс-диагностики по разработанному способу.

#### 4.3. Разработка теста для ранней ориентировочной оценки характера бактериальной обсемененности перитонеального экссудата по результатам определения комплекса определенных БОФ

Нами разработан способ диагностики абдоминальной хирургической инфекции, заключающийся в исследовании биологических жидкостей у пациентов с перитонитом, отличающийся тем, что одновременно в сыворотке крови и перитонеальной жидкости определяют концентрацию лактоферрина, лизоцима, продуктов деградации фибриногена, иммуноглобулина G и содержание общего белка (ОБ), вычисляют коэффициенты их отношения по каждому специфическому белку по формулам:

$$K_{IGG} = \frac{ОБ_s \times C_{ПЖ}}{ОБ_{ПЖ} \times C_s},$$

где:  $K_{IGG}$  – коэффициент отношения белка иммуноглобулина G,

$ОБ_s$  – концентрация ОБ в сыворотке крови (мг/л);

$C_{ПЖ}$  – концентрация иммуноглобулина G в перитонеальной жидкости (нг/мл);

$ОБ_{ПЖ}$  – концентрация общего белка в перитонеальной жидкости (мг/л);

$C_S$  – концентрация иммуноглобулина G в сыворотке крови (нг/мл);

$$K_{ЛЗЦ} = \frac{ОБ_S \times C_{ПЖ}}{ОБ_{ПЖ} \times C_S},$$

где:  $K_{ЛЗЦ}$  – коэффициент отношения белка лизоцима,

$ОБ_S$  – концентрация ОБ в сыворотке крови (мг/л);

$C_{ПЖ}$  – концентрация лизоцима в перитонеальной жидкости (нг/мл);

$ОБ_{ПЖ}$  – концентрация общего белка в перитонеальной жидкости (мг/л);

$C_S$  – концентрация лизоцима в сыворотке крови (нг/мл);

$$K_{ПДФ} = \frac{ОБ_S \times C_{ПЖ}}{ОБ_{ПЖ} \times C_S},$$

где:  $K_{ПДФ}$  – коэффициент отношения продуктов деградации фибриногена,

$ОБ_S$  – концентрация ОБ в сыворотке крови (мг/л);

$C_{ПЖ}$  – концентрация продуктов деградации фибриногена в перитонеальной жидкости (нг/мл);

$ОБ_{ПЖ}$  – концентрация общего белка в перитонеальной жидкости (мг/л);

$C_S$  – концентрация продуктов деградации фибриногена в сыворотке крови (нг/мл);

$$K_{ЛФ} = \frac{ОБ_S \times C_{ПЖ}}{ОБ_{ПЖ} \times C_S},$$

где:  $K_{ЛФ}$  – коэффициент отношения белка лактоферрина,

$ОБ_S$  – концентрация ОБ в сыворотке крови (мг/л);

$C_{ПЖ}$  – концентрация лактоферрина в перитонеальной жидкости (нг/мл);

$ОБ_{ПЖ}$  – концентрация общего белка в перитонеальной жидкости (мг/л);

$C_S$  – концентрация лактоферрина в сыворотке крови (нг/мл);

и при значении ДК равном или выше 2,4 только  $K_{IGG}$  и  $K_{ПДФ}$  с высокой степенью достоверности диагностируют наличие у пациента с перитонитом именно стафилококковую инфекцию,

при значении ДК равном или выше 3,8 только  $K_{\text{ЛФ}}$  и  $K_{\text{ПДФ}}$ , с высокой степенью достоверности диагностируют наличие у пациента с перитонитом именно стрептококковую инфекцию,

при значении ДК равном или выше 2,8 только  $K_{\text{ЛФ}}$  и  $K_{\text{ЛЗЦ}}$ , с высокой степенью достоверности диагностируют наличие у пациента с перитонитом именно грамотрицательную абдоминальную инфекцию,

и при значении ДК равном или выше 5,5 для всех четыре  $K$  диагностируют смешанную абдоминальную инфекцию.

Разработанный нами пакет изобретений имеет прямое отношение к абдоминальной хирургии в случаях экспресс-диагностики характера абдоминальной хирургической инфекции и своевременного начала этиотропной антибиотикотерапии.

### Клинический пример 3.

Пациент К., 78 лет, доставлен в хирургическое отделение ГКБ №3 15.06.2017 г. Состояние при поступлении тяжёлое. Жалобы на выраженные боли в животе, общую слабость. При осмотре больного – клиника перитонита. На обзорной рентгенографии ОБП – множество тонкокишечных уровней. При поступлении преобладала клиника эндогенной интоксикации, с парезом кишечника, бледностью кожных покровов, сухостью языка, тахикардией. При поступлении данные лабораторных исследований : уровень лейкоцитов, гемоглобина, эритроцитов в пределах нормы, ЛИИ повышен до 3,53у.е., биохимический анализ крови: креатинин – 131мкмоль/л, мочевины – до 17,9 моль/л, общий белок – 42 г/л, лактоферрин – 4650 нг/мл, продукты деградации фибриногена – 2,9 мг/л, иммуноглобулина G – 8,5 г/л, активность лизоцима – 7,2 Ед/л. Выполнена лапаротомия, диагностирован рак сигмовидной кишки, осложнённый перфорацией, разлитым фибринозно-гнойным перитонитом. Биохимический анализ перитонеального выпота: общий белок – 27 г/л, лактоферрин – 4860 нг/мл, продукты деградации фибриногена – 1,9 мг/л, иммуноглобулина G – 5,5 г/л, активность лизоцима – 8,0 Ед/л.

Фактор разведения ПЖ у данного пациента равен

$$F = \frac{ОБ_{СК}}{ОБ_{ПЖ}} = \frac{42}{27} = 1,56.$$

Скорректированные концентрации ЛФ, ПДФ, IgG, ЛЗЦ в перитонеальной жидкости у данного пациента равны  $ЛФ_{ПЖ} = 4860 \times 1,56 = 7560$  нг/мл,  $ПДФ_{ПЖ} = 1,9 \times 1,56 = 3,0$  мг/л,  $IgG_{ПЖ} = 5,5 \times 1,56 = 8,6$  г/л и  $ЛЗЦ_{ПЖ} = 8,0 \times 1,56 = 12,4$  Ед/л.

Согласно способу диагностики проведено определение ДК по формуле:

$$\begin{aligned} ДК &= \frac{ЛФ_{ПЖ} F}{ЛФ_{СК}} \times \frac{ПДФ_{ПЖ} F}{ПДФ_{СК}} \times \frac{IGG_{ПЖ} F}{IGG_{СК}} \times \frac{ЛЗЦ_{ПЖ} F}{ЛЗЦ_{СК}} = \\ &= \frac{7560}{4650} \times \frac{3,0}{2,9} \times \frac{8,6}{8,5} \times \frac{12,4}{7,2} = 1,63 \times 1,03 \times 1,01 \times 1,72 = 2,92, \end{aligned}$$

так как в данном примере значение  $ПДФ_{ПЖ}/ПДФ_{СК} = 1,03$ , а значение  $IGG_{ПЖ}/IGG_{СК} = 1,01$ , то в окончательную формулу ПДФ и IGG не вошли, и формула приняла следующий вид:

$$ДК = \frac{ЛЗЦ_{ПЖ} F}{ЛЗЦ_{СК}} \times \frac{ЛФ_{ПЖ} F}{ЛФ_{СК}} = \frac{8,0 \times 1,56}{7,2} \times \frac{4860 \times 1,56}{4650} = \frac{12,4}{7,2} \times \frac{7560}{4650} = 2,80,$$

что свидетельствовало о наличии у пациента грамотрицательной абдоминальной инфекции.

В соответствии с подозрением на грамотрицательную абдоминальной инфекцию пациенту с 1-х суток перитонита был назначен полусинтетический антибиотик из группы цефалоспоринов III поколения клафоран в дозах 4-6 г в сутки внутривенно медленно, метронидазол по 100 мл в сутки в/в 2-3 раза в сутки.

Полученные позднее результаты бактериологического посева выпота брюшной полости выявили преобладающее число колоний грамотрицательных штаммов *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* и подтвердили результат диагностики по предложенному нами способу.

Назначенная антибактериальная терапия оказались чувствительной к назначенной с первого дня антибиотикам, что совпало с результатами экспресс-диагностики по разработанному способу. Последующие течение заболевания

относительно гладкое: желудочно-кишечный зонд удалён на 4 сутки. Пациент выписан на 15 сутки в удовлетворительном состоянии.

#### Клинический пример 4.

Пациент И., 69 лет, поступил в отделение экстренной хирургии ГКБ №3 27.09.2016 г. с диагнозом: острый панкреатит. По результатам физикального осмотра больной был помещен в палату интенсивной терапии. Назначено консервативное лечение. В течение первых суток состояние больного без улучшения, несмотря на проводимое лечение, ЧСС - 115 в мин, ЧДД - 34 в мин, нарастал лейкоцитоз, температура тела повысилась до 38°C, нарастала амилазная активность. Общий анализ крови: эритроциты  $4,06 \times 10^{12}/л$ ; Hb - 112 г/л; Le -  $11,3 \times 10^9/л$ , ЛИИ=8,2, СОЭ - 11 мм/час, биохимический анализ крови: общий белок - 42 г/л, креатинин - 177 ммоль/л, мочевины - 21,4 ммоль/л, глюкоза крови - 5,7 ммоль/л,  $\alpha$ -амилаза - 49 г/л\*ч, липаза - 505 г/л\*ч, диастаза мочи - 658 г/л\*ч. Сывороточный уровень лактоферрин - 3450 нг/мл, продуктов деградации фибриногена (ПДФ) - 2,3 мг/л, иммуноглобулина G (IGG) - 4,2 г/л, активность лизоцима (ЛЗЦ) - 5,9 Ед/л.

Заключение УЗИ ОБП: «Эхо-признаки увеличения панкреатогенного инфильтрата, выраженная неоднородность структуры инфильтрата с множеством анэхогенных образований округлой формы до 0,6-1 мм в диаметре (пузырьки газа), по контуру образования, в левом и правом забрюшинном коллекторах визуализируется жидкость с умеренным количеством гиперэхогенной взвеси. Гепатомегалия. Эхо-признаки диффузных изменений в печени, конкрементов в желчном пузыре. МС КТ - заключение: «Увеличение размеров поджелудочной железы, неоднородность паренхимы, определяются ограниченные жидкостные образования в забрюшинной клетчатке». Вечером того же дня пациенту выполнена диагностическая лапароскопия, дренирование и санация брюшной полости.

В перитонеальном экссудате определены концентрации лактоферрин (ЛФ) - 3400 нг/мл, продуктов деградации фибриногена (ПДФ) - 5,1 мг/л,

иммуноглобулина G (IGG) – 6,5 г/л и активность лизоцима (ЛЗЦ) – 5,9 Ед/л., необходимых для способа диагностики.

Фактор разведения ПЖ у данного пациента равен  $F = 41/41 = 1,00$ . Скорректированные концентрации ЛФ, ПДФ, IgG, ЛЗЦ в перитонеальной жидкости у данного пациента равны  $ЛФ_{ПЖ} = 3400 \times 1,00 = 3400$  нг/мл,  $ПДФ_{ПЖ} = 5,1 \times 1,00 = 5,1$  мг/л,  $IgG_{ПЖ} = 6,5 \times 1,00 = 6,5$  г/л и  $ЛЗЦ_{ПЖ} = 5,9 \times 1,00 = 5,9$  Ед/л.

Согласно способу диагностики проведено определение ДК по формуле:

$$\begin{aligned} ДК &= \frac{ЛФ_{ПЖ} F}{ЛФ_{СК}} \times \frac{ПДФ_{ПЖ} F}{ПДФ_{СК}} \times \frac{IGG_{ПЖ} F}{IGG_{СК}} \times \frac{ЛЗЦ_{ПЖ} F}{ЛЗЦ_{СК}} = \\ &= \frac{3400}{3450} \times \frac{5,1}{2,3} \times \frac{6,5}{4,2} \times \frac{5,9}{5,9} = 0,99 \times 2,22 \times 1,55 \times 1,00 = 3,41, \end{aligned}$$

так как в данном примере значение  $ЛФ_{ПЖ}/ЛФ_{СК} = 0,99$ , а значение  $ЛЗЦ_{ПЖ}/ЛЗЦ_{СК} = 1,00$ , то в окончательную формулу ЛФ и ЛЗЦ не вошли, и формула приняла следующий вид:

$$ДК = \frac{ПДФ_{ПЖ}}{ПДФ_{СК}} \times \frac{IGG_{ПЖ}}{IGG_{СК}} = \frac{5,1}{2,3} \times \frac{6,5}{4,2} = 3,43,$$

что свидетельствовало о наличии у пациента стафилококковой абдоминальной инфекции. Больному с 1-х суток перитонита назначена антибактериальная терапия, включавшая антибиотик карбапенемового ряда максипим по 4 г. в сутки внутривенно капельно, гентамицин в дозе 80 мг, метронидазол по 100 мл в сутки в/в 3 раза в сутки, иммуностимуляторы и дезинтоксикационная терапия.

Состояние пациента продолжало ухудшаться. На 3 сутки больному выполнена лапаротомия, вскрытие, санация и дренирование сальниковой сумки, брюшной полости, забрюшинного пространства, марсупиализация сальниковой сумки. Холецистостомия.

Полученные 01.10.2016 года результаты бактериологического посева перитонеального выпота брюшной полости выявили рост колоний

*Staphylococcus aureus* и подтвердили результат диагностики по предложенному нами способу.

После оперативного лечения и правильной антибиотикотерапии отмечалась медленное улучшение лабораторных и биохимических показателей. В послеоперационном периоде длительное время сохранялась гипертермия. Постепенно купировались признаки эндогенной интоксикации, лабораторные показатели пришли в норму, отмечалась положительная динамика на контрольных УЗИ и МСКТ. Пациент выписан на 24 сутки в удовлетворительном состоянии.

На контрольном осмотре через один месяц - жалоб не предъявляет.

Основной диагноз: Острый панкреатит. Инфицированный панкреонекроз.

Осложнение основного диагноза: Абсцесс сальниковой сумки. Флегмона брюшинного пространства. Разлитой гнойный перитонит.

#### Клинический пример 5.

Больной К. заболел 07.01.16 года. За медицинской помощью не обращался. Доставлен машиной скорой медицинской помощи 10.01.16 года. Состояние при поступлении тяжелое, в сознании, вялый, несколько заторможен. Температура кожных покровов 39,3°C. Кожные покровы бледные, сухие на ощупь, выражен спазм периферических сосудов. ЧСС 109 уд. в 1 минуту, ЧДД 25 в 1 минуту. Живот вздут, при пальпации напряжён, болезнен. Положительный симптом Щёткина-Блюмберга. Перистальтика единичными волнами, вялая. Общий анализ крови: эритроциты  $3,4 \times 10^{12}/л$ ; Hb – 119 г/л; Le -  $15,5 \times 10^9/л$ . СОЭ – 9 мм/час. Д-з: Перитонит. На операции: Острый гангренозно-перфоративный аппендицит. Разлитой гнойный перитонит.

В послеоперационном периоде больной получал интенсивную терапию в реанимационном отделении. Состояние больного оставалось тяжелым. Температура кожных покровов держалась на фебрильных цифрах: 38,1-39°C. ЧСС 102-110 уд./мин.; ЧДД 27-30 дыханий в 1 минуту. Живот умеренно вздут, перистальтика вялая, неравномерная по всему животу. Общий анализ крови:



эритроциты  $3,39 \times 10^9$  /л; Нб - 98 г/л; Le-  $10,4 \times 10^9$ /л. СОЭ – 10 мм/час, биохимический анализ крови: общий белок 49 г/л, креатинин 153 ммоль/л, мочевины 12,5 ммоль/л, глюкоза 6,3 ммоль/л, ЛИИ – 5,7 у.е., лактоферрин – 8245 нг/мл, продукты деградации фибриногена – 2,4 мг/л, иммуноглобулина G – 7,2 г/л, активность лизоцима – 6,9 Ед/л. Биохимический анализ перитонеальной жидкости: общий белок: 39 г/л, лактоферрин – 5263 нг/мл, продукты деградации фибриногена (ПДФ) – 4,3 мг/л, иммуноглобулин G (IGG) – 5,8 г/л и активность лизоцима (ЛЗЦ) – 5,6 Ед/л.

Фактор разведения ПЖ у данного пациента равен  $F = 48/39 = 1,23$ . Скорректированные концентрации ЛФ, ПДФ, IgG, ЛЗЦ в перитонеальной жидкости у данного пациента равны  $ЛФ_{ПЖ} = 8245 \times 1,23 = 10141$  нг/мл  $ПДФ_{ПЖ} = 4,3 \times 1,23 = 5,3$  мг/л,  $IgG_{ПЖ} = 5,8 \times 1,23 = 7,1$  г/л и  $ЛЗЦ_{ПЖ} = 5,6 \times 1,23 = 6,9$  Ед/л.

Согласно способу диагностики проведено определение ДК по формуле:

$$ДК = \frac{ЛФ_{ПЖ} F}{ЛФ_{СК}} \times \frac{ПДФ_{ПЖ} F}{ПДФ_{СК}} \times \frac{IGG_{ПЖ} F}{IGG_{СК}} \times \frac{ЛЗЦ_{ПЖ} F}{ЛЗЦ_{СК}} =$$

$$= \frac{10141}{5263} \times \frac{5,3}{2,4} \times \frac{7,1}{7,2} \times \frac{6,9}{6,9} = 1,93 \times 2,21 \times 0,99 \times 1,00 = 4,22,$$

так как в данном примере значение  $IGG_{ПЖ}/IGG_{СК} = 0,99$ , а значение  $ЛЗЦ_{ПЖ}/ЛЗЦ_{СК} = 1,00$ , то в окончательную формулу IGG и ЛЗЦ не вошли, и формула приняла следующий вид:

$$ДК = \frac{ПДФ_{ПЖ} F}{ПДФ_{СК}} \times \frac{ЛФ_{ПЖ} F}{ЛФ_{СК}} = \frac{4,3 \times 1,23}{2,4} \times \frac{8245 \times 1,23}{5263} = \frac{5,3}{2,4} \times \frac{10141}{5263} = 4,26,$$

что свидетельствовало о наличии у пациента стрептококковой абдоминальной инфекции.

В соответствии с подозрением на стрептококковую абдоминальной инфекцию пациенту с 1-х суток перитонита пациенту был назначен комбинированный антибиотик из группы защищенных  $\beta$ -лактамов ампициллин/сульбактам один раз в день по 125 мг/л интраперитонеально, метронидазол по 100 мл в сутки в/в 2-3 раза в сутки.

Забор экссудата из брюшной полости для бактериологического исследования: от 10.01.16 года. Результаты бактериологического исследования перитонеального экссудата, полученный 14 января 2016 г., подтвердил наличие в экссудате грамположительной кокковой микрофлоры (*Streptococcus ruogenes*), что соответствовало результатам диагностики по предложенному способу. Больной получал инфузионную терапию, включающую в себя растворы кристаллоидов, коллоиды, 10% глюкозу, антибактериальное лечение, сердечные гликозиды и витамины. Заключительные этапы послеоперационного период протекали гладко и контролируемые показатели постепенно стабилизировались.

На 12 сутки больной был выписан на амбулаторное наблюдение.

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Наиболее частой формой интраабдоминальной инфекции является перитонит, как правило, вторичный, развившийся на фоне деструктивного холецистита, аппендицита или панкреонекроза. По данным Б.Р. Гельфанда и соавт. (2017 г.), общая летальность при распространенном перитоните составила 38,5% [50; 123].

Перитонит является инфекционным заболеванием преимущественно полимикробной этиологии. При всех типах перитонита доминирующими этиологическими агентами являются грамотрицательные бактерии (в основном *Enterobacteriaceae*), как правило, в сочетании с анаэробными микроорганизмами (*Bacteroides fragilis*, *Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Clostridium spp.*). Реже выделяются стафилококки [184; 84; 57; 58].

Наиболее важные отличительные черты интраабдоминальных инфекций:

- полиэтиологичность – широкий круг потенциальных возбудителей;
- полимикробная этиология – в большинстве случаев удается выделить два микроорганизма и более;
- ассоциация аэробных и анаэробных микроорганизмов;
- сложности клинической оценки результатов микробиологического исследования (установление ведущего возбудителя).

Следует подчеркнуть, что антибактериальная терапия, не подменяя хирургическую санацию и другие компоненты медикаментозной терапии, существенно влияет на эффективность лечения перитонита. Большинство авторов считают, что успех лечения больных острым разлитым гнойным перитонитом (ОРГП) обеспечивается комплексом мероприятий, включающим в первую очередь адекватное оперативное пособие, детоксикацию и эффективную антимикробную терапию [17; 21; 45; 66; 57; 58; 73; 83; 130; 144].

Исходя из указанных особенностей, можно привести наиболее важные рекомендации по микробиологической диагностике и тактике антибактериальной терапии перитонита [193; 196; 171; 172].

Наиболее широким спектром, охватывающим практически всех этиологически значимых возбудителей перитонита, характеризуются карбапенемы (имипенем, меропенем) и защищенные антипсевдомонадные пенициллины (тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам, цефоперазон/сульбактам). Однако для последней группы антибиотиков в настоящее время имеются определенные проблемы, связанные с ростом частоты устойчивых госпитальных штаммов, прежде всего *P. Aeruginosa* и некоторых энтеробактерий – *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Citrobacter spp.*, продуцирующих хромосомные  $\beta$ -лактамазы класса C (AmpC).

Поэтому единственным объективным и достоверным методом диагностики грамотрицательной абдоминальной хирургической инфекции является бактериологическое исследование, регламентированное на всех этапах официальными инструкциями.

Среди способов небактериологической диагностики инфекции существуют способы биохимической диагностики бактериальной инфекции или сепсиса, заключающиеся в исследовании крови и определении в сыворотке крови больных повышенных уровней маркерных белков.

На основании изученных литературных источников и проведенного комплексного экспериментально-клинического исследования, несомненно, можно утверждать о перспективности изучения белков острой фазы как инструмента для ранней оценки характера бактериальной обсемененности брюшной полости при перитонитах.

Целью диссертационного исследования являлось – улучшение диагностики и контроля лечения перитонита на основе комплексного экспериментально-клинического исследования взаимосвязи уровней белков

острой фазы в крови и брюшной полости с характером патогенной микрофлоры, вызвавшей перитонит.

Экспериментальная часть исследования посвящена моделированию перитонита у крыс путем их внутрибрюшинного инфицирования наиболее значимыми патогенными штаммами бактерий и поиску взаимосвязей, характера высеваемой микрофлоры с уровнями БОФ.

В соответствии с задачами, животные были распределены на 5 групп по 12 крыс, которым однократно внутрибрюшинно вводились пять различных культур условно патогенных бактерий. В 6-й группе сравнения из 30 животных воспроизводили асептический перитонит однократным внутрибрюшинным введением каррагинана в 1 мл физиологического раствора, который готовили, растворяя каррагинан (ООО Тинокс-Хим, Москва) в стерильном изотоническом растворе хлорида натрия из расчета 50 мг сухого порошка на ампулу (10 мл).

Для заражения животных использовали суточные агаровые культуры аэробных грамположительных бактерий: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* (серовар А) и аэробных грамотрицательных бактерий: *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella oxytoca*, приготовленные на 0,9% растворе натрия хлорида. Внутрибрюшинное заражение животное проводили инъекцией предварительно оттитрованных доз, содержащих в объеме 0,5 мл  $1 \times 10^8$  микробных тел стафилококка и стрептококка и  $1 \times 10^7$  микробных тел протей, клебсиеллы и синегнойной палочки. Выбор этих 5 штаммов бактерий объясняется наиболее частым обнаружением именно их в перитонеальном экссудате при разлитом гнойном перитоните.

В первой главе собственных исследований изучена взаимосвязь концентрации БОФ, иммуноглобулинов и лизоцима в сыворотках крови и перитонеальном экссудате крыс с характером бактериальной контаминации после инфицирования брюшной полости различными штаммами условно-патогенных бактерий.

Установлено достоверное повышение уровня ферритина в крови и в экссудате по сравнению с контролем после внутрибрюшинного введения стрептококка на 2-е сутки, после стафилококка – на 2-е и 3-и сутки. Синегнойная палочка дает две волны достоверного повышения ферритина в перитонеальном экссудате на 1-е и 3-и сутки после заражения. Внутрибрюшинное заражение клебсиеллой приводит к быстрому и достоверному повышению концентрации ферритина, уже начиная с 1-х суток, и к последующему плавному снижению ферритина в крови и перитонеальной жидкости инфицированных крыс. Сходная с клебсиеллой динамика изменения концентрации ферритина по сравнению с контролем наблюдается в группе животных, у которых моделировался каррагинановый асептический перитонит. Обнаружено, что концентрация ферритина в перитонеальной жидкости после инфицировании крыс любой из 5 монокультур грамположительных и грамотрицательных бактерий во всех случаях выше, чем в крови экспериментальных животных. Сделан вывод, что используя коэффициенты отношений концентрации ферритина в крови и перитонеальной жидкости с помощью экспресс-тестов для определения ферритина можно с определенной степенью вероятности с первых дней предсказать характер бактериальной обсемененности брюшной полости.

Аналогичные ферриту интересные корреляции установлены в нашей работе для лактоферрина, лизоцима, продуктов деградации фибриногена и иммуноглобулинов IgG.

Таким образом, наибольшую практическую ценность для ранней ориентировочной оценки характера бактериальной обсемененности перитонеального экссудата для ранней диагностики абдоминальной хирургической инфекции из изученных показателей максимальную информативность имеют четыре белка: лактоферрин, продуктов деградации фибриногена, лизоцим и IgG.

Клиническая часть исследования посвящена отбору у пациентов с перитонитом белков острой фазы, ассоциирующихся с определенными штаммами микроорганизмов перитонеальных экссудатов.

В основу настоящего исследования положены результаты обследования 230 больных, поступивших на лечение с острым деструктивным аппендицитом, острым деструктивным холециститом и острым деструктивным панкреатитом, осложненным перитонитом. Сыворотки крови 39 доноров, составили группу сравнения.

На первых этапах возникновения перитонита от хирургов требуется комплекс действий не дожидаясь результатов микробиологического исследования абдоминального выпота.

Поскольку целью нашего исследования являлся поиск взаимосвязей между уровнями определенных БОФ и характером высеваемой у этих больных микрофлоры, во всех трех изученных группах больных нас интересовали только первые дни перитонита, пока еще не начата этиотропная антибактериальная терапия.

Полученные результаты определения уровней СРБ, Фр, ЛФ,  $\alpha$ 2-МГ, ПДФ, ЛЗЦ и IgG в сыворотках крови у пациентов с деструктивным аппендицитом, деструктивным холециститом и деструктивным панкреатитом, осложненным перитонитом и 39 здоровых людей (доноров) контрольных группы таковы.

При остром деструктивном аппендиците, осложненном перитонитом, уровни БОФ, лизоцима и иммуноглобулина G в сыворотках крови у пациентов выше контрольных цифр у доноров соответственно для СРБ на 688% ( $p < 0,0001$ ), для Фр на 200% ( $p = 0,0001$ ), для ЛФ на 264% ( $p < 0,0001$ ), для ПДФ на 617% ( $p < 0,0001$ ), для  $\alpha$ 2-МГ на 81% ( $p = 0,127$ ), для ЛЗЦ на 162% ( $p = 0,007$ ) и для IgG на 86% ( $p = 0,00003$ ).

При остром деструктивном холецистите, осложненном перитонитом, уровни БОФ, лизоцима и иммуноглобулина G в сыворотках крови у пациентов

выше контрольных цифр у доноров соответственно для СРБ на 1020% ( $p < 0,0001$ ), для Фр на 265% ( $p = 0,0005$ ), для ЛФ на 303% ( $p = 0,004$ ), для ПДФ на 450% ( $p < 0,0001$ ), для  $\alpha 2$ -МГ на 65% ( $p = 0,005$ ), для ЛЗЦ на 203% ( $p = 0,0003$ ) и для IgG на 92% ( $p = 0,188$ ).

При остром деструктивном панкреатите, осложненном перитонитом, уровни БОФ, лизоцима и иммуноглобулина G в сыворотках крови у пациентов выше контрольных цифр у доноров соответственно для СРБ на 740% ( $p < 0,0001$ ), для Фр на 325% ( $p < 0,0001$ ), для ЛФ на 329% ( $p = 0,0009$ ), для ПДФ на 500% ( $p = 0,002$ ), для  $\alpha 2$ -МГ на 58% ( $p = 0,008$ ), для ЛЗЦ на 154% ( $p = 0,013$ ) и для IgG на 79% ( $p = 0,130$ ).

Суммарно у 230 пациентов при остром деструктивном аппендиците, при остром деструктивном холецистите и при остром деструктивном панкреатите, осложненном перитонитом, уровни БОФ, лизоцима и иммуноглобулина G в сыворотках крови у пациентов выше контрольных цифр у доноров соответственно для СРБ на 813% ( $p < 0,0001$ ), для Фр на 238% ( $p < 0,0001$ ), для ЛФ на 286% ( $p < 0,0001$ ), для ПДФ на 543% ( $p < 0,0001$ ), для  $\alpha 2$ -МГ на 72% ( $p = 0,003$ ), для ЛЗЦ на 176% ( $p < 0,0001$ ) и для IgG на 87% ( $p = 0,0018$ ).

При остром деструктивном аппендиците, осложненном перитонитом, уровни БОФ, лизоцима и иммуноглобулина G в перитонеальных экссудатах выше их же уровней в сыворотках крови соответственно для СРБ на 900% ( $p < 0,0001$ ), для Фр на 487% ( $p < 0,0001$ ), для ЛФ на 450% ( $p < 0,0001$ ), для ПДФ на 145% ( $p = 0,0002$ ), для  $\alpha 2$ -МГ на 14% ( $p < 0,0001$ ), для ЛЗЦ на 251% ( $p = 0,00025$ ) и для IgG на 92% ( $p = 0,146$ ).

При остром деструктивном холецистите, осложненном перитонитом, уровни БОФ, лизоцима и иммуноглобулина G в перитонеальных экссудатах выше их же уровней в сыворотках крови соответственно для СРБ на 540% ( $p < 0,0001$ ), для Фр на 422% ( $p < 0,0001$ ), для ЛФ на 325% ( $p < 0,0001$ ), для ПДФ на 70% ( $p = 0,03$ ), для  $\alpha 2$ -МГ на 16% ( $p < 0,0001$ ), для ЛЗЦ на 178% ( $p = 0,0013$ ) и для IgG на 96% ( $p = 0,686$ ).



При остром деструктивном панкреатите, осложненном перитонитом, уровни БОФ, лизоцима и иммуноглобулина G в перитонеальных экссудатах выше их же уровней в сыворотках крови соответственно для СРБ на 248% ( $p=0,014$ ), для Фр на 187% ( $p=0,08$ ), для ЛФ на 325% ( $p=0,008$ ), для ПДФ на 93% ( $p=0,850$ ), для  $\alpha$ -МГ на 13% ( $p=0,0008$ ), для ЛЗЦ на 168% ( $p=0,006$ ) и для IgG на 95% ( $p=0,832$ ).

Суммарно у 230 пациентов при остром деструктивном аппендиците, при остром деструктивном холецистите и при остром деструктивном панкреатите, осложненном перитонитом, в перитонеальных экссудатах уровни БОФ, лизоцима и иммуноглобулина G выше суммарных уровней в их же сыворотках крови соответственно для СРБ на 825% ( $p<0,0001$ ), для Фр на 427% ( $p<0,0001$ ), для ЛФ на 390% ( $p<0,0001$ ), для ПДФ на 112% ( $p=0,069$ ), для  $\alpha$ -МГ на 15% ( $p<0,0001$ ), для ЛЗЦ на 215% ( $p<0,0001$ ) и для IgG на 94% ( $p=0,251$ ).

Полученные нами у пациентов с деструктивным аппендицитом, деструктивным холециститом и деструктивным панкреатитом, осложненным перитонитом данные подтверждают важность биохимического исследования белков перитонельного экссудата.

Среди БОФ, выявляемых в перитонеальных экссудатах наибольшую корреляцию с определенными штаммами патогенных бактерий продемонстрировали только четыре белка: лактоферрин (ЛФ), продукты деградации фибриногена (ПДФ), иммуноглобулина G (IGG) и лизоцим (ЛЗЦ).

Так как степень разведения перитонеального экссудата зависит от неконтролируемых факторов, поэтому для стандартизации ее приходится корректировать по концентрации общего белка сыворотки конкретного больного.

На основе полученных в диссертационной работе экспериментальных и клинических данных нами разработано группа способов добактериологической диагностики возбудителя грамотрицательной, стрептококковой и стафилококковой абдоминальной инфекции, по нарастающую титра

определенной комбинации белков в перитонеальном экссудате у больных с послеоперационным перитонитом.

Например, способ диагностики грамотрицательной абдоминальной хирургической инфекции заключается в обнаружении у хирургических больных с послеоперационным перитонитом одновременно в сыворотке крови и перитонеальной жидкости повышенных концентраций лизоцима (ЛЗЦ) и лактоферрина (ЛФ), но не продуктов деградации фибриногена (ПДФ) и иммуноглобулина G (IGG).

Применение разработанного нами способа добактериологической диагностики особенно актуально в свете приводимых в обзоре литературы данных, что основными возбудителями абдоминальной инфекции являются грамотрицательные бактерии, особое место среди которых занимают представители энтеробактерий (*E. coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*), псевдомонады, а также неспорообразующие анаэробы, особенно бактероиды [51; 83; 104; 113; 125; 208; 224; 255].

Запатентованный нами способ диагностики позволяет заблаговременно на начальных стадиях перитонита прогнозировать возможное развитие грамотрицательной абдоминальной инфекции.

Способ основан на выявленном нами явлении, заключающемся в том, что об инфицированности перитонеальной жидкости свидетельствует обнаружение в ней более высоких концентраций специфических белков ЛФ и ЛЗ, чем в сыворотке крови.

Кроме этого, выбор конкретных двух белков (ЛФ и ЛЗ) для диагностики грамотрицательной абдоминальной хирургической инфекции у пациентов с перитонитом объясняется как тем, что оба белка обладают бактерицидной активностью, так и конкретными результатами, полученными в экспериментах на животных и в условиях хирургической клиники.

Предлагаемым способом достигается повышение эффективности диагностики наличия грамотрицательной абдоминальной инфекции у

хирургических больных с подозрением на послеоперационный перитонит, а именно:

- по данным ROC-анализа пороговым значением ДК, отсекающим (cut-off) наличие перитонита, вызванного грамотрицательной абдоминальной инфекцией, от перитонита при стафилококковой и стрептококковой абдоминальной инфекции является значение ДК, равное или выше 2,8

- этому значению ДК соответствует повышение диагностической специфичности до 88% и диагностической чувствительности до 81%. Площадь под кривой (AUC), отражающая диагностическую эффективность способа, составила 0,865.

- высокая скорость анализа белков, входящих в данный способ обеспечивает быстрое получения результата исследования;

- предсказанное доказательное назначение антибактериальных средств;

- раннее начало целенаправленной антибактериальной химиотерапии;

- техническая простота, незначительные трудозатраты (для практического исполнения способа достаточно 1 лаборанта);

- доступность способа для хирургического отделения любого звена здравоохранения;

- экономичность (способ не требует эксклюзивного и дорогостоящего оборудования и реактивов, вспомогательной аппаратуры и высококвалифицированного медперсонала), выполняемые анализы имеют низкая стоимость.

Предлагаемый способ может быть внедрен в любом хирургическом отделении для экспресс-диагностики наличия грамотрицательной абдоминальной хирургической инфекции, опережающей результаты бактериологического исследования и позволяющей на несколько дней раньше начала этиотропную антибактериальную терапию.

Наоборот, способ диагностики стафилококковой абдоминальной хирургической инфекции заключается в обнаружении у хирургических

больных с послеоперационным перитонитом одновременно в сыворотке крови и перитонеальной жидкости повышенных концентраций продуктов деградации фибриногена (ПДФ) и иммуноглобулина G (IGG), но не лизоцима (ЛЗЦ) и лактоферрина (ЛФ).

Применение разработанного нами способа добактериологической диагностики стафилококковой абдоминальной хирургической инфекции особенно актуально в свете приводимых в обзоре литературы сведений о том, что, значимыми в этиологическом плане являются также микроорганизмы родов *Staphylococcus*, частота встречаемости которых при абдоминальной хирургической инфекции колеблется от 8,33 до 42,86% [240; 254; 255].

Запатентованный нами способ диагностики позволяет заблаговременно на начальных стадиях перитонита прогнозировать возможное развитие стафилококковой абдоминальной инфекции.

Способ основан на выявленном нами явлении, заключающемся в том, что при инфицированности перитонеальной жидкости (ПЖ) в ней обнаруживаются более высокие концентрации ПДФ, чем в сыворотке крови (СК), и наоборот, более высокие концентрации IGG в крови, чем в перитонеальной жидкости.

Кроме этого, выбор конкретных двух белков (ПДФ и IGG) для диагностики стафилококковой абдоминальной хирургической инфекции у пациентов с перитонитом объясняется конкретными результатами, полученными в экспериментах на животных и в условиях хирургической клиники.

Предлагаемым способом достигается повышение эффективности диагностики наличия стафилококковой абдоминальной инфекции у хирургических больных с подозрением на послеоперационный перитонит, а именно:

- по данным ROC-анализа пороговым значением ДК, отсекающим (cut-off) наличие перитонита, вызванного стафилококковой абдоминальной

инфекцией, от перитонита с грамотрицательной и стрептококковой абдоминальной инфекцией является значение ДК, равное или выше 2,4.

- этому значению ДК соответствует повышение диагностической специфичности до 83% и диагностической чувствительности до 71%. Площадь под кривой (AUC), отражающая диагностическую эффективность способа, составила 0,844.

- высокая скорость иммуноферментного анализа белков, входящих в данный способ обеспечивает быстрое получения результата исследования;

- доказательное назначение антибактериальных средств;

- раннее начало целенаправленной антибактериальной химиотерапии;

- техническая простота, незначительные трудозатраты (для практического исполнения способа достаточно 1 лаборанта);

- доступность способа для хирургического отделения любого звена здравоохранения;

- экономичность (способ не требует эксклюзивного и дорогостоящего оборудования и реактивов, вспомогательной аппаратуры и высококвалифицированного медперсонала), выполняемые анализы имеют низкая стоимость;

Предлагаемый способ может быть внедрен в любом хирургическом отделении для экспресс-диагностики наличия стафилококковой абдоминальной хирургической инфекции, опережающей результаты бактериологического исследования и позволяющей на несколько дней раньше начала этиотропную антибактериальную терапию.

Параллельно с определением грамотрицательной и стафилококковой абдоминальной хирургической инфекции, мы разработали способ диагностики более редко встречающийся в хирургической практике стрептококковой абдоминальной хирургической инфекции. Данный способ заключается в обнаружении у хирургических больных с послеоперационным перитонитом одновременно в сыворотке крови и перитонеальной жидкости повышенных

концентраций продуктов деградации фибриногена (ПДФ) и лактоферрина (ЛФ), но не лизоцима (ЛЗЦ) и иммуноглобулина G (IGG).

Параллельное измерение концентрации ПДФ и ЛФ одновременно в двух биологических жидкостях – сыворотке крови и перитонеальной жидкости позволяет рассчитать не только отношения их скорректированных значений в ПЖ к их истинным значениям в СК, но и вычислить их произведение, названное нами диагностическим коэффициентом ДК. Величина диагностического коэффициента ДК превышающая единицу свидетельствует об инфицированности выпота брюшной полости, а величина ДК меньше или равная 1 - об асептическом характере экссудата.

Способ основан на выявленном нами явлении, заключающемся в том, что об инфицированности перитонеальной жидкости свидетельствует обнаружение в ней более высоких концентраций специфических белков ПДФ и ЛФ, чем в сыворотке крови.

Выбор конкретных двух белков (ПДФ и ЛФ) для диагностики стрептококковой абдоминальной хирургической инфекции у пациентов с перитонитом объясняется результатами, полученными в экспериментах на животных и в условиях хирургической клиники.

Предлагаемым способом достигается повышение эффективности диагностики наличия стрептококковой абдоминальной инфекции у хирургических больных с подозрением на послеоперационный перитонит, а именно:

- по данным ROC-анализа пороговым значением ДК, отсекающим (cut-off) наличие перитонита, вызванного стрептококковой абдоминальной инфекцией, от перитонита с грамотрицательной и стафилококковой абдоминальной инфекцией является значение ДК, равное или выше 3,8.

- этому значению ДК соответствует повышение диагностической специфичности до 77% и диагностической чувствительности до 83%. Площадь

под кривой (AUC), отражающая диагностическую эффективность способа, составила 0,833.

- высокая скорость иммуноферментного анализа белков, входящих в данный способ обеспечивает быстрое получения результата исследования;
- доказательное назначение антибактериальных средств;
- раннее начало целенаправленной антибактериальной химиотерапии;
- техническая простота, незначительные трудозатраты (для практического исполнения способа достаточно 1 лаборанта);
- доступность способа для хирургического отделения любого звена здравоохранения;
- экономичность (способ не требует эксклюзивного и дорогостоящего оборудования и реактивов, вспомогательной аппаратуры и высококвалифицированного медперсонала), выполняемые анализы имеют низкая стоимость.

Предлагаемый способ может быть внедрен в любом хирургическом отделении для экспресс-диагностики наличия стрептококковой абдоминальной хирургической инфекции, опережающей результаты бактериологического исследования и позволяющей на несколько дней раньше начала этиотропную антибактериальную терапию.

Нами разработан способ диагностики трех вариантов абдоминальной хирургической инфекции, заключающийся в одновременном определяют концентрацию лактоферрина, лизоцима, продуктов деградации фибриногена, иммуноглобулина G и содержание общего белка в сыворотке крови и перитонеальной жидкости, с вычислением коэффициенты ДК для каждого белка, и при значении ДК равном или выше 5,5 по сумме измерения всех четырех К диагностируют абдоминальную микст-инфекцию.

Данные изобретения позволяет заблаговременно на начальных стадиях перитонита прогнозировать возможное развитие грамотрицательной, стафилококковой, стрептококковой или смешанной абдоминальной инфекции.





## ВЫВОДЫ

1. С помощью самостоятельно разработанных иммунохимических тест-систем на крысиные острофазовые белки у подопытных крыс в условиях моделирования монобактериального перитонита впервые исследован спектр БОФ в сыворотках крови и перитонеальном экссудате экспериментальных животных.

2. Установлена взаимосвязь повышенных уровней СРБ, ЛФ, Фр, ПДФ, МГ, IgG и лизоцима в сыворотке крови и перитонеальной жидкости крыс, коррелирующая с микробным профилем и доминирующим типом возбудителя бактериальной абдоминальной инфекции.

3. Для ранней диагностики стрептококковой абдоминальной хирургической инфекции разработан диагностический коэффициент соотношения концентраций лактоферрина, продуктов деградации фибриногена и общего белка в биологических жидкостях у больных перитонитом, при значении которого больше 2,9 предполагают развитие стрептококковой абдоминальной инфекции.

4. Разработан способ ранней добактериологической диагностики стафилококковой абдоминальной хирургической инфекции путем одновременного определения в сыворотке крови и перитонеальной жидкости у больных перитонитом концентраций иммуноглобулина G, продуктов деградации фибриногена и общего белка и вычисления по формуле диагностического коэффициента, и при его величине больше 2,2 предполагают развитие стафилококковой абдоминальной инфекции.

5. На основании одновременного определения в сыворотке крови и перитонеальной жидкости у больных перитонитом концентраций лизоцима, лактоферрина и общего белка, вычисляют по формуле диагностический коэффициент, и при его величине больше 2,5 предполагают развитие грамотрицательной абдоминальной инфекции.

6. Внедрение в практику разработанного способа ранней диагностики возбудителя абдоминальной инфекции позволило своевременно начать целенаправленную антибактериальную терапию у 45 больных перитонитом.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для более точного и надежного добактериологического прогноза возбудителя абдоминальной инфекции у пациентов с перитонитом рекомендуется параллельное определение БОФ в двух биологических жидкостях: сыворотке крови при поступлении в стационар и перитонеальной жидкости во время операции.

2. Наибольшую практическую ценность для ранней оценки характера бактериальной обсемененности перитонеального экссудата имеет определение комплекса из четырех белков: лактоферрина, продуктов деградации фибриногена, лизоцима и иммуноглобулина класса IgG.

3. Для диагностики стрептококковой абдоминальной хирургической инфекции рекомендуется учитывать концентрации лактоферрина, продуктов деградации фибриногена и общего белка.

4. Для диагностики стафилококковой абдоминальной хирургической инфекции рекомендуется учитывать концентрации иммуноглобулина G, продуктов деградации фибриногена и общего белка.

5. Для диагностики грамотрицательной абдоминальной инфекции рекомендуется учитывать концентрации лизоцима, лактоферрина и общего белка.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АМТ	антимикробная терапия
АП	аппендикулярный перитонит
БОФ	белки «острой фазы»
ГП	гнойный перитонит
ДП	деструктивный панкреатит
ИФА	иммуноферментный анализ
ЛЗЦ	Лизоцим
ЛФ	Лактоферрин
МГ	Макроглобулин
МРТ	магнитно-резонансная томография
МСМ	молекулы средней массы
ОРГП	острый разлитой гнойный перитонит
ПДФ	продукты деградации фибриногена
ПОН	полиорганная недостаточность
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
СРБ	С-реактивный белок
Фр	Ферритин
IgG	иммуноглобулины G
MPI	мангеймский перитонеальный индекс
SOFA	Sepsis-related Organ Failure Assessment- шкала полиорганной недостаточности
SAPS	Simplified Acute Physiological Score - шкала оценки общего состояния

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдоминальная хирургическая инфекция / Абакумов М.М., Багненко С.Ф., Белобородов В.Б., Белоцерковский Б.З., Беляев А.М., Быков А.В., Гельфанд Б.Р., Гельфанд Е.Б., Голуб А.В., Гостищев В.К., Григорьев Е.Г., Дибиров М.Д., Ермолов А.С., Ефименко Н.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И., Кириенко П.А., Климко Н.Н., Козлов Р.С., Краснов В.Г. и др. // Российские национальные рекомендации / Москва, 2018. (2-е издание, переработанное и дополненное)
2. Абдоминальная хирургическая инфекция: клиника, диагностика, антимикробная терапия: Практическое руководство / Под редакцией В.С. Савельева, В.Р. Гельфанда.-М.; Литтерра, 2006. -168 с.
3. Абдоминальная хирургия / Абакумов М.М., Алимов А.Н., Андрияшкин А.В., Апарцин К.А., Ахаладзе Г.Г., Ачкасов С.И., Бабаянц А.В., Багмет Н.Н., Багненко С.Ф., Бебуришвили А.Г., Бедин В.В., Белоцерковский Б.З., Благовестнов Д.А., Благодарный Л.А., Бордан Н.С., Ветшев Ф.П., Гельфанд Б.Р., Гельфанд Е.Б., Гончаров А.В., Готье С.В. и др. // Национальное руководство: краткое издание. Москва, 2016.
4. Абдулжалилов, М.К. Пути повышения эффективности назоинтестинального дренирования у больных с кишечной непроходимостью и перитонитом / М.К. Абдулжалилов // Хирургия. – 2003. – №4. – С. 39-41
5. Аверьянов, А.В. Сепсис: состояние проблемы и перспективы / А.В. Аверьянов, Б.Р. Гельфанд // Анналы хирургии. – 2010. – № 5. – С. 5–9.
6. Агзамова, М.Н. Изучение микробной флоры при перитонитах / Агзамова М.Н., Тухтамурад З.З., Акрамова И.А., Исмаилов Ф.М., Зупаров К.Ф. // Молодой ученый. 2018. № 1 (187). С. 33-34.
7. Акимова, В.Н. Маркеры системного воспалительного ответа при острых абдоминальных заболеваниях / Акимова В.Н., Луцив Н.З., Цимбала О.П. // Современные проблемы науки и образования. 2013. № 6. С. 629-637.

8. Алексеев А.М. Распространенность инфекции области хирургического вмешательства в неотложной абдоминальной хирургии при «открытых» и лапароскопических операциях / Алексеев А.М., Валиахмедова К.В., Баранов А.И., Блинова Н.П. // Медицинская наука и образование Урала. 2018. Т. 19. № 4 (96). С. 123-125.
9. Алимов, Р.Р. Диагностика и лечение пареза желудочно-кишечного тракта при панкреатогенном перитоните: Автореф. дис... канд. мед. наук / Р.Р. Алимов; С-Пб., 2007. -20 с.
10. Аллиази, А. Эндогенная интоксикация при распространенном перитоните и их взаимосвязь / Аллиази А., Таха Х.Д., Муравьев С.Ю., Бударев В.Н. // Московский хирургический журнал. 2015. № 1 (41). С. 41-43.
11. Асомов, Х.Х. Биохимический анализ выпота из брюшной полости при послеоперационном перитоните / Асомов Х.Х., Рискиев У.Р. // Вестник хирургической гастроэнтерологии. 2013. № 3. С. 50-55.
12. Ашурметов Р.И. Моделирование перитонита. / Р.И. Ашурметов, Ш.М. Сейдинов, Б.К. Жунисов и др. // Инновационные технологии в хирургии. 2010.
13. Ашуров, Ф.А. Пути улучшения диагностики перитонита / Ашуров Ф.А., Юсупанов Э.Ш., Гаджиев Г.А., Радиева З.Б. // Science Time. 2017. № 3 (39). С. 16-19.
14. Багдасарова, Е.А. Влияние интраабдоминальной гипертензии на выбор хирургической тактики при распространенном перитоните / Е.А. Багдасарова, В.В. Багдасаров, А.И. Чернооков, О.Г. Плутин // Инфекции в хирургии.- 2010.- Т8-№4.- С.47-52
15. Бархатова Н.А. Особенности клиники и лечения системной воспалительной реакции при остром аппендиците / Бархатова Н.А. // Непрерывное медицинское образование и наука. 2015. Т. 10. № S3. С. 50-51.
16. Бархатова Н.А. Современный взгляд на диагностику клинических вариантов генерализованной хирургической инфекции / Бархатова Н.А. // Непрерывное медицинское образование и наука. 2015. Т. 10. № S3. С. 133-134.

17. Батыршин И.М. Принципы оптимизации антибактериальной и иммунокорректирующей терапии у больных с вторичным и третичным перитонитом. Автореф. канд. мед. наук, Санкт–Петербург, 2015. – 23 с.
18. Батыршин, И.М. Прогнозирование и дифференцированный подход в лечении больных с вторичным перитонитом и абдоминальным сепсисом / Батыршин И.М., Шляпников С.А., Демко А.Е., Остроумова Ю.С., Склизков Д.С., Фомин Д.В., Тишков А.В., Страх Л.В. Хирургия. // Журнал им. Н.И. Пирогова. 2020. № 5. С. 27-33.
19. Бебуришвили А.Г., **Прудков М.И.**, Совцов С.А., Сажин А.В., Шулутко А.М., Натрошвили А.Г., Натрошвили И.Г. Национальные клинические рекомендации "Острый холецистит" Приняты на XII Съезде хирургов России «Актуальные вопросы хирургии» (г. Ростов-на-Дону, 7-9 октября 2015 г.) / Российское общество хирургов. Ростов-на-Дону, 2015.
20. Бебуришвили, А.Г. Эволюция подходов к хирургическому лечению осложненного холецистита / А.Г. Бебуришвили, А.В. Быков, Е.Н. Зюбинов // Хирургия.- 2005.- № 1.- С. 43-47.
21. Белик Б.М. Абдоминальный сепсис при распространенном гнойном перитоните; модифицированные критерии диагностики и способы хирургического контроля источника инфекции / Белик Б.М., Мизиев И.А., Осканян М.А., Ефанов С.Ю., Мареев Д.В., Ахжубеков Р.А., Сапралиев А.Р., Суярко В.А., Исмаилова К.Г., Маслов А.И. // В книге: Интраабдоминальная инфекция. Вопросы диагностики и лечения. Сборник материалов республиканской научно-практической видеоконференции с международным участием. Под редакцией Г.Г. Кондратенко. Минск, 2020. С. 11-13.
22. Белик Б.М. Абдоминальный сепсис при распространенном гнойном перитоните; верификация диагноза, принципы контроля и способы санации источника инфекции / Белик Б.М., Мизиев И.А., Осканян М.А., Ефанов С.Ю., Мареев Д.В., Сапралиев А.Р., Суярко В.А., Исмаилова К.Г., Маслов А.И. // В сборнике: НЕСТИРАЕМЫЕ СКРИЖАЛИ: СЕПСИС ЕТ СЕТЕРА. Сборник

материалов конференции Ассоциации общих хирургов, приуроченной к юбилею кафедры общей хирургии ЯГМУ. Ярославль, 2020. С. 53-56.

23. Белобородова, Н.В. Поиск идеального биомаркера бактериальных инфекций / Н.В. Белобородова, Д.А. Попов // Клиническая анестезиология и реаниматология. 2006. – № 3. – С. 30-39.

24. Битюков С.Л. Эффективность использования мангеймского индекса перитонита в прогнозировании осложнений и летальности при разлитом перитоните / Битюков С.Л., Демиденко В.В. // Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. 2019. Т. 17. № 3. С. 14-18.

25. Богомягкова Т.М. Этапная тактика хирургического лечения больных третичным перитонитом и тяжелым абдоминальным сепсисом / Богомягкова Т.М., Галимзянов Ф.В., **Прудков М.И.** // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2009. № 3 (26). С. 63-66.

26. Богомягкова, Т.М. Некоторые вопросы лечения больных третичным перитонитом / Т.М. Богомягкова, Ф.В. Галимзянов // Инфекции в хирургии.- 2008.- Т 6. - С.14-15

27. Бойко, О.В. Синтез лизоцима и его инактивация микроорганизмами, выделенными от больных с различными нозологическими формами. Иммунные нарушения и иммунокоррекция при абдоминальной инфекции / О.В. Бойко, А.Х. Ахминеева, Н.И. Гудинская., В.А. Бендюг // Современные проблемы науки и образования. – 2004. – №2. – С. 16-21.

28. Бокарев М.И. Сравнительная оценка различных способов лечения абдоминальной инфекции, осложненной распространенным перитонитом / Бокарев М.И., Мамыкин А.И., Варданян А.В., Бирюков Ю.В., Молитвословов А.Б. // Хирург. 2013. № 8. С. 28-35.

29. Бородач В.А. Хирургическое лечение деструктивных форм острого холецистита у больных старше 80 лет / В.А. Бородач, С.Г. Штофин, Д.Н. Бобохидзе и др. // Анналы хирургической гепатологии. – 2013. – Т. 18, № 4. – С. 78-82.



30. Боташев, А.А. Современные взгляды на патогенетическую взаимосвязь между системным воспалением и иммунной системой при желчном перитоните, осложненном абдоминальным сепсисом / Боташев А.А., Терещенко О.А., Сергиенко В.И., Петросян Э.А. // Иммунология. 2013. Т. 34. № 3. С. 164-167.
31. Брискин, Б.С. Иммунные нарушения и иммунокоррекция при абдоминальной инфекции / Б.С. Брискин, Н.Н. Хачатрян, З.И. Савченко // Хирургия.-2004.-№2.-С. 16-21.
32. Брюсов, П.Г. Послеоперационный перитонит - актуальная проблема абдоминальной хирургии / П.Г. Брюсов, Н.А. Ефименко // Материалы Всероссийской научно-практической конференции хирургов.-Улан-Удэ; 1997. - С. 82 – 83
33. Будащев В.П. Моделирование перитонита в условиях эксперимента. / В.П. Будащев. Е.Г. Григорьев. Е.Н. Цыбиков, С.А. Лепехова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2007. – № 6 (58). – С.143 – 147.
34. Васильев, С.А. Фибриноген - физиологический и патогенетический фактор / Васильев С.А., Виноградов В.Л., Берковский А.Л., Ефремов Е.Е., Маркова М.Л. // Тромбоз, гемостаз и реология. 2014. № 3 (59). С. 3-9.
35. Вахрушева Т.В. Связывание муцина бактериями *E. Coli* из кишечника человека / Т.В. Вахрушева, Ю.П. Байкова, Н.Г. Балабушевич, С.А. Гусев, Г.Ю. Ломакина, Е.А. Шолина, М.А. Мошковская, П.Л. Щербаков, О.В. Побегуц, Е.В. Михальчик // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2018. - Том 165, № 2, С. – 198-202.
36. Вельков В.В. Пресепсин - эффективный биологический маркер для диагностики сепсиса и мониторинга системных инфекций / Вельков В.В. // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2016. № 1 (64). С. 4-21.
37. Вельков В.В. Комплексная лабораторная диагностика системных инфекций и сепсиса: С-реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин. 2015. - 117 с.

38. Власов, А.П. Цитокиновый профиль больных с тяжелой хирургической патологией / Власов А.П., Радайкина О.Г., Власов П.А., Шевалаев Г.А., Болотских В.А., Мелешкин А.В. // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 2-3. С. 212.
39. Волков А.Г. Разработка модели острого перитонита для изучения новых препаратов при лечении абдоминальной инфекции / Волков А.Г., Волкова Л.В., Заривчацкий М.Ф., Косарева П.В. // Биофармацевтический журнал. 2018. Т. 10. № 1. С. 45-48.
40. Волков А.Г. Клинико-микробиологическая характеристика абдоминальной хирургической инфекции и ее этиотропная терапия: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.. 2016. – Пермь. – 20 с.
41. Волков А.Г. Микробный пейзаж абдоминальных хирургических инфекций у больных многопрофильного / Волков А.Г., Заривчацкий М.Ф. // Пермский медицинский журнал. – 2014. – Том XXXI, № 1. – С. 53-57.
42. Воробей А.В. Выбор метода хирургического лечения хронического панкреатита / А.В. Воробей. А.Ч. Шулейко. Ю.Н. Орловский и др. // Вестник хирургии им. И.И. Грекова – 2014. – Т. 173, № 5. – С. 36 – 43.
43. Габриэлян, Н.И. Исследование чувствительности к бактериофагам микрофлоры, изолированной из биосубстратов пациентов хирургического профиля / Габриэлян Н.И., Арефьева Л.И., Горская Е.М., Спирина Т.С., Ромашкина Л.Ю., Дарбеева О.С. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2014. № 2. С. 30-35.
44. Галимзянов Ф.В. Результаты хирургического лечения больных разлитым фибринозно-гнойным перитонитом, осложненным тяжелым абдоминальным сепсисом / Галимзянов Ф.В., Богомягкова Т.М., Прудков М.И., Лазарева М.А. // Раны и раневые инфекции. Журнал имени проф. Б.М. Костюченка. 2014. Т. 1. № 1. С. 28-32.
45. Галимзянов Ф.В. Хирургическое лечение пациентов с третичным перитонитом, осложненным тяжелым абдоминальным сепсисом / Галимзянов

Ф.В., **Прудков М.И.**, Богомягкова Т.М., Лазарева М.А. // Современные наукоемкие технологии. 2012. № 8. С. 12-15.

46. Галимзянов Ф.В. Результаты хирургического лечения больных третичным перитонитом с тяжелым абдоминальным сепсисом / Галимзянов Ф.В., **Прудков М.И.**, Богомягкова Т.М., Лазарева О.П. // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2011. № 4 (37). С. 29-34.

47. Галимзянов Ф.В. Этапная тактика хирургического лечения больных третичным перитонитом и тяжёлым абдоминальным сепсисом / Галимзянов Ф.В., **Прудков М.И.**, Богомягкова Т.М. // Инфекции в хирургии. 2010. № 1. С. 19.

48. Гасанов М.Д. Алгоритм оценки степени тяжести эндотосикога при перитонитах / Гасанов М.Д. // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2014. № 4 (48). С. 75-78.

49. Гвоздик, Т.П. Оценка тяжести состояния больных с интраабдоминальной хирургической инфекцией / Гвоздик Т.П., Кононов В.С., Нартайлаков М.А. // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2011. Т. 4. № 1. С. 45-50.

50. Гельфанд, Б.Р. Антибактериальная терапия при отдельных формах абдоминальной хирургической инфекции / Гельфанд Б.Р., Гологорский В.А., Бурневич С.З. // Consilium medicum. 2000; 4: 21–26.

51. Гельфанд, Б.Р. Абдоминальная инфекция и сепсис / Гельфанд Б.Р., Кириенко А.И., Дибиров М.Д., Хачатрян Н.Н. // Инфекции в хирургии. 2017. Т. 15. № 3-4. С. 1-27.

52. Гельфанд, Б.Р. Пути оптимизации антимикробной терапии абдоминальных хирургических инфекций в условиях роста антибиотикорезистентности / Б.Р. Гельфанд, Б.З. Белоцерковный, Т.В. Попов // Инфекции в хирургии. – 2015. – Т. 13. – № 2. – С. 36–47.

53. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц - М.: Практика, 1999 — 459 с.

54. Глухов А.А. Влияние температурного режима санации брюшной полости на течение синдрома постсанационной интоксикации при остром распространенном перитоните // Вест. Хирургии им. Грекова. – 2006. – Т. 165, № 3. – С. 98-102.
55. Голубев, А.М. Острый перитонит и факторы неспецифической резистентности при введении озонированного перфторана (экспериментальное исследование) / Голубев А.М., Рагимов Р.М., Манасова З.Ш., Саидов М.З. // Общая реаниматология. 2008. Т. 4. № 1. С. 50-54.
56. Гольцов В.Р. Гнойно-некротический парапанкреатит: эволюция взглядов на тактику лечения / В.З. Гольцов, В.Е. Савелло, А.М. Бакунов и др. // Анналы хирургической гепатологии. – 2015. – Т. 20, № 3. – С. 75 – 83.
57. Гостищев, В.К. Антибактериальная терапия в структуре лекарственных средств при лечении пациентов с распространенным перитонитом / Гостищев В.К., Купченко А.М., Косинец В.А. // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2017. Т. 16. № 6. С. 51-60.
58. Гостищев, В.К. Стрептококковая инфекция в хирургии / В.К. Гостищев, К.В. Липатов, Е.А. Комарова // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2015. - № 12. – С. 14-17.
59. Гостищев, В.К. Применение метода флюоресцентного анализа для экспресс-диагностики антибиотикочувствительности микрофлоры у больных с абдоминальной инфекцией / Гостищев В.К., Хоменко В.А., Кузьмина А.Г., Кузьмин Г.П., Ивахов Г.Б. // Московский хирургический журнал. 2014. № 2 (36). С. 21-25.
60. Гостищев В.К. Инфекции в хирургии: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007; 768 с.
61. Гребенюк, В.В. Видовой состав патогенной микрофлоры у пациентов с абдоминальным сепсисом / Гребенюк В.В., Юсан Н.В., Чубенко Г.И. // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2010. Т. 5. № 4. С. 76-79.

62. Гребенюк, В.В. Особенности микрофлоры у больных с хирургическим сепсисом / Гребенюк В.В., Ковтунов К.А., Назаров А.А., Чумаченко И.В. // Якутский медицинский журнал. 2016. № 1 (53). С. 14-16.
63. Григорьев, Е.Г. Исследование закономерностей бактериальной транслокации при распространённом перитоните с применением меченной радионуклидом кишечной палочки / Григорьев Е.Г., Галеев Ю.М., Попов М.В. // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2010. Т. 169. № 1. С. 25-32.
64. Гринберг, А.А. Неотложная абдоминальная хирургия / А.А. Гринберг. - М.: «Триада-Х». - 2000. С. 375-435.
65. Гринев, М.В. Хирургический сепсис / М.В. Гринев, М.И. Громов, В.Е. Комраков. -СПб.-М.: ОАО «Типография «Внешторгиздат», 2001.- 315 с.
66. Гусаров, В.Г. Антибиотикорезистентность хирургических инфекций: современное состояние проблемы / Гусаров В.Г., Карпов О.Э., Замятин М.Н. // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2017. Т. 12. № 2. С. 95-102
67. Гусаров, В.Г. Протоколы эмпирической антимикробной терапии как инструмент улучшения качества неотложной медицинской помощи пациентам с инфекцией в многопрофильном хирургическом стационаре / Гусаров В.Г., Лашенкова Н.Н., Петрова Н.В., Дементиенко М.В., Шилкин Д.Н., Нестерова Е.Е., Замятин М.Н. // Медицинский алфавит. 2016. Т. 4. № 33 (296). С. 24-28.
68. Дарвин, В.В. Результаты применения фотодинамической терапии в лечении больных распространенным перитонитом / Дарвин В.В., Онищенко С.В., Каримов И.М., Волкивский А.Б. // В сборнике: Фундаментальные и прикладные проблемы здоровьесбережения человека на Севере. Сборник материалов V Всероссийской научно-практической конференции. 2020. С. 174-181.
69. Дарвин, В.В. Антимикробная фотодинамическая терапия в лечении больных распространенным перитонитом / Дарвин В.В., Каримов И.М., Волкивский А.Б. // В сборнике: Фундаментальные и прикладные проблемы

здоровьесбережения человека на Севере. сборник материалов III Всероссийской научно-практической конференции. 2018. С. 289-292.

70. Дарвин, В.В. Фотодинамическая терапия в лечении распространенного перитонита / Дарвин В.В., Каримов И.М., Волкивский А.Б., Киреев И.В. // В сборнике: Харизма моей хирургии. Материалы Всероссийской конференции с международным участием, посвященная 160-летию ГБУЗ ЯО "Городская больница имени Н.А.Семашко". Под редакцией А.Б. Ларичева. 2018. С. 106-108.

71. Диагностика и лечение острого панкреатита (Российские клинические рекомендации) г. Санкт-Петербург, 30 октября 2014 г. – 32 с.

72. Дибиров, М.Д. Новые возможности антибактериальной терапии интраабдоминальных инфекций, вызванных полирезистентной микробной флорой / Дибиров М.Д., Хачатрян Н.Н., Исаев А.И., Карсотьян Г.С., Алимова Э.Э., Костюк Е.А. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2019. № 12. С. 74-83.

73. Дибиров, М.Д. Проблемы третичного перитонита и пути решения / Дибиров М.Д., Хачатрян Н.Н., Рыбаков Г.С., Ерин С.А., Исаев А.И., Абдуллаев Ш.А., Абдуллаев А.А. // Инфекции в хирургии. 2020. Т. 18. № 3-4. С. 23-27.

74. Дибиров, М.Д. Нарушение центральной и периферической гемодинамики при остром панкреатите / М.Д. Дибиров, Д.В. Ларичев, А.А. Юанов, и др. // Инфекции в хирургии.- 2010.- Т8.-№2.- С.7-11.

75. Дмитриева, Н.В. Послеоперационные инфекционные осложнения: диагностика, лечение, профилактика. Практическое руководство / Н.В. Дмитриева, И.Н. Петухова. – М.: Практическая медицина, 2013.– 424 с.

76. Дружинина, Т.А. Оценка прогностической и компенсаторной значимости некоторых иммунологических показателей у больных острым аппендицитом / Т.А. Дружинина, Б.А. Молотилов, А.С. Ивачев // Инфекции в хирургии.- 2010.- Т8.-№2.- С.32-36.

77. Ермолов, А.С. Диагностика и лечение острых хирургических заболеваний органов брюшной полости. Опыт московского здравоохранения 1992-2014 гг. [Текст] / А.С. Ермолов, П.Я. Ярцев, А.Г. Лебедев.– М.: Видар-М, 2015. – 640 с.
78. Ерюхин, И.А. Хирургические инфекции: руководство / И.А. Ерюхин, Б.Р. Гельфанд, С.А. Шляпников. – 2-е изд., перераб. – М.Литтерра, 2006. – 736 с
79. Жидовинов Г.И., Маскин С.С., Запорощенко А.В., **Климович И.Н.**, Пономарев Э.А. Алгоритмы диагностики и принципы лечения основных urgentных хирургических заболеваний. – Волгоград. - 2010.
80. Журихин, А.В. Ранняя клиничко-иммунологическая диагностика и прогнозирование гнойно-воспалительных осложнений после операций на органах брюшной полости: Дис... канд. мед. наук / А.В. Журихин. - Астрахань, 1998. - 131 с.
81. Заривчацкий М.Ф. Способ моделирования острого перитонита у крыс / М.Ф. Заривчацкий, А.Г. Волков, Л.В. Волкова и др. // Заявка на патент РФ № 2015111066 от 26.03.2015. – 5 с.
82. Заривчацкий, М.Ф. Антимикробные препараты при лечении абдоминальных хирургических инфекций / Заривчацкий М.Ф., Волков А.Г., Коробов В.П. // Пермский медицинский журнал. 2013. Т. 30. № 2. С. 130-140.
83. Здзитовецкий, Д.Э. Динамика микробного пейзажа распространённого перитонита при этапном ведении брюшной полости / Здзитовецкий Д.Э., Борисов Р.Н., Сказка Т.Б. // Сибирское медицинское обозрение. 2011. № 2 (68). С. 71-74.
84. Здзитовецкий, Д.Э. Проблемы антибиотикорезистентности неферментирующих грамотрицательных возбудителей распространённого перитонита / Здзитовецкий Д.Э., Борисов Р.Н., Сказка Т.Б. // Сибирское медицинское обозрение. 2011. № 3 (69). С. 85-89.
85. Золотовская, Н.Б. Динамика тяжести состояния и органных дисфункций у пациентов с острым некротизирующим панкреатитом, осложненным стресс-

- язвами с клинически значимым гастроинтестинальным кровотечением / Н.Б. Золотовская, И.Н. Лейдерман // Инфекции в хирургии.- 2010.- Т8-№4.- С.32-36.
86. Зорин Н.А., Зорина В.Н., Зорина Р.М. Роль белков семейства макроглобулинов в регуляции воспаления. // Биомед. химия – 2006 – Т. 52. – С. 229-238.
87. Зурнаджьянц В.А., Кчибеков Э.А., Мусагалиев А.А., Коханов А.В. Способ диагностики абдоминальной хирургической инфекции / В сборнике: Нестираемые скрижали: Сепсис et cetera. Сборник материалов конференции Ассоциации общих хирургов, приуроченной к юбилею кафедры общей хирургии ЯГМУ. Ярославль, 2020. С. 374-376.
88. Зурнаджьянц В.А. Уровни бактерицидных белков в крови и перитонеальном экссудате у крыс при моделировании гнойного и асептического перитонита / Зурнаджьянц В.А., Кчибеков Э.А., Коханов А.В., Мусагалиев А.А., Деточкин А.Н., Воронкова М.Ю. // Астраханский медицинский журнал. 2019. Т. 14. № 2. С. 41-50.
89. Зурнаджьянц В.А. К вопросу о значении теста на  $\alpha 2$ -макроглобулин для своевременной диагностики тяжести воспалительного процесса в поджелудочной железе / В.А. Зурнаджьянц [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т.ХІ, №3. – С. 405-408.
90. Зурнаджьянц В.А. Ферритин и лактоферрин в оценке степени тяжести состояния больных с перитонитом / В.А. Зурнаджьянц [и др.] // Инфекции в хирургии. – 2014. – Т. 12, № 2. – С. 26-28.
91. Зурнаджьянц В.А. Диагностическая роль ферритина при скрытом деструктивном холецистите / Зурнаджьянц В.А., Сердюков М.А., Кчибеков Э.А., Бондарев В.А., Зурнаджьянц А.В. // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2014. № 4 (175). С. 29-31.



92. Зурнаджъянц, В.А. Новое в диагностике перитонита / Зурнаджъянц В.А., Кчибеков Э.А., Топчиев М.А. // Медицинский альманах. 2012. № 2 (21). С. 159-161.
93. Ибадильдин, А.С. Современный алгоритм диагностики и лечения острого перитонита / Ибадильдин А.С., Нокербекова Б.М., Нартайлаков М.А. // Оренбургский медицинский вестник. 2015. Т. III. № 3 (11). С. 26-29.
94. Иванов, Ю.В. Проблема перитонита на современном этапе развития медицины / Иванов Ю.В., Истомина Н.П., Соловьев Н.А. // Клиническая практика. 2011. № 3 (7). С. 71-78.
95. Измайлов, А.Г. Профилактика инфекции области хирургического вмешательства / Измайлов А.Г., Доброквашин С.В., Волков Д.Е., Никитина Л.Е., Терещенков Д.И., Кодочигов А.А. // Казанский медицинский журнал. 2020. Т. 101. № 6. С. 852-858.
96. Исмагилов, Ф.А. Способ моделирования острого перитонита. Патент РФ 2383058. – опубликован 27.02.2010.
97. Кальф-Калиф, Я.Я. О «лейкоцитарном индексе интоксикации» и его практическом значении / Я.Я. Кальф-Калиф // Врачебное дело. -1941. - №1. - С. 31-36.
98. Каминский, И.В. Аспекты хирургии послеоперационного перитонита / Каминский И.В., Костырной А.В., Косенко А.В. // Таврический медико-биологический вестник. 2016. Т. 19. № 3. С. 54-58.
99. Каримов, С.Х. Объективизация диагностики и контроля лечения пареза желудочно-кишечного тракта при разлитом перитоните / С.Х. Каримов, А.Г. Мирошниченко, М.А. Кацадзе и др. // Вестник хирургии им. Грекова. – 2008. – №2. – С.34-38.
100. Карсанов А.М. Вариант решения проблемы инцизионных инфекций в хирургии / Карсанов А.М., Маскин С.С., **Климович И.Н.**, Дербенцева Т.В., Карсанова З.О., Бичегкуев Е.Г., Валиев Р.В., Павлов А.В. // Альманах Института хирургии им. А.В.Вишневского. - 2017. - №S1. - С. 472-473.

101. Карсанов А.М. Варианты тактических решений при осложненной интраабдоминальной инфекции / Карсанов А.М., Маскин С.С., **Климович И.Н.**, Ермолаева Н.К., Карсанова Ф.Д., Дубровин И.А. // Московский хирургический журнал. – 2014.- №2(36). – С. 67-72.
102. Карсанов, А.М. Основы современного подхода к лечению пациентов с распространенным гнойным перитонитом / Карсанов А.М., Кульчиев А.А., Берсенева Е.А., Перисаева Э.А., Морозов А.А. // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. 2019. № 6. С. 163-168.
103. Карсанов, А.М. Распространенный гнойный перитонит: актуальные вопросы трактовки тяжести состояния пациентов и выбора хирургической тактики / Карсанов А.М., Маскин С.С., Дербенцева Т.В. // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. 2020. № 8. С. 173-178.
104. Катханов, А.М. Способ диагностики стафилококковой инфекции / Катханов, А.М., Климова Л.И., Бойко Н.А., Тлиш М.М. // Патент РФ № 2580278 от 10.04.2016
105. Кельдибеков, М.Ю. Проблема перитонита в современной абдоминальной хирургии / Кельдибеков М.Ю., Яценко А.А., Стяжкина С.Н. // Авиценна. 2019. № 32. С. 15-17.
106. Кемеров, С.В. Современные подходы и средства лечения абдоминального сепсиса и гнойного перитонита / Кемеров С.В., Степин Д.А. // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2012. Т. 15. № 4 (43). С. 32-36.
107. Кецко, Ю.Л. Сравнительный анализ взаимосвязи клинико-лабораторных данных с исходом сепсиса в орит / Кецко Ю.Л., Лунина А.В., Гусякова О.А., Труханова И.Г. // Аспирантский вестник Поволжья. 2016. № 1-2. С. 75-81.
108. Кирьянов, Н.А. Пато- и морфогенез синдрома эндогенной интоксикации при экспериментальном перитоните / Кирьянов Н.А., Иванова Г.С., Баженов

Е.Л., Митрюков В.В. // Медицинский вестник Башкортостана. 2014. Т. 9. № 5. С. 24-26.

109. **Климович И.Н.** Эндовидеохирургия в диагностике и лечении послеоперационного перитонита / **Климович И.Н.**, Маскин С.С., Дубровин И.А., Карсанов А.М., Дербенцева Т.В. // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. - 2015. - Т.174, № 4. - С. 113-116.

110. **Климович И.Н.** Диагностика и лечение синдрома кишечной недостаточности у больных с острым панкреатитом (обзор) / **Климович И.Н.**, Маскин С.С., Левченко С.А., Земляков Д.С., Александров В.В. // Современные проблемы науки и образования. – 2014. - №5. – С. 508-516.

111. **Климович И.Н.** Синдром кишечной недостаточности в патогенезе эндотоксикоза при остром панкреатите / Климович И.Н., Маскин С.С., Левченко С.А., Иголкина Л.А.// Вестник ВолгГМУ. - 2014. - Выпуск 2 (50). - С. 35–38.

112. Козлов, Р.С. Остановить темпы роста антибиотикорезистентности микроорганизмов сегодня - дать шанс на выживание человечества завтра / Козлов Р.С., Голуб А.В. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019. Т. 21. № 4. С. 310-315.

113. Козлов, Р.С. Грамотрицательные возбудители осложнённых интраабдоминальных инфекций: эпидемиология антибиотикорезистентности и перспективы новых антибиотиков в России / Р.С. Козлов, А.В. Дехнич, А.В. Голуб // Хирург. – 2017. –№ 1. – С. 17–27.

114. Козлова, Л.А. Использование биомаркера пресепсин для ранней и высокоспецифичной диагностики с целью профилактики гнойно-септических осложнений у пациентов хирургического профиля / Козлова Л.А., Никитина Ю.В., Кедрова В.С., Старых Ю.А. // В сборнике: Фундаментальные и прикладные проблемы здоровьесбережения человека на Севере. сборник материалов III Всероссийской научно-практической конференции. 2018. С. 247-250.

115. Конев, С.Д. Применение результатов микробиологического мониторинга при проведении фармакотерапии / Конев С.Д., Суборова Т.Н., Симкина Л.М., Конева В.О. // В сборнике: Инновационные технологии в фармации. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной памяти доцента Пешковой В.А.. Министерство здравоохранения Российской Федерации, ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России. 2018. С. 304-310.
116. Косинец, А.Н. Инфекция в хирургии: учебник / А.Н., Косинец, В.А. Косинец, Ю.В. Стручков.– 2-е изд., перераб. Минск: Белорусская Энциклопедия, 2012. – 496 с.
117. Костенко, Н.В. Современные проблемы диагностики и лечения аппендицита и его осложнений / Костенко Н.В., Разувайлова А.Г. // Астраханский медицинский журнал. 2014. Т. 9. № 2. С. 8-14.
118. Коханов А.В. Уровни сывороточного ферритина и термостабильной фракции альбумина в крови у больных аппендикулярным перитонитом / А.В. Коханов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 6, С. 78-86; URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=25588> (дата обращения: 21.11.2020).
119. Кочетков, А.В. Клинико-лабораторная диагностика и мониторинг гнойно-септических осложнений после операций на органах брюшной полости / Кочетков А.В., Гудилов М.С. // Новости хирургии. 2015. Т. 23. № 1. С. 105-111.
120. Крюкова, Н.Ф. Этиология возбудителей гнойно-септических хирургических инфекций / Крюкова Н.Ф., Кузнецова В.Г. // Якутский медицинский журнал. 2010. № 4 (32). С. 76-78.
121. Кулагина, Л.Ю. Использование ПЦР-РВ для определения тактики антибактериальной терапии при гнойно-септических осложнениях у пациентов отделения торакальной хирургии / Кулагина Л.Ю., Матвеев В.Ю., Валиуллина И.Р., Хасанов Р.М., Мазитов М.Р., Давидюк Ю.Н. // Практическая медицина. 2016. № 4-1 (96). С. 107-109.

122. Курсанов, Р.Х. Разработка метода получения продуктов деградации фибриногена (ПДФ) и создание диагностического набора на их основе / Курсанов Р.Х., Коханов А.В. // Материалы международной научной конференции «Фундаментальные и прикладные исследования университетов, интеграция в региональной инновационный комплекс». – Астрахань. - 2010. – Т.5. – С.263-265.
123. Купченко, А.М. Этиологическая структура распространённого перитонита при различных уровнях нарушений целостности желудочнокишечного тракта / А.М. Купченко, В.А. Косинец // Новости хирургии. – 2017. – Т. 25. – № 6. – С. 589–599.
124. Купченко, А.М. Схемы антибактериальной терапии в зависимости от уровня нарушения целостности желудочно-кишечного тракта при лечении распространённого перитонита / Купченко А.М. // Военная медицина. 2017. № 4 (45). С. 25-31
125. Купченко, А.М. Идентификация и определение антибактериальной чувствительности анаэробной микрофлоры при лечении распространённого гнойного перитонита / Купченко А.М., Косинец В.А. // Новости хирургии. 2014. Т. 22. № 4. С. 457-462.
126. Кучин Ю.В. Ушивание брюшной стенки при программированной релапаротомии и лечении эвентраций при гнойном перитоните / Кучин Ю.В., Кутуков В.Е., Мустафин Р.Д., Грященко О.В. // Казанский медицинский журнал. 2004. Т. 85. № 4. С. 253-255.
127. Кчибеков, Э.А. Комплексная программа прогнозирования осложнений острых воспалительных заболеваний органов брюшной полости / Кчибеков Э.А., Никулина Д.М., Зурнаджянц В.А. // Астраханский медицинский журнал. 2011. Т. 6. № 2. С. 182-184.
128. Кчибеков, Э.А. Разработка технологии дифференциальной диагностики абдоминальной хирургической патологии / Кчибеков Э.А., Луцева О.А., Мусагалиев А.А., Калиев А.В., Масленников И.Р. // В сборнике:

Фармацевтические науки: от теории к практике. Заочная научно-практическая конференция с международным участием. 2016. С. 209-211.

129. Лазаренко, В.А. Современные проблемы лечения распространенного перитонита / Лазаренко В.А., Суковатых Б.С., Конопля А.И., Блинков Ю.Ю. Курск, 2015.

130. **Ларичев А.Б.** Клинико-фармакокинетические параллели периоперационной антибиотикопрофилактики в абдоминальной хирургии / **Ларичев А.Б.**, Бабаджанян А.Р., Фомин А.Н., Крючков В.Б., Ефремов К.Н., Смирнова А.В. // Российский медицинский журнал. 2018. Т. 24. № 2. С. 73-77.

131. **Ларичев А.Б.** Клиническая эффективность лечения распространённого перитонита, обусловленного обтурационной кишечной непроходимостью / **Ларичев А.Б.**, Дыленок А.А., Абрамов А.Ю., Рябов М.М. // В сборнике: Перитонит от А до Я (Всероссийская школа). Материалы IX Всероссийской конференции общих хирургов с международным участием. Под редакцией А.Б. Ларичева. 2016. С. 301-305.

132. **Ларичев А.Б.** Этапный перитонеальный лаваж при распространенном гнойном перитоните: изменения гемодинамики и функции дыхания / **Ларичев А.Б.**, Покровский Е.Ж. // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2014. № 3. С. 85-96.

133. **Ларичев А.Б.** Об определении показаний к этапной санации брюшной полости при распространённом гнойном перитоните / **Ларичев А.Б.**, Покровский Е.Ж., Джугурян А.С., Дыленок А.А. // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2013. Т. 6. № 3. С. 334-341.

134. **Ларичев А.Б.** Результаты лечения распространенного гнойного перитонита с декомпенсацией полиорганной дисфункции / **Ларичев А.Б.**, Покровский Е.Ж., Дыленок А.А. // Новости хирургии. 2013. Т. 21. № 5. С. 50-57.

135. **Ларичев А.Б.** Объективизация показаний к санации брюшной полости при распространенном гнойном перитоните в стадию субкомпенсации

полиорганной дисфункции / **Ларичев А.Б.**, Покровский Е.Ж., Джугурян А.С., Дыленок А.А. // Хирургия. Восточная Европа. 2012. № 3 (3). С. 72-73.

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

137. Лебедев, Н.В. Сравнительная оценка систем прогноза исхода вторичного перитонита / Лебедев Н.В., Попов В.С., Климов А.Е., Сванадзе Г.Т. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2021. № 2. С. 27-31.

138. Липатов, В.А. Цитологическое исследование экссудата брюшной полости при экспериментальной апробации антибактериальных полимерных мембран в инфицированных условиях / Липатов В.А., Затолокина М.А., Романчук Д.В., Ярмамедов Д.М., Денисов А.А., Щербенёв Н.А. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2018. № 5-2. С. 344-348.

139. Луговской, Э.В. Одновременное количественное определение растворимого фибрина и D-димера в плазме крови для оценки угрозы тромбообразования / Луговской Э.В., Колесникова И.Н., Платонова Т.Н., Луговская Н.Э., Литвинова Л.М., Костюченко Е.П., Чернышенко Т.М., Ганова Л.А., Спивак Н.Я., Комисаренко С.В. // Клиническая медицина. 2013. Т. 91. № 11. С. 38-44.

140. Луговской, Э.В. Молекулярный состав растворимого фибрина и продуктов расщепления фибрина. Методы их количественного определения / Луговской Э.В., Гриценко П.Г., Луговская Н.Э., Колесникова И.И., Комисаренко С.В. // Гематология и трансфузиология. 2006. Т. 51. № 5. С. 39-43.

141. Магомедов, С. Прокальцитонин как биохимический маркер при диагностике воспалительных процессов (обзор литературы) / Магомедов С., Кравченко Е.Н., Колов Г.Б., Шевчук А.В. // Вісник ортопедії, травматології та протезування. 2018. № 1 (96). С. 63-67.

142. Макаров, А.И. Лабораторные критерии системной воспалительной реакции при абдоминальных хирургических инфекциях / Макаров А.И., Воробьева Н.А., Добродеева Л.К., Макарова В.И. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2009. № 5. С. 40-45.
143. Мареев Д.В. Этиология, патогенез и лечение абдоминального сепсиса / Мареев Д.В. // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2011. Т. 4. № 4. С. 856-863.
144. Маскин, С.С. Основы дифференцированного подхода к хирургическому лечению распространенного гнойного перитонита и абдоминального сепсиса / Маскин С.С., Карсанов А.М., Дербенцева Т.В., Цзянь Ю. // В сборнике: НЕСТИРАЕМЫЕ СКРИЖАЛИ: СЕПСИС ЕТ СЕТЕРА. Сборник материалов конференции Ассоциации общих хирургов, приуроченной к юбилею кафедры общей хирургии ЯГМУ. Ярославль, 2020. С. 125-127.
145. Маскин, С.С. Основы дифференцированного подхода к лечению перитонита толстокишечного генеза / Маскин С.С., Карсанов А.М., Дербенцева Т.В., **Климович И.Н.**, Павлов А.В., Матюхин В.В., Ерофицкая В.В. // Вестник хирургической гастроэнтерологии. - 2017. - №1. - С. 17-23.
146. Маскин, С.С. Дифференцированный выбор тактических решений при генерализованной внутрибрюшной инфекции / Маскин С.С., Карсанов А.М., Дербенцева Т.В., Матюхин В.В., Карсанова З.О. // Московский хирургический журнал. 2015. № 1 (41). С. 36-40.
147. Маскин, С.С. Стратегия диагностики и контроля источника абдоминального сепсиса при заболеваниях толстой кишки / Маскин С.С., Карсанов А.М., **Климович И.Н.** // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. - 2014. - №2 (50). - С. 3-7.
148. Мизгирев Д.В. Осложнения и летальность при миниинвазивном лечении острого некротического панкреатита / Д.В. Мизгирев, Б.Л. Дуберман, А.М. Эпштейн и др. // Анналы хирургической гепатологии. – 2014. – Т. 19, № 2. – С. 66-71.



149. Мирошниченко А.Г. Влияние некоторых антиоксидантов на течение экспериментального перитонита / А.Г. Мирошниченко, В.М. Брюханов, Л.Ю. Бутакова и др. // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9 (часть 6). – С. 1057-1060.
150. Михайличенко, В.Ю. Значение применения некоторых элементов fast-track-хирургии в лечении больных с распространенным перитонитом / Михайличенко В.Ю., Баснаев У.И., Каракурсаков Н.Э. // Кубанский научный медицинский вестник. 2017. № 1 (162). С. 95-99.
151. Михельсон, Е.П. Диагностическая ценность определения уровня прокальцитонина в абдоминальной хирургии / Михельсон Е.П., Шляпников С.А., Насер Н.Р., Батыршин И.М., Склизков Д.С., Остроумова Ю.С., Двойнов В.Г., Бородина М.А. // Журнал МедиАль. 2019. № 1 (23). С. 25-27.
152. Михельсон, Е.П. Значение прокальцитонина в прогнозировании осложненного течения вторичных перитонитов / Михельсон Е.П., Насер Н.Р., Батыршин И.М., Склизков Д.С., Остроумова Ю.С., Двойнов В.Г., Бородина М.А., Шляпников С.А. // Альманах Института хирургии им. А.В.Вишневского. 2017. № S1. С. 1365-1366.
153. Мусагалиев, А.А. Уровни ферритина в сыворотках крови и перитонеальном экссудате крыс при внутрибрюшинном инфицировании монокультурой бактерий / Мусагалиев А.А., Коханов А.В., Воронкова М.Ю., Серебряков А.А., Муртузалиев И.М. // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 5. С. 19-27.
154. Мусагалиев, А.А. Поиск острофазовых белков как эквивалентов характера микрофлоры в брюшной полости при распространенном гнойном перитоните / Мусагалиев А.А., Луцева О.А., Коханов А.В., Галигорова Е.А., Алексашина Л.И. // В сборнике: Фармацевтические науки: от теории к практике. Заочная научно-практическая конференция с международным участием. 2016. С. 211-212.

155. Мустафин Р.Д. Программированная релапаротомия при распространенном гнойном перитоните / Мустафин Р.Д., Кучин Ю.В., Кутуков В.Е. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2004. № 10. С. 27-30.
156. Мустафин Р.Д. Эффективность перфузионных методов детоксикационной терапии в послеоперационном лечении больных с гнойным перитонитом / Мустафин Р.Д., Кучин Ю.В., Пушкарев А.С. // Эфферентная терапия. 2004. Т. 10. № 2. С. 49.
157. Назаренко, Г.И. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований / Г.И. Назаренко, А.А. Кишкун. - М.: Медицина, – 2005. – 544 с.
158. Назаров П.Г. Белки острой фазы воспаления. Ст-Петербург: Наука 2001; 424 с.
159. Назыров, Ф.Г. Стандартизация комплексной динамической диагностики и тактики лечения послеоперационного перитонита / Назыров Ф.Г., Девятов А.В., Ходжиев Д.Ш., Бабаджанов А.Х., Садыков Р.Ю. // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2011. Т. 4. № 1. С. 31-39.
160. Нартайлаков, М.А. Опыт хирургического лечения больных распространенным перитонитом, осложненным абдоминальным сепсисом / Нартайлаков М.А., Гвоздик Т.П., Дорофеев В.Д. // В сборнике: НЕСТИРАЕМЫЕ СКРИЖАЛИ: СЕПСИС ЕТ СЕТЕРА. Сборник материалов конференции Ассоциации общих хирургов, приуроченной к юбилею кафедры общей хирургии ЯГМУ. Ярославль, 2020. С. 139-141.
161. Насер, Н.Р. Характеристики возбудителей инфекционного процесса и уровень прокальцитонина в крови / Насер Н.Р., Михельсон Е.П., Шляпников С.А. // Альманах Института хирургии им. А.В.Вишневского. 2017. № S1. С. 1366-1367.
162. Неотложная абдоминальная хирургия / Абакумов М.М., Алимов А.Н., Андрияшкин А.В., Андрияшкин В.В., Ачкасов С.И., Бабаянц А.В., Багателия З.А., Багненко С.Ф., Бадалов В.И., Балашов А.В., Башанкаев Б.Н., Бебуришвили А.Г., Бедин В.В., Белоцерковский Б.З., Гельфанд Б.Р., Глаголев Н.С., Гончаров

А.В., Гордиенко Д.И., Греков Д.Н., Гуляев А.А. и др. // Методическое руководство для практикующего врача / Под редакцией И.И. Затевахина, А.И. Кириенко, А.В. Сажина. Москва, 2018.

163. Османов А. Состояние неспецифического иммунитета при перитоните на фоне введения озонированного перфторана (экспериментальное исследование) / Османов А., Рагимов Р.М., Голубев А.М., Манасова З.Ш., Рагимов М.Р. // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2012. № 4. С. 7-10.

164. Остроумова, Ю.С. Шкальные системы прогнозирования течения и исхода перитонита и абдоминального сепсиса / Остроумова Ю.С., Батыршин И.М., Насер Н.Р., Склизков Д.С., Рязанова Е.П., Бородина М.А., Шляпников С.А. // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2019. № 4 (33). С. 64-71.

165. Пацай, Д.И. Прогностическая значимость определения сывороточного ферритина в дифференциальной диагностике некротического панкреатита / Д.И. Пацай // Инфекции в хирургии.- 2008.- Т6.- С.53-54.

166. Перегудов, С.И. Выбор антибиотиков для лечения разлитого перитонита с учётом госпитальной антибиотикорезистенции / Перегудов С.И., Синенченко Г.И., Парфенов А.О., Косачев А.В. // В сборнике: Харизма моей хирургии. Материалы Всероссийской конференции с международным участием, посвященная 160-летию ГБКUZ ЯО "Городская больница имени Н.А.Семашко". Под редакцией А.Б. Ларичева. 2018. С. 208-210.

167. Перитонит: Практическое руководство / Под ред. В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда, М. И. Филимонова — М.: Литтерра, 2006. — 208 с.

168. Пермяков, П.Е. Маркеры эндогенной интоксикации в оценке развития послеоперационных осложнений у детей с острой кишечной непроходимостью / Пермяков П.Е., Жидовинов А.А. // Евразийский союз ученых. 2016. № 2-2 (23). С. 83-84.

169. Петрова, О.В. D-димер и фибрин-мономер как маркеры эффективности использования новых оральных антикоагулянтов / Петрова О.В., Тарасов Д.Г., Никулина Д.М., Бирюкова Л.А., Мартыанова Ю.Б., Панова Е.В., Мартиросов М.Ю., Грачева Н.П., Жукова Е.Р., Кадыкова А.В. // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2018. Т. 6. № 3 (21). С. 64-69.
170. Петрова, О.В. Взаимосвязь уровней тканевого и сывороточного ферритина и СРБ при остром холецистите / О.В. Петрова [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2010. – Т. 8. – №7. – С. 59-62.
171. Петровская, Е.В. Особенности антимикробной химиотерапии хирургических инфекций, вызванных полирезистентной микрофлорой / Петровская Е.В., Лямин А.В., Булгакова С.В., Кецко Ю.Л. // Теоретические и прикладные аспекты современной науки. 2015. № 8-1. С. 129-131.
172. Петровская, Е.В. Микробиологические и клиничко - фармакологические аспекты терапии абдоминальных хирургических инфекций, вызванных полирезистентной микрофлорой / Петровская Е.В., Лямин А.В., Жестков А.В., Кецко Ю.Л. // В сборнике: Сборник тезисов VIII Всероссийской конференции общих хирургов с международным участием, посвященной 95-летию СамГМУ. 2014. С. 414-416.
173. Плоткин, Л.Л. Динамика микробного пейзажа брюшной полости в ходе лечения вторичного перитонита / Плоткин Л.Л., Парфенова О.В. // Непрерывное медицинское образование и наука. 2015. Т. 10. № S3. С. 109-110.
174. Плоткин, Л.Л. Маркеры воспаления у пациентов с абдоминальным сепсисом / Плоткин Л.Л., Сачко А.А., Шапко И.П. // В сборнике: Актуальные вопросы хирургии. сборник научно-практических работ. Министерство здравоохранения и социального развития РФ, Региональная дирекция медицинского обеспечения на Южно-Уральской железной дороге, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего

профессионального образования "Южно-Уральский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации. Челябинск, 2014. С. 208-211.

175. Плоткин, Л.Л. Клиническое значение определения маркеров воспаления у пациентов с абдоминальным сепсисом /Л.Л. Плоткин // Вестник хирургии им. Н.Н. Грекова. – 2007. –Т. 166.-№ 2. – С.40-43.

176. Плоткин, Л.Л. Релапаротомии у больных разлитым гнойным перитонитом, осложненным сепсисом / Л.Л. Плоткин // Вестник хирургии им. Н.Н. Грекова. – 2007. –Т. 167.-№ 3. – С.11-13.

177. Плоткин, Л.Л. Прогнозирование течения и исхода разлитого гнойного перитонита на основании корреляции между содержанием лактоферрина и уровнем эндогенной интоксикации / Л.Л. Плоткин // Актуальные проблемы хирургии. Сборник научно-практических работ- Под ред. В.Н. Бордуновского. – Челябинск, 2002. – С. 202-206.

178. **Рагимов Р.М.** Способ профилактики спаечных осложнений при гнойном перитоните / **Рагимов Р.М.**, Рагимова Д.М. // Морфология. 2019. Т. 155. № 2. С. 239.

179. **Рагимов Р.М.** Способ санации брюшной полости и профилактики спаечных осложнений при гнойном перитоните в эксперименте / Рагимов Р.М. // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2016. Т. 24. № S2. С. 170-171.

180. **Рагимов Р.М.** Применение озонированного перфторана для санации брюшной полости и профилактики спайкообразования при гнойном перитоните (экспериментальное исследование) / **Рагимов Р.М.**, Османов А.О., Голубев А.М., Муртузалиева А.С. // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2014. № 1 (10). С. 14-18.

181. **Рагимов Р.М.** Озонированный перфторан в лечении перитонита и профилактике осложнений (экспериментальное исследование) / **Рагимов Р.М.**,

Голубев А.М., Османов А.О., Омарова Б.К. // Астраханский медицинский журнал. 2010. Т. 5. № 4. С. 58-63.

182. **Разин, М.П.** Детская хирургия / Разин М.П., Минаев С.В., Турабов И.А., Стрелков Н.С., Жидовинов А.А. // Учебник. Москва, 2020. (2-е издание, переработанное и дополненное).

183. Розенфельд, М.А. Окислительная модификация фибриногена под действием озона / Розенфельд М.А., Щеголихин А.Н., Бычкова А.В., Леонова В.Б., Бирюкова М.И., Костанова Е.А., Константинова М.Л. // Биохимия. 2013. Т. 78. № 10. С. 1491-1501.

184. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости / Под редакцией Савельева В.С. -Триада-Х, 2004.-16 с.

185. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общей редакцией член-корреспондента РАМН, профессора Р.У. Хабриева. – 2-изд., перераб. и доп. – М., ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 832 с.

186. Савельев, В.С. Оценка тяжести поражения органов брюшной полости при перитоните / Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Филимонов М.И., Подачин П.В., Сергеева Н.А. // Инфекции в хирургии. 2013. Т. 11. № 2. С. 5-9.

187. Савельев В.С. Абдоминальная хирургическая инфекция: клиника, диагностика, антимикробная терапия: Практическое руководство / Под редакцией В.С. Савельева, В.Р. Гельфанда. – М.; Литтерра, 2006. – 168 с.

188. Савельев В.С. Абдоминальный сепсис у хирургических больных: клиническая характеристика и прогноз / В.С. Савельев, В.Р. Гельфанд, В.А. Гологорский, Е.Б. Гельфанд // Анналы хирургии. – 2000. – №6. – С.11-18.

189. Савченко, А.А. Иммунометаболические нарушения при распространенном гнойном перитоните / Савченко А.А., Здзитовецкий Д.Э., Борисов А.Г. Новосибирск, 2013.

190. Сажин, А.В. Распространенный аппендикулярный перитонит: лапароскопия или лапаротомия? / Сажин А.В., Ивахов Г.Б., Гасанов М.М., Ермаков И.В. // *Анналы хирургии*. 2019. Т. 24. № 4. С. 237-244.
191. Сажин, А.В. Клинико-морфологические аспекты хронического аппендицита / Сажин А.В., Мосин С.В. // *Хирургия*. 2007; Т. 12. С. 50–62.
192. Сараев, А.Р. Патогенез и классификация распространенного перитонита / Сараев А.Р., Назаров Ш.К. // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2019. № 12. С. 106-110.
193. Сковлев С.В. Абдоминальные инфекции: значение анаэробной микрофлоры в обосновании режимов эмпирической абдоминальной терапии. / С.В. Сковлев // *Русский медицинский журнал*. – 2006. – Т. 14, № 15. – С. 1066-1068.
194. Скоупс, Р. Методы очистки белков: Пер. с англ. – М.:Мир, 1985. – 358 с.
195. Совцов С.А. Новая классификация острого перитонита / Совцов С.А. // *Инфекции в хирургии*. 2018. Т. 16. № 1-2. С. 110-114.
196. Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России / Абакумов М.М., Багдасарова Е.А., Багненко С.Ф., Белобородов В.Б., Белоцерковский Б.З., Брусина Е.Б., Гельфанд Б.Р., Гельфанд Е.Б., Григорьев Е.Г., Дибиров М.Д., Елисеева Е.В., Журавлева М.В., Кириенко А.И., Клишко Н.Н., Клясова Г.А., Козлов Р.С., Кубышкин В.А., Левит А.Л., Лобачева Г.В., Нехаев И.В. и др. // *Российские национальные рекомендации*. Москва, 2012.
197. Стручков, Ю.В. Оценка тяжести течения послеоперационного перитонита / Ю.В. Стручков, И.В. Горбачева // *Хирургия*. – 2007. – №7. – С.12-15.
198. Стяжкина, С.Н. Перитонит как осложнение заболеваний хирургического профиля / Стяжкина С.Н., Кельдибеков М.Ю., Яценко А.А. // *Проблемы современной науки и образования*. 2019. № 4 (137). С. 66-68.

199. Суковатых, Б.С. Механизмы развития абдоминального сепсиса / Суковатых Б.С., Конопля А.И., Блинков Ю.Ю. // *Анналы хирургии*. 2015. № 2. С. 5-10.
200. Суковатых, Б.С. Влияние иммобилизованных форм гипохлорита натрия на течение воспалительного процесса и морфофункциональное состояние внутренних органов при экспериментальном распространенном перитоните / Суковатых Б.С., Волкова Л.В., Блинков Ю.Ю. // *Хирург*. 2013. № 2. С. 20-26.
201. Суковатых Б.С. Механизмы развития распространенного перитонита / Б.С. Суковатых, Ю.Ю. Блинков, О.Г. Фролова // *Вестн. эксперим. и клинич. хирургии*. – 2012. – Т. 5, № 2. – С. 470-478.
202. Суслов, А.В. Качественный и количественный состав микрофлоры кишечника крыс линии Вистар / А.В. Суслов, Е.Ф. Семенова, Н.Н. Маркелова, Ю.Е. Смолькова, А.Н. Митрошин, И.Я. Моисеева // *Успехи современной науки Белгород*. – 2016. – Том 6, №10. – С. 55-59.
203. Сухарев, А.Е. Иммунохимическое исследование лактоферрина, продуктов деградации фибриногена, иммуноглобулинов и белковых фракций в смешанной слюне - перспективный неинвазивный тест в оценке состояния здоровья при диспансеризации / Сухарев А.Е., Ермолаева Т.Н., Беда Н.А., Мамаев А.А., Ермолаев В.Г // *Современные наукоемкие технологии*. 2006. № 6. С. 78-79.
204. Сушков С.В. Ферропротеины как биомаркеры при распространенном перитоните / С.В. Сушков, М.Я. Насиров, Н.Д. Гаджиев // *Новости хирургии*. – 2012. – Т. 20, № 1. – С. 67-70.
205. Томнюк Н.Д. Перитонит, как одна из основных причин летальных исходов / Н.Д. Томнюк, Е.П. Данилина, А.Н. Черных и др. // *Современные наукоемкие технологии*. – 2010. – № 10. – С. 81 – 84.
206. Топчиев, М.А. Особенности антибиотикотерапии при разлитом перитоните, осложненном синдромом кишечной недостаточности / Топчиев М.А., Паршин Д.С., Кчибеков Э.А., Мисриханов М.К., Топчиев А.М. // *Таврический медико-биологический вестник*. 2017. Т. 20. № 1. С. 56-62.



207. Топчиев, М.А. Возможности биохимической диагностики послеоперационного перитонита / М.А. Топчиев, Д.С. Паршин, Э.А. Кчибеков // Инфекции в хирургии. – 2014. – Т. 12, № 2. – С. 26-28.
208. Фаллер, А.П. Интраабдоминальные инфекционные осложнения в неотложной хирургии / А.П. Фаллер, Б.К. Шукралин, В.А. Горский, О.И. Мазурова / Инфекции в хирургии.- 2009.- Т7.-№2.- С.36-40.
209. Фирсова В.Г. Микробиологическая диагностика и выбор антимикробной терапии инфекции желчевыводящих путей / В.Г. Фирсова, В.В. Паршников, И.В. Чеботарь и др.// Анналы хирургической гепатологии. – 2013. – Т. 20, № 1. – С. 124-131.
210. Фримель Х. Иммунологические методы / под ред. Х. Фримеля. М. : Медицина, 1987.
211. Хачатрян, Н.Н. Послеоперационные инфекционные осложнения: профилактика и лечение в условиях нарастающей резистентности микроорганизмов / Хачатрян Н.Н., Карсотьян Г.С., Исаев А.И., Дибиров Т.М. // Инфекции в хирургии. 2017. Т. 15. № 1. С. 42-49.
212. Хачатрян, Н.Н. Выбор адекватной стартовой антибактериальной терапии у больных вторичным перитонитом / Н.Н. Хачатрян, Б.Г. Муслимов, М.О. Чупалов, Т.А. Фесенко // Инфекции в хирургии.- 2010.- Т8-№4.- С.58-64
213. Хачатрян, Н.Н. Место карбапенемов в комплексной терапии больных с распространенными формами перитонита / Н.Н. Хачатрян, М.Д. Дибиров, И.А. Поляков и др. // Хирургия. – 2007. – №7. – С.51-56
214. Чепурная, И.М. Этиология интраабдоминальных инфекций (обзор) / Чепурная И.М., Русанова Е.В., Шагинян И.А., Захаров Ю.В. // Альманах клинической медицины. 2012. № 26. С. 83-85.
215. Чепурных, Е.Е. Моделирование распространенного гнойного перитонита / Чепурных Е.Е., Шурыгина И.А., Фадеева Т.В., Григорьев Е.Г. // Современные проблемы науки и образования. 2020. № 6. С. 197-205.

216. Чепурных, Е.Е. Экспериментальное моделирование разлитого гнойного перитонита / Чепурных Е.Е., Шурыгина И.А., Фадеева Т.В., Григорьев Е.Г. // Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). 2019. Т. 4. № 3. С. 117-121.
217. Чурляев Ю.А. Значение белков острой фазы воспаления в диагностике тяжести состояния при септических и гнойных процессах / Ю.А. Чурляев, Ю.Д. Прокопенко, Л.С. Карташян // Детская хирургия. – 2012. – Т. 15, № 5. – С. 80-82.
218. Шатобалов В.К. Аппендицит: этиология, патогенез, классификация, а также варианты его рецидивирующего и хронического течения / Шатобалов В.К. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2013. – № 4. – С. 87 – 91.
219. Шойбонов, Б.Б. Простой способ определения фибриногена и оценка его функциональности / Шойбонов Б.Б., Драпкина О.М., Баронец Т.П., Серебрякова Н.Ю., Худяков М.Б., Григорьева Д.В., Лебедева О.А., Литинская О.А., Толпыго С.М., Лагутина Л.В. // Патогенез. 2020. Т. 18. № 1. С. 74-81.
220. Штрук Й., Никель К., Бингиссер Р., Гирсдорф С., Хартманн О. Прокальцитонин для диагностики бактериальных инфекций и контроля лечения антибиотиками для пациентов с неспецифическими жалобами // Патент РФ № 2580278 от 10.04.2016.
221. Щеголев, А.А. Третичный перитонит: состояние проблемы и возможные перспективы / Щеголев А.А., Товмасын Р.С., Чевокин А.Ю., Мурадян Т.Г., Плотников В.В. // Лечебное дело. 2018. № 4. С. 32-35.
222. Abbas A.R.Mohammed, Nadeem Ahmad Bhat. Acute appendicitis dilemma of diagnosis and management. // The Internet Journal Surgery 2010; 23 (2).
223. Adamik B., Zimeski M., Wlaszysk A. et al. Lactoferrin effects on the vitro immune response in critically ill patients // Arch Immunol Ther Exp 1998; 46: 3: 169-176.
224. Agus A., Massier S., Darfeuille-Michaud A., Billard E., Barnich N. Understanding host-adherent-invasive Escherichia coli interaction in Crohn's disease:

opening up new therapeutic strategies // *Biomed. Res. Int.* 2014. Vol. 2014. ID 567929. doi: 10.1155/2014/567929

225. Ayala, A. Immune depression in polymicrobial sepsis: the role of necrotic (injured) tissue and endotoxin / A. Ayala, G.Y. Song, C. Chung et al. // *Crit. Care. Med.* - 2000. - Vol. 28(80). - № 3 - P. 2949-2950.

226. Billing, A. Prediction of outcome using the Mannheim peritonitis index in 2003 patients. Peritonitis Study Group / A. Billing, D. Frohlich, F.W. Schildberg // *Br. J. Surg.* - 1994. - Vol. 81. - N 2. - P. 209-213.

227. Bonne R. C. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process / R.C. Bonne, C.J. Godzin, R. A. Balk // *Clin. Chest Med.* - 1997. - Vol. 20, N 6. - P. 235-243.

228. Bradley M.J., Dubose J.J., Scalea T.M. et al. Independent predictors of enteric fistula and abdominal sepsis after damage control laparotomy: results from the prospective AAST Open Abdomen registry. *JAMA Surg.* 2013;148:947-954.

229. Burgess, P., Detection of intraabdominal abscess by serum lysozyme estimation / P. Burgess, S.H. Appel, C.A. Willson // *Surgery.* - 1994. - Vol. 115- N 1. - P. 16-21.

230. Ceppa E.P. Reducing surgical site infections in hepatopancreatobiliary surgery. / E.P. Ceppa, H.A. Pitt, M.G. House et al. // *HPB.* 2013. - Vol. 15, N 5. - P. 384-391.

231. Chan K.C.W., Chow A.W. Management of septic shock: current concepts. *HK J Paediatr (new series).* 2003;8 (3-14):3-14.

232. Clark J.J., Johnson S.M. Laparoscopic drainage of intraabdominal abscess after appendectomy: an alternative to laparotomy in cases not amenable to percutaneous drainage // *J. Pediatr. Surg.* - 2011. - Vol. 46. - P. 1385-1389.

233. Condon, R.E. Microbiology of intraabdominal infection and contamination / R.E. Condon // *Eur. J. Surg. Suppl.* - 1996. - Vol. 576. - P. 9-12.

234. Gauzit R., Péan Y., Barth X., Mistretta F., Lalaude O. Epidemiology, management, and prognosis of secondary nonpostoperative peritonitis: a French prospective observational multicenter study. *Surg Infect.* 2009; 10(2): 119-127.

235. Gladman M.A. Intra-operative culture in appendicitis: traditional practice challenged. / M.A. Gladman, C.H. Knowles, L.J. Gladman et al. // *Annals of the Royal College of Surgeons of England* – 2004. – Vol. 86, N 3. – P. 196-201.
236. Hawser S.P. Incidence and antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* with extended-spectrum beta-lactamases in community- and hospital-associated intra-abdominal infections in Europe: results of the 2008 Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). / S.P. Hawser, S.K. Bouchillon, D.J. Hoban et al. // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2010. – 54(7). - P. 3043-3046.
237. Holzheimer R.G., Gathof B. Re-operation for complicated secondary peritonitis - how to identify patients at risk for persistent sepsis / R.G. Holzheimer, B. Gathof // *Eur J. Med. Res* 2003. – N 8 P. 125 – 134.
238. Horn T. Percutaneous cholecystostomy is an effective treatment option for acute calculous cholecystitis: a 10-year experience. / Horn T, Christensen SD, Kirkegård J et al. // *HPB (Oxford)*. – 2015. – Vol. 17, N 4. – P. 326 – 331.
239. Hotchkiss Richard S., Moldawer Lyle L, Opal Steven M. Sepsis and septic shock. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016;2:1–21.
240. Hsueh P.R. Clonal dissemination of methicillin-resistant and vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a Taiwanese hospital. / P.R. Hsueh, S.Y. Lee, C.L. Perng et al. // *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2010. – Vol. 36, N. 4, P. 307-312.
241. Huang J.Y., Lee S.M., Mazmanian S.K. The human commensal *Bacteroides fragilis* binds intestinal mucin // *Anaerobe*. 2011. Vol. 17, N 4. P. 137-141.
242. Hutchins R.R. Relaparotomy for suspected intraperitoneal sepsis after abdominal surgery. / R.R. Hutchins , M.P. Gunning , D.N. Lucas, et al. // *World journal of surgery*. – 2004. – Vol. 28, N 2. – P. 137-141.
243. Huttner A. Therapeutic drug monitoring of the  $\beta$ -lactam antibiotics: what is the evidence and which patients should we be using it for / A.Huttner, St. Harbarth,

W.W. Hoppe et al. // *J. of Antimicrobial Chemotherapy.* – 2015. – Vol. 70, N. 12. – P. 3175-3177.

244. Hytönen J., Haataja S., Isomäki P., Finne J. Identification of a novel glycoprotein-binding activity in *Streptococcus pyogenes* regulated by the *mga* gene // *Microbiology.* 2000. Vol. 146, Pt 1. P. 31-39

245. Kayitsinga Reinders J.S. Laparoscopic cholecystectomy is more difficult after a previous endoscopic retrograde cholangiography. / J.S. Kayitsinga Reinders, D.J. Gouma, J. Heisterkamp et al. // *HPB.* – 2013. – Vol. 15, N3. – P. 230-234.

246. Kimura T. Detection of macrolide resistance in *Streptococcus pneumoniae* / T. Kimura, T. Horie, M. Morita et al. // *Chemotherapy.* – 2003. – 49 (1 - 2). – P. 56-61.

247. Knaus, W. APACHE III Prognostic System: Risk Prediction of Hospital Mortality for Critically III Hospitalized Adults / W. Knaus, P. Douglas, D. Wagner et al. // *Chest.* - 1991. - Vol.100. - P.1619-1636

248. Lang H. White blood cell counts in patients undergoing abdominal surgery / H. Lang, L. Blennerhassett, J.L. Hall, J.C. Hall // *Aust. N. Z. Surg.* - 1996. - Vol. 66. - N 6. - P. 369-371.

249. Legrand M., Klijn E., Payen D., Ince C. The response of the host microcirculation to bacterial sepsis does the pathogen matter? *J. Mol. Med.* 2010; 88 (2):127–133. <https://doi.org/10.1007/s00109-009-0585-6>.

250. Marshall J.C. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome / J.C.Marshall, D.J.Cook, N.V.Christou // *Crit. Care Med.* – 1995. – Vol.2. – P. 1638-1652.

251. McAuley J.L., Linden S.K., Png C.W., King R.M., Pennington H.L., Gendler S.J., Florin T.H., Hill G.R., Korolik V., McGuckin M.A. / MUC1 cell surface mucin is a critical element of the mucosal barrier to infection // *J. Clin. Invest.* 2007. Vol. 117, N 8. P. 2313-2324

252. Menichetti F. Definition and classification of intra-abdominal infections /F. Menichetti, G. Sganga // *Journal of chemotherapy.* – 2009. – N1. – P 3-4.

253. Montravers P. Clinical and microbiological profiles of community-acquired and nosocomial intra-abdominal infections: results of the French prospective, observational EBIIA study / P. Montravers, A. Lepape, L. Dubreuil et al. // *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. – 2009. – Vol. 63, N 4. – P. 85-94.
254. Muthaiyan. Transcriptional profiling reveals that daptomycin induces the *Staphylococcus aureus* cell wall stress stimulon and genes responsive to membrane depolarization. / Muthaiyan, J. A. Silverman, R. K. Jayaswal et al. // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2008. – Vol. 52, N 3. – P. 980-990.
255. Nathwani D. Impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections on key health economic outcomes: does reducing the length of hospital stay matter / D. Nathwani // *Journal of antimicrobial chemotherapy*. – 2003. – 51, S 2. – P. 37-44.
256. Norst, M. Postappendectomy abscess / M. Norst, G.Eich, P. Sacher// *Swiss. Surg.*- 2001.-P. 205-208.
257. Pankuin, H.T. Infektionen bei chirurgischen Patienten - Ursachen, Ersachen, Erkennung, Verhütung (Teil 1) / H.T. Pankuin // *Krankenpfl. J.* - 1996. - Vol. 34. N 3. - P. 68-74.
258. Pieracci F.M. Management of severe sepsis of abdominal origin. / F.M. Pieracci, P.S. Barie // *Scandinavian journal of surgery : SJS : official organ for the Finnish Surgical Society and the Scandinavian Surgical Society* – 2007. – Vol. 93, N. 3. – P. 184-196.
259. Pupelis G., Focused open necrosectomy in necrotizing pancreatitis. / G. Pupelis, V. Fokin, K. Zeiza et al. // *HPB*. – 2013. – Vol. 15, N 7. – P. 535-540.
260. Ragimova D.R., **Ragimov R.M.** Comparative effectiveness of ozonized perfluorane at purulent peritonitis // *Technologies of Living Systems*. 2016. T. 13. № 6. C. 57-61.
261. Ramachandran Cirish. Gram-positive and gram-negative bacterial toxins in sepsis. *Virulence*. 2013;5(1):213–218. <https://doi.org/10.4161/viru.27024>.

262. Reinhart K. Markers of endothelial damage in organ dysfunction and sepsis / K. Reinhart, O. Bayer, F. Brunkhorst et al. // *Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 30, 5 suppl. – P. 302-213.
263. Reis, M. Simplified Therapeutic Intervention Scoring System: The TISS-28 items-Results from a multicenter study / M. Reis, A. Rijk, W. Shaufeli // *Crit. Care Med.*- 1996.- Vol.24.- P.64. 29.
264. Sartelli M. Complicated intra-abdominal infections in a worldwide context: an observational prospective study (CIAOW Study). / M. Sartelli, F. Catena, L. Ansaloni et al. // *World journal of emergency surgery.* – 2013. – Vol. 8(1). – P. 1.
265. Scott M.G. The human antimicrobial peptide LL-37 is a multifunctional modulator of innate immune responses / M.G. Scott, D.J.Davinson, M.R. Gold et al. // *J. Immunol.* – 2002. – Oct 1; 169 (7). – H. 3883-91.
266. Sormunen P., Kallio M.J.T., Kilpi T., Peltola H. C-reactive protein is useful in distinguishing Gram strain-negative bacterial meningitis in children. *J. Pediatrics*, 1999, Vol. 134, P. 725-729.
267. Sulakvelidze A. Phage therapy: an attractive option for dealing with antibiotic-resistant bacterial infections / A. Sulakvelidze // *Drug Discov. Today* – 2005. – Vol. 10, N 6. – P. 807-809.
268. Suratovic M., Popovic N., Vojvodic D., Milosevic I., Acimovic G., Stojicic M., Veljovic M., Jevdjic J., Djordjevic D., Radakovic S. Cytokine profile in severe gram-positive and gram-negative abdominale sepsis. *Sci Rep.* 2015;5:11–15. <https://doi.org/10.1038/srep11355>.
269. Toprak U. Antimicrobial susceptibilities of *Bacteroides fragilis* and *Bacteroides thetaiotamicron* strains isolated from clinical specimens and human intestinal microbiota / U. Toprak, C.Celik, O. Cakici et al. // *Anaerobe.* – 2004. – Vol. 10, N 5. – P. 255 – 9.
270. Udekwu K.I. Functional relationship between bacterial cell density and the efficacy of antibiotics / K.I. Udekwu, N. Parrish, P. Ankomah et al. // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* – 2009. – Vol. 63, N. 4. – P. 745-757.

271. Van R.O. Comparison of on-demand vs planned relaparotomy strategy in patients with severe peritonitis : a randomized trial. / R.O. Van, C.W. Mahler, K.R. Boer et al. // JAMA, the journal of the American Medical Association – 2007. – Vol. 298, N 8. – P. 865-873.
272. Weber-Dabrowska B. Bacteriophages as an efficient therapy for antibiotic-resistant septicemia in man/ B. Weber-Dabrowska, M. Mulczyk, A.Gorski // Transplant Proc. – 2003. – Vol. 35, N 4. – P. 1385-1386.
273. Zimmerman, J. Prognostic systems in intensive care: How to interpret an observed mortality that is higher than expected / J. Zimmerman, D. Wagner // Crit. Care Med.- 2000.- Vol.28.- P.47.