

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

*На правах рукописи*

ЧУКАРЕВ Владислав Сергеевич

ДИАГНОСТИКА И КОРРЕКЦИЯ ЭНДОТОКСИКОЗА  
У БОЛЬНЫХ С ПЕРИТОНИТОМ  
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Специальность 3.1.9 – хирургия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Жидовинов Алексей Александрович

АСТРАХАНЬ – 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1. Современные методы санации брюшной полости при перитоните	15
1.2. Проблема применения в абдоминальной хирургии холодной плазмы, содержащей монооксид азота	21
1.3. Методы прогнозирования неблагоприятного течения эндотоксикоза и системной воспалительной реакции при перитоните и абдоминальном сепсисе	23
1.4. Пептид лактоферрицин и кишечный изофермент щелочной фосфатазы как перспективные биомаркеры инфицирования брюшной полости и развития энтеральной недостаточности	36
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	43
2.1. Дизайн исследования	43
2.2. Экспериментальные методы исследования	44
2.3. Общая клиническая характеристика обследованных больных	49
2.4. Лабораторные и биохимические методы исследования	54
2.5. Методы статистического анализа	55
РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	57
ГЛАВА 3. ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТА ЭНТЕРОСОРБЕНТОВ И МОНООКСИДА АЗОТА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПЕРИТОНИТЕ У ЖИВОТНЫХ	57
3.1. Разработка модели эшерихиозного перитонита у крыс	57

3.2. Изучение на модели эшерихиозного перитонита детоксикационных свойств некоторых энтеросорбентов	59
3.3. Изучение на модели эшерихиозного перитонита детоксикационного эффекта монооксида азота	65
ГЛАВА 4. ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЭНТЕРОСОРБЕНТОВ И NO-ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРИТОНИТОМ	70
4.1. Эффект включения энтеросорбентов в программу коррекции эндотоксикоза у пациентов с разлитым гнойным перитонитом	71
4.2. Эффект включения монооксида азота в программу санации брюшной полости у пациентов с разлитым гнойным перитонитом	78
4.3. Эффект включения в программу коррекции эндотоксикоза и санации брюшной полости у пациентов с перитонитом комбинации энтеросорбентов с NO-терапией	85
ГЛАВА 5. ЛАКТОФЕРРИЦИН И КИШЕЧНАЯ ЩЕЛОЧНАЯ ФОСФАТАЗА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ, КАЛЕ И ПЕРИТОНЕАЛЬНОМ ЭКССУДАТЕ В ДИАГНОСТИКЕ ЭНДОТОКСИКОЗА И ОЦЕНКЕ КАЧЕСТВА САНАЦИИ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ У БОЛЬНЫХ С ПЕРИТОНИТОМ	95
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	103
ВЫВОДЫ	115
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	117
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	119
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	121

## ВВЕДЕНИЕ

## Актуальность темы исследования

Перитонит является распространенным заболеванием, представляющим серьезную медицинскую и социальную проблему. Летальность при этом заболевании варьирует от 5 до 50% [56; 60; 98; 230], а при разлитом перитоните достигает до 70% [43; 88; 208; 217]. В настоящее время перитонит рассматривается как воспалительное состояние брюшины, которое характеризуется комплексом тяжелых патофизиологических реакций с нарушением функций всех органов и систем организма. Это состояние развивается в результате воздействия патогенетических раздражителей, которые вызывают воспалительную реакцию в брюшной полости [27; 102; 150; 247; 259].

В становлении и развитии перитонита участвуют множество факторов и механизмов, которые приводят к нарушению регуляторных процессов основных физиологических и метаболических составляющих организма. В связи с таким разнообразием патогенетических механизмов перитонита, он может принимать различные формы, иметь разную степень тяжести и отличаться воспалительными реакциями. Несмотря на сложность патогенеза и разнообразие проявлений перитонита, подходы к его лечению остаются преимущественно хирургическими и неизменными [61; 69; 73; 105; 127; 148; 257].

Неотъемлемой и ключевой составной частью комплексного лечения распространенного перитонита является ликвидация причины, ставшей инициатором его развития, и эффективная санация брюшной полости. Использование общепринятых антисептических средств не всегда обеспечивает необходимый санационный эффект, поскольку появление микроорганизмов, вызывающих перитонит, с повышенной устойчивостью к антимикробным препаратам, становится более актуальной проблемой [1; 44; 63; 70; 260; 282]. В настоящее время для проведения санационных мероприятий в брюшной по-

лости кроме обычных антисептиков широко используются озон и прочие окислители, обладающие универсальным антимикробным действием как в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, так и анаэробов [23; 72; 107; 145; 146]. К другим эффективным методам санации брюшной полости можно отнести использование сорбентов на основе серебра, перфторана и монооксида азота [24; 36].

В сериях экспериментов на лабораторных белых крысах было исследовано влияние внутрибрюшного введения различных веществ на течение гнойного процесса в брюшной полости, развитие пареза кишечника и образование спаек. В ходе экспериментов были использованы озонированный перфторан, озонированный физиологический раствор, перфторан без озона и физиологический раствор [23; 119; 156].

В последние годы большой прогресс в лечении различных форм хирургической инфекции был достигнут в связи с внедрением нового направления – терапии экзогенным монооксидом азота [49; 112; 142; 143; 253]. Многочисленными исследованиями подтверждено, что монооксид азота, генерируемый аппаратом «Плазон», нормализует микроциркуляцию, обладает выраженным антибактериальным эффектом, активизирует иммунные функции, стимулирует заживление ран [31; 161; 172].

В настоящее время дискутируется вопрос об использовании не только новых физико-химических принципов детоксикации, но и биохимических агентов как маркеров выраженности эндотоксикоза и системной воспалительной реакции в ургентной абдоминальной хирургии [37; 99; 229; 237]. Среди биохимических индикаторов особая роль отводится изоферментам щелочной фосфатазы, кальпротектину, лактоферрину и его пептиду лактоферрицину. В этой связи, поиск новых эффективных способов коррекции синдрома эндогенной интоксикации и системной воспалительной реакции, а также новых современных лабораторных тестов для ранней диагностики гнойно-воспалительных осложнений у больных с распространенным перитонитом является актуальным.

## Степень разработанности темы исследования

Современная патогенная микрофлора, способная провоцировать развитие перитонита, демонстрирует высокую устойчивость к антисептическим средствам и антибиотикам. Она также характеризуется повышенной вирулентностью, патогенностью, инвазивностью и вариабельностью. Все эти характеристики ведут к ухудшению хода гнойно-септических процессов в брюшной полости, что сопровождается развитием синдрома интоксикации. С увеличением числа штаммов микроорганизмов, обнаруживающих устойчивость к антибиотикам, становится необходимым использование физико-химических методов, которые обладают универсальной антибактериальной активностью, но при этом не способствуют формированию стойкости в микрофлоре [16; 44; 78; 270].

Механизмы, связанные с воздействием сорбентов на дренаж и детоксикацию, демонстрируют схожие аспекты с функционированием лимфатической системы. В настоящее время на практике применяются разнообразные методы сорбционного дренирования брюшной полости для лечения пациентов с распространенным гнойным перитонитом. Эти методы способствуют стимуляции дренажных, транспортных и иммунных функций организма, что в эксперименте и клинике приводят к более быстрому, в сравнении с традиционными методами лечения, снижению показателей эндогенной интоксикации [37; 146].

К настоящему времени предложено множество способов моделирования перитонита на крысах [29; 36]. Основное требование к используемой модели – это высокая воспроизводимость перитонита и ОКН при возможно меньшей летальности [147; 163]. К числу популярных моделей индукции перитонита относится введение чистых культур микроорганизмов [51; 65].

Интеграция новых методов лечения, таких как НО-терапия (физический метод) и использование пептидов ЛФЦ, КЩФ (биохимический метод), в комплекс мероприятий при гнойном перитоните, способствует более эф-

фективному устранению инфекционного фактора и причин, приводящих к синдрому острой энтеральной недостаточности, сокращая время восстановления и улучшая прогноз для пациентов [52; 102; 125].

Поэтому проблема поиска современных нетоксичных и эффективных антимикробных препаратов способных заменить антибиотики в лечении абдоминальной инфекций является актуальной [44; 78; 106; 241]. В данной работе нами предложена персонализированная тактика подходов к коррекции синдрома эндогенной интоксикации и энтеральной недостаточности у больных с распространенным перитонитом, посредством программного включения синтетических полимерных энтеросорбентов, NO-терапии и их комбинации, а также применение новых лабораторных тестов на лактоферрицин и кишечную изоформу щелочной фосфатазы для ранней диагностики гнойно-воспалительных осложнений.

### Цель исследования

Улучшение результатов диагностики и лечения больных с перитонитом.

### Задачи исследования

1. Разработать на лабораторных крысах модель разлитого гнойного перитонита путем введения в брюшную полость взвеси *E.coli*, а также исследовать в сыворотке крови и перитонеальном экссудате в эксперименте уровни маркеров эндотоксикоза (ЛИИ, МСМ) и содержание фермента кишечной щелочной фосфатазы при различных вариантах энтеросорбции.

2. Определить перспективы применения монооксида азота для санации брюшной полости у крыс с распространенным гнойным перитонитом и его влияния на уровни маркеров эндотоксикоза (ЛИИ, МСМ), лизоцима и кишечной щелочной фосфатазы в сыворотке крови в эксперименте.

3. Оценить эффект включения энтеросорбентов в программу коррекции

эндотоксикоза у пациентов с перитонитом по динамике показателей тяжести состояния больных (шкалы APACHE II и SOFA) и по уровням маркеров синдрома эндогенной интоксикации (ЛИИ, МСМ, СРБ).

4. Изучить эффект включения терапии монооксидом азота у пациентов с перитонитом по показателям тяжести состояния больных (шкалы APACHE II и SOFA) и уровням маркеров интоксикации (ЛИИ, МСМ, СРБ).

5. Изучить эффективность комбинированного действия энтеросорбентов на фоне терапии монооксидом азота в лечении пациентов с разлитым гнойным перитонитом.

6. Определить диагностическую ценность исследования антибактериального пептида лактоферрицина и изофермента кишечной щелочной фосфатазы в сыворотке крови, каловой эмульсии и перитонеальном экссудате у больных с перитонитом.

#### Научная новизна исследования

В эксперименте у животных с распространенным эшерихиозным перитонитом определена эффективность различных энтеросорбентов для снижения степени тяжести эндотоксикоза на основании динамики его маркеров (МСМ, ЛИИ) и фермента кишечной щелочной фосфатазы в сыворотке крови и перитонеальном экссудате. Это позволило выявить превосходство синтетических полимерных энтеросорбентов (Энтеродез, Энтеросгель и Фортранс) в сравнении с традиционными ввиду более выраженного детоксикационного эффекта в условиях нарушенной моторно-эвакуаторной функции кишечника.

Впервые проведена оценка эффекта терапии монооксидом азота аппаратом «Плазон» по исследованию лабораторных показателей эндогенной интоксикации в сыворотке крови и перитонеальном экссудате крыс с распространенным эшерихиозным перитонитом. Полученные новые сведения позволяют внести монооксид азота в алгоритм коррекции тяжести эндотоксикоза при распространенном перитоните ввиду достоверного снижения уровня



его лабораторных маркеров (МСМ, ЛИИ, КЩФ).

На основании сравнительного изучения в экспериментах на животных различных сорбентов в программу коррекции эндотоксикоза у пациентов с перитонитом отобраны, как наиболее эффективные - энтеродез и энтеросгель. Это позволит в послеоперационном периоде снизить уровень эндотоксемии и восстановить моторно-эвакуаторную функцию кишечника.

Проведена оценка эффективности интраоперационного и послеоперационного внутрибрюшного введения газового потока, содержащего монооксид азота, что позволит значительно снизить уровень эндогенной интоксикации, уменьшить число ранних послеоперационных осложнений в 2 раза, сократить количество санационных релапаротомий с 33% до 8,3% и средние сроки пребывания в стационаре в 0,7 раза.

Установлено, что у пациентов с перитонитом максимальные цифры активности кишечной щелочной фосфатазы наблюдаются при острой тонкокишечной непроходимости в фекальной эмульсии, а лактоферрицина в перитонеальном экссудате, что позволит улучшить предоперационную дифференциальную диагностику ургентной абдоминальной патологии.

Разработан новый способ диагностики бактериальной абдоминальной хирургической инфекции путем определения в сыворотке крови концентрации антибактериального пептида лактоферрицина, что позволит у больных с распространенным перитонитом прогнозировать развитие гнойно-воспалительных осложнений, а у пациентов с ургентной абдоминальной хирургической патологией развитие абдоминальной хирургической инфекции.

#### Теоретическая и практическая значимость работы

Определена оптимальная доза взвеси бактерий *E.coli*  $1 \times 10^{15}$  микробных тел введенной в брюшную полость, обеспечивающая на крысах стопроцентную выживаемость животных, на третьи сутки эксперимента по моделированию разлитого гнойного перитонита.

Установлено, что при перитоните у экспериментальных животных уровни маркеров эндотоксикоза в сыворотке крови (ЛИИ, МСМ, КЩФ) значительно снижаются в группах животных, получавших энтеродез и фортранс, а в перитонеальном экссудате в группах животных получавших энтеродез, фортранс и энтеросгель. Из этого следует, что синтетические полимерные энтеросорбенты проявляют более выраженный детоксикационный эффект, а их способность эффективно удалять токсины и образовывать стабильные защитные комплексы делает их перспективными в области детоксикационной терапии и борьбе с эндотоксикозом.

Проведена оценка влияния интраперитонеального введения монооксида азота на степень снижения уровней маркеров эндотоксикоза (ЛИИ, МСМ), лизоцима и кишечной щелочной фосфатазы в крови у экспериментальных животных с эшерихиозным перитонитом, что подтверждается положительным эффектом NO-терапии ввиду уменьшения интраабдоминального воспаления и тяжести синдрома эндогенной интоксикации.

Установлено, что при включении в программу лечения пациентов с перитонитом энтеросорбентов энтеродеза и энтеросгеля, терапии монооксидом азота аппаратом «Плазон» или использовании комбинации этих двух методов дополнительной санации брюшной полости у пациентов с перитонитом наблюдается статистически значимое сокращение сроков пребывания в стационаре в 0,7 раза, частоты осложнений и повторных релапаротомий с 33% до 8,3%.

Установлено, что повышенные уровни антибактериального пептида лактоферрицина и изофермента кишечной щелочной фосфатазы отражают локальную транслокацию воспалительного процесса из просвета кишки в брюшную полость. Максимальные цифры активности кишечной щелочной фосфатазы в фекальной эмульсии или химусе наблюдаются преимущественно при острой тонкокишечной непроходимости, что свидетельствует о быстром развитии энтеральной недостаточности у этой категории больных.

## Методология и методы исследования

Методология данного исследования опиралась на системное применение научных методов. В ходе исследования были использованы различные методы и подходы, включая клинические, экспериментальные, инструментальные, лабораторные и статистические методы. Принципы доказательной медицины были строго соблюдены, а данные были обработаны с учетом стандартов и современных подходов в данной области.

### Положения, выносимые на защиту

1. На основании результатов разработки модели эшерихиозного перитонита у экспериментальных животных мы отобрали оптимальную дозу взвеси бактерий *E.coli* равную  $10^{15}$ , обеспечивающую стопроцентную выживаемость животных на протяжении первых трех дней эксперимента. На этой модели исследованы детоксикационная эффективность различных энтеросорбентов и эффект терапии монооксидом азота с использованием аппарата «Плазон». Полученные результаты исследований показали, что более выраженным детоксикационным эффектом в сравнении с традиционными, обладают синтетические полимерные энтеросорбенты, а включение в программу лечения перитонита NO-терапии значительно снижает высоту системного воспаления и тяжесть эндотоксикоза.

2. Изучена эффективность включения энтеросорбентов, монооксида азота и их комбинации в программу коррекции эндотоксикоза у пациентов с распространенным гнойным перитонитом оцененных по динамике показателей тяжести состояния больных (шкалы APACHE II и SOFA) и уровням маркеров интоксикации (ЛИИ, МСМ, СРБ). Проведенные исследования показали высокую эффективность использования суммарной комбинации двух энтеросорбентов (Энтеродез и Энтеросгель) и NO-терапии аппаратом «Плазон» ввиду объективного уменьшения сроков купирования

эндотоксикоза и гнойно-воспалительного процесса в брюшной полости, снижения частоты интраабдоминальных осложнений и релапаротомий.

3. Были определены уровни лактоферрина и кишечной щелочной фосфатазы в крови, фекальной эмульсии и перитонеальном экссудате у пациентов с острой абдоминальной хирургической патологией, что позволило установить, что у больных с острым деструктивным аппендицитом, острой кишечной непроходимостью, перфоративной язвой желудка и двенадцатиперстной кишки максимальные уровни лактоферрина в крови, фекальной эмульсии и перитонеальном экссудате наблюдаются при аппендикулярном перитоните и острой кишечной непроходимости, а уровни КЩФ при острой тонкокишечной непроходимости. Это дало дополнительную возможность к более быстрой и точной верификации ургентной абдоминальной патологии.

#### Степень достоверности и апробация результатов работы

Подтверждение объективности полученных результатов исследования основано на тщательно проделанной исследовательской работе, наличии контрольной группы для сравнительного анализа, а также применении современных методов хирургического лечения и статистического анализа данных.

Материалы диссертационного исследования были представлены и обсуждены на международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы образования и науки» (Тамбов, 27 февраля 2021 г.), на международной научно-практической конференции «Лазеры в биологии и медицине» (Узбекистан, Самарканд, 23 апреля 2021 г.), на Национальной научно-практической конференции с международным участием: «Каспий в цифровую эпоху» в рамках Международного научного форума «Каспий 2021: пути устойчивого развития» (г. Астрахань, 27 мая 2021 г.), на 102-й Всероссийской итоговой научной конференции студентов и молодых ученых ФГБОУ ВО Астраханского государственного медицинского университета МЗ РФ

(Астрахань, 15 декабря 2021), на VI Международной научно-практической конференции Прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины» (Астрахань, 7-8 октября 2021), на Национальном Хирургическом Конгрессе «Актуальные вопросы современной медицины» (Ростов-на-Дону, 21-23 апреля 2022 года), на VIII Форуме детских хирургов России с международным участием (Москва, 10-12 ноября 2022), научно-практической конференции «Актуальные вопросы образования и науки» (Москва, 10-12 ноября 2022 года), на VII Международной конференции Прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины» (Астрахань, 24-25 ноября 2022 года), на Международной научно-практической конференции, посвященной Дню науки в Туркменистане (Туркменистан, Ашхабад, 17 февраля 2023 года).

Апробация диссертации проведена на межкафедральной конференции кафедр детской хирургии, общей хирургии с курсом последиplomного образования, хирургических болезней педиатрического факультета, хирургических болезней стоматологического факультета, онкологии и лучевой терапии, химии ФГБОУ ВО Астраханского государственного медицинского университета МЗ РФ и врачей ГБУЗ АО «Областная детская клинической больницы им. Н.Н. Силищевой».

Полученные в процессе исследования результаты предложены в виде практических рекомендаций и внедрены в работу хирургических отделений ГБУЗ АО «Областная детская клинической больницы им. Н.Н. Силищевой», ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г. Астрахань» и ГБУЗ АО «ГКБ №3 им. С.М. Кирова». Материалы диссертации используются в лекционном материале и на практических занятиях кафедр ФГБОУ ВО Астраханского государственного медицинского университета МЗ РФ: хирургических болезней педиатрического факультета, детской хирургии и химии.

## Публикации

По материалам диссертации опубликовано 10 научных работ, 4 из которых в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ. Для диссертаций, подана заявка на изобретение, получена приоритетная справка (RU2023108478).

## Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 155 страниц компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», трех глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя.

Список литературы включает 283 источник, из которых 178 работ – отечественных и 105 – иностранных авторов. Работа содержит 21 таблицу, иллюстрирована 21 рисунками.

Диссертация выполнена в рамках комплексных тем НИР «Система диагностики, прогнозирование и лечение осложнений при острой хирургической патологии органов брюшной полости», номер государственной регистрации 114070770020 в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО Астраханского ГМУ Минздрава России.

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.1.9 – хирургия по области 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

1.1. Современные методы санации брюшной полости  
при распространенном перитоните

Ключевым элементом в комплексе медицинских мер при перитоните является неотложное хирургическое вмешательство. Объем оперативного вмешательства определяется в зависимости от степени распространения и характера перитонита. Процедура хирургического вмешательства включает несколько ключевых этапов: удаление источника перитонита, проведение интраоперационной санации и обеспечение эффективного дренирования брюшной полости. Важными компонентами также являются дренирование кишечника и применение разнообразных методов для смягчения синдрома эндогенной интоксикации. С завершением первичного хирургического вмешательства разрабатывается стратегия последующего лечения пациента, включая дополнительные медицинские тактики [39; 66; 105; 114; 148; 233].

Кроме первоначального источника инфекции в брюшной полости, не следует забывать о потенциальной опасности инфицированной брюшиной и воспалительным перитонеальным экссудатом, которые могут стать дополнительными источниками интоксикации при развитии распространенного перитонита. Важно отметить, что процессы резорбции бактерий из брюшной полости начинаются уже в первые минуты заболевания, что повышает риск развития системной бактериемии. Необходимо подчеркнуть, что даже полное устранение первичного очага инфекции при перитоните не гарантирует полную защиту от эндотоксикоза и множественной органной недостаточности. В связи с этим, особую значимость приобретает санация брюшной полости, играющая ключевую роль в общей стратегии лечения данного состояния [12; 64; 71].

Динамика развития воспалительного процесса и потребность в повторных санационных вмешательствах существенно зависят от качества проведенной санации брюшной полости. Один из ключевых и наиболее эффективных методов санации — это перитонеальный лаваж. Помимо осуществления механической очистки поверхности брюшины, перитонеальный лаваж оказывает мощное антитоксическое действие путем удаления большого количества бактерий и разнообразных токсинов, включая как белкового, так и небелкового происхождения, с использованием специальных растворов для промывания [5; 21].

Однако, на сегодняшний день множество хирургов отдает предпочтение применению прогретых (36-38°C) изотонических кристаллоидных растворов для активной и эффективной санации полости брюшины. По данным исследований, результативность санационных процедур напрямую зависит от объема промывочной жидкости. Для успешного проведения санации брюшной полости у пациентов, столкнувшихся с распространенным гнойным перитонитом, необходимо использовать не менее 16–18 литров раствора. Это существенно снижает уровень бактериальной загрязненности и токсичности применяемого раствора [51; 65].

На протяжении последних лет было предложено множество инновационных методов для обработки брюшной полости, включая применение ультразвуковых технологий, гидропрессивных процедур, лазерного воздействия, озонотерапии, электроимпульсной терапии и других. Эти методы существенно улучшили результаты лечения данной патологии, однако остается ряд нерешенных вопросов относительно санации брюшной полости и снижения уровня бактериальной контаминации [23; 31; 48; 101].

Исходя из ситуации с широко распространенным гнойным перитонитом и формированием гнойно-некротических процессов в органах брюшной полости, возникает комплексная системная воспалительная реакция. Этот процесс сопровождается эндотоксикозом и множественной недостаточностью органов [82; 106; 245]. Кроме того, нарушение функции кишечника иг-



рает важную роль в развитии эндотоксикоза при перитоните [9; 76; 123; 160]. В лечении широко распространенного перитонита особое значение приобретает эффективная санация брюшной полости с применением новейших антисептических средств и антибиотиков. Однако появление резистентных к антимикробным препаратам штаммов патогенных микроорганизмов снижает эффективность антибактериальной терапии перитонита, поэтому требуется разработка новых антисептических средств на основе новых принципов [1; 44; 63; 70]. Некоторые из таких средств включают гипохлорит натрия [72], озон [23], перфторан [156], монооксид азота [49], наносеребряные материалы [24], а также различные методы лазерной и фотодинамической терапии [41;48;168], которые обладают универсальным антимикробным действием против грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, аэробов и анаэробов.

Сорбенты, особенно в случае паралитического кишечника, представляют собой перспективный класс веществ, применяемых в лечении перитонита, поскольку они способны захватывать и обезвреживать различные токсины [5; 52]. Эти вещества обладают рядом важных характеристик, которые являются требованиями для эффективной терапии перитонита. Например, сорбенты должны иметь способность связывать широкий спектр токсинов, действовать одинаково эффективно в различных частях кишечника и не всасываться обратно в кровоток [65; 71]. Применение современных методов энтеросорбции и других инновационных подходов в лечении гнойного перитонита способствует более эффективному исключению инфекционного агента, что в конечном итоге приводит к снижению развития энтеральной недостаточности [53; 102; 120; 148].

Для достижения максимально эффективной интраоперационной санации брюшной полости предлагается применение разнообразных физических методов, которые отличаются своей инновационностью. Недавние экспериментальные исследования и клинические наблюдения подтверждают уникальную эффективность перитонеального лаважа, осуществляемого с ис-

пользованием ультразвуковой санации брюшной полости. Этот передовой подход позволяет достичь глубокой и всесторонней очистки брюшной полости, оптимизировать условия заживления и снизить риск осложнений. Вдобавок, проведенные эксперименты ясно демонстрируют, что высоконапорная гидроимпульсная санация брюшной полости с применением озонированного физиологического раствора натрия хлорида является одним из самых инновационных и безопасных методов. Этот передовой подход не только эффективно устраняет инфекционные агенты и токсины, но и способствует активации естественных регенеративных процессов в тканях брюшной полости. Эти новаторские методы санации брюшной полости при операциях значительно повышают шансы на успешное восстановление пациента и улучшение исходов лечения перитонита [23].

Актуальные методы санирования брюшной полости наиболее востребованы при санации толстокишечной непроходимости.

Толстокишечная непроходимость представляет собой серьезное заболевание, которое возникает у значительного количества пациентов как в плановой, так и в экстренной хирургии. При проведении плановых операций она наблюдается у половины пациентов, в то время как в случаях экстренных операций проблема толстокишечной непроходимости возникает даже у 86% пациентов. Таким образом, обтурационная толстокишечная непроходимость является одним из наиболее актуальных и сложных вопросов, с которыми сталкиваются хирурги [56; 61].

Патогенетический механизм обтурационной толстокишечной непроходимости (ОТКН) основан на нарушении нормального прохождения и задержке кишечного содержимого в просвете толстой кишки, эксцессивное накопление газов, дилатацию и расширение проксимальных сегментов кишечной трубки, нарушение поглощения и резорбции питательных веществ, электролитные нарушения, интенсификацию гнилостно-броидильных процессов, нарушение гемодинамики, тяжелую интоксикацию, дисбаланс обменных процессов в организме и прочие ассоциированные изменения.

Для имитации различных аспектов обтурационной толстокишечной непроходимости в экспериментах были предложены разнообразные модели [5; 77; 108; 163; 224]. В результате проведения множественных исследований на различных экспериментальных моделях было подтверждено, что в течение периода от трех до четырех дней после создания модели возникают характерные признаки обтурационной толстокишечной непроходимости, развивается перитонит, и в некоторых случаях проявляется абдоминальный сепсис [42]. Это временное окно является критически важным для проведения процедуры дренирования с целью декомпрессии и эффективной очистки кишечника, что способствует улучшению состояния пациента и снижению риска осложнений.

Декомпрессия кишечника – важная процедура, способствующая предотвращению разнообразных серьезных осложнений, включая послеоперационный парез и паралитическую кишечную непроходимость, дефект энтероанастомоза и эвентрацию. Очень важно выбирать метод интубации кишечника индивидуально, наиболее соответствующий каждому конкретному случаю. В настоящее время доступно несколько вариантов инвазивной зондовой декомпрессии, включая методы, основанные на пункции, а также введение специального кишечного зонда. Необходимо провести тщательное исследование каждой ситуации и выбрать метод, который будет максимально эффективным и безопасным для снижения давления в кишечнике и обеспечения его очищения [177].

В настоящее время идёт активный поиск простых и эффективных методов санаций и декомпрессий желудочно-кишечного тракта, которые помогут избежать послеоперационных осложнений, связанных с неполным опорожнением кишечника. Хирурги хорошо осознают, что состояние кишечника в момент хирургического вмешательства оказывает значительное влияние на ревизию брюшной полости, качество диагностики и оперативное лечение. В свете этих фактов проводятся исследования, направленные на разработку

простых и надежных методов, способных обеспечить оптимальное состояние кишечника и облегчить проведение операции [121].

Какой метод декомпрессии кишечника является наиболее подходящим в каждом случае, зависит от конкретных обстоятельств. Для предотвращения осложнений, таких как послеоперационный парез, паралитическая кишечная непроходимость, дефект энтероанастомоза и эвентрация, проведение декомпрессии кишечника играет важную роль. Важно учитывать, что даже при полном устранении первоначального источника инфекции при перитоните, эндотоксикоз и органная недостаточность могут сохраняться. Санация брюшной полости остается значимой составляющей комплексной терапии этого заболевания [177]. Современная медицина активно исследует методы снижения давления в кишечнике и эффективной очистки его содержимого. Применение препаратов для лаважа кишечника на основе осмотических слабительных продолжает оставаться ключевым механизмом в этой области [121]. Новаторские исследования продолжаются с целью разработки более эффективных и безопасных методов декомпрессии и удаления содержимого желудочно-кишечного тракта, способствующих успешному послеоперационному восстановлению пациентов.

Электролитные растворы на основе полиэтиленгликоля (ПЭГ) действуют по принципу изоосмотического воздействия, тогда как солевые слабительные оказывают гиперосмотический эффект [62]. Примечательно, что препарат Фортранс, содержащий макрогол-4000, обладает уникальной характеристикой - он не поглощается в желудочно-кишечном тракте и не подвергается метаболизму. Это достигается за счет наличия электролитов в составе препарата, которые предотвращают дисбаланс воды и электролитов в организме [65; 121]. В итоге препарат Фортранс обеспечивает безопасную и эффективную декомпрессию и очищение желудочно-кишечного тракта, не вредя водно-электролитному балансу.

## 1.2. Проблема применения в абдоминальной хирургии холодной плазмы, содержащей монооксид азота

В недавнее время наблюдается значительный прогресс в лечении различных форм хирургической инфекции благодаря внедрению инновационного подхода – терапии экзогенным монооксидом азота [49; 109; 112; 142; 143; 253]. Результаты многочисленных исследований убедительно демонстрируют, что использование аппарата "Плазон" для генерации монооксида азота оказывает множество положительных эффектов, включая нормализацию микроциркуляции, сильное антибактериальное действие, активацию иммунной системы и стимуляцию заживления ран [31; 161; 172].

Монооксид азота (NO) представляет собой газ, одно из шести азотсодержащих соединений. Он относится к нестабильным химическим радикалам, поэтому при контакте с живыми и неживыми объектами монооксид азота распадается на две более стабильные частицы: отрицательно заряженный монооксид анион и катион нитрозолия. Оба этих компонента играют важную роль во множестве специфических физиологических и патологических реакций в организме человека [49; 84; 109; 112].

В современной науке подтверждается, что оксид азота играет фундаментальную роль в организме человека, выполняя важные биологические функции и оказывая регулирующее влияние на работу эффекторных и регуляторных систем. Особенно значимым является его участие в процессах раневого заживления, где он играет ключевую роль. Важно отметить, что дефицит эндогенного оксида азота имеет существенное значение при развитии раневой патологии и хронического воспаления [124; 126; 133].

Оксид азота, присутствующий во внутренней среде организма, воздействует не только на функционирование сердечно-сосудистой системы, но и на другие аспекты биологической функции. В кровеносном русле, в межклеточном пространстве и внутри клеток, оксид азота проявляет свою способность подавлять рост и размножение многих видов микроорганизмов. Его

присутствие в организме также снижает синтез белков в клетках и замедляет деление клеток, что приводит к подавлению пролиферации атипических клеток [172; 176]. Эти свойства оксида азота указывают на его важную роль в иммунной регуляции и контроле роста клеток.

Один из способов активации необходимого организму монооксида азота заключается во введении экзогенного оксида азота, для получения которого был разработан аппарат в 1997 году [130; 139].

Изначально аппарат, который производил монооксид азота из атмосферного воздуха, в медицине, включая хирургию, использовался исключительно для процедур коагуляции или деструкции тканей, так как температура пламени на выходе из канала достигала 700-800°C [203; 209; 253].

Даже высокотемпературные генераторы монооксида азота, несмотря на наличие определенной концентрации газа (300 ppm) в струе, проявляли стимулирующий эффект при лечении ран и воспалительных процессов [47; 122; 161; 173].

В хирургии наибольшее применение получила группа режимов, которая включает воздействие на биоткань полностью охлажденным газовым потоком, содержащим монооксид азота, охлажденным до комнатной температуры. Для получения такого газового потока в аппарате предусмотрен контур охладителя, а подача охлажденного газа на ткань осуществляется через силиконовую трубку с металлическим наконечником длиной 100 мм и выходным каналом диаметром 0,7 мм [139].

У больных, страдающих хроническими инфицированными ранами, проведение терапии с использованием низкотемпературной аргоновой плазмы является значимым шагом. В данной методике пациенты подвергались лечению один раз в сутки, при этом продолжительность воздействия составляла 2-5 минут. Такое лечение добавлялось к стандартной терапии. Результаты исследования говорят сами за себя: у 34% пациентов, получавших обработку, отмечено значительное снижение уровня бактериальной колонизации в ранах по сравнению с контрольной группой, где раны не подвергались об-

работке. Важно подчеркнуть, что при этом не наблюдалось никаких негативных побочных эффектов, что подчеркивает безопасность и эффективность данной методики [138].

Дополнительным преимуществом, которое стоит отметить в контексте ранозаживления и стимуляции регенерации, является экзогенная генерация оксида азота, что приводит к повышению его концентрации. Этот процесс сопровождается вазодилатацией и нормализацией микроциркуляции, что способствует активации цитокинов и факторов роста. Такое воздействие оказывает не только прямое бактерицидное влияние, но также повышает скорость передачи нервных импульсов, стимулирует деятельность фибробластов и способствует развитию новых сосудов. Эта многогранный эффект оксида азота способствует более эффективному заживлению ран и улучшению регенеративных процессов в организме [138].

Открывая новые горизонты в медицине, терапия монооксидом азота раскрывает свой потенциал в борьбе с различными заболеваниями, направляя поток инноваций к исцелению и благополучию пациентов [59; 171; 203; 272].

Интегрируя инновационные подходы в лечение перитонитов, использование монооксида азота воздушно-пламенным потоком для обработки брюшной полости, как во время операции, так и в послеоперационном периоде, демонстрирует впечатляющие результаты. Это снижает на 2-3 раза количество послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений и существенно сокращает пребывание в стационаре на 3-5 суток, подарив пациентам более быстрое и эффективное выздоровление [124; 126; 133; 164].

### 1.3. Методы прогнозирования неблагоприятного течения эндотоксикоза и системной воспалительной реакции при перитоните и абдоминальном сепсисе

При лечении перитонита главной составляющей в комплексе лечебных мероприятий является оперативное вмешательство, которое выполняется с

учетом характера и распространенности процесса. Основная цель всешательства заключается в элиминации источника перитонита, проведении санирования брюшной полости и дренировании. Также следует подчеркнуть, что дренирование кишечника и применение других методов для борьбы с эндогенной интоксикацией играют не менее важную роль. После успешного завершения первичного хирургического вмешательства определяется дальнейшая тактика ведения пациента, которая будет оптимизирована с учетом его состояния и патологических особенностей [68; 77; 145; 268].

Качественное проведение санации брюшной полости играет важнейшую роль в регулировании воспалительных процессов и предотвращении необходимости повторных вмешательств. Одним из основных методов санации остается перитонеальный лаваж, который обладает не только механическим эффектом очищения брюшины, но и проявляет свое могущественное антитоксическое воздействие. Его эффективность обусловлена эффективным удалением огромного количества бактерий и разнообразных токсинов, как протеинового, так и не протеинового характера с промывными водами [53; 102].

Согласно современным научным представлениям, эндогенная интоксикация представляет собой результат отравления организма внутренними метаболическими продуктами, образующимися в условиях тканевой деструкции и гипоксии. Она возникает в случаях нарушения или недостаточной эффективности защитных механизмов организма, которые обычно предотвращают распространение токсических веществ внутри организма. [105; 132; 169].

Прогресс эндогенной интоксикации неотъемлемо связан с накоплением разнообразных веществ, обладающих многочисленными эффектами и проявляющих свойства, сходные с эндотоксинами. Однако механизмы, способствующие развитию этой формы интоксикации, зачастую возникают в результате воздействия эндотоксина, производимого нормальной кишечной микрофлорой, что может приводить к подавлению общей иммунологиче-



ской реактивности организма. В результате, возникает сложная цепь событий, способствующая эндогенной интоксикации и её негативным последствиям [33; 82; 170].

На первой стадии синдрома эндогенной интоксикации наблюдается накопление веществ, которые способствуют её развитию, в очагах тканевой деструкции и воспалительных зонах. Если механизмы детоксикации организма работают достаточно эффективно, то клинические проявления интоксикации могут быть незаметными, несмотря на возможное наличие скрытого или временного токсикоза. Важно понимать, что отсутствие явных симптомов не исключает наличие подлинной опасности, связанной с эндогенной интоксикацией [106; 122; 153].

Во вторую стадию токсикоза, которая характеризуется дефектами или недостаточностью воспалительного барьера и нарушением выделительной функции органов, таких как почки и печень, происходит проникновение эндотоксических веществ в кровь. Эти вещества накапливаются в различных частях организма, образуя токсические концентрации. В результате такого накопления интоксикация становится более выраженной и может оказывать негативное влияние на функционирование органов и систем организма [55; 120; 121].

Постепенно, по мере нарастания концентрации вторичных токсических продуктов, возникающих вследствие прогрессирующего эндотоксикоза, начинается третья стадия синдрома, которая характеризуется полным нарушением обмена веществ. В этой стадии происходит серьезное повреждение энергетического обмена, разрушение биологических мембран и даже некроз клеток. Важнейшие барьеры, включая кишечную стенку, теряют свою избирательную проницаемость, что приводит к кишечной интоксикации или "феномену бактериальной транслокации" и последующему разрушению кишечника. Функция сердца и других жизненно важных органов серьезно нарушается, что в итоге может привести к летальному исходу [89; 129; 140].

Вследствие значительных повреждений брюшины происходит накоп-

ление воспалительного экссудата, содержащего множество агентов, способствующих вторичным изменениям. Это создает условия для непосредственного поражения стенок кишечника, что дополнительно ухудшается прогрессирующим нарушением кровотока и гипоксией, а также нарушениями метаболизма. Поврежденные стенки теряют свою барьерную функцию и перестают сдерживать естественную микрофлору, которая становится одним из основных источников токсикоза. Особенно серьезная ситуация возникает, когда возможно попадание микроорганизмов и их токсинов в кровь и лимфу [20; 27; 30; 62; 147; 154; 157; 177].

Перитонит часто возникает в результате инфекционного процесса, и его специфика связана с действием микробных экзо и эндотоксинов. Поражения, вызванные их атакой, распространяются на различные участки организма, вовлекая в свой процесс большую часть кишечного тракта, что имеет потенциал вызвать парез или паралитическую кишечную непроходимость [3; 63; 68; 70; 146].

Следовательно, снижение перистальтики кишечника вызывает образование содержимого высокой токсичности, представляющего серьезную угрозу для интегритета кишечной стенки. Этот процесс приводит к нарушениям кровообращения и проницаемости сосудов в стенках кишечника, усугубляя патологическое состояние [74].

Более того, процессы ферментации и гниения, которые возникают в кишечнике при нарушении перистальтики, сопровождаются аккумуляцией газов в его просвете. Это приводит к избыточному растяжению стенок кишечника и дополнительному ухудшению микроциркуляции, что в конечном итоге приводит к возникновению циркуляторной гипоксии [99].

Патологические изменения, описанные выше, неизбежно приводят к нарушению защитной функции парализующейся кишечной стенки. Это создает условия для проникновения содержимого кишечника, включая микроорганизмы и их токсины, как в кровоток, так и в брюшную полость. Такое проникновение способствует поддержанию воспалительного процесса в по-

лости даже после проведения санации [17; 30; 72; 220].

В контексте описанной ситуации, стоит отметить, что на данном фоне происходит развитие серьезной формы эндогенной интоксикации, что во многих случаях приводит пациентов к критическому состоянию, а в дальнейшем - к повышенной смертности [13; 38; 78].

При гнойном перитоните эндогенная интоксикация принимает особенно тяжелую форму, что часто приводит к критическому состоянию пациента и повышенной смертности. Это связано с активацией перекисного окисления липидов, что приводит к образованию кислородных радикалов, наносящих вред клеточным мембранам. Этот процесс нарушает активность ферментов, мешает окислительному фосфорилированию и вызывает энергодефицит из-за накопления гидроперекисей и альдегидов. Вместе с тем, активируются анаэробные процессы гликолиза, сопровождающиеся накоплением недоокисленных продуктов, что приводит к ацидозу и ишемии кишечника [26; 32; 170].

Пептиды средней молекулярной массы играют значительную роль в развитии эндотоксикоза. Они могут оказывать влияние на проницаемость клеточных мембран и функции мембранного транспорта, а также угнетать процессы синтеза нуклеиновых кислот, замедлять процессы гликогенеза, оказывать отрицательное воздействие на клеточные реакции иммунитета и сдерживать эритропоэз и приводить к гемолизу. Кроме того, они могут вызывать повреждения микроциркуляции, что приводит к гипоксии и другим серьезным последствиям. Более серьезный уровень эндогенной интоксикации наблюдается при циркуляции в крови пептидов средней молекулярной массы, которые можно обнаружить при использовании спектрофотометрии при длине волны 280 нм [40; 54; 60; 110; 152].

Также следует отметить, что нарушение метаболизма важнейших регуляторов и медиаторов, таких как биогенные амины, цитокины и гормоны, становится неотъемлемой частью патологического процесса при перитонитах. Это приводит к усилению негативных проявлений токсикоза [11; 159; 162; 258].

В контексте гнойных перитонитов особое значение приобретает исходный очаг повреждения, который располагается в кишечнике и брюшине. Это именно те места, где начинают формироваться причины и механизмы, приводящие к развитию полиорганной недостаточности. Следовательно, успех лечения и прогноз дальнейшего течения болезни непосредственно зависят от эффективного устранения факторов, вызывающих повреждение и способствующих прогрессированию дисфункции кишечника и брюшины. Необходимость правильного подхода к этим причинам становится ключевым фактором, определяющим результаты терапии и прогноз исхода заболевания [21; 27; 88].

Продолжение прогрессирования перитонита связано с неизбежным ухудшением циркуляции в кишечнике, что приводит к возникновению гипоксии, энергодефицита и дальнейшему ослаблению перистальтики. Этот процесс сопровождается нарастанием скопления содержимого внутри кишечника, что ведет к его растяжению и ограничению кровотока в соответствующих участках. Такое локальное ограничение кровоснабжения вызывает катастрофическую гипоксию, которая пропорциональна уровню повышения внутрикишечного давления [13; 102; 120; 148].

При ишемизирующейся кишечной стенке наблюдается постепенное нарушение всасывающей способности и увеличение объема содержимого в кишке, что приводит к превышению предельных значений растяжения стенок. Сопутствующие процессы отека и инфильтрации дополнительно усиливаются, что оказывает значительное влияние на состояние кишки. Особое внимание следует уделить развитию паралитической кишечной непроходимости, которая возникает в результате некробиотических процессов и поражения интрамуральных нервных сплетений, приводящих к ухудшению функционирования кишечной стенки [6; 29; 61; 72; 206; 265].

В окончательном итоге, вредоносные циклы, возникающие в результате описанных ранее патологических процессов, приводят к необратимым и терминальным изменениям при наличии выраженной энтеральной недоста-

точности. Экспансия воспалительного очага по брюшной полости происходит стремительно, создавая значительный источник первичной и вторичной альтерации. Продолжающийся распространение деградированных продуктов по организму неизбежно приводит к интоксикации и нарушениям функции печени, почек и сердца, что создает предпосылки для развития полиорганной и полисистемной недостаточности. Важно подчеркнуть, что инициальные нарушения в работе одного органа могут постепенно затронуть и другие органы и системы организма [34; 63; 80; 200].

Последние научные исследования, освещающие изменения в морфологии, биологии, биохимии клетки, иммунологии, обусловленные сепсисом, предоставляют более глубокое понимание сложной динамики взаимодействия макро- и микроорганизмов, превышающей предыдущие концепции. Новые данные ясно указывают на многообразие ответных реакций, активируемых организмом при микробной инвазии, что приводит к формированию фенотипа сепсиса и включает в себя различные неиммунологические, составляющие патогенеза, такие как кардиоваскулярная, гормональная, нейрональная, метаболическая и коагуляционная системы [11; 13; 35; 67; 80; 270].

Системная воспалительная реакция (СВР) является естественным ответом организма на инфекцию, однако ее присутствие само по себе не является диагностическим признаком сепсиса. В ходе развития системного воспаления наблюдаются характерные проявления, включая повышение температуры тела, высвобождение нейтрофилов из их депо в кровотоки, усиленное образование лейкоцитов, увеличение сердечной частоты и частоты дыхания, повышенная продукция белков острофазового ответа и усиленный обмен веществ. Эти признаки позволяют выделить синдром системной воспалительной реакции как ранний симптомокомплекс, указывающий на вероятность наличия инфекционного очага и риск развития сепсиса [21; 43; 69; 192; 213].

Системное воспаление, как известно, может иметь эндотоксины различного характера в качестве источника [89; 132; 159].

Эндотоксин, фактор некроза опухоли, интерлейкин-1 и интерлейкин-6 являются главными медиаторами, которые инициируют системное воспаление. Однако важную роль в развитии шока играет монооксид азота. Высокие уровни монооксида азота вызывают снижение тонуса периферических сосудов, что сочетается с уменьшением реакции сосудистой стенки на центральные и гуморальные регуляторные стимулы [19; 27; 159; 190].

Провоспалительные цитокины выполняют значимую защитную функцию, поскольку способствуют рекрутированию эффекторных клеток (нейтрофилов, макрофагов) в очаг инфекции. Они активируют фагоцитарную и бактерицидную активность этих клеток и индуцируют развитие антиген-специфического иммунного ответа, что вместе способствует искоренению патогена и обеспечению защиты организма от инфекции [116; 122; 131; 189; 236]. Важно подчеркнуть, что провоспалительные цитокины выполняют защитную функцию в локальных очагах воспаления. Однако системная продукция этих цитокинов не является показателем высокой эффективности противоинфекционного иммунитета. Вместо этого, избыточная и общая продукция провоспалительных цитокинов может привести к развитию бактериально-токсического шока и нарушению функций органов, что часто становится причиной преждевременной смерти у пациентов с гнойно-септическими заболеваниями и осложнениями [18; 28; 159; 191; 215; 228].

Цитокины играют существенную роль в воспалительном процессе в качестве первичных посредников. Они взаимодействуют с другими регуляторными молекулами, такими как биогенные амины, активированные продукты гемостаза и комплемента, свободные радикалы, острофазные белки, ингибиторы протеиназ и другие. Эти вещества участвуют в активации и модуляции воспалительного ответа, создавая сложную сеть взаимодействий, которая регулирует различные аспекты воспаления [132; 155; 158; 188; 194; 231].

Прогрессирование шока при сепсисе обусловлено тремя основными механизмами: снижением периферического сосудистого тонуса, ухудшением миокардиальной функции и утратой объема циркулирующей крови вслед-

ствие повышенной проницаемости сосудов и задержки жидкости в микроциркуляции. Эти нарушения возникают под влиянием провоспалительных цитокинов, которые вырабатываются активированными лейкоцитами и эндотелиальными клетками в результате системного воспалительного процесса [89; 99; 116; 199; 205; 246].

Функциональная неполноценность эндотелия является решающим фактором в патогенезе системного воспалительного ответа. Следовательно, в развитии системного воспалительного ответа можно выделить три основных этапа: эндотоксемия, тромбогеморрагические осложнения, дисфункция эндотелия и недостаточность [9; 19; 33; 38; 82; 106; 204; 234; 248].

Белки острой фазы воспаления играют роль медиаторов в системном воспалительном ответе [2; 40; 46; 54; 60; 152; 223; 238; 252; 261].

С-реактивный белок (СРБ) [54; 110; 152; 207], прокальцитонин (ПКТ) [202; 218; 221; 242; 262; 274], пресепсин [179; 184; 241; 279], натрийуретический пептид [181; 248; 278] и некоторые другие пептиды и белки [40; 60] зарекомендовали себя в качестве маркеров сепсиса и септического шока.

Критический шок септического типа — это клиническая форма течения сепсиса, характеризующаяся выраженными нарушениями в циркуляции, клетках и обмене веществ. Он характеризуется быстрым развитием недостаточной перфузии тканей и образованием тканевой гипоксии. Это происходит из-за снижения транспорта кислорода в организме и повреждения механизмов его использования на клеточном уровне [38; 180; 186; 216; 219].

В лечении абдоминального сепсиса применяется широкий набор медицинских методов, включая назначение антибактериальных препаратов, поддержку дыхательной функции, активную детоксикацию, использование антиагрегантов и антигипоксантов. Однако выбор и применение конкретных методов терапии зависит от тяжести состояния пациента, развития полиорганной недостаточности и степени эндогенной интоксикации. Важно учитывать индивидуальные особенности каждого случая и адаптировать терапев-

тический подход в соответствии с конкретной ситуацией [44; 75; 148; 241; 244; 273].

Среди шкал, отражающие тяжесть состояния пациента и прогноз у пациентов с перитонитом наиболее популярными являются шкалы APACHE-II, SAPS и MIP для которых разработан электронный калькулятор для оперативного подсчета суммы баллов.

Шкала APACHE-II включает балльную оценку всего 12 основных параметров (11 из которых градуируются по шкале от 0 до 4 баллов, а добавляемая сумма баллов по шкале Глазго рассчитывается вычитанием из 15 баллов набранных пациентом баллов в диапазоне от 3 до 15).

Однако важно отметить, что эти системы имеют свои ограничения и не учитывают все аспекты и особенности инфекционного процесса, поэтому они должны использоваться в сочетании с клиническими оценками и опытом врачей [11; 13; 35; 88; 182; 195; 222; 260].

Следует отметить о наличии Мангеймского индекса перитонита, или МИП (Mannheimer Peritonitis Index), который основан на анализе восьми характеристик. Этот индекс учитывает следующие факторы: возраст пациента, его пол, наличие дополнительных заболеваний, наличие злокачественной опухоли, время с момента начала заболевания, степень распространения перитонита, местоположение первоначального источника инфекции и характер экссудата. Анализ этих параметров позволяет оценить тяжесть состояния пациента и прогнозировать возможные исходы. МИП представляет собой важный инструмент для оценки тяжести перитонита и помогает врачам принимать обоснованные решения о дальнейшей терапии и лечении пациентов. Однако, как и другие системы оценки, МИП имеет свои ограничения и должен использоваться с осторожностью в контексте каждого конкретного случая, с учетом клинической картины и индивидуальных особенностей пациента [14; 56; 69; 187; 227; 239].

При значении индекса менее 21 балла (I степень тяжести) – летальность 2,3%, от 21 до 29 баллов (II степень тяжести) – летальность 22,3%, более 29



баллов (III степень тяжести) – летальность 59,1%

Таблица 1 – Мангеймский индекс перитонита

Возраст старше 50 лет	5 баллов
Женский пол	5 баллов
Наличие органной недостаточности	7 баллов
Наличие злокачественной опухоли	4 баллов
Продолжительность перитонита более 24 часов	4 баллов
Перитонит диффузный	6 баллов
Экссудат	
Прозрачный	0 баллов
Мутно-гнилостный	6 баллов
Калово-гнилостный	12 баллов

Концепция "Сепсис-3" включает в себя ключевой критерий - оценку степени органной дисфункции с использованием шкалы SOFA [197; 198; 240; 263; 268]. Эта шкала представляет собой информативный инструмент, несмотря на ограниченное количество параметров. Она способствует количественной оценке нарушений в функционировании органов и систем. Применение данного метода широко распространено во многих медицинских учреждениях по всему миру и доступно для использования в большинстве национальных медицинских организаций. Поэтому данная рекомендация включена в международные рекомендации как "лучшая клиническая практика". Шкала SOFA позволяет врачам более точно оценивать степень органной дисфункции у пациентов с сепсисом и принимать соответствующие меры для обеспечения оптимального лечения и ухода.

Для оценки тяжести состояния пациентов использовались шкалы SOFA и MODS, которые учитывают функцию 6 систем организма: сердечно-сосудистой, почечной, печеночной, дыхательной, гемокоагуляционной и

центральной нервной системы (по шкале Глазго). Каждый из этих признаков оценивался на шкале от 0 до 4 баллов. Путем подсчета баллов по каждому признаку определялся прогноз летальности.

Шкала оценки полиорганной дисфункции SOFA клинически значима и более проста для использования, чем шкала MODS [187]. Наиболее объективным на сегодняшний день по общему признанию считают сочетание индекса APACHE II и Мангеймского индекса перитонита [14].

Таблица 2 – Тяжесть состояния в зависимости от выраженности системной воспалительной реакции и полиорганной дисфункции (при возможности определяется в баллах на основании шкал APACHE II, SAPS, MODS, SOFA):

	APACHE II	SAPS	MODS	SOFA
Отсутствие сепсиса	<10	0-4	<8	<8
Сепсис	10-15	5-8	9-12	9-12
Тяжелый сепсис	16-25	9-12	13-16	13-16
Септический шок	>26	>13	>17	>17

Для оценки степени системного воспалительного ответа (CCBP) и наличия органной дисфункции в рамках шкалы SOFA, в стандартный лабораторный скрининг включаются следующие показатели: газовый состав крови и кислотно-основное равновесие (КОР), уровень лактата в артериальной крови, общий анализ крови, уровень билирубина, креатинина, тромбоцитов, лейкоцитов и лейкоцитарная формула, а также – прокальцитонин [255; 256; 263; 266; 271; 282].

Для скрининга и оценки степени органной дисфункции используются шкалы qSOFA и SOFA. Шкала qSOFA (quick Sequential Organ Failure Assessment) представляет собой упрощенную версию шкалы SOFA и используется для быстрой оценки на предгоспитальном этапе и вне палаты интенсивной терапии (табл. 3).

Таблица 3 – Шкала qSOFA (quick Sequential Organ Failure Assessment)

Показатель	qSOFA, баллы
Снижение АД (АД систолическое <100 мм рт ст)	1
Увеличение частоты дыхания (> 22 дыханий/мин)	1
Нарушение сознания (по шкале Глазго < 15)	1

Таблица 4 – Шкала SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)

Шкала SO-FA	0	1	2	3	4
<b>Дыхание</b> PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	Более 400	Менее 400	Менее 300	Менее 200 с респираторной поддержкой	Менее 100 с респираторной поддержкой
<b>Коагуляция</b> Тромбоциты, x 10 <sup>2</sup> /мм <sup>2</sup>	Более 150	Менее 150	Менее 100	Менее 50	Менее 20
<b>Печень</b> Билирубин, мкмоль/л	20	20-30	33-101	102-204	> 204
<b>ССС</b> Гипотензия	АДср более 70 мм рт.ст.	АДср. менее 70 мм рт. ст.	Допамин менее 5, или добу-тамин (любая до-за)	Допамин 5-15, или ад-реналин <0,1, или норадре-налин <0,1	Допамин >15, или адреналин >0,1, или норадреналин >0,1
<b>ЦНС</b> Шкала комы Глазго	15	13-14	10-12	6-9	<6
<b>Почки</b> Креатинин, мг/дл, ммоль/л	Менее 1,2 (110)	1,2-1,9 (110-170)	2,0-3,4 (171-299)	3,5-4,9 (300-440)	Более 4,9 (440)
<b>Диурез</b>				<500 мл/сут	<200 мл/сут

Клиническими критериями сепсиса для пациентов в ОРИТ является увеличение баллов по шкале SOFA на 2 и более (по сравнению с предыдущим значением) плюс наличие инфекции.

#### 1.4. Пептид лактоферрицин и кишечный изофермент щелочной фосфатазы как перспективные биомаркеры инфицирования брюшной полости и развития энтеральной недостаточности

Одной из важнейших проблем эры антибиотикотерапии являются высокие темпы формирования антибиотикорезистентности бактерий, которые значительно опережают темпы появления новых антибактериальных средств. Поэтому проблема поиска современных нетоксичных и эффективных антимикробных препаратов способных заменить антибиотики в лечении абдоминальной инфекций является актуальной [44; 75; 78; 185; 241; 267].

Со временем спектр белков и пептидов, обладающих высокой антимикробной активностью, непрерывно расширяется. Эти вещества синтезируются различными типами клеток, включая нейтрофилы, макрофаги и эпителиальные клетки. Они играют значимую роль в защите организма от инфекций и выполняют функции регуляции иммунного ответа. С постоянными исследованиями нам удастся обнаруживать новые молекулы с антимикробной активностью, что способствует расширению нашего понимания их роли в противостоянии инфекционным заболеваниям [40; 60; 111; 122; 193; 198; 281].

К наиболее хорошо изученным антимикробным пептидам относятся дефензины, угнетающие активность не только грамположительных и грамотрицательных бактерий, но и грибов, простейших и даже некоторых вирусов [10; 15; 210; 254; 275]. Дефензины, кроме того, принимают участие в клеточно-опосредованных иммунных реакциях, обнаруживают свойства хемоаттрактанта по отношению к незрелым дендритным клеткам [16; 81; 194]. Классификация дефензинов человека включает в себя две группы:  $\alpha$ -дефензины и  $\beta$ -дефензины по положению дисульфидных мостиков в их молекулах [10; 15; 189; 282].

Лактоферрин (ЛФ) — это хорошо изученный белок с антимикробной активностью, содержащий железо. Его молекулярная масса составляет около

76 килодальтон. Тесты на наличие ЛФ широко используются в медицинских исследованиях для анализа крови, мочи и даже фекалий. Лактоферрин обладает способностью противостоять различным микроорганизмам, что делает его важным объектом изучения в биомедицинской области. Особый интерес вызывает его роль в ургентной медицине и возможности применения в лечении инфекций [57; 60; 83; 149].

Лактоферрин обнаруживает разнообразную активность, включая свои антимикробные, противовирусные и фунгицидные свойства, а также способствует росту бифидобактерий, что является важным для организма. Не только в качестве фактора роста, но также как фермент, лактоферрин проявляет активности, такие как РНКазная, ДНКазная и лактопероксидазная. Он играет важную роль в регулировании микробной флоры в организме, способствуя устойчивости к инфекциям. Помимо этого, лактоферрин влияет на обмен железа и иммунную систему [4; 8; 58; 60; 92].

В настоящее время наблюдается значительный прогресс в понимании функций лактоферрина. Этот уникальный белок проявляет свои полезные свойства как в своей целостной молекуле, так и в отдельных его составных частях. Примечательно, что при ферментативном разложении лактоферрина образуется специфический пептид, получивший название лактоферрицин (ЛФЦ). Интересно отметить, что ЛФЦ проявляет высокую активность в борьбе с различными штаммами бактерий, превосходя целостный лактоферрин в своей антимикробной эффективности. Эти результаты говорят о том, что определенные фрагменты лактоферрина могут обладать значительно усиленной антимикробной активностью [57; 103; 134]. Лактоферрицин представляет собой пептид, состоящий из 25 аминокислотных остатков, соответствующие N-концевому участку лактоферрина. Этот пептид обладает высокой активностью против микроорганизмов и проявляет большую эффективность в сравнении с исходным лактоферрином. Важной особенностью ЛФЦ является наличие множества положительно заряженных аминокислотных остатков, которые позволяют ему взаимодействовать с поверхностными и

секреторными белками бактерий, играющими ключевую роль в инфекционных процессах. Такое взаимодействие приводит к нарушению целостности мембран бактерий и грибов, способствуя их уничтожению. Таким образом, ЛФЦ является перспективным агентом с широким спектром антимикробной активности, и его исследование открывает новые возможности в борьбе с инфекционными заболеваниями [60; 134; 165].

Среди других важных для диагностики перитонита и сепсиса биохимических маркеров следует выделить следующие белки и пептиды, вошедшие в клинические рекомендации, С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин (ПКТ), пресепсин, сывороточный амилоид, альбумин, кальпротектин, натрий уретический пептид, дефензины и другие антимикробные пептиды [40; 54; 65; 76; 79; 86; 96; 104; 110; 144; 151; 183; 195; 264; 279; 280].

Например, С-реактивный белок (СРБ) играет множество ролей в организме человека, включая участие в воспалительных процессах. Этот белок способен вызывать воспалительные и литические реакции комплементарной системы, выполняя защитную функцию путем связывания фосфолипидов мембран. Такое связывание помогает блокировать продукцию медиаторов воспаления и снижает воспалительный ответ. Однако важно отметить, что СРБ существует в разных формах, которые могут иметь различную активность и воздействовать на воспалительный процесс по-разному. Некоторые формы СРБ связаны с разрешением воспаления, в то время как другие обладают противовоспалительной активностью. Это разнообразие свойств СРБ открывает новые перспективы для его использования в контроле и регуляции воспалительных процессов в организме [40; 54; 60; 110; 152; 276].

Среди актуальных исследований в медицине существует потребность в поиске новых биомаркеров для оценки повреждения слизистой кишечника. Щелочная фосфатаза (ЩФ), фермент с кишечной изоформой, является потенциальным кандидатом в этой области. Исследования, направленные на определение диагностической значимости кишечной изоформы ЩФ при абдоминальных патологиях, представляют перспективную область медицинских ис-

следований. Кишечная изоформа щелочной фосфатазы может быть полезным индикатором повреждения слизистой кишечника и иметь значимость в диагностике [94; 113; 118; 166; 225; 243; 269].

Щелочная фосфатаза (ЩФ) разнообразна по типам и включает несколько вариантов, включая ткане-неспецифическую (ТНЩФ) и три тканеспецифических: кишечный, плацентарный и зародышевый. ТНЩФ состоит из двух идентичных субъединиц и является гликопротеином, состоящим из 524 аминокислотных остатков. Несмотря на широкое распространение ТНЩФ в организме, наибольшая активность замечена в костях, печени, почках, плаценте и центральной нервной системе, включая эндотелиальные клетки головного мозга [44; 115; 149; 167; 243; 251].

Роль щелочной фосфатазы (ЩФ) в физиологических процессах организма до конца не изучена. Однако костный изофермент ЩФ играет важную роль в минерализации скелета. Он осуществляет катализ гидролиза моноэфиров фосфатов, образуя два неорганических фосфата, которые впоследствии интегрируются в структуру гидроксиапатита вместе с кальцием. Этот процесс играет важную роль в формировании и поддержании структуры костей. Также следует отметить, что гидролиз, осуществляемый щелочной фосфатазой, приводит к снижению уровня пирофосфата, который является ключевым ингибитором минерализации. Таким образом, ЩФ дополнительно способствует поддержанию здоровой костной ткани. [44; 50; 60; 243; 277].

Щелочная фосфатаза выполняет различные функции в разных тканях организма. Помимо её роли в минерализации скелета, щелочная фосфатаза (ЩФ) также играет важную роль в защите целостности клеточных мембран от воспалительных агентов. Она регулирует выделение бикарбонатов и поддерживает оптимальный pH в двенадцатиперстной кишке. Кроме того, ЩФ оказывает влияние на состав микробной флоры и предотвращает проникновение через кишечный барьер. Также следует упомянуть, что ЩФ участвует в процессе всасывания длинноцепочечных желчных кислот. Эти функции ЩФ в других тканях подчеркивают ее важность для поддержания нормальной фи-

зиологии и защиты организма [50; 60; 93; 103; 166; 277].

Нормальные значения щелочной фосфатазы в крови имеют широкий диапазон и могут различаться в зависимости от пола и возраста [283]. Обычно значения этого показателя варьируют в диапазоне от 35 до 130 ЕД/л. Для определения уровня щелочной фосфатазы применяется стандартизированный колориметрический ферментный анализ, который соответствует методу, разработанному Международной федерацией клинической химии и лабораторной медицины. Этот метод позволяет точно измерить активность ЩФ в плазме крови и применяется для диагностики различных состояний и заболеваний, связанных с изменениями уровня ЩФ [25; 97; 115; 166].

Аномальные значения щелочной фосфатазы в большинстве случаев указывают на нарушение гомеостаза в организме. Некоторые факторы, такие как беременность или прием определенных лекарственных препаратов, могут влиять на активность ЩФ и вызывать изменения ее уровня [243]. Измерение количества щелочной фосфатазы в крови широко используется для диагностики различных заболеваний, связанных с состоянием костей, функцией печени, кишечником и даже паразитовидными железами [60; 103; 113; 118; 212; 277]. Этот показатель имеет важное значение, как при его увеличении, так и при уменьшении [243; 249]. Например, существует редкое наследственное заболевание, называемое гипофосфатазией, которое связано с нарушением обмена щелочной фосфатазы из-за генетической мутации в гене, отвечающем за её образование. При этом заболевании происходит нарушение процесса минерализации тканей [25; 243; 249].

Биохимический анализ крови на щелочную фосфатазу является широко изученным и эффективным методом диагностики различных заболеваний гепатобилиарной системы, почек, костей и беременности [25; 97; 115; 153; 167; 243; 249]. Вместе с тем имеет значение отметить, что на данный момент иммуоферментные тесты разработаны только для костного изофермента щелочной фосфатазы. Однако для определения других трех типов щелочной фосфатазы, таких как плацентарный, кишечный и тканевой фермент - исполь-



зуется косвенный метод, включающий определение общей активности ЩФ с использованием известных методов в области ферментологии [97; 115; 166]. Дополнительным методом для разделения плацентарного изофермента щелочной фосфатазы (ЩФ) от общего ЩФ является альтернативный подход, который исключает необходимость проведения кратковременной термической обработки образцов при температуре выше 65°C. Вместо этого данный метод может использоваться для разделения кишечного изофермента (КЩФ), при этом применяется специфический ингибитор. Однако стоит отметить, что для термолабильных или кишечных изоформ ЩФ данный метод может быть неприменим. Результаты многочисленных исследований подтверждают, что добавление специфической аминокислоты L-гомоаргинина до конечной концентрации 5 ммоль/л способно эффективно ингибировать активность всех изоформ щелочной фосфатазы, кроме кишечного изофермента [93; 115; 118; 166; 269].

В современной медицинской практике отмечается увеличение активности кишечного фермента щелочной фосфатазы в сыворотке крови у пациентов с разнообразными заболеваниями, включая неспецифический язвенный колит, региональный илеит и кишечные бактериальные инфекции. Это открытие указывает на возможную связь между активностью КЩФ и воспалительными процессами в кишечнике. Дальнейшие исследования в этой области помогут лучше понять механизмы взаимодействия КЩФ с патологическими состояниями и разработать новые подходы к диагностике и лечению указанных заболеваний [44; 60; 95; 103].

Проблемы санирования брюшной полости при перитоните, несмотря на появление новых принципов воздействия на брюшную полость далеко от своего решения. Среди новых методов, пока не нашедших применения в абдоминальной хирургии, можно выделить аппаратный метод воздействия охлажденным потоком оксида азота, проявляющего противовоспалительные, ранозаживляющие и антибактериального свойства. К другим современным методам санирования брюшной полости при перитоните относятся белки и

пептиды с антимикробной активностью, в число которых в последние годы вошли пептид лактоферрицин и кишечный изофермент щелочная фосфатаза как перспективные диагностические и антибактериальные препараты для санирования брюшной полости при перитоните. В свете представленной информации, дальнейшее исследование описанных в литературном обзоре методов является актуальной задачей в области экспериментальной и клинической абдоминальной хирургии. Это исследование будет служить отправной точкой для нашей работы, позволяя более глубоко изучить проблему и разработать новые подходы и методы в данной области.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

## 2.1. Дизайн исследования

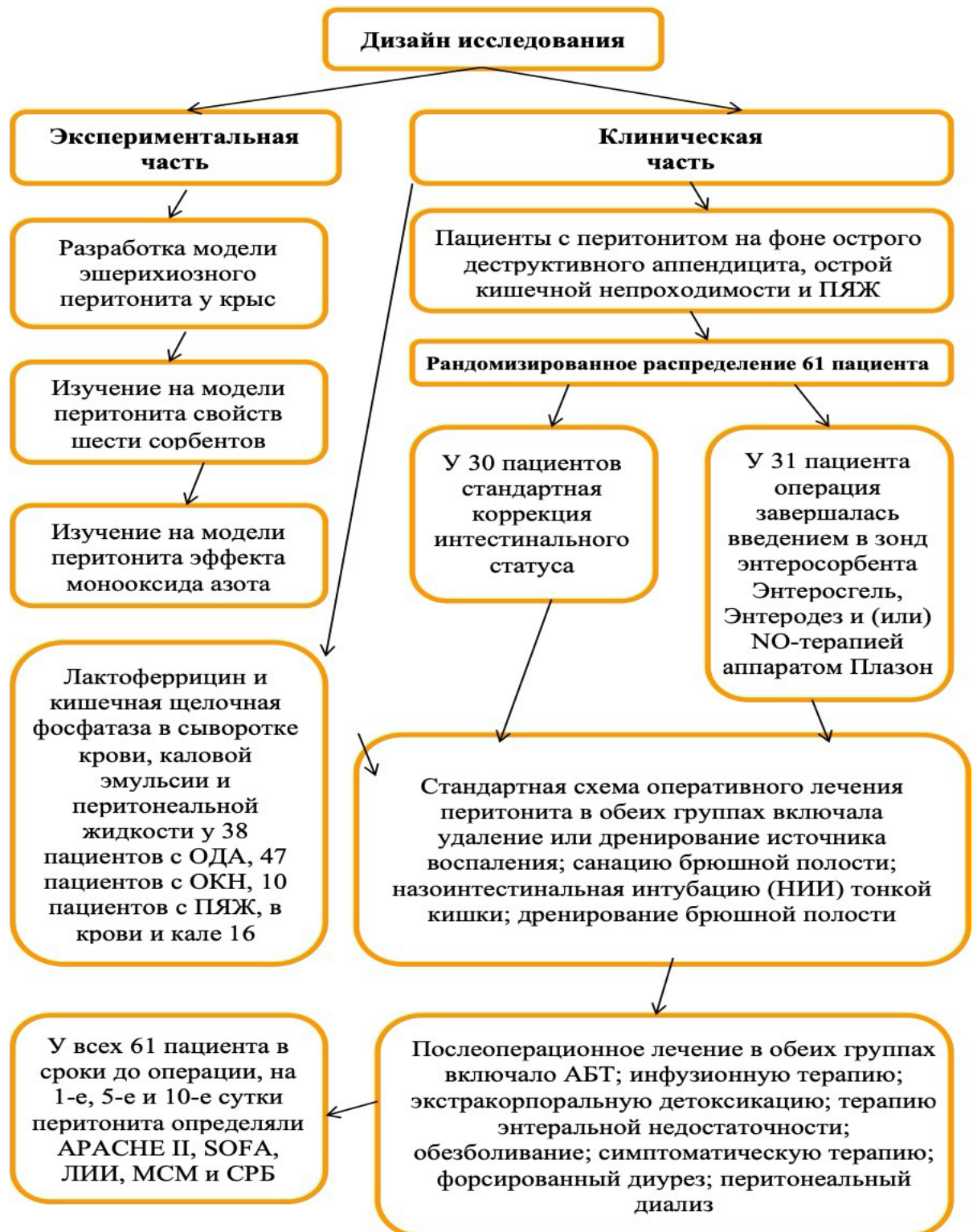


Рисунок 1 – Блок-схема дизайна диссертационного исследования

## 2.2. Экспериментальные методы исследования

В процессе проведения наших собственных экспериментальных исследований мы строго соблюдали международные рекомендации, которые предназначены для организации медико-биологических исследований с использованием лабораторных животных. Наши методы и протоколы соответствовали стандартам и требованиям, которые призваны обеспечить защиту и благополучие животных. Отдельное внимание было уделено соблюдению принципов зооэтики, и мы руководствовались принципами, изложенными в Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментах. Кроме того, мы придерживались правил лабораторной практики, установленных Министерством Здравоохранения Российской Федерации. Животные, которые участвовали в нашем исследовании, были содержаны в специально оборудованных вивариях с естественным освещением. Мы обеспечивали комфортные условия, включая поддержание оптимальной температуры в помещении. Каждое животное имело свою отдельную клетку, где оно могло свободно перемещаться и чувствовать себя комфортно. Было предоставлено неограниченное количество питательных веществ и доступ к свежей питьевой воде. Мы уделяли особое внимание этическим аспектам и хорошему благополучию животных, соблюдая принципы заботы, эмпатии и ответственности. Наша работа была направлена на достижение научных результатов, при этом учитывая благополучие и этические принципы, связанные с использованием животных в исследованиях.

Экспериментальная часть исследования была выполнена на 97 белых лабораторных крысах-самцах, возраст которых составлял 8-10 месяцев. Масса животных варьировала в пределах 180-250 грамм. Все животные содержались в условиях стандартного вивария ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ, соблюдая указания Совета Евразийской экономической комиссии №79 от 03.11.2016 года "Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза", а также приказа Министерства здраво-

охранения Российской Федерации №199н от 01.04.2016 года "Об утверждении Правил лабораторной практики" и других нормативных актов в сфере биомедицинских исследований. Деятельность также соответствует Уставу ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России и локальным нормативным актам (табл. 5).

Работа, связанная с моделированием эшерихиозного перитонита, была выполнена на 97 белых лабораторных крысах-самцах. Из которых 28 животных использовано для разработки модели эшерихиозным перитонитом, 42 животных использовано для изучения вариантов энтеросорбции у крыс с эшерихиозным перитонитом и 27 животных использовано для изучения влияния лечения оксидом азота на течение эшерихиозного перитонита у крыс. С целью контаминации брюшины у 28 крыс использовалась взвесь *E.coli* 1,0-1,5 мл в различных концентрациях (табл. 5). Наиболее предпочтительной оказалась концентрации в брюшной полости взвесь *E.coli*, равная  $10^{15}$  микробных тел на крысу. В исследовании использовался "трехдневный критерий летальности" (ТКЛ) [22], который определяет количество животных, проживших с острым разлитым перитонитом более 3 суток. Все наблюдения проводились в течение первых 3 суток после начала эксперимента, и животных, проживших этот период, считали условно выжившими.

В нашем эксперименте мы выбрали использование культуры кишечной палочки для конструирования модели перитонита у лабораторных крыс. И удивительно, что данная модель продемонстрировала сходства с клиническими проявлениями перитонита у человека. Особенно заметными были быстрое нарастание интоксикации, расстройство кишечной моторики и явные проблемы с микроциркуляцией [52].

Для исследования влияния разнообразных методов энтеросорбции на организм, был проведен эксперимент на 42 белых лабораторных крысах-самцах, в соответствии с представленными в таблице 5 данными. Каждое животное было включено в одну из 7 групп, состоящих из 6 крыс. Чтобы создать модель эшерихиозного перитонита, каждой крысе внутренне вводилась

суспензия *E.coli* с концентрацией  $1 \times 10^{15}$  микробных клеток в 1 мл физиологического раствора. После 72 часов с момента инъекции животных была проведена эвтаназия, и из яремной вены получена сыворотка крови. Для сравнения, в качестве контрольных образцов использовались сыворотки крови, взятые у крыс из хвостовой вены за 7 дней до начала эксперимента.

Таблица 5 – Перечень и объем использованного в работе экспериментального материала

Биологический материал	Число животных
Всего использовано животных	97
Крысы для моделирования перитонита	28
на фоне различных вариантов энтеросорбции	42
на фоне NO-терапии	27
Всего образцов крови или сыворотка крови	94
кровь крыс с эшерихиозным перитонитом	25
на фоне различных вариантов энтеросорбции	42
на фоне NO-терапии	27
Перитонеальный экссудат крыс	69
на фоне различных вариантов энтеросорбции	42
на фоне NO-терапии	27
Всего исследовано образцов:	163

Для проведения эксперимента, все группы животных в течение двух дней получали перорально разнообразные варианты энтеросорбентов, включая активированный уголь, коллоидный кремний (полисорб), кремнийорганический полимер (энтеросгель), производные лигнина высокой молекулярности (полифепан), поливинилпирролидон (энтеродез) и полиэтиленгликоль (фортранс). Всего было проведено 4 пероральных приема сорбентов в день для каждой группы животных в ходе исследования.

В рамках нашего исследования мы составили следующий набор материалов: сыворотку крови от лабораторных животных, полученную путем извлечения из яремной вены, а также перитонеальный экссудат, полученный через аспирацию брюшной полости с использованием пастеровской пипетки.

Этот экссудат был последующе разделен на две компоненты: разведенную и неразведенную. Для создания базовой точки сравнения мы также взяли 10 образцов сыворотки крови у крыс из разных групп, взятых из хвостовой вены за 7 дней до начала нашего эксперимента [42; 65; 108].

По завершении экспериментов, перед вскрытием, производилась эвтаназия всех лабораторных животных с использованием эфирного наркоза, согласно требованиям Приказа Минздрава РФ от 01.04.2016 №199н "Об утверждении Правил лабораторной практики", а также локальным нормативным актам ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, включая "Порядок проведения эвтаназии. Протокол заседания локального этического комитета №4 от 19.05.2022 года также утвердил данные процедуры.

У крыс в крови всех групп был определен лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), а в плазме был измерен уровень молекул средней массы [22; 66; 108; 201].

В третьей серии экспериментов 27 животных были разделены на 4 группы для изучения влияния лечения оксидом азота на течение эшерихиозного перитонита у крыс. Группа I представляла 10 интактных животных и служила для сравнения. Группа II включала 5 белых лабораторных крыс-самцов. До начала терапии монооксидом азота через аппарат "Плазон" этим животным был введен стерильный физиологический раствор объемом 2,0 мл, используя инъекционный путь [112]. Группы III и IV, являющиеся группами эксперимента, подверглись моделированию перитонита. Это было достигнуто введением  $1 \times 10^{15}$  микробных тел E.coli в 1 мл физиологического раствора внутрибрюшинно. Каждая из этих групп состояла из 6 белых лабораторных крыс-самцов [51].

По прошествии 24 часов после эксперимента, 17 крыс из II, III и IV групп были подвергнуты срединной лапаротомии и осмотрены органы брюшной полости под эфирным наркозом. Процедура санации органов брюшной полости была проведена с использованием стерильного физиоло-

гического раствора. Рана была закрыта послойным однорядным обвивным кетгутовым швом.

У животных, которые участвовали в нашем эксперименте в I и II группах, при внутреннем осмотре брюшной полости не было выявлено каких-либо патологических изменений. В то время как у животных из III и IV групп, спустя 24 часа после введения инфекционного агента, при ревизии брюшной полости обнаружены признаки разлитого гнойного перитонита (рис. 2).



Рисунок 2 – Клиническая картина разлитого гнойного перитонита у крыс на третьи сутки после введения  $1 \times 10^{15}$  микробных тел *E.coli* в 1 мл физ. р-р.

В исследовательской группе IV, включающей крыс с эшерихиозным перитонитом ( $n=6$ ), а также в группе II (группа сравнения), состоящей из 5 самцов без перитонита, был проведен эксперимент с терапией оксидом азота. Мы использовали специальное устройство СКСВП/NO-01 "Плазон", чтобы ввести оксид азота в брюшную полость в виде воздушно-плазменного потока (ВПП)" [112].

Следом за внедрением дренажной трубки, оборудованной металлическим наконечником длиной 200 мм и выходным каналом диаметром 0,7 мм, в отверстие брюшной полости, мы начали подавать внутрь охлажденный газовый поток, включающий монооксид азота (рис. 3). Для предотвращения



накопления высокой концентрации монооксида азота в определенных участках брюшной полости, наконечник, закрепленный в фиксированном положении, перемещался по брюшной полости с помощью массирующих движений со скоростью луча 3 см в секунду [112].

Средняя продолжительность процедуры для каждой крысы составляла 8-11 минут (рис. 3).



Рисунок 3 – Технология введения в брюшную полость охлажденного монооксида азот содержащего газового потока через металлический наконечник дренажной трубки.

### 2.3. Общая клиническая характеристика обследованных больных

Клинический материал был собран в ГБУЗ АО «Городская клиническая больница №3» г. Астрахани с 2020г. по 2023г.

В исследовании участвовали 95 пациентов различного пола и возраста (от 18 до 80 лет), которые были приняты на экстренное лечение в ГБУЗ АО «Городская клиническая больница №3» с диагнозом абдоминальной хирургической инфекции. Участники исследования были разделены на три группы: первая группа включала 38 пациентов с острым деструктивным аппендицитом различными степенями тяжести (ОДА), вторая группа состояла из 47 пациентов с острой тонко- или толстокишечной непроходимостью (ОКН), а

третья группа состояла из 10 пациентов с перфоративной язвой желудка и двенадцатиперстной кишки (ПЯЖ). В качестве группы сравнения были взяты 16 физически здоровых доноров в возрасте от 18 до 25 лет, которые сдали кровь, мочу и кал одновременно. Сбор данных о пациентах проводился с соблюдением всех этических норм, применимых к биомедицинским исследованиям (табл. 5).

В I группу вошло 38 человек с диагнозом острый аппендицит различной степени тяжести: 19 мужчин (50%), и 19 женщин (50%). В том числе с флегмонозным аппендицитом – 12 больных, с гангренозным аппендицитом – 16, с аппендикулярным перитонитом – 10.

Среди 47 пациентов, входящих в состав второй группы с острой кишечной непроходимостью, 22 были мужчинами (46%), а 25 – женщинами (54%). В этой группе также присутствовали 23 пациента с острой странгуляционной тонкокишечной непроходимостью и 24 пациента с острой obturационной толстокишечной непроходимостью. Из них 12 человек имели острой толстокишечной непроходимостью опухолевого происхождения.

В состав третьей группы вошли 10 участников, у которых был поставлен диагноз перфоративной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки: 6 мужчин (60%) и 4 женщины (40%).

Критерии включения в исследование больных: больные мужского и женского пола, страдающие от перитонита после острого деструктивного аппендицита, перфорации язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, а также острой кишечной непроходимости, госпитализированные в ГБУЗ АО Городская клиническая больница №3.; возраст от 18 до 80 лет, прооперированные в отделениях хирургии; полиорганная недостаточность по шкале SOFA при госпитализации в стационар не менее 5,1 балла; синдром эндогенной интоксикации не ниже 2 степени; наличие ССВР; наличие дренажа для сбора перитонеального экссудата; информированное согласие больных на забор биоматериала; добровольное согласие пациента на участие в исследовании.

Таблица 6 – возрастное и половое распределения пациентов с острым деструктивным аппендицитом, острой кишечной непроходимостью, перфоративной язвой желудка и двенадцатиперстной кишки

Причина перитонита	Число больных	Возраст (лет)						Пол	
		18-20	21-30	31-40	41-50	51-60	>60 лет	М	Ж
Всего пациентов									
с деструктивным аппендицитом	38	3	12	10	10	2	1	19	19
с острой кишечной непроходимостью	47	2	7	8	8	11	11	22	25
Перфоративная язва желудка и ДК	10	-	1	2	3	2	2	6	4
Всего больных	95	5	20	20	21	15	14	47	48

Исключение из исследования пациентов с неосложненными формами острого аппендицита, женщин, находящихся на 2-3 триместрах беременности, а также с гнойными воспалительными процессами в органах малого таза во время беременности, ВИЧ-инфекцией и сопутствующими хроническими заболеваниями, оказались ключевыми моментами в процессе формирования выборки для исследования.

В исследовании проводилась оценка тяжести состояния пациентов с аппендикулярным перитонитом в динамике интенсивной терапии с использованием шкал APACHE II и SOFA. Также оценивалась тяжесть перитонита с помощью Мангеймского индекса перитонита. Эти меры позволяют оценить клиническую картину и тяжесть заболевания у пациентов [14; 187; 211; 226; 232].

При поступлении пациентам проводились стандартные обследования, включающие оценку анамнеза и физикальных данных. По показаниям также выполнялись следующие исследования: рентгенография грудной и брюшной

полостей, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства, эзофагогастродуоденоскопия и компьютерная томография. Кроме того, проводились лабораторные исследования, включающие общий анализ крови и мочи, определение гематокрита, амилазы, липазы крови, диастазы мочи, билирубина, общего белка и лейкоцитарной формулы. Эти обследования позволяют получить информацию о состоянии пациента, выявить наличие воспалительных или других патологических процессов и оценить функциональное состояние органов [45; 55; 100; 117].

Таблица 7 – Перечень и объем использованного в работе клинического материала

№	Биологический материал	Число образцов
1.	Всего сывороток доноров:	16
2.	Всего сыворотка крови доноров и больных:	111
	Острый аппендицит	38
	Острая кишечная непроходимость	47
	Перфоративная язва желудка	10
	Всего сывороток хирургических больных:	95
3.	Моча:	111
	Доноры	16
	Острый аппендицит	38
	Острая кишечная непроходимость	47
	Перфоративная язва желудка	10
4.	Всего образцов кала:	111
	Доноры	16
	О. аппендицит флегмонозный	12
	О. аппендицит гангренозный	16
	Аппендикулярный перитонит	10
	О. странгуляционная тонкокишечная непроходимость	23
	О. обтурационная толстокишечная непроходимость	24
	Перфоративная язва желудка	10
5.	Всего образцов перитонеального экссудата	95
	Деструктивный аппендицит	38
	Острая кишечная непроходимость	47
	Перфоративная язва желудка	10
	Всего образцов:	428

При проведении клинико-лабораторных исследований пользовались стандартом обследования, предусмотренным приказом МЗ РФ от 05.02.2019 «Об утверждении Правил проведения клинических лабораторных исследований» [117] (табл. 7).

Для подтверждения наличия бактериальной инфекции в случае перитонита необходимо собрать образец экссудата для последующего микробиологического анализа. Этот процесс может быть проведен во время хирургической операции или непосредственно после ее завершения с помощью специальных дренажей в брюшной полости. Такие микробиологические исследования позволяют выявить наличие и тип микроорганизмов, включая *Esherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterococcus faecalis*, которые часто ассоциируются с инфекцией при перитоните.

В процессе лечения была использована комбинация 2-3 антибиотиков с широким спектром действия. Их применение началось в первые сутки с момента поступления пациента и далее корректировалось на основе результатов антибиотикограммы. Среди выбранных антибиотиков были клафоран (4-6 г в сутки) и максипим (2-4 г в сутки), которые применялись как внутривенно, так и внутримышечно, с соблюдением максимальных разовых доз. Амикацин назначался в дозе 80 мг три раза в сутки. В то же время метронидазол применялся в дозе 100 мг в сутки, внутривенно, 2-3 раза в сутки. Для лечения грибковых инфекций использовались антигрибковые препараты, такие как дифлюкан, применяемый в разовой дозе 50 мг в сутки. [42].

Из 95 включенных в исследование пациентов с острым деструктивным аппендицитом, с острой кишечной непроходимостью и перфоративной язвой желудка и двенадцатиперстной кишки у 61 больного диагностирован разлитой гнойный перитонит. Распределение пациентов с разлитым гнойным перитонитом на контрольную (n=30) и три опытные группы (n=31) выполнено по методу простой рандомизации с использованием таблиц случайных чисел.

## 2.4. Лабораторные и биохимические методы исследования

Для изучения содержания белков-реактантов в сыворотке крови у пациентов с диагнозом перитонит были применены несколько различных методов. Конкретно для определения уровней С-реактивного белка (СРБ) мы использовали метод радиальной иммунодиффузии (РИД) на агаре, согласно описанию в методике Манчини [117]. Чувствительность данного метода оценивалась в диапазоне от 1 до 5 мкг/мл.

Для оценки концентрации лактоферрина (ЛФ) в сыворотке крови мы прибегли к использованию метода иммуноферментного анализа (ИФА), воспользовавшись набором реагентов, предоставленных компанией "Вектор-Бест" из города Новосибирска. Все этапы данного анализа были тщательно проведены в соответствии с рекомендациями протокола, что обеспечило высокую точность полученных результатов. Стоит отметить, что чувствительность данного метода составила 1 нг/мл, что дополнительно гарантировало надежность полученных данных.

Для преобразования лактоферрина в лактоферрицин в индивидуальных образцах сыворотки крови, перитонеальных экссудатов, мочи и фекальных эмульсий пациентов с острой хирургической патологией, мы выбрали метод ферментации с использованием пепсина в кислой среде при температуре 37°C в течение 4 часов. По завершении этого процесса, образцы были подвергнуты окислению до pH 2,0 с помощью 0,1 молярного раствора соляной кислоты. Затем, для гидролиза, мы воспользовались свиным пепсином с активностью 90 U/мг (Sigma, США). После гидролиза, мы осадили оставшиеся белки с использованием 10% раствора Трихлоруксусной кислоты (ТХУ). Осадок был удален путем центрифугирования, а надосадочную жидкость нейтрализовали до pH 7,2. Для измерения концентрации лактоферрицина в образцах сыворотки крови, мочи и фекальных эмульсий, мы применяли спектрофотометрию с длиной волны 280 нм, результаты были выражены в единицах оптической плотности [60].

Также проводилось изучение кишечной изоформы щелочной фосфатазы (КЩФ) у всех пациентов. Для этого, помимо сыворотки, также использовались образцы кала. Процедура забора материала для анализа активности щелочной фосфатазы (ЩФ) и кишечно-щелочной фосфатазы (КЩФ) проводилась в приемном отделении. Если у пациентов с диагнозом кишечной непроходимости отсутствовали стуловые массы, то образцы для дальнейшего исследования получали из дренажей в процессе проведения процедуры декомпрессии и дренирования кишечника [93; 166].

Для анализа активности щелочной фосфатазы (ЩФ) мы использовали автоматический биохимический анализатор AU 5800. Для выявления кишечной изоформы щелочной фосфатазы (КЩФ) во всех образцах биоматериала, мы добавили специфический ингибитор L-гомоаргинина в концентрации 5 ммоль/л, используя те же реагенты. Результаты измерения активности ЩФ и КЩФ в сыворотке крови были выражены в миллиЕд/мл. Для образцов кала, которые варьировали по консистенции и разбавлению, мы провели стандартизацию результатов измерения активности щелочной фосфатазы (ЩФ) и кишечной изоформы щелочной фосфатазы (КЩФ) на основе содержания белка. Это было достигнуто с использованием спектрофотометрии при длине волны 280 нм. Полученные скорректированные результаты были выражены в миллиЕд на грамм фекалий [113; 118].

Для определения содержания общего белка в сыворотке крови и перитонеальных экстрактах использовался метод спектрофотометрии при длине волны 280 нм [117].

## 2.5. Методы статистического анализа

Для статистической обработки полученных данных мы использовали программу STATISTICA 10.0 от StatSoft, Inc. и Excel-2016 от Microsoft [128].

Для каждой из исследуемых групп были рассчитаны медианы, а также значения 25-го и 75-го квартилей. При анализе нормальности распределения

было замечено, что в большинстве выборок отсутствует нормальное распределение. Исходя из этого, для сравнения числовых данных между попарно несвязанными группами мы использовали непараметрический критерий U Вилкоксона-Манна-Уитни. Этот критерий позволяет проводить статистическую проверку гипотез без требования о нормальности распределения данных [128].

Для анализа взаимосвязей между исследуемыми феноменами мы использовали корреляционный анализ с помощью модуля Basic Statistics and Tables в программе STATISTICA 10.0. Оценка силы связи основывалась на коэффициенте корреляции, где сильная связь была определена при значении коэффициента ( $r$ ) равном или выше 0,7, средняя связь - при значении  $r$  от 0,3 до 0,7, а слабая связь - при значении  $r$  равном или ниже 0,3. Направление связей было определено по знаку коэффициентов корреляции [128].

Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$  (Реброва О.Ю., 2020) [128].



## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ГЛАВА 3. ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТА ЭНТЕРОСОРБЕНТОВ И  
МОНООКСИДА АЗОТА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПЕРИТОНИТЕ У  
ЖИВОТНЫХ

## 3.1. Разработка модели эшерихиозного перитонита у крыс

Работа по моделированию эшерихиозного перитонита выполнена на 97 белых лабораторных крысах-самцах (табл. 5).

Животным контрольной группы из 10 крыс однократно в брюшную полость вводили 1 мл стерильного физиологического раствора, а 6 группам крыс из трех животных в каждой в брюшную полость на физрастворе вводили по 1 мл микробную взвесь *E.coli* в дозах, в каждой последующей группе, возрастающей на три порядка вплоть до смертельной концентрации, превышающей дозу  $10^{15}$  степени микробных тел (табл. 8).

Таблица 8 – Статистика выживаемости крыс после введения в брюшную полость различных доз взвеси бактерий *E.coli*

	$10^0$ n=10	$10^3$ n=3	$10^6$ n=3	$10^9$ n=3	$10^{12}$ n=3	$10^{15}$ n=3	$10^{18}$ n=3
Количество животных, погибших на 3 сутки	нет	нет	нет	нет	нет	нет	3
Количество животных, погибших на 7 сутки	нет	нет	нет	нет	1	3	
Количество животных, погибших на 14 сутки	нет	нет	нет	нет	3		
Количество животных, не погибших в эксперименте	10	3	3	2	нет	нет	нет

Результат проведенного нами предварительного эксперимента на кры-

сах по изучению эффекта различных доз взвеси бактерий *E.coli* на выживаемость крыс после моделирования эшерихиозного перитонита на протяжении 72 часов использовался "трехдневный критерий летальности [22]. Этот критерий позволяет определить число животных, которые прожили более 3 суток после развития острого перитонита. Животные, которые прожили более 3 суток, считались условно выжившими. Все исследования проводились в течение 72 часов с момента начала эксперимента.

У всех выживших крыс спустя трое суток из хвостовой вены отбирали венозную кровь для исследования на маркеры эндотоксикоза (табл. 9).

Таблица 9 – Уровни маркеров эндотоксикоза в крови у выживших крыс на третьи сутки эксперимента после введения в брюшную полость различных доз взвеси бактерий *E.coli* (медиана (Me) и межквартильный размах  $Q_1$  и  $Q_3$ )

маркер эндотоксикоза	Доза введенных бактерий <i>E.coli</i>						Коэффициент корреляции $r$ и $p$ с концентрацией <i>E.coli</i>
	$10^0$	$10^3$	$10^6$	$10^9$	$10^{12}$	$10^{15}$	
ЛИИ, Ед	0,54 (0,46 - 0,62)	1,01 (0,63 - 1,36)	1,94 (1,35 - 2,63)	3,92 (2,41 - 5,44)	5,12 (3,33 - 7,39)	7,56 (5,08 - 9,29)	$r=0,705$ $p=0,141$
МСМ <sub>254</sub> , опт.ед/мл	0,24 (0,19 - 0,28)	0,29 (0,20 - 0,36)	0,43 (0,29 - 0,46)	0,76 (0,53 - 0,88)	0,80 (0,61 - 1,04)	1,15 (0,76 - 1,30)	$r=0,713$ $p=0,135$

Сопоставляли связь степени выраженности эндотоксикоза в крови у подопытных крыс после введенных в брюшную полость различных доз бактерий *E.coli*, для моделирования эшерихиозного перитонита (табл. 9). Как представлено в табл. 9 установлена статистическая связь между дозой введенных бактерий *E.coli* и уровнем в крови крыс стандартных маркеров эндотоксикоза ЛИИ и МСМ ( $p=0,141$  и  $p=0,135$ , соответственно) [51; 62; 164].

Таким образом, на основании результатов этапа разработка модели эшерихиозном перитоните у крыс нами определена оптимальная доза взвеси

бактерий *E.coli* равная  $10^{15}$ , обеспечивающая стопроцентную выживаемость животных по прошествии первых трех дней эксперимента [22].

При проведении вскрытия животных, которые были исключены из нашего исследования, мы обнаружили разлитый гнойный перитонит и парез кишечника у всех крыс. Сразу же после развития перитонита, у животных наблюдалось вялое поведение, адинамия и отказ от приема пищи и воды. Эти симптомы были характерными для крыс с перитонитом с самого начала эксперимента.

### 3.2. Изучение на модели эшерихиозного перитонита детоксикационных свойств некоторых энтеросорбентов

Результаты исследования показали, что разные энтеросорбенты оказывали различное влияние на изменение показателей эндотоксикоза. Это привело к разной степени нормализации этих показателей в течение эксперимента (см. таблицу 10) [65]. Из результатов, представленных в таблице 10, можно сделать вывод о том, что энтеродез, фортранс и энтеросгель успешно снижали лейкоцитарный индекс интоксикации на 3 единицы с 7,4 до 2,4 (табл. 10). Это соответствует снижению индекса в 3 раза. В то же время, эффект детоксикации, достигаемый с использованием активированного угля, полисорба и полифепана в качестве энтеросорбентов, был менее выражен по сравнению с предыдущими препаратами (табл. 10).

Полифепан проявил значительную эффективность в снижении уровня МСМ практически до нормы. Эти результаты указывают на более высокую эффективность синтетических полимеров, таких как энтеродез, фортранс и энтеросгель, по сравнению с активированным углем, полисорбом и полифепаном, в качестве энтеросорбентов [51; 65].

Полученные результаты демонстрируют снижение ЛИИ и МСМ, что указывает на наличие интоксикации. Таким образом, наше исследование подтверждает связь между наличием и степенью интоксикации и уровнем

эшерихиозного перитонита у животных, находящихся в эксперименте. Эти маркеры интоксикации являются надежными показателями развития различного эшерихиозного перитонита у экспериментальных крыс [51; 62; 164].

Таблица 10 – Влияние различных вариантов энтеросорбции на уровни маркеров эндотоксикоза в крови крыс с эшерихиозным перитонитом (медиана (Me) и межквартильный размах между Q<sub>1</sub> и Q<sub>3</sub>)

Показатели	ЛИИ, Ед	МСМ <sub>254</sub> , опт/ед	Степень эн- дотоксикоза
Контроль+ До опыта (n=42)	5,04 (2,86-7,52)	0,22 (0,13-0,33)	–
Контроль– Глюкоза (n=6)	7,41 (6,69-8,41)*	0,89 (0,81-1,01)*	ЭИ III ст
Уголь активир (n=6)	6,74 (5,56-7,72)*	0,77 (0,64-0,89)*	ЭИ II ст
Полисорб (n=6)	4,07 (2,79-5,52)*	0,43 (0,29-0,58)*	ЭИ II ст
Полифепан (n=6)	2,83 (2,31-3,72)*^	0,25 (0,20-0,32)^	ЭИ II ст
Энтеродез (n=6)	2,56 (1,84-3,06)*^	0,42 (0,30-0,50)^	ЭИ I ст
Фортранс (n=6)	2,19 (1,57-2,70)*^	0,34 (0,24-0,41)^	ЭИ I ст
Энтеросгель (n=6)	2,72 (1,98-3,23)*^	0,38 (0,28-0,45)^	ЭИ I ст

Примечание: \* – достоверные значения по сравнению с положительным контролем ( $p < 0,05$ ); ^ – достоверные значения по сравнению с отрицательным

контролем ( $p < 0,05$ ).

Подтверждается, что инфицирование крыс путем внутрибрюшинной инъекции штамма *E. coli* в дозах  $1 \times 10^{15}$  микробных тел приводит к развитию разлитого гнойного перитонита. Эти результаты подтверждают связь между инфекцией, развитием перитонита и уровнем эндотоксикоза у крыс [52; 62; 164].

Наиболее эффективным методом энтеросорбции является энтеральное введение энтеродеза, содержащего низкомолекулярный поливинилпирролидон и Фортранс или макрогол-4000. Эти вещества демонстрируют способность эффективно сорбировать токсины на своей поверхности и образовывать с ними безвредные комплексы (рис. 3). Кроме того, они активизируют моторную функцию кишечника, снижают кишечную секрецию и способствуют поддержанию водно-электролитного баланса в организме [29; 43; 65; 164].

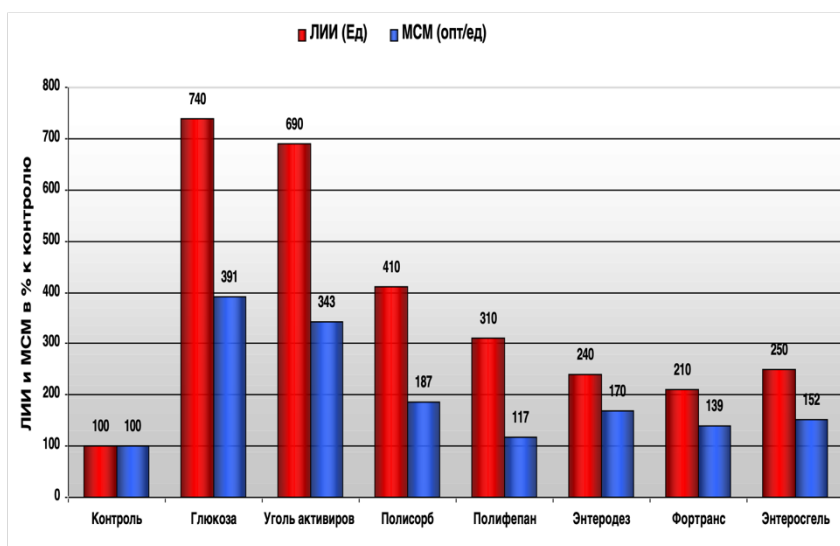


Рисунок 4 – Гистограмма уровней ЛИИ и МСМ в крови у животных, находящихся в эксперименте с эшерихиозным распространенным перитонитом при различных вариантах энтеросорбции

Таким образом, в контексте нашего исследования, проведенного на

подопытных крысах, сорбенты, предназначенные для перорального применения в лечении перитонита, вызванного *E.coli*, продемонстрировали разную степень сорбционной активности. Наиболее высокую активность проявили энтеродез и Фортранс (рис. 4). Отмечается, что эти сорбенты представляют собой синтетические производные поливинилпирролидона и полиэтиленгликоля, обладающие молекулярными массами 12600 и 4000 дальтон соответственно [62; 108; 164].

Перитонеальные экссудаты и сыворотки крови экспериментальных животных, полученные после эвтаназии, были протестированы на кишечную щелочную фосфатазу (КЩФ) (табл. 11).

На пятый день после начала развития перитонита у экспериментальных животных, которым были введены бактериальные культуры *E.coli*, было обнаружено значительное повышение уровня кишечной щелочной фосфатазы в их крови. Это повышение также было отмечено в перитонеальном экссудате. Интересно, что значения уровня кишечной щелочной фосфатазы в этих образцах крови и экссудате оказались выше контрольных значений на 5-6 раз, что может указывать на важную роль этого фермента в реакции на инфекцию [51; 62; 164].

При этом максимальное снижение цифр сывороточных уровней КЩФ по сравнению с отрицательным контролем (инъекции крысам физиологического раствора) наблюдались в группах крыс, получавших энтеродез и фортранс. В перитонеальном экссудате максимальный детоксикационный эффект также выявлен в группах крыс, получавших дополнительно энтеродез и фортранс (табл. 11, рис. 5).

Интересно, что уровень КЩФ в перитонеальной жидкости группы крыс оказался постоянно выше, чем его концентрация в сыворотке у тех же самых животных [51; 62; 164].

С использованием методов корреляционного анализа было установлено высокое статистическое значение прямой связи между уровнями КЩФ в крови и перитонеальной жидкости крыс (коэффициент корреляции  $r = +0,99$ ).

Кроме того, были проведены вычисления коэффициентов корреляции, учитывая различные способы детоксикационной терапии при перитоните.

Таблица 11 – Содержание фермента КЩФ в крови и перитонеальном экссудате крыс на 5-е сутки перитонита, индуцированного *E.coli*, (медиана (Me) и межквартильный размах между Q<sub>1</sub> и Q<sub>3</sub>)

	Кровь (Ед/мл)	Экссудат (Ед/мл)
	КЩФ	КЩФ
Физ. раствор (n=6)	12,60 (7,97-17,08) p <0,05	18,65 (15,24-21,49) p <0,01
Уголь активированный (n=6)	11,66 (10,09-13,02) p <0,01	16,94 (15,78-18,20) p <0,01
Полисорб (n=6)	10,37 (9,29-12,87) p <0,05	13,96 (12,66-15,33) p <0,01
Полифепан (n=6)	9,38 (8,34-12,35) p <0,01	12,87 (11,90-14,13) p <0,01
Энтеродез (n=6)	8,44 (7,65-11,11) p <0,01	10,87 (9,54-12,17) p <0,01
Фортранс (n=6)	7,70 (6,84-10,14) p <0,01	10,66 (9,85-11,69) p <0,01
Энтеросгель (n=6)	9,46 (8,58-12,45) p <0,01	12,31 (10,81-13,79) p <0,01
Контроль (n = 42)	1,86 (1,57-0,2,42)	3,36 (1,89-3,96)

Примечание: p – статистически значимые различия с контролем.

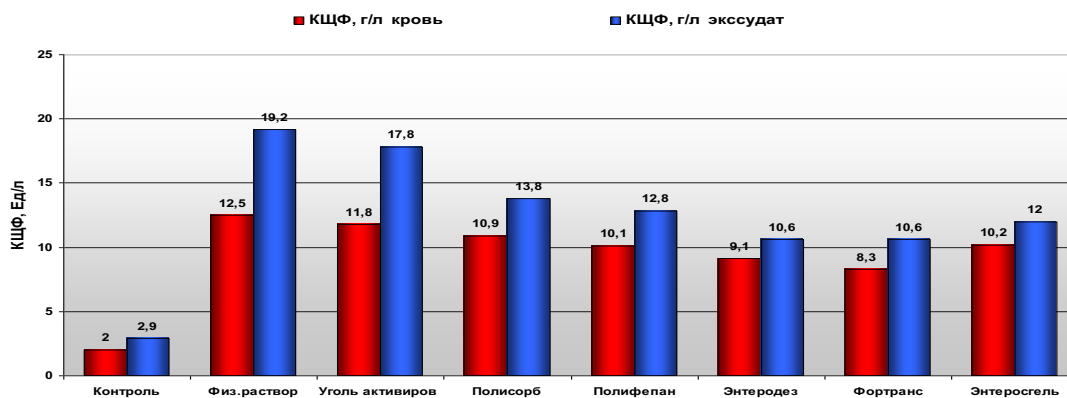


Рисунок 5 – Динамика уровня КЩФ в сыворотке крови и перитонеальном экссудате при различных методах энтеросорбции эшерихиозного перитонита у экспериментальных животных

В группе животных с экспериментальным эшерихиозным перитонитом, подвергнутых различным методам энтеросорбции, отношения концентраций КЩФ в перитонеальном экссудате к их концентрации в сыворотке крови превышали контрольные значения только в группе, где были использованы физиологический раствор и активированный уголь (на уровне 106% и 104% соответственно). При применении остальных методов энтеросорбции наблюдалось недостоверное снижение отношения КЩФ у крыс ниже контрольных значений (на уровне 80-88%). Наибольший эффект энтеросорбции в отношении КЩФ был достигнут при энтеральном введении энтеродеза, где отношение составило 80% (рис. 5).

Достигается максимальный эффект от процесса энтеросорбции при использовании препарата энтеродез, который основан на низкомолекулярном поливинилпирролидоне с молекулярной массой 12 600 дальтон. Этот конкретный энтеросорбент обладает способностью сорбировать токсины и образовывать с ними безопасные соединения. Одновременно он активизирует двигательную активность кишечника, снижает выделение секрета в кишечнике и способствует нормализации водно-электролитного баланса в организме. Порошкообразная форма хранения энтеродеза обеспечивает максимальную эффективность приготовления раствора перед процедурой энтеросорб-



ции. Кроме того, мы обнаружили, что фортранс, использующий водородные связи для задержки воды в кишечнике, и энтеросгель также проявляют высокую детоксикационную активность [65].

На основе исследования установлено, что полипепфан, получаемый из хвойной древесины в форме лигнина, обладает значительной сорбционной активностью в отношении молекул средней массы. Этот препарат содержит около 20% гидроцеллюлозы, что способствует его высокой избирательности в процессе сорбции. Таким образом, полипепфан представляет собой эффективное средство для удаления молекул средней массы из различных сред и может найти применение в различных областях, требующих сорбционных процессов.

Таким образом, результаты нашего исследования ясно указывают на превосходство синтетических полимеров, включая энтеродез, фортранс и энтеросгель, в сравнении с традиционными энтеросорбентами, такими как активированный уголь, полисорб и полипепфан. Эти синтетические полимеры проявляют более выраженный детоксикационный эффект, особенно в условиях нарушенной моторно-эвакуаторной функции кишечника. Их способность эффективно удалять токсины и образовывать стабильные комплексы делает их перспективными в области детоксикационной терапии. Выводы нашего исследования подтверждают, что использование синтетических полимеров, таких как энтеродез, фортранс и энтеросгель, может быть эффективным подходом к решению проблем, связанных с нарушениями функции кишечника и детоксикацией организма [51; 62; 164].

### 3.3. Изучение на модели эшерихиозного перитонита детоксикационного эффекта монооксида азота

Для изучения влияния лечебного эффекта монооксида азота на течение эшерихиозного перитонита 27 крыс разделили на 4 группы. В контрольной

группе I из десяти экспериментальных животных из манипуляций было только однократное введение физиологического раствора (табл. 12, рис. 6).

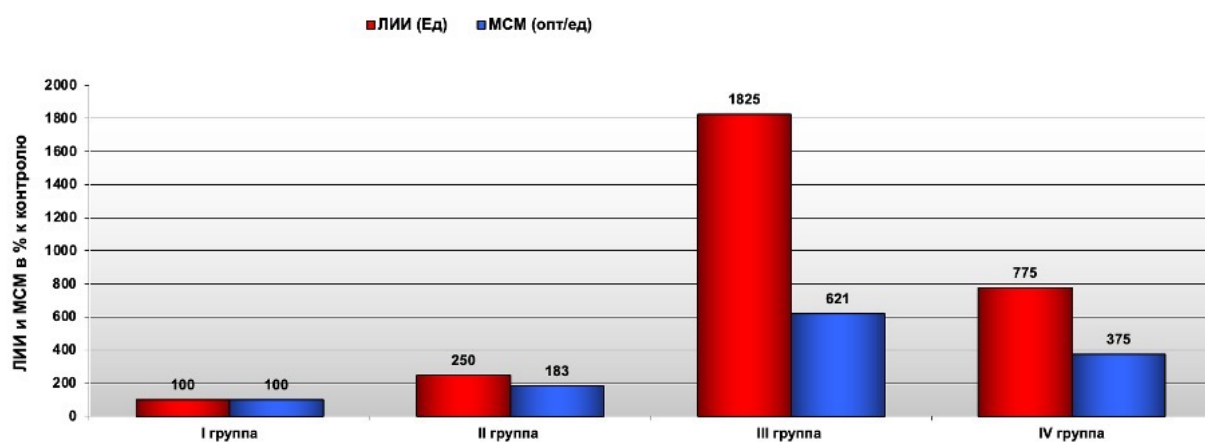


Рисунок 6 – Картина изменений уровней ЛИИ и МСМ при оценке воздействия монооксид-содержащего газового потока в крови у животных с эшерихиозным распространенным перитонитом

В контрольной группе без перитонита и NO-терапии показатели маркеров эндотоксикоза в среднем составили: для лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) 0,4 условных единиц, для молекул средней массы (МСМ) 0,24 оптические единицы [51; 62; 164].

Для изучения воздействия газового потока, содержащего монооксид азота, на развитие перитонита у крыс, мы провели дополнительные исследования лизоцима и проанализировали транслокацию содержимого кишечника в брюшную полость путем измерения активности кишечного изофермента (табл. 12)

В контрольной группе 1 из 10 крыс показатели двух дополнительных индикаторов эндотоксикоза составили: 3,44 условных единиц для ЛЗЦ и 120 условных единиц для КЩФ [164].

В рамках второй группы, состоящей из пяти крыс (табл. 11), не проводилось моделирование перитонита. Вместо этого была выполнена срединная лапаротомия с имитацией санации органов брюшной полости. После этого

операционная рана была зашита однорядным обвивным кетгутовым швом. На третий день эксперимента этой группе была проведена NO-терапия с применением аппарата Плазон. После проведения эвтаназии крыс мы оценили показатели двух маркеров эндотоксикоза, которые в среднем составили для лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) 1,0 условную единицу и 0,44 оптических единиц для молекул средней массы (МСМ) [51; 62; 164].

Таблица 12 – Изучение эффекта терапии монооксидом азота у крыс с эшерихиозным перитонитом на стандартные показатели эндотоксикоза (медиана (Me) и межквартильный размах между Q<sub>1</sub> и Q<sub>3</sub>)

	Перитонита нет		Перитонит после введения взвеси микробных тел <i>E.coli</i> в концентрации $1 \times 10^{15}$	
	Инъекции физраствора	Срединная лапаротомия, санация органов брюшной полости. Рана ушита однорядным обвивным кетгутовым швом		
		NO-терапия аппаратом «Плазон»		NO-терапия аппаратом «Плазон»
	n=10	n=5	n=6	n=6
ЛИИ, Ед	0,4 (0,32-0,51)	1,0 (0,57-1,14)	7,1 (4,60-10,23)*^	3,1 (2,15-4,47)*^\$
МСМ, опт/ед	0,24 (0,14-0,32)	0,44 (0,24-0,59)	1,49 (0,67-2,26)*	0,9 (0,39-1,30)*
ЛЗЦ усл.ед	3,44 (1,67-5,33)	4,13 (3,21-5,43)	13,7 (9,63-17,25)*^	12,2 (8,83-15,16)*^
КЩФ уе/мл	120 (92-143)	96 (70-120)	627 (450-775)*^	333 (228-423)*^\$

Примечание: \* – статистически значимые различия с контролем, ^ – статистически значимые различия с группой NO-терапией без перитонита,

§ – статистически значимые различия с группой перитонит без NO-терапии.

Для изучения воздействия газового потока с содержанием монооксида азота на кровь крыс были проведены дополнительные исследования лизоцима и индикатора транслокации кишечного содержимого в брюшную полость, который представлен кишечным изоферментом щелочной фосфатазы (табл. 12)

В группе контроля II, состоящей из пяти экспериментальных животных, были получены следующие значения двух дополнительных индикаторов: уровень лизоцима – 4,13 усл.ед, и уровень кишечного изофермента щелочной фосфатазы (КЩФ) – 96 уе/мл [51; 62; 164]. В III контрольной группе, состоящей из шести экспериментальных животных, был проведен моделирование перитонита путем внутрибрюшинного введения взвеси *E.coli* в концентрации  $1 \times 10^{15}$  микробных тел. На третьи сутки после моделирования перитонита была выполнена срединная лапаротомия с санацией органов брюшной полости и ушиванием операционной раны однорядным обвивным кетгуттовым швом. После эвтаназии животных были оценены показатели двух маркеров эндотоксикоза. В среднем значения показателей для лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) составили 7,1 условных единиц, для молекул средней массы (МСМ) – 1,49 оптических единиц.

Для проведения анализа воздействия монооксида азота, содержащегося в газовом потоке, на процесс развития перитонита в крови экспериментальных животных, мы также дополнительно изучили два показателя: уровни лизоцима и индикатора транслокации кишечного содержимого в брюшную полость – кишечного изофермента щелочной фосфатазы. Значения этих индикаторов в контрольной группе III, состоящей из шести крыс, составили: 13,7 усл.ед для уровней лизоцима и 627 уе/мл для уровней кишечного изофермента щелочной фосфатазы [51; 62; 164].

Экспериментальная группа IV включала в себя шесть животных, у которых был создан модельный перитонит. Для моделирования этого состоя-

ния, взвесь *E.coli* в концентрации  $1 \times 10^{15}$  микробных клеток была введена в брюшную полость каждого животного. На третий день после моделирования перитонита, животным проводили срединную лапаротомию, выполняли санацию органов брюшной полости и ушивали операционную рану однорядным обвивным кетгутовым швом. После этого на третьи сутки была проведена терапия монооксидом азота с использованием аппарата "Плазон". После эвтаназии экспериментальных животных мы провели анализ трех маркеров эндотоксикоза. Средние значения этих показателей в группе IV составили: для лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) – 3,1 условных единиц, для молекул средней массы (МСМ) – 0,90 оптических единиц, для уровня лизоцима – 12,2 усл.ед, и для уровня индикатора транслокации кишечного содержимого в брюшную полость – кишечного изофермента щелочной фосфатазы – 333 уе/мл [52; 62; 164]. Результаты, полученные при изучении энтеросорбентов и монооксида азота в экспериментах на крысах, позволили перенести некоторые результаты в клинику для изучения санационного эффекта энтеросорбентов и аппарата Плазон для оценки степени эндогенной интоксикации у пациентов с перитонитом.

#### ГЛАВА 4. ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЭНТЕРОСОРБЕНТОВ И NO-ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРИТОНИТОМ

В данном исследовании приняли участие 61 пациент: 29 мужчин и 32 женщины. Их возраст составлял от 18 до 80 лет. Все пациенты были подвергнуты хирургическому вмешательству в связи с развитием распространенного перитонита, вызванного острым деструктивным аппендицитом, острой кишечной непроходимостью или перфорацией язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. Коррекция интестинального статуса начиналась уже во время операции и включала эвакуацию содержимого кишечника, лаваж кишечника 2,5-3 литрами раствора антисептика (хлоргексидин, фурацилин, слабый раствор перманганата калия). У 31 пациента операция завершалась введением в зонд энтеросорбента Энтеросгель, Энтеродез и (или) NO-терапией аппаратом Плазон. 30 больных контрольной группы получали аналогичное лечение за исключением энтеросорбентов и NO-терапии.

Контрольная и основная группы на момент поступления пациентов сопоставимы: по этиологической структуре; по степени тяжести перитонита (шкала MPI); по тяжести состояния больных на момент поступления (шкалы APACHE II и SOFA).

Обе группы пациентов подвергались стандартной оперативной тактике при лечении перитонита, включающей в себя удаление или дренирование источника воспаления, санацию брюшной полости, назоинтестинальную интубацию тонкой кишки и дренирование брюшной полости. Дренирование брюшной полости при распространенном перитоните может выполняться четырьмя и более однопросветными или двухпросветными трубчатыми силиконовыми дренажами с внутренним диаметром не менее 0,8-1,0 см. Процедура внутрисветной детоксикации и удаления токсичного содержимого ки-

шечника играет существенную роль в уменьшении портальной и системной токсемии, а также бактериемии.

#### 4.1. Эффект включения энтеросорбентов в программу коррекции энтотоксикоза у пациентов с разлитым гнойным перитонитом

Для восстановления компенсаторных возможностей организма на всех этапах хирургического лечения перитонита широко используется современная энтеросорбция. Современные энтеросорбенты отличаются от классических сорбентов, например, активированного угля и глины, тем, что они обладают рядом преимуществ и не имеют их недостатков. В то же время, эти современные сорбенты оказывают воздействие на различные патогенетические механизмы, включая синдром эндогенной интоксикации.

Среди разнообразных методов детоксикации заслуживает внимания энтеросорбция с использованием различных видов сорбентов: поливинилпирролидоновых, углеродных, кремнийорганических и других. Применение эмульсий и гидрогелей показало свою перспективность на всех этапах хирургического лечения перитонита.

Например, в результате длительного энтерального применения полиметилсилоксана полигидрата (Энтеросгеля) в сыворотке крови пациентов с перитонитом нормализуется уровень эндотоксина липополисахарида (ЛПС), Энтеросгель в послеоперационном периоде восстанавливает моторику ЖКТ, нормализует иммунную и эндокринную системы организма.

Из шести изученных при экспериментальном перитоните на крысах вариантов энтеросорбентов для изучения при аппендикулярном перитоните и кишечной непроходимости нами отобраны два варианта энтеросорбентов, наиболее часто используемых при перитоните Энтеродез и Энтеросгель.

Для устранения синдрома кишечной недостаточности, сопутствующего вторичному распространенному перитониту, применялась методика кишечного лаважа и энтеросорбции через введение кишечного зонда. Путем ис-

пользования перфузионного насоса и инфузионного канала зонда, вводился глюкозо-солевой раствор (ГСР) с добавлением современных энтеросорбентов (Энтеродез, Энтеросгель), при одновременной постоянной аспирации содержимого кишечника через декомпрессионный канал зонда (табл. 13).

Таблица 13 – Эффективность включения энтеросорбентов в программу санации брюшной полости у пациентов с разлитым гнойным перитонитом по показателям тяжести состояния больных (шкалы APACHE II и SOFA).

Показатели	Срок наблюдения	Энтеродез	Энтеросгель	Основная группа	Контрольная группа
		(n=6)	(n=6)	(n=12)	(n=30)
APACHE II	До операции	14,0 (13,0-15,0)	14,0 (12,3-15,8)	14,0 (12,8-15,3)	13,0 (11,0-15,8)
	1-е сутки	14,5 (12,5-15,8)	15,5 (12,8-16,0)	15,0 (12,0-16,0)	12,5 (11,0-18,8)
	5-и сутки	7,5 (6,3-8,8)	7,5 (6,3-9,5)	7,5 (6,0-9,3)	10,0 (8,0-10,0)
	10-е сутки	6,5* (4,5-7,0)	6,5* (5,3-7,8)	6,5* (4,8-7,3)	8,5 (7,0-10,0)
SOFA	До операции	12,0 (11,0-13,0)	12,0 (9,5-13,0)	12,0 (10,5-13,0)	11,0 (9,0-13,0)
	1-е сутки	9,0 (8,3-9,8)	9,0 (7,5-9,8)	9,0 (7,8-10,0)	8,0 (7,0-12,0)
	5-и сутки	4,5 (4,0-5,0)	4,5 (4,0-5,8)	4,5 (4,0-5,3)	5,0 (4,0-6,0)



	10-е сутки	2,0 (1,3-2,8)	2,5 (0,5-3,8)	2,0 (0,8-3,3)	3,0 (3,0-4,0)
--	------------	------------------	------------------	------------------	------------------

Примечание: табличные данные представлены медианой (Me) и размахом между квантилями Q<sub>1</sub> и Q<sub>3</sub>; \* – статистически значимые отличие (p<0,05).

Интраоперационное введение энтеросорбента в кишечник производилось через назоинтестинальный зонд в разовой дозе 60 грамм. А после операции в отделении интенсивной терапии энтеросорбенты вводились в зонд шприцом три раза в сутки по 30 грамм. Перед введением сорбента зонд промывали физиологическим раствором, вводили сорбент, зонд пережимали на один час, далее снимали зажим и в течение последующих двух часов осуществляли свободный отток сорбента.

Группа «1» включала 12 пациентов, из которых 6 человек получали Энтеродез в качестве дополнительного лечения, а 6 пациентов – Энтеросгель. В контрольной группе, состоящей из 30 пациентов, проводилось комплексное оперативное вмешательство и последующее послеоперационное лечение в соответствии с установленными клиническими протоколами. Важным элементом данного подхода была также процедура энтеросорбции, реализуемая при помощи глюкозо-солевого раствора.

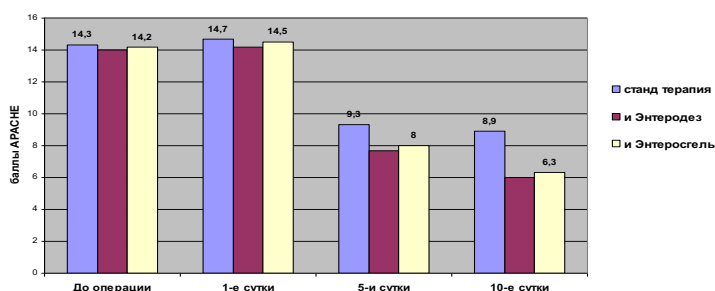


Рисунок 7 – Эффект включения в программу санации брюшной полости у пациентов с разлитым гнойным перитонитом энтеросорбентов энтеродеза и энтеросгеля на показатели тяжести состояния больных по шкале APACHE II.

По мере восстановления способности тонкой кишки к всасыванию и

перевариванию питательных веществ, на третий-четвертый день был осуществлен постепенный переход на внутрикишечное введение глюкозо-солевого раствора без применения сорбента.

При острой кишечной непроходимости декомпрессию кишечника проводили через назоинтестинальный катетер, с последующим послеоперационным лаважем кишечника. Одноразовый объем в 50 грамм сорбента в 500 мл 0,9% раствора хлорида натрия вводился через назоинтестинальный зонд, экспонировался в течение 30 минут, а затем активно аспирировался.

При невозможности НГИ тонкой кишки дренировали дуодунальным зондом начальные отделы тощей кишки, через которые во время операции выполнялась аспирация кишечного содержимого. В ближайший послеоперационный период энтеросорбент по зонду вводился с помощью роликового насоса из расчета 1 мл сорбента на 1 кг массы больного в охлажденном 1,2% растворе хлорида натрия (10 мл раствора на кг массы больного со скоростью 25 мл в минуту).

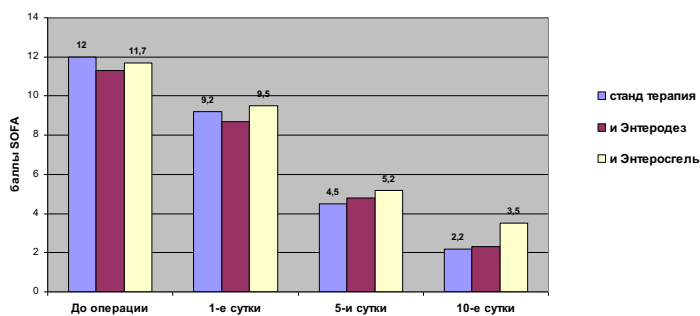


Рисунок 8 – Эффект включения в программу санации брюшной полости у пациентов с разлитым гнойным перитонитом энтеросорбентов энтеродеза и энтеросгеля на показатели тяжести состояния больных по шкале SOFA.

Сравнение эффектов включения энтеросорбентов в программу санации брюшной полости у пациентов с разлитым гнойным перитонитом на показатели тяжести состояния больных выявило статистически достоверные различия у 12 пациентов получавших энтеросорбенты с контрольной группой из

30 пациентов только на 10 сутки эксперимента и только по шкале АРАСНЕ II ( $p < 0,05$ ). Аналогичные статистически значимые различия в эти сроки характерны и для Энтеродеза и для Энтеросгеля ( $p < 0,05$ ).

Дренажи из брюшной полости в основной группе удалены на 4,9 сутки, а в контроле на 8,1 сутки ( $p < 0,05$ ).

При распространенном перитоните в основной группе 1 ( $n=12$ ) повторная санационная релапаротомия была выполнена у 3 (25%) пациентов, в контрольной – в 10 (33,3%) пациентам ( $p < 0,05$ ). Частота нагноений послеоперационной раны 1 (8,3%) у пациентов 1 группы, в контрольной группе в 4 (13,3%) пациентам ( $p < 0,05$ ). Летальных исходов нет. ЛИИ нормализовался на 3-4 сутки, в контроле на 5-6 сутки (табл. 14).

Сравнение детоксикационных эффектов включения энтеросорбентов в программу санации брюшной полости у пациентов с разлитым гнойным перитонитом на показатели маркеров эндотоксикоза выявило статистически достоверные различия у 12 пациентов, получавших энтеросорбенты, с контрольной группой из 30 пациентов по ЛИИ только на 5 сутки эксперимента и только по Энтеросгелю ( $p < 0,05$ ), а по МСМ только на 1 сутки эксперимента и по Энтеродезу, и по Энтеросгелю ( $p < 0,05$ ). По СРБ различия с контрольной группой во все сроки наблюдения статистически не значимы.

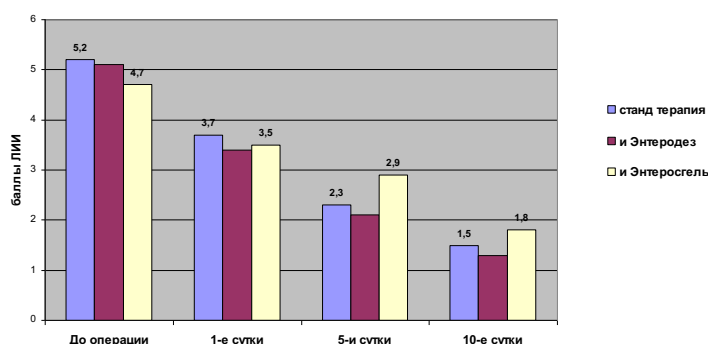


Рисунок 9 – Эффект включения в программу санации брюшной полости у пациентов с разлитым гнойным перитонитом энтеросорбентов энтеродеза и энтеросгеля на показатели тяжести состояния больных по уровню маркера интоксикации ЛИИ.

Таблица 14 – Детоксикационную активность дополнительного включения в программу санации брюшной полости энтеродеза и энтеросгеля у пациентов с разлитым гнойным перитонитом по показателям маркеров эндотоксикоза.

Показатели	Срок наблюдения	Энтеродез	Энтеросгель	Основная группа	Контрольная группа
		(n=6)	(n=6)	(n=12)	(n=30)
ЛИИ, Ед	До операции	5,0 (4,4-5,9)	5,0 (4,5-5,6)	5,0 (4,4-5,8)	4,2 (3,7-5,1)
	1-е сутки	3,6 (3,1-3,9)	3,3 (2,9-4,0)	3,4 (3,0-4,0)	3,2 (2,5-4,3)
	5-и сутки	2,1 (1,8-2,4)	2,0* (1,7-2,4)	2,1* (1,7-2,5)	2,5 (2,1-3,8)
	10-е сутки	1,6 (1,2-1,8)	1,1 (1,0-1,6)	1,3 (1,0-1,7)	1,2 (0,7-2,9)
МСМ, опт/ед	До операции	0,63 (0,53-0,76)	0,58* (0,48-0,71)	0,61* (0,50-0,73)	0,69 (0,61-0,85)
	1-е сутки	0,45* (0,39-0,50)	0,46* (0,39-0,52)	0,45* (0,39-0,52)	0,60 (0,48-0,81)
	5-и сутки	0,33 (0,27-0,39)	0,38 (0,27-0,45)	0,33 (0,26-0,45)	0,41 (0,30-0,48)
	10-е сутки	0,17 (0,08-0,27)	0,19 (0,08-0,32)	0,17 (0,08-0,30)	0,21 (0,18-0,30)
СРБ, г/л	До операции	29,0 (18,0-46,0)	28,0 (18,0-44,0)	28,0 (16,0-48,5)	28,0 (10,3-43,5)
	1-е сутки	21,0 (12,8-30,0)	18,0 (10,0-29,0)	19,0 (10,3-32,0)	23,0 (12,0-33,5)
	5-и сутки	14,0 (7,5-22,0)	14,0 (6,0-22,0)	14,0 (5,5-24,0)	15,0 (9,3-20,3)

	10-е сутки	2,0 (1,3-3,5)	1,5 (1,0-3,5)	2,0 (1,0-4,0)	2,0 (0,0-7,8)
--	------------	------------------	------------------	------------------	------------------

Примечание: табличные данные представлены медианой (Me) и размахом между квантилями Q<sub>1</sub> и Q<sub>3</sub>; \* – статистически значимые отличие (p<0,05).

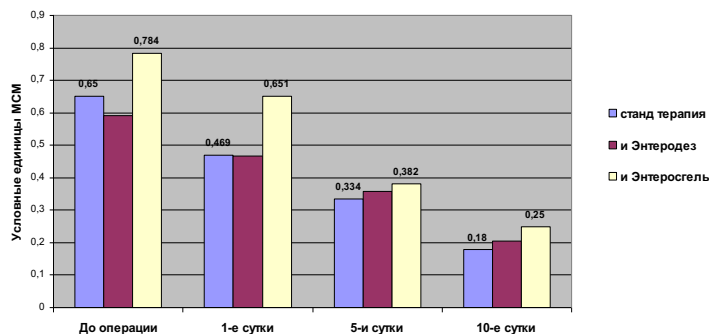


Рисунок 10 – Эффект включения в программу санации брюшной полости у пациентов с разлитым гнойным перитонитом энтеросорбентов энтеродеза и энтеросгеля на показатели тяжести состояния больных по уровню молекул средней массы МСМ.

Действие лекарственного препарата "Энтеродез" заключается в его активной способности связывать токсины и облегчать их эффективный вывод из организма через пищеварительную систему. Это механизм обеспечивает лечебный эффект и способствует улучшению состояния пациента. Многолетний клинический опыт подтверждает, что "Энтеродез" не обладает токсичностью, не оказывает негативного воздействия на слизистую оболочку желудка и кишечника, не накапливается в организме и практически не имеет побочных эффектов. Препарат широко используется и практически лишен ограничений к применению. Важно также отметить, что "Энтеродез" не попадает в кровь, и его лечебное действие обычно начинает проявляться через 15–30 минут после приема.

Чаще всего применяют углеродные сорбенты и энтеросорбенты на основе поливинилпирролидона – повидон (Энтеродез) и полиметилсилоксана полигидрата (Энтеросгель).

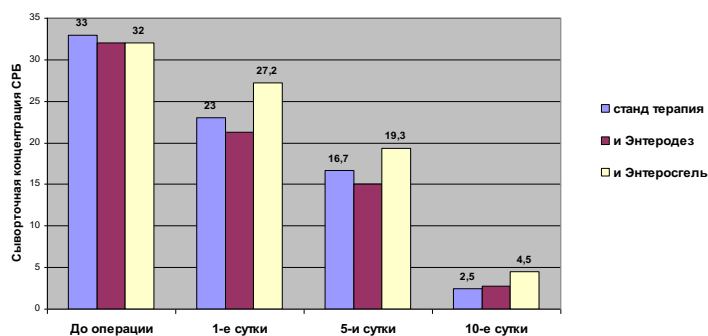


Рисунок 11 – Эффект включения в программу санации брюшной полости у пациентов с разлитым гнойным перитонитом энтеросорбентов энтеродеза и энтеросгеля на показатели тяжести состояния больных по уровню С-реактивного белка (СРБ).

Стандартное консервативное лечение хирургического эндотоксикоза включает ряд основных компонентов: инфузионно-трансфузионную терапию (ИТТ) для поддержания жидкостного и электролитного баланса, обеспечения достаточного кровообращения и оксигенации органов; коррекцию гемодинамики для стабилизации сердечной деятельности и кровообращения; антибактериальную терапию для борьбы с инфекцией; хирургическое вмешательство, направленное на устранение источника эндотоксикоза, санацию и дренирование брюшной или грудной полостей; проведение декомпрессии верхних отделов пищеварительного тракта через назоинтестинальную (НИИ) и назогастральную (НГИ) интубацию; применение энтеросорбции для удаления токсинов из организма; и обеспечение ранней энтеральной нутритивной поддержки, чтобы поддержать организм в период восстановления.

#### 4.2. Эффект включения монооксида азота в программу санации брюшной полости у пациентов с разлитым гнойным перитонитом

30 пациентов контрольной группы получали оперативное и послеоперационное лечения по стандартной схеме с энтеросорбцией с помощью глюкозо-солевого раствора. Основной группе «2» из 7 пациентов в программу

санации брюшной полости дополнительно включали NO-терапию аппаратом «Плазон».

Аппарат «Плазон» воздействует потоком охлажденной воздушной плазмы, содержащей молекулы NO (NO-терапия). Основным элементом аппарата является медицинский манипулятор. Аппарат комплектуется манипуляторами трех типов — коагулятором, деструктором и стимулятором-коагулятором.

Воздействие газового потока, содержащего оксид азота (NO), на микробные агенты имеет два основных вида: прямое и опосредованное. Прямое воздействие связано с активным взаимодействием NO с ферментами, содержащими железо и тиолы, что ведет к нарушению процессов митохондриального дыхания и репликации микроорганизмов. Опосредованное действие связано с участием NO в образовании пероксинитрита, более токсичного вещества по сравнению с NO. Это позволяет пероксинитриту проявлять бактерицидное воздействие на разнообразные микроорганизмы, включая *Streptococcus* группы B, *Staphylococcus aureus*, а также вирусы и грибки, такие как *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia*, *Leishmania* и *Mycobacterium tuberculosis*. Нами использовался аппарат «Плазон» для получения охлажденного NO-содержащего газового потока (NO-СГП), который применяют для санации полости. Подача NO-СГП к объекту осуществлялась специальной силиконовой трубкой со сменными наконечниками.

Воздействие проводилось со скоростью 2 л/мин. Время экспозиции рассчитывалось в зависимости от объема пораженного участка из расчета 0,6 секунды на 1 кв. см. Инсуффляция NO-СГП осуществлялась двумя встречными дренажами либо с помощью коаксиального варианта ввода.

Согласно нашему исследованию, в группе пациентов с перитонитом, где применялся аппарат «Плазон», забора крови для расширенного исследования забирался при поступлении и на 1-е, 5-е и 10 сутки исследования.

Пациентам выполняли инсуффляцию оксида азота аппаратом «Плазон». Оксид азота подавали в брюшную полость в течение 1 минуты. Содержание

NO в газовом потоке составило 300 ppm. Лечение проводили через день. В основной группе «2», также как и в контрольной группе, оперативное вмешательство включало устранение источника перитонита, санацию и рациональное дренирование брюшной полости. Санацию брюшной полости у пациентов опытной группы «2» после заключительной промывки брюшной полости 2-3 литрами физиологического раствора завершали обработкой NO-содержащего газового потока (NO-СГП), генерируемым воздушно-плазменным аппаратом СКСВП/NO-01 «Плазон», используя манипулятор стимулятора.

В послеоперационном периоде проводилась интенсивная корригирующая инфузионная терапия, парентеральная и зондовая энтеральная поддержка, антибактериальная терапия направленного действия.

Сравнение эффектов включения NO-терапии аппаратом «Плазон» в программу санации брюшной полости у пациентов с разлитым гнойным перитонитом на показатели тяжести состояния больных выявило статистически достоверные различия у 7 пациентов, получавших обработку брюшной полости аппаратом «Плазон» только на 10 сутки эксперимента по обеим шкалам APACHE II и SOFA ( $p < 0,05$ ), когда уже прекратилось воздействие аппаратом «Плазон». Хотя статистически недостоверная тенденция к опережающему снижению маркеров APACHE II и SOFA начинает проявляться уже на 5 сутки послеоперационного периода (табл. 15).

Интраоперационная обработка NO-содержащими воздушно-плазменным потоком брюшной полости включала обработку гнойно-воспалительные очагов и места наложения фибрина, свободная брюшной полости и лапароскопической раны.

В течение последующих трех дней повторная NO-терапия брюшной полости выполнялась введением воздушно-плазменного потока через установленные дренажные трубки со скоростью 2 л/мин в течение 3 минут на каждый дренаж 1 раз в сутки, с обязательным предварительным контролем проходимости дренажей.



В основной группе "2" дренажи из брюшной полости были удалены на протяжении 4,6 суток, в то время как в контрольной группе это произошло через 8,1 суток. У пациентов с распространенным перитонитом в основной группе "2" (n=7) была проведена повторная санационная релапаротомия лишь у 1 (14,3%) пациента, в то время как в контрольной группе этот процесс был необходим в 10 (33,3%) случаях. Частота нагноений послеоперационной раны у пациентов основной группы "2" составила 0 (0%), тогда как в контрольной группе данный показатель составил 4 (13,3%) случая.

Средние сроки восстановления спонтанной перистальтики и улучшения характеристик маркеров интоксикации в контрольной группе составили 76 часов, а после воздействие аппаратом «Плазон» в группе «2» 69 часов, ЛИИ нормализовался на 3-4 сутки, в контроле на 5-6 сутки (табл. 15, рис. 12-13).

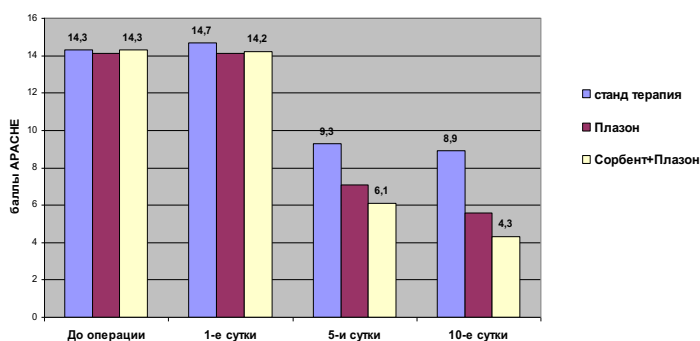


Рисунок 12 – Эффективность включения НО-терапии аппаратом «Плазон» в программу санации брюшной полости у пациентов с разлитым гнойным перитонитом по показателям тяжести состояния больных (шкалы APACHE II)

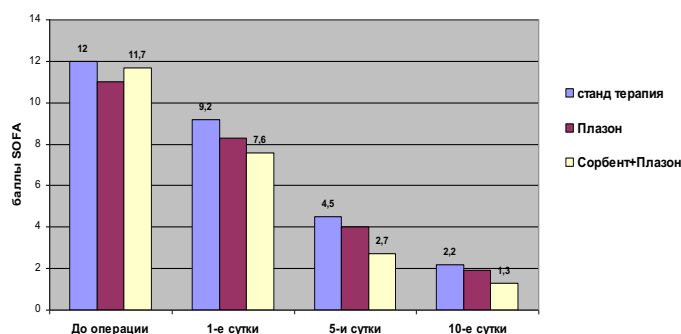


Рисунок 13 – Эффективность включения НО-терапии аппаратом «Плазон» в программу санации брюшной полости у пациентов с разлитым гной-

ным перитонитом по показателям тяжести состояния больных (шкалы SOFA)

Таблица 15 – Эффективность включения NO-терапии аппаратом «Плазон» в программу санации брюшной полости у пациентов с разлитым гнойным перитонитом по показателям тяжести состояния больных (шкалы APACHE II и SOFA).

Показатели	Срок наблюдения	Основная группа Плазон n=7	Контрольная группа n=30
APACHE II	До операции	14,0 (12,0-16,0)	13,0 (11,0-15,8)
	1-е сутки	16,0 (11,5-16,0)	12,5 (11,0-18,8)
	5-и сутки	6,0 (5,0-9,0)	10,0 (8,0-10,0)
	10-е сутки	5,0* (3,5-7,5)	8,5 (7,0-10,0)
SOFA	До операции	11,0 (9,0-12,5)	11,0 (9,0-13,0)
	1-е сутки	8,0 (6,5-9,5)	8,0 (7,0-12,0)
	5-и сутки	4,0 (4,0-5,0)	5,0 (4,0-6,0)
	10-е сутки	2,0* (1,5-2,5)	3,0 (3,0-4,0)

Примечание: табличные данные представлены медианой (Me) и размахом между квартилями Q<sub>1</sub> и Q<sub>3</sub>; \* – статистически значимые отличие (p<0,05).

Сравнение детоксикационных эффектов внутрибрюшинного введения монооксида азота от аппарата «Плазон» у пациентов с разлитым гнойным

перитонитом на показатели маркеров эндотоксикоза выявило статистически достоверные различия у 7 пациентов, получавших монооксид азота, в сравнении с контрольной группой из 30 пациентов: по ЛИИ только на 5 сутки эксперимента ( $p < 0,05$ ), а по МСМ на 1 сутки и 10 сутки эксперимента ( $p < 0,05$ ). На пятые послеоперационные сутки снижение заметно, но статистически не значимо. Что касается СРБ, различия с контрольной группой во все сроки наблюдения статистически не значимы (табл. 16, рис. 14-16).

Применение терапии с использованием оксида азота (NO) в рамках клинической практики для лечения пациентов, страдающих перитонитом I–II степени тяжести, продемонстрировало положительные результаты. Отмечено существенное снижение процента послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений с 9,1% до 3,2% в случае перитонита I степени тяжести ( $p < 0,05$ ), а также с 63,6% до 30,8% в случае перитонита II степени тяжести ( $p < 0,05$ ). Значительно сократилось время пребывания в стационаре среди пациентов с перитонитом I степени тяжести с 12,9 до 10,1 суток ( $p < 0,05$ ), а также с 21,1 до 16,6 суток среди пациентов с перитонитом II степени тяжести ( $p < 0,05$ ).

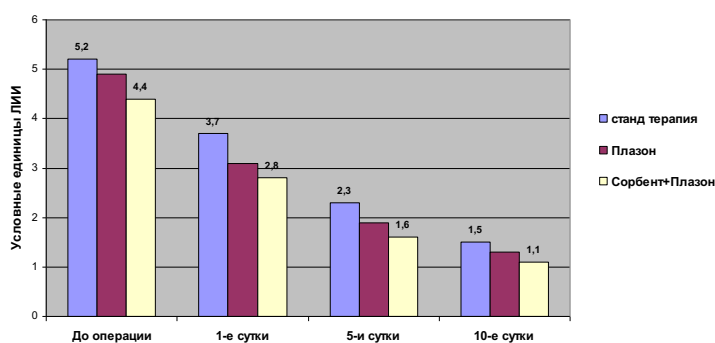


Рисунок 14 – Эффективность включения NO-терапии аппаратом «Плазон» в программу санации брюшной полости у пациентов с разлитым гнойным перитонитом по показателям интоксикации ЛИИ.

Таблица 16 – Детоксикационную активность дополнительного включения в программу санации брюшной полости NO-терапии аппаратом «Плазон» у пациентов с разлитым гнойным перитонитом оценивали по показателям маркеров эндотоксикоза.

Показатели	Срок наблюдения	Основная группа Плазон	Контрольная группа
		n=7	(n=30)
ЛИИ, Ед	До операции	4,6 (4,2-5,6)	4,2 (3,7-5,1)
	1-е сутки	2,9 (2,6-3,7)	3,2 (2,5-4,3)
	5-и сутки	2,1* (1,5-2,3)	2,5 (2,1-3,8)
	10-е сутки	1,4 (1,0-1,5)	1,2 (0,7-2,9)
МСМ, опт/ед	До операции	0,62* (0,44-0,71)	0,69 (0,61-0,85)
	1-е сутки	0,46* (0,36-0,53)	0,60 (0,48-0,81)
	5-и сутки	0,39 (0,22-0,40)	0,41 (0,30-0,48)
	10-е сутки	0,19* (0,10-0,22)	0,21 (0,18-0,30)
СРБ, г/л	До операции	32,0 (16,0-40,0)	28,0 (10,3-43,5)
	1-е сутки	16,0 (8,0-24,0)	23,0 (12,0-33,5)
	5-и сутки	8,0 (3,0-20,0)	15,0 (9,3-20,3)

	10-е сутки	1,0 (0,5-3,0)	2,0 (0,0-7,8)
--	------------	------------------	------------------

Примечание: табличные данные представлены медианой (Me) и размахом между квантилями Q<sub>1</sub> и Q<sub>3</sub>; \* – статистически значимые отличие (p<0,05).

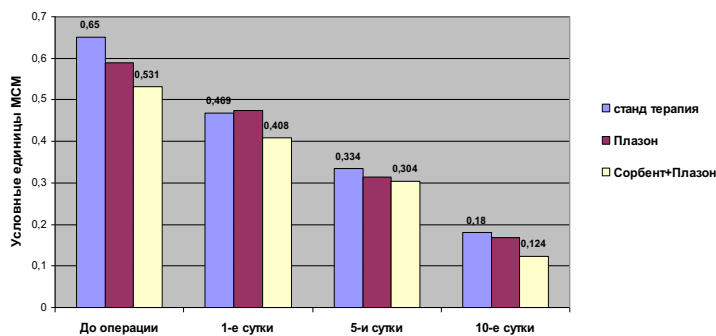


Рисунок 15 – Эффективность включения NO-терапии аппаратом «Плазон» в программу санации брюшной полости у пациентов с разлитым гнойным перитонитом по показателям интоксикации МСМ.

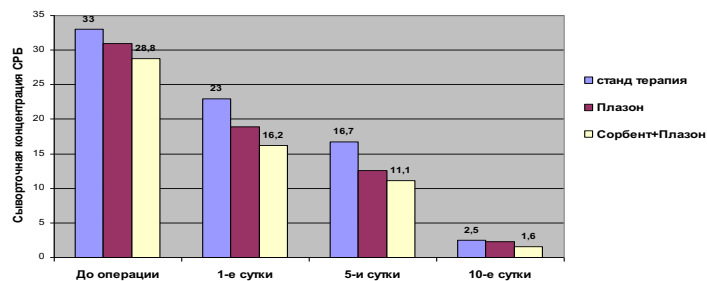


Рисунок 16 – Эффективность включения NO-терапии аппаратом «Плазон» в программу санации брюшной полости у пациентов с разлитым гнойным перитонитом по показателям интоксикации СРБ.

4.3. Эффект включения в программу коррекции эндотоксикоза и санации брюшной полости у пациентов с перитонитом комбинации энтеросорбентов с NO-терапией

30 пациентов контрольной группы получали оперативное и послеоперационное лечение по стандартной схеме с энтеросорбцией с помощью глю-

козо-солевого раствора. В основной группе «3» из 12 пациентов в программу санации брюшной полости у пациентов с разлитым гнойным перитонитом дополнительно включали NO-терапию аппаратом «Плазон» совместно с энтеросорбентами Энтеродез и Энтеросгель (табл. 17, рис. 17-18).

Таблица 17 – Эффективность включения энтеросорбентов на фоне NO-терапии аппаратом «Плазон» в программу санации брюшной полости у пациентов с разлитым гнойным перитонитом по показателям тяжести состояния больных (шкалы APACHE II и SOFA).

Показатели	Срок наблюдения	Энтеродез + Плазон (n=5)	Энтеросгель + Плазон (n=7)	Основная группа (n=12)	Контрольная группа (n=30)
APACHE II	До операции	14,0 (13,0-16,0)	15,0 (12,0-16,5)	14,5 (12,5-16,3)	13,0 (11,0-15,8)
	1-е сутки	14,0 (12,0-15,0)	15,0 (12,0-16,5)	14,5 (11,8-15,8)	12,5 (11,0-18,8)
	5-и сутки	6,0* (6,0-7,0)	5,0* (4,5-7,0)	6,0* (4,8-7,3)	10,0 (8,0-10,0)
	10-е сутки	4,0* (3,0-5,0)	4,0* (3,0-4,5)	4,0* (3,0-5,0)	8,5 (7,0-10,0)
SOFA	До операции	11,0 (11,0-13,0)	12,0 (9,0-14,0)	11,5 (9,5-14,0)	11,0 (9,0-13,0)
	1-е сутки	7,0 (6,0-9,0)	8,0* (6,0-8,5)	7,5* (6,0-9,0)	8,0 (7,0-12,0)
	5-и сутки	3,0* (2,0-3,0)	3,0* (2,0-3,5)	3,0* (1,8-3,3)	5,0 (4,0-6,0)

	10-е сутки	1,0* (1,0-1,0)	1,0* (0,0-2,5)	1,0* (0,0-2,3)	3,0 (3,0-4,0)
--	------------	-------------------	-------------------	-------------------	------------------

Примечание: табличные данные представлены медианой (Me) и размахом между квартилями Q<sub>1</sub> и Q<sub>3</sub>; \* – статистически значимые отличие (p<0,05).

Сравнение эффектов включения NO-терапию аппаратом «Плазон» совместно с энтеросорбентами Энтеродез и Энтеросгель в программу санации брюшной полости у пациентов с разлитым гнойным перитонитом основной группы «3» на показатели тяжести состояния больных выявило статистически достоверные различия у 12 пациентов, получавших обработку брюшной полости аппаратом «Плазон» совместно с энтеросорбентами Энтеродез и Энтеросгель на 5 и 10 сутки эксперимента по шкалам APACHE II и SOFA (p<0,05), а по шкале SOFA комбинация Энтеросгеля с NO-терапией аппаратом «Плазон» достоверно отличается от значений группы контроля, начиная с 5 дня после операции (табл. 17).

Дренажи из брюшной полости в основной группе «3» удалены на 4,2 сутки, а в контроле на 8,1 сутки (p<0,05). При распространенном перитоните в основной группе «3» (n=12) повторная санационная релапаротомия была выполнена у 1 (8,3%) пациента, в контрольной группе у 10 (33,3%) пациентов (p<0,05). Частота нагноений послеоперационной раны у пациентов основной группе «3» – 0 (0%), в контрольной группе у 4 (13,3%) пациентов (p<0,05).

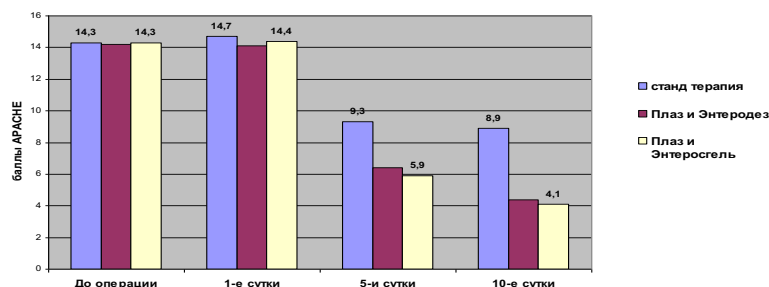


Рисунок 17 – Эффективность включения NO-терапии аппаратом «Плазон» совместно с энтеросорбентами в программу санации брюшной полости у пациентов с разлитым гнойным перитонитом по показателям тяжести состояния больных (шкала APACHE II)

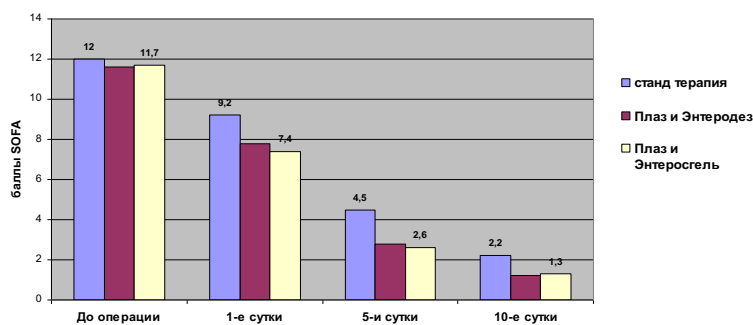


Рисунок 18 – Эффективность включения NO-терапии аппаратом «Плазон» совместно с энтеросорбентами в программу санации брюшной полости у пациентов с разлитым гнойным перитонитом по показателям тяжести состояния больных (шкала SOFA)

Сравнение детоксикационных эффектов у пациентов с разлитым гнойным перитонитом, получавших обработку брюшной полости аппаратом «Плазон» и энтеросорбенты Энтеродез и Энтеросгель, на показатели маркеров эндотоксикоза выявило статистически достоверные различия у 12 пациентов основной группе «3», получавших монооксид азота с энтеросорбентами, в сравнении с контрольной группой из 30 пациентов: по ЛИИ на 5 сутки эксперимента по комбинации Энтеродез + Плазон, комбинации Энтеросгель + Плазон и суммарной комбинацией двух энтеросорбентов + Плазон ( $p < 0,05$ ), по ЛИИ на 10 сутки эксперимента, только по комбинации Энтеросгель + Плазон и суммарной комбинацией двух энтеросорбентов + Плазон ( $p < 0,05$ ) (табл. 18, рис. 19).

По МСМ различия с контролем достоверны даже в периоперационный период и на 1-е сутки после операции по всем показателям: комбинации Энтеродез + Плазон, комбинации Энтеросгель + Плазон и суммарной комбинацией двух энтеросорбентов + Плазон ( $p < 0,05$ ), по МСМ на 5-е сутки различия с контролем достоверны для комбинации Энтеросгель + Плазон и суммарной комбинацией двух энтеросорбентов + Плазон ( $p < 0,05$ ), по МСМ различия с контролем достоверны на 10 сутки эксперимента по всем показателям: комбинации Энтеродез + Плазон, комбинации Энтеросгель + Плазон и суммар-



ной комбинацией двух энтеросорбентов + Плазон ( $p < 0,05$ ). Комбинация двух методов санации брюшной полости при перитоните выявила различия с контролем даже по СРБ: на 1 сутки после операции по комбинации Энтеросгель + Плазон и суммарной комбинацией двух энтеросорбентов + Плазон ( $p < 0,05$ ), на 10 сутки после операции по комбинации Энтеродез + Плазон, комбинации Энтеросгель + Плазон и суммарной комбинацией двух энтеросорбентов + Плазон ( $p < 0,05$ ) (табл. 18, рис.19-20).

Таблица 18 – Детоксикационную активность дополнительного включения в программу санации брюшной полости комбинации энтеродеза и энтеросгеля в комплексе с NO-терапией аппаратом «Плазон» у пациентов с разлитым гнойным перитонитом по показателям маркеров эндотоксикоза.

Показатели	Срок наблюдения	Энтеродез + Плазон	Энтеросгель + Плазон	Основная группа	Контрольная группа
		n=5	n=7	(n=12)	(n=30)
ЛИИ, Ед	До операции	4,3 (4,0-4,6)	4,4 (3,6-5,0)	4,4 (3,9-4,9)	4,2 (3,7-5,1)
	1-е сутки	3,0 (2,7-3,2)	2,8 (1,9-3,3)	2,9 (2,1-3,3)	3,2 (2,5-4,3)
	5-и сутки	1,7* (1,3-1,9)	1,6* (1,1-2,0)	1,7* (1,2-2,0)	2,5 (2,1-3,8)
	10-е сутки	1,1 (0,9-1,4)	1,0* (0,8-1,1)	1,0* (0,8-1,3)	1,2 (0,7-2,9)
МСМ, опт/ед	До операции	0,55* (0,52-0,72)	0,43* (0,39-0,58)	0,54* (0,42-0,61)	0,69 (0,61-0,85)
	1-е сутки	0,39* (0,37-0,54)	0,39* (0,30-0,45)	0,39* (0,31-0,51)	0,60 (0,48-0,81)
	5-и сутки	0,30	0,34*	0,32*	0,41

		(0,26-0,35)	(0,23-0,37)	(0,24-0,36)	(0,30-0,48)
	10-е сутки	0,10* (0,10-0,20)	0,11* (0,06-0,18)	0,10* (0,07-0,20)	0,21 (0,18-0,30)
СРБ, г/л	До операции	24,0 (16,0-34,0)	24,0 (20,0-40,0)	24,0 (16,0-37,5)	28,0 (10,3-43,5)
	1-е сутки	18,0 (8,0-24,0)	16,0* (6,0-22,0)	17,0* (7,0-24,0)	23,0 (12,0-33,5)
	5-и сутки	12,0 (2,0-16,0)	8,0 (2,0-20,0)	10,0 (2,0-18,0)	15,0 (9,3-20,3)
	10-е сутки	2,0* (0,0-2,0)	1,0* (0,0-3,0)	1,5* (0,0-2,5)	2,0 (0,0-7,8)

Примечание: табличные данные представлены медианой (Me) и размахом между квантилями  $Q_1$  и  $Q_3$ ; \* – статистически значимые отличие ( $p < 0,05$ ).

По МСМ различия с контролем достоверны даже в периоперационный период и на 1-е сутки после операции по всем показателям: комбинации Энтеродез + Плазон, комбинации Энтеросгель + Плазон и суммарной комбинацией двух энтеросорбентов + Плазон ( $p < 0,05$ ), по МСМ на 5-е сутки различия с контролем достоверны для комбинации Энтеросгель + Плазон и суммарной комбинацией двух энтеросорбентов + Плазон ( $p < 0,05$ ), по МСМ различия с контролем достоверны на 10 сутки эксперимента по всем показателям: комбинации Энтеродез + Плазон, комбинации Энтеросгель + Плазон и суммарной комбинацией двух энтеросорбентов + Плазон ( $p < 0,05$ ). Комбинация двух методов санации брюшной полости при перитоните выявила различия с контролем даже по СРБ: на 1 сутки после операции по комбинации Энтеросгель + Плазон и суммарной комбинацией двух энтеросорбентов + Плазон ( $p < 0,05$ ), на 10 сутки после операции по комбинации Энтеродез + Плазон, комбинации Энтеросгель + Плазон и суммарной комбинацией двух энтеросорбентов + Плазон ( $p < 0,05$ ) (табл. 18, рис.19-20).

Исследование результатов применения комбинированной терапии с использованием энтеросорбентов Энтеродез и Энтеросгель, совместно с NO-терапией, у пациентов с перитонитом I–II степени тяжести показало обнадеживающие результаты. В результате было замечено снижение процента послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений с 9,1% до 3,2% в случае перитонита I степени тяжести ( $p < 0,05$ ), а также с 53,6% до 30,8% при перитоните II степени тяжести ( $p < 0,05$ ). Кроме того, отмечено сокращение средней продолжительности госпитализации с 12,9 суток до 10,1 суток в случае перитонита I степени тяжести ( $p < 0,05$ ) и с 21,1 суток до 16,6 суток при перитоните II степени тяжести ( $p < 0,05$ ).

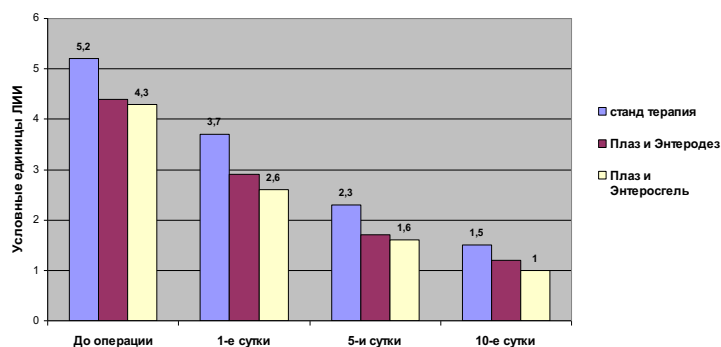


Рисунок 19 – Эффективность включения NO-терапии аппаратом «Плазон» совместно с энтеросорбентами в программу санации брюшной полости у пациентов с разлитым гнойным перитонитом по показателям интоксикации ЛИИ.

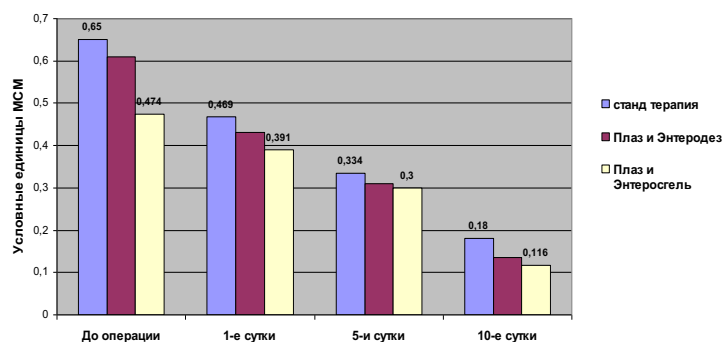


Рисунок 20 – Эффективность включения NO-терапии аппаратом «Плазон» совместно с энтеросорбентами в программу санации брюшной полости у па-

циентов с разлитым гнойным перитонитом по показателям интоксикации МСМ.

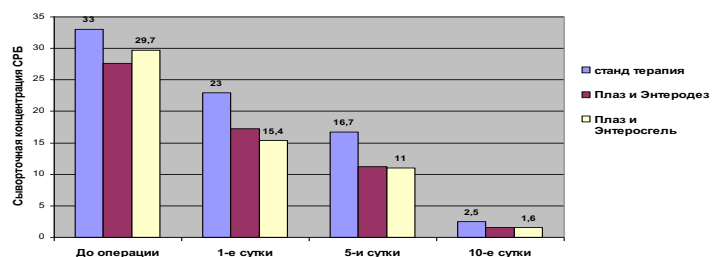


Рисунок 21 – Эффективность включения NO-терапии аппаратом «Плазон» совместно с энтеросорбентами в программу санации брюшной полости у пациентов с разлитым гнойным перитонитом по показателям интоксикации СРБ.

В завершение данной главы мы приводим объединенную таблицу по всем 31 пациенту с разлитым гнойным перитонитом, участвовавших в программе санации брюшной полости в сравнении с контрольной группы из 30 пациентов получавших оперативного и послеоперационное лечения по стандартной схеме с энтеросорбцией с помощью глюкозо-солевого раствора (табл. 19).

Таблица 19 – Сравнение опытной и контрольной групп пациентов с разлитым гнойным перитонитом по всем изученным показателям

Показатели	Срок наблюдения	Основная группа (подгруппы 1, 2, 3)	Контрольная группа
		n=31	(n=30)
APACHE II	До операции	14,0 (12,0-16,0)	13,0 (11,0-15,8)
	1-е сутки	15,0 (12,0-16,0)	12,5 (11,0-18,8)
	5-и сутки	6,0* (5,0-8,0)	10,0 (8,0-10,0)

	10-е сутки	5,0* (3,0-7,0)	8,5 (7,0-10,0)
SOFA	До операции	11,0 (9,3-13,0)	11,0 (9,0-13,0)
	1-е сутки	8,0 (6,0-9,0)	8,0 (7,0-12,0)
	5-и сутки	4,0* (3,0-5,0)	5,0 (4,0-6,0)
	10-е сутки	2,0* (0,3-3,0)	3,0 (3,0-4,0)
ЛИИ, Ед	До операции	4,6 (4,0-5,4)	4,2 (3,7-5,1)
	1-е сутки	3,0 (2,7-3,8)	3,2 (2,5-4,3)
	5-и сутки	1,9* (1,3-2,1)	2,5 (2,1-3,8)
	10-е сутки	1,1 (0,9-1,5)	1,2 (0,7-2,9)
МСМ, опт/ед	До операции	0,55* (0,46-0,70)	0,69 (0,61-0,85)
	1-е сутки	0,40* (0,35-0,52)	0,60 (0,48-0,81)
	5-и сутки	0,32* (0,24-0,39)	0,41 (0,30-0,48)
	10-е сутки	0,11* (0,08-0,22)	0,21 (0,18-0,30)
СРБ, г/л	До операции	24,0 (16,0-44,5)	28,0 (10,3-43,5)
	1-е сутки	16,0	23,0

		(8,0-24,0)	(12,0-33,5)
	5-и сутки	12,0 (2,0-22,0)	15,0 (9,3-20,3)
	10-е сутки	1,5* (0,3-3,5)	2,0 (0,0-7,8)

Примечание: табличные данные представлены медианой (Me) и размахом между квартилями Q<sub>1</sub> и Q<sub>3</sub>; \* – статистически значимые отличие (p<0,05).

## ГЛАВА 5. ЛАКТОФЕРРИЦИН И КИШЕЧНАЯ ЩЕЛОЧНАЯ ФОСФАТАЗА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ, КАЛЕ И ПЕРИТОНЕАЛЬНОМ ЭКССУДАТЕ В ДИАГНОСТИКЕ ЭНДОТОКСИКОЗА И ОЦЕНКЕ КАЧЕСТВА САНАЦИИ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ У БОЛЬНЫХ С ПЕРИТОНИТОМ

Настоящая глава нашего исследования освещает значимость лактоферрина и кишечной щелочной фосфатазы в сыворотке крови, каловой эмульсии и перитонеальной жидкости у пациентов, страдающих острым деструктивным аппендицитом, острой кишечной непроходимостью и перфоративной язвой.

Забор материала (сыворотка крови и кал) для исследования на лактоферрин и кишечную щелочную фосфатазу у каждого из пациентов в приемном отделении или при первой возможности периоперационно или в раннем послеоперационном периоде. Перитонеальную жидкость отбирался одновременно с забором материала для микробиологического исследования во время операции, или сразу после ее завершения по дренажам, установленным в брюшную полость. В случае отсутствия кала или химуса у пациентов с кишечной непроходимостью, материал для исследования был отобран из дренажей при процедуре декомпрессии и дренирования кишечника.

Исследование лактоферрина и кишечной щелочной фосфатазы было проведено однократно на 38 пациентах с острым деструктивным аппендицитом, 47 пациентах с острой кишечной непроходимостью, 10 пациентах с перфоративной язвой желудка и двенадцатиперстной кишки, а также на 16 донорах контрольной группы (кровь и кал).

При проведении сравнения уровней пептида лактоферрина у 16 доноров и 38 пациентов с острым деструктивным аппендицитом (ОДА) были выявлены статистически значимые различия в сывороточных уровнях крови ( $p < 0,05$ ). Средний уровень сывороточного лактоферрина в крови пациентов с острым деструктивным аппендицитом превышал донорские показатели в 1,44 раза (табл. 20).

Таблица 20 – Изучение уровней ЛФЦ в сыворотке крови, фекальной эмульсии и перитонеальном экссудате у больных с острым деструктивным аппендицитом, острой кишечной непроходимостью, перфоративной язвой желудка и двенадцатиперстной кишки

Биопроба	Результаты определения уровней ЛФЦ в виде медианы (Me) и межквартильного размаха между Q <sub>1</sub> и Q <sub>3</sub> и в % к контролю			
	Доноры n=16	ОДА n=38	ОКН n=47	ПЯЖ n=10
Сыв. крови (е.оп.)	100% 0,279 (0,069-0,476)	144% 0,429* (0,099-0,686)	89% 0,242 (0,128-0,734)	167% 0,483* (0,158-0,697)
Фекальная эмульсия (е.оп./г кала)	100% 0,369 (0,024-0,603)	147% 0,589* (0,034-0,869)	88% 0,306 (0,126-0,480)	156% 0,579 (0,052-0,928)
Перитоне- альный экссудат (е.оп./г кала)	-	128% 0,550** (0,081-1,601)	341% 0,826** (0,230-1,751)	131% 0,635** (0,198-1,527)

Примечание: \* – различия достоверны ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой контроля; \*\* – различия достоверны ( $p < 0,05$ ) по сравнению с уровнями в сыворотке в этой же группе

Проведя анализ сывороточных уровней лактоферрина у 47 пациентов с острой тонко- или толстокишечной непроходимостью (ОКН), мы также обнаружили статистически значимые отличия от уровней, характерных для доноров ( $p < 0,05$ ). При анализе уровней лактоферрина в сыворотке крови у 10 пациентов с перфоративной язвой желудка и двенадцатиперстной кишки (ПЯЖ), мы обнаружили наиболее высокие и статистически значимые значе-



ния по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). Уровни сывороточного лактоферрина у пациентов с ПЯЖ были выше донорских значений в 1,67 раза (табл. 20).

Проведенное сравнение уровней лактоферрина (ЛФЦ) в фекальной эмульсии у 16 доноров и 38 пациентов, страдающих острым деструктивным аппендицитом (ОДА), показало наличие статистически значимых различий ( $p < 0,05$ ). Уровень ЛФЦ в фекальной эмульсии пациентов с ОДА оказался значительно выше, чем в случае доноров, с почти 1,5-кратным отличием от донорских значений. Кроме того, при аналогичном сравнении уровней ЛФЦ в фекальной эмульсии у 47 пациентов с острой тонко- или толстокишечной непроходимостью (ОКН), также были выявлены статистически значимые отличия от донорских значений ( $p < 0,05$ ). Уровни ЛФЦ в фекальной эмульсии пациентов с ОКН превышали донорские значения в 1,3 раза, а уровни ЛФЦ в фекальной эмульсии превышали донорские значения в 1,66 раза. Наиболее высокие и статистически значимые значения лактоферрина в фекальной эмульсии (ЛФЦ) по сравнению с контрольными ( $p < 0,05$ ) были обнаружены в группе из 10 пациентов с перфоративной язвой желудка и двенадцатиперстной кишки (ПЯЖ). Уровни лактоферрина в фекальной эмульсии пациентов с ПЯЖ были выше донорских значений почти в 1,5 раза (табл. 20).

Полученные данные демонстрируют, что концентрации лактоферрина в фекальной эмульсии у всех исследуемых пациентов, включая контрольную и опытные группы, существенно превышают уровни в сыворотке крови. Это соотношение остается стабильным. Внутри каждой из исследованных групп уровень лактоферрина коррелирует с интенсивностью воспалительного процесса у пациентов, имеющих различные хирургические патологии. Кроме того, лактоферрин выполняет разнообразные функции в организме, связанные с иммунными и воспалительными процессами [51; 62; 164].

При сравнении уровней ЛФЦ в перитонеальном экссудате у 38 пациентов с острым деструктивным аппендицитом (ОДА) с его же уровнями в сыворотке были выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ). Уровень

ЛФЦ в перитонеальном экссудате пациентов с ОДА был выше его же сывороточных значений почти в 1,5 раза. Кроме того, при аналогичном сравнении уровней ЛФЦ в перитонеальном экссудате у 47 пациентов с острой тонко- или толстокишечной непроходимостью (ОКН) с их же сывороточными значениями, также были выявлены статистически значимые отличия значений почти в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ). При сравнении уровней ЛФЦ в перитонеальном экссудате у 10 пациентов с перфоративной язвой желудка и двенадцатиперстной кишки (ПЯЖ) с их же сывороточными значениями, также были выявлены статистически значимые отличия значений почти в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ) (табл. 20).

Обнаруженное нами избирательное присутствие высоких концентраций ЛФЦ в перитонеальном экссудате у пациентов с острой кишечной непроходимостью различного генеза свидетельствует о транслокации воспалительного процесса из просвета кишечника в брюшную полость.

При проведении сравнительного анализа уровней кишечной щелочной фосфатазы (КЩФ) были получены следующие результаты: в группе сравнения уровень КЩФ составил 2 мЕд/мл (2 Ед/л) и 3 мЕд/г кала (табл. 21). При наличии острого деструктивного аппендицита любой степени тяжести наблюдалось статистически значимое повышение уровней КЩФ по сравнению с группой сравнения. Конкретно, уровень КЩФ составил 4 мЕд/мл сыворотки и 5 мЕд/г кала (табл. 21).

В случае острого флегмонозного аппендицита уровни кишечной щелочной фосфатазы (КЩФ) также значительно повышены и составили 7 мЕд/мл или 222% и 10 мЕд/г кала или 326% по сравнению с контрольной группой. В случае острого гангренозного аппендицита уровни КЩФ составили 9 мЕд/мл или 235% и 12 мЕд/г кала или 376% (табл. 21) по сравнению с контрольной группой. В случае аппендикулярного перитонита уровни кишечной щелочной фосфатазы (КЩФ) также существенно повышены и составили 12 мЕд/мл или 289% и 16 мЕд/г кала или 508% (табл. 21) по сравнению с контрольной группой.

При остром кишечной непроходимости у всех 47 больных уровни КЩФ соответственно 11 мЕд/мл и 17 мЕд/г кала (табл. 21). При острой странгуляционной тонкокишечной непроходимости уровни КЩФ составили 12 мЕд/мл или 319% и 21 мЕд/г кала или 637% (табл. 21). При острой обтурационной толстокишечной непроходимости уровни КЩФ соответственно 11 мЕд/мл или 302% и 16 мЕд/г кала или 513% (табл. 21). При острой толстокишечной непроходимости опухолевого генеза, наблюдалось повышение уровней КЩФ до 11 мЕд/мл или 344% в сыворотке крови и 16 мЕд/г или 578% кала в фекальной эмульсии (табл. 21).

Пациенты с перфоративной язвой желудка и двенадцатиперстной кишки имели более низкие значения уровня КЩФ по сравнению с острой кишечной непроходимостью: 6 мЕд/мл или 238% в сыворотке крови и 12 мЕд/г кала или 382% в фекальной эмульсии (табл. 21)

Результаты исследования подтверждают, что наивысшие уровни кишечной щелочной фосфатазы (КЩФ) в сыворотке, значительно превосходящие значения в контрольной группе, отмечаются при аппендикулярном перитоните и различных случаях острой кишечной непроходимости. Интересно, что также обнаружено увеличение КЩФ в фекальной эмульсии, превышающее контрольные показатели примерно в 6,5 раза, что характерно для ситуаций странгуляционной тонкокишечной непроходимости. Значения КЩФ при тонкокишечной непроходимости приближаются к показателям у пациентов с острой толстокишечной непроходимостью, вызванной опухолевым процессом (табл. 21).

При сравнении уровней КЩФ в перитонеальном экссудате у 38 пациентов с острым деструктивным аппендицитом (ОДА) с его же уровнями в сыворотке были выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ). Уровень КЩФ в перитонеальном экссудате пациентов с ОДА был выше его же сывороточных значений почти в 1,5 раза. Кроме того, при аналогичном сравнении уровней КЩФ в перитонеальном экссудате у 47 пациентов с острой тонко- или толстокишечной непроходимостью (ОКН) с их же сывороточны-

ми значениями, также были выявлены статистически значимые отличия значений почти в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ). При сравнении уровней КЩФ в перитонеальном экссудате у 10 пациентов с перфоративной язвой желудка и двенадцатиперстной кишки (ПЯЖ) с их же сывороточными значениями, также были выявлены статистически значимые отличия значений почти в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ) (табл. 20).

Таблица 21 – Изучение уровней КЩФ в сыворотке крови, фекальной эмульсии и перитонеальном экссудате у больных с острым деструктивным аппендицитом, острой кишечной непроходимостью, перфоративной язвой желудка и двенадцатиперстной кишки

Биопроба	Результаты определения уровней ЛФ в виде медианы (Me) и межквартильного размаха между Q <sub>1</sub> и Q <sub>3</sub> и в % к контролю			
	Доноры n=16	ОДА n=38	ОКН n=47	ПЯЖ n=10
Сыв. крови (е.оп.)	100% 2,0 (1,3-2,0)	144% 7,0* (5,0-10,0)*	89% 11,0 (8,0-13,0)*	167% 6,0* (4,8-7,3)*
Фекальная эмульсия (е.оп./г кала)	100% 3,0 (2,3-3,8)	147% 10,0* (6,0-13,0)	88% 17,0* (12,5-23,0)	156% 12,0* (9,8-14,3)
Перитонеаль ный экссудат (е.оп./г кала)	-	147% 0,589** (0,034-0,869)	88% 0,306 (0,126-0,480)	156% 0,579* (0,052-0,928)

Примечание: \* – различия достоверны ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой контроля; \*\* – различия достоверны ( $p < 0,05$ ) по сравнению с уровнями в сыворотке в этой же группе

Существующие исследования подтверждают, что интестинальная или

кишечная изоформа щелочной фосфатазы (КЩФ, IAP) преимущественно формируется в слизистой оболочке тонкой кишки. Эскалированная активность КЩФ, наблюдаемая в случае острых и хронических заболеваний кишечника, связана с увеличением выработки данной изоформы фермента в мембране каймы, особенно в проксимальной области кишечника [51; 62; 164].

Наш анализ показывает, что патологии, затрагивающие дистальные секции кишечника, влекут за собой более выраженное увеличение активности кишечной щелочной фосфатазы (КЩФ) по сравнению с заболеваниями, охватывающими проксимальные участки пищеварительного тракта.

Однако, наряду с этим, следует отметить, что высокие значения КЩФ, которые мы наблюдали при исследовании urgentных абдоминальных хирургических заболеваний, могут указывать на дополнительные функции этого фермента, включая его возможное участие в транслокации хирургической инфекции из кишечного просвета в брюшную полость при перитоните [51; 62; 164].

Известно, что щелочная фосфатаза (ЩФ) играет важную роль в процессах общего метаболизма. Однако, недавние исследования раскрыли ряд новых неметаболических функций ЩФ и ее изоформы КЩФ. Особенно интересным является их участие в инфекционном процессе при абдоминальных хирургических инфекциях [51; 62; 164].

Обратим внимание на то, что активность изофермента КЩФ достигает максимального значения в сыворотке крови при аппендикулярном перитоните и у пациентов с острой кишечной непроходимостью. Кроме того, высокие значения КЩФ в фекалиях наблюдаются не только у перечисленных групп пациентов, но также у тех, кто страдает перфоративной язвой желудка и двенадцатиперстной кишки. Важно отметить, что наиболее высокие показатели КЩФ в сыворотке характерны для случаев перитонита, тогда как в случаях тонкокишечной непроходимости максимальные значения обнаруживаются в фекалиях [51; 62; 164].

Это может указывать на возможное влияние изоформы КЩФ не только на энергетический обмен в стенке кишки, но также на механизмы перемещения инфекционных агентов из кишечного просвета в брюшную полость при острой абдоминальной хирургической патологии. Следовательно, тест на определение активности КЩФ может иметь существенное значение при оценке острой абдоминальной хирургической патологии [51; 62; 164].

В результате проведенных исследований был разработан новый метод диагностики бактериальной абдоминальной хирургической инфекции. Путем непрямого твердофазного иммуноферментного анализа в сыворотке крови хирургических пациентов определяют концентрации антибактериального пептида лактоферрицина, и при обнаружении уровня лактоферрицина, равного или превышающего 40 нг/мл, у пациента подтверждается диагноз бактериальной абдоминальной хирургической инфекции.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В Российской Федерации ежегодно проводится более 300 тысяч операций при острых хирургическим заболеваниях брюшной полости [1; 2]. Несмотря на современные технологии и постоянную конкуренцию в выборе адекватных антибактериальных средств для лечения, проблемы гнойной инфекции в хирургии остаются актуальными и требуют поиска новых решений, в связи с растущей антибиотикорезистентностью [3].

Проблемы санирования абдоминальной полости при перитоните, несмотря на появление новых принципов воздействия на брюшную полость далеко от своего решения. Среди новых методов, пока не нашедших применения в абдоминальной хирургии, можно выделить аппаратный метод воздействия охлажденным потоком оксида азота, проявляющего противовоспалительные, ранозаживляющие и антибактериального свойства. Перспективными диагностическими и антибактериальными препаратами для санации брюшной полости при перитоните могут стать пептид лактоферрицин и кишечный изофермент щелочной фосфатазы [4; 5].

В экспериментах на белых лабораторных крысах-самцах использовали модель эшерихиозного перитонита. Для моделирования эшерихиозного перитонита использовалась взвесь *E.coli* 1,0-1,5 мл в концентрации  $10^{15}$ . У крыс, которым была инокулирована культура кишечной палочки, развился перитонит, который клинически проявлялся схожим образом с разлитым перитонитом у людей. Болезнь характеризовалась быстрым развитием интоксикации, нарушением кишечной моторики и выраженными нарушениями микроциркуляции [22].

Необходимо отметить, что антибактериальная терапия играет важную роль в лечении перитонита, при этом, не заменяя хирургическую санацию и другие компоненты медикаментозной терапии. Она существенно влияет на эффективность лечения острого разлитого гнойного перитонита. Успешное лечение пациентов достигается благодаря комплексу мероприятий, включа-

ющему оперативное вмешательство, детоксикацию и эффективную антимикробную терапию [13; 44; 87; 99].

В результате, индуцирования разлитого перитонита и пареза кишечника у крыс путем внутрибрюшинной инъекции штамма *E.coli* в высокой дозе ( $1 \times 10^{15}$  микробных тел) сопровождается значительным повышением концентрации трех индикаторов эндотоксикоза в их крови. Эти результаты свидетельствуют о развитии гнойного воспалительного процесса и нарушении кишечной моторики у животных.

Наличие признаков эндотоксикоза различной степени тяжести у крыс с перитонитом было подтверждено значимым ( $p > 0,05$ ) изменением уровней МСМ и ЛИИ, и кишечной щелочной фосфатазы (КЩФ) в их крови. В ходе эксперимента различные энтеросорбенты оказывали разное влияние на нормализацию этих индикаторов эндотоксикоза.

В серии экспериментов на крысах с эшерихиозным перитонитом мы изучали эффекты санации брюшной полости потоком монооксида азота, подаваемого аппаратом «Плазон».

В этой группе показатели маркеров эндотоксикоза в среднем составили 0,4 условных единиц для лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) и 0,24 оптические единицы для молекул средней массы (МСМ).

Для изучения влияния газового потока, содержащего монооксид азота, на прогрессирование перитонита в крови у крыс, мы провели дополнительные исследования, охватывающие лизоцим и индикатор транслокации содержимого кишечника в брюшную полость - кишечный изофермент щелочной фосфатазы. Начальные значения этих параметров в контрольной группе I, состоящей из 10 крыс, составили: 3,64 усл.ед для лизоцима и 120 уе/мл для щелочной фосфатазы кишечного изофермента.

В третьей группе, состоящей из шести крыс, перитонит был моделирован путем внутрибрюшинного введения суспензии *E.coli* с концентрацией  $1 \times 10^{15}$  микробных тел. На третий день после моделирования проводилась срединная лапаротомия с последующей санацией органов брюшной полости



и закрытием операционной раны однорядным обвивным кетгутовым швом. После эвтаназии в крови крыс оценивали показатели трех маркеров эндотоксикоза, которые в среднем составили для лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) 7,1 условных единиц, для молекул средней массы (МСМ) 1,49 оптические единицы, 13,7 усл.ед для ЛЗЦ и 627 уе/мл для КЩФ.

В группе IV из шести крыс моделировали перитонит внутрибрюшинным введением взвеси *E.coli* в концентрации вместо введения кишечной  $1 \times 10^{15}$  микробных тел, на третьи сутки выполняли срединную лапаротомию, проводили санацию органов брюшной полости, с ушиванием операционной раны однорядным обвивным кетгутовым швом. На третьи сутки проводилась NO-терапия аппаратом «Плазон», после эвтаназии в крови крыс оценивали показатели маркеров эндотоксикоза, которые в среднем составили для лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) 3,1 условных единиц, для молекул средней массы (МСМ) 0,90 оптические единицы. После применения газового потока монооксида азота, дополнительно исследованы средние значения для ЛЗЦ – 12,2 усл.ед и КЩФ –  $333 \pm 64,4$  уе/мл.

Вторая глава собственных исследований посвящена изучению санационного эффекта энтеросорбентов и NO-терапии с помощью аппарата Плазон в оценке тяжести состояния и степени эндогенной интоксикации у 61 пациента с распространенным перитонитом на фоне острого аппендицита, острой кишечной непроходимости или перфоративной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. У 31 пациента операция завершалась введением в зонд энтеросорбента Энтеросгель, Энтеродез и (или) NO-терапией аппаратом Плазон. 30 больных контрольной группы получали аналогичное лечение за исключением энтеросорбентов и курса NO-терапии.

Послеоперационное лечение в обеих группах включало антибактериальную терапию; инфузионную терапию; экстракорпоральную детоксикацию; терапию энтеральной недостаточности; обезболивание; симптоматическую терапию; форсированный диурез; перитонеальный диализ.

Основная группа «1» состояла из 12 пациентов, из которых 6 человек дополнительно получали Энтеродез и 6 пациентов Энтеросгель. 30 пациентов контрольной группы получали оперативное и послеоперационное лечение по стандартной схеме с энтеросорбцией с помощью глюкозо-солевого раствора.

Сравнение эффектов включения энтеросорбентов в программу санации брюшной полости у пациентов с разлитым гнойным перитонитом на показатели тяжести состояния больных выявило статистически достоверные различия у 12 пациентов, получавших энтеросорбенты, с контрольной группой из 30 пациентов только на 10 сутки эксперимента и только по шкале АРАСНЕ II ( $p < 0,05$ ). Аналогичные статистически значимые различия в эти сроки характерны и для Энтеродеза и для Энтеросгеля ( $p < 0,05$ ).

Дренажи из брюшной полости в основной группе «1» удалены на 4,9 сутки, а в контроле на 8,1 сутки. При распространенном перитоните в основной группе «1» ( $n=12$ ) повторная санационная релапаротомия была выполнена у 3 (25%) пациентов, в контрольной – в 10 (33,3%) пациентам. Частота нагноений послеоперационной раны 1 (8,3%) у пациентов 1 группы, в контрольной – в 4 (13,3%) пациентам.

Средние сроки восстановления спонтанной перистальтики и улучшения характеристик маркеров интоксикации в контрольной группе составили 76 часов, а после приема сорбентов в группе «1» 72 часа, ЛИИ нормализовался на 3-4 сутки, в контроле на 5-6 сутки.

Сравнение детоксикационных эффектов включения энтеросорбентов в программу санации брюшной полости у пациентов с разлитым гнойным перитонитом на показатели маркеров эндотоксикоза выявило статистически достоверные различия у 12 пациентов получавших энтеросорбенты с контрольной группой из 30 пациентов по ЛИИ только на 5 сутки эксперимента и только по Энтеросгелю ( $p < 0,05$ ), а по МСМ только на 1 сутки эксперимента и по Энтеродезу, и по Энтеросгелю ( $p < 0,05$ ). По СРБ различия с контрольной группой во все сроки наблюдения статистически не значимы.

В основной группе «2» из 7 пациентов, также как и в контрольной группе из 30 пациентов оперативное вмешательство включало устранение источника перитонита, санацию и рациональное дренирование брюшной полости. В основной группе «2» после заключительной промывки брюшной полости 2-3 литрами физиологического раствора проводили интраоперационную обработку поверхности брюшины, гнойно-воспалительных очагов и места наложения фибрина в брюшной полости экзогенным монооксидом азота, подаваемого к операционному полю по силиконовой трубке с наконечником, с помощью аппарата «Плазон» в течение 3-4 минут с расстояния 10-15 см. В послеоперационном периоде дважды на 3 и 5 сутки после операции через дренажи повторяли введение в брюшную полость монооксида азота от аппарата «Плазон».

Сравнение эффектов включения NO-терапии аппаратом «Плазон» в программу санации брюшной полости у пациентов с разлитым гнойным перитонитом на показатели тяжести состояния больных выявило статистически достоверные различия у 7 пациентов опытной группы «2», получавших обработку брюшной полости аппаратом «Плазон», только на 10 сутки эксперимента по обеим шкалам APACHE II и SOFA ( $p < 0,05$ ), когда уже прекратилось воздействие аппаратом «Плазон». Хотя статистически недостоверная тенденция к опережающему снижению маркеров APACHE II и SOFA начинает проявляться уже на 5 сутки послеоперационного периода.

Дренажи из брюшной полости в основной группе «2» удалены на 4,6 сутки, а в контроле на 8,1 сутки. При распространенном перитоните в основной группе «2» ( $n=7$ ) повторная санационная релапаротомия была выполнена у 1 (14,3%) пациентов, в контрольной группе – в 10 (33,3%) пациентам. Частота нагноений послеоперационной раны у пациентов основной группы «2» – 0 (0%), в контрольной – в 4 (13,3%) пациентам.

Средние сроки восстановления спонтанной перистальтики и улучшения характеристик маркеров интоксикации по медиане в контрольной группе

составили 76, а после воздействие аппаратом «Плазон» в группе «2» 69, ЛИИ нормализовался на 3-4 сутки, в контроле на 5-6 сутки.

Сравнение детоксикационных эффектов внутрибрюшинного введения монооксида азота от аппарата «Плазон» у пациентов с разлитым гнойным перитонитом на показатели маркеров эндотоксикоза выявило статистически достоверные различия у 7 пациентов, получавших монооксид азота, в сравнении с контрольной группой из 30 пациентов: по ЛИИ только на 5 сутки эксперимента ( $p < 0,05$ ), а по МСМ на 1 сутки и 10 сутки эксперимента ( $p < 0,05$ ). На пятые послеоперационные сутки снижение заметно, но статистически не значимо. Что касается СРБ, различия с контрольной группой во все сроки наблюдения статистически не значимы.

Применение NO-терапии при перитоните I–II степени тяжести в клинике позволило снизить число послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений по медиане с 9,1 до 3,2 % при перитоните I степени тяжести и с 63,6 до 30,8 % – при перитоните II степени тяжести ( $p < 0,05$ ); сократить среднее время пребывания больного в стационаре по медиане с 12,9 до 10,1 сут при перитоните I степени тяжести и с 21,1 до 16,6 сут – при перитоните II степени тяжести ( $p < 0,05$ ).

30 пациентов контрольной группы получали оперативное и послеоперационное лечения по стандартной схеме с энтеросорбцией с помощью глюкозо-солевого раствора. В основной группе «3» из 12 пациентов в программу санации брюшной полости у пациентов с разлитым гнойным перитонитом дополнительно включали NO-терапию аппаратом «Плазон» совместно с энтеросорбентами Энтеродез и Энтеросгель.

Сравнение эффектов включения NO-терапию аппаратом «Плазон» совместно с энтеросорбентами Энтеродез и Энтеросгель в программу санации брюшной полости у пациентов с разлитым гнойным перитонитом основной группы «3» на показатели тяжести состояния больных выявило статистически достоверные различия у 12 пациентов, получавших обработку брюшной полости аппаратом «Плазон» совместно с энтеросорбентами Энтеродез и Эн-

теросгель на 5 и 10 сутки эксперимента по шкалам APACHE II и SOFA ( $p < 0,05$ ), а по шкале SOFA комбинация Энтеросгель с NO-терапией аппаратом «Плазон» достоверно отличается от значений группы контроля, начиная со дня после операции (табл. 20).

Дренажи из брюшной полости в основной группе «3» удалены на 4,4, а в контроле на 8,1 сутки. При распространенном перитоните в основной группе «3» ( $n=12$ ) повторная санационная релапаротомия была выполнена у 1 (8,3%) пациентов, в контрольной – в 10 (33,3%) пациентам. Частота нагноений послеоперационной раны у пациентов основной группы «3» – 0 (0%), в контрольной – в 4 (13,3%) пациентам.

Сравнение детоксикационных эффектов энтеросорбентами Энтеродез и Энтеросгель, получавших обработку брюшной полости аппаратом «Плазон», у пациентов с разлитым гнойным перитонитом на показатели маркеров эндотоксикоза выявило статистически достоверные различия у 12 пациентов основной группы «3», получавших монооксид азота с энтеросорбентами, в сравнении с контрольной группой из 30 пациентов: по ЛИИ на 5 сутки эксперимента по комбинации Энтеродез + Плазон, комбинации Энтеросгель + Плазон и суммарной комбинацией двух энтеросорбентов + Плазон ( $p < 0,05$ ), по ЛИИ на 10 сутки эксперимента, только по комбинации Энтеросгель + Плазон и суммарной комбинацией двух энтеросорбентов + Плазон ( $p < 0,05$ ), по МСМ различия с контролем достоверны даже в периоперационный период и на 1-е сутки после операции по всем показателям: комбинации Энтеродез + Плазон, комбинации Энтеросгель + Плазон и суммарной комбинацией двух энтеросорбентов + Плазон ( $p < 0,05$ ), по МСМ на 5-е сутки различия с контролем достоверны для комбинации Энтеросгель + Плазон и суммарной комбинацией двух энтеросорбентов + Плазон ( $p < 0,05$ ), по МСМ различия с контролем достоверны на 10 сутки эксперимента по всем показателям: комбинации Энтеродез + Плазон, комбинации Энтеросгель + Плазон и суммарной комбинацией двух энтеросорбентов + Плазон ( $p < 0,05$ ). Комбинация двух методов санации брюшной полости при перитоните выявила различия с кон-

тролем даже по СРБ: на 1 сутки после операции по комбинации Энтеросгель + Плазон и суммарной комбинацией двух энтеросорбентов + Плазон ( $p < 0,05$ ), на 10 сутки после операции по комбинации Энтеродез + Плазон, комбинации Энтеросгель + Плазон и суммарной комбинацией двух энтеросорбентов + Плазон ( $p < 0,05$ ) (табл. 19).

Применение комбинации энтеросорбентов Энтеродеза и Энтеросгеля и НО-терапии при перитоните I–II степени тяжести в клинике позволило снизить число послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений по медиане с 9,1 до 3,2 % при перитоните I степени тяжести и с 53,6 до 30,8 % – при перитоните II степени тяжести ( $p < 0,05$ ); сократить среднее время пребывания больного в стационаре по медиане с 12,9 до 10,1 суток при перитоните I степени тяжести и с 21,1 до 16,6 сут – при перитоните II степени тяжести ( $p < 0,05$ ).

В третьей главе собственных исследований внимание уделено изучению уровней лактоферрицина и кишечной щелочной фосфатазы в различных биологических жидкостях (сыворотке крови, кале и перитонеальном экссудате) у пациентов, страдающих острым аппендицитом, острой кишечной непроходимостью и перфоративной язвой. Такое исследование имеет целью выявить потенциальные различия в уровнях этих маркеров между различными группами хирургической абдоминальной патологии.

При проведении сравнения уровней пептида лактоферрицина у 16 доноров и 38 пациентов с острым деструктивным аппендицитом (ОДА) были выявлены статистически значимые различия в сывороточных уровнях крови ( $p < 0,05$ ). Средний уровень сывороточного лактоферрина в крови пациентов с острым деструктивным аппендицитом превышал донорские показатели в 1,44 раза (табл. 20).

Проведя анализ сывороточных уровней лактоферрицина у 47 пациентов с острой тонко- или толстокишечной непроходимостью (ОКН), мы также обнаружили статистически значимые отличия от уровней, характерных для доноров ( $p < 0,05$ ). При анализе уровней лактоферрицина в сыворотке крови у

10 пациентов с перфоративной язвой желудка и двенадцатиперстной кишки (ПЯЖ), мы обнаружили наиболее высокие и статистически значимые значения по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). Уровни сывороточного лактоферрина у пациентов с ПЯЖ были выше донорских значений в 1,67 раза (табл. 20).

При сравнении уровней ЛФЦ в каловой эмульсии у 16 доноров и 38 пациентов с острым деструктивным аппендицитом (ОДА), были выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ). Уровень ЛФЦ в фекальной эмульсии пациентов с ОДА был выше донорских значений почти в 1,5 раза. Кроме того, при аналогичном сравнении уровней ЛФЦ в фекальной эмульсии у 47 пациентов с острой тонко- или толстокишечной непроходимостью (ОКН), также были выявлены статистически значимые отличия от донорских значений ( $p < 0,05$ ). Уровни ЛФЦ в фекальной эмульсии пациентов с ОКН превышали донорские значения в 1,3 раза, а уровни ЛФЦ в фекальной эмульсии превышали донорские значения в 1,66 раза. Наиболее высокие и статистически значимые значения лактоферрина в фекальной эмульсии (ЛФЦ) по сравнению с контрольными ( $p < 0,05$ ) были обнаружены в группе из 10 пациентов с перфоративной язвой желудка и двенадцатиперстной кишки (ПЯЖ). Уровни лактоферрина в фекальной эмульсии пациентов с ПЯЖ были выше донорских значений почти в 1,5 раза (табл. 20).

При сравнении уровней ЛФЦ в перитонеальном экссудате у 38 пациентов с острым деструктивным аппендицитом (ОДА) с его же уровнями в сыворотке были выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ). Уровень ЛФЦ в перитонеальном экссудате пациентов с ОДА был выше его же сывороточных значений почти в 1,5 раза. Кроме того, при аналогичном сравнении уровней ЛФЦ в перитонеальном экссудате у 47 пациентов с острой тонко- или толстокишечной непроходимостью (ОКН) с их же сывороточными значениями, также были выявлены статистически значимые отличия значений почти в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ). При сравнении уровней ЛФЦ в перитонеальном экссудате у 10 пациентов с перфоративной язвой желудка и двенадцати-

перстной кишки (ПЯЖ) с их же сывороточными значениями, также были выявлены статистически значимые отличия значений почти в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ) (табл. 20).

Обнаруженное нами избирательное присутствие высоких концентраций ЛФЦ в перитонеальном экссудате у пациентов с острой кишечной непроходимостью различного генеза свидетельствует о транслокации воспалительного процесса из просвета кишечника в брюшную полость.

При проведении сравнительного анализа уровней кишечной щелочной фосфатазы (КЩФ) были получены следующие результаты по медиане: в группе сравнения уровень КЩФ составил 2 мЕд/мл (2 Ед/л) и 3 мЕд/г кала (табл. 21). При наличии острого деструктивного аппендицита любой степени тяжести наблюдалось статистически значимое повышение уровней КЩФ по сравнению с группой сравнения. Конкретно, уровень КЩФ по медиане составил 4 мЕд/мл сыворотки и 5 мЕд/г кала (табл. 21).

В случае острого флегмонозного аппендицита уровни кишечной щелочной фосфатазы (КЩФ) также значительно повышены и составили 7 мЕд/мл или 222% и 10 мЕд/г кала или 326% по сравнению с контрольной группой. В случае острого гангренозного аппендицита уровни КЩФ составили 9 мЕд/мл или 235% и 12 мЕд/г кала или 376% (табл. 21) по сравнению с контрольной группой. В случае аппендикулярного перитонита уровни кишечной щелочной фосфатазы (КЩФ) также существенно повышены и составили 12 мЕд/мл или 289% и 16 мЕд/г кала или 508% (табл. 21) по сравнению с контрольной группой.

У больных с острой кишечной непроходимостью (ОКН) наблюдается повышение концентрации кишечной щелочной фосфатазы (КЩФ) в сыворотке крови и фекальной массе. В случае острой странгуляционной тонкокишечной непроходимости, отмечается значительное увеличение уровней КЩФ до 12 мЕд/мл (319%) в сыворотке и 21 мЕд/г кала (637%). У пациентов с острой обтурационной толстокишечной непроходимостью, значения КЩФ также повышаются, достигая 11 мЕд/мл (302%) в сыворотке и 16 мЕд/г кала



(513%). В случае острой толстокишечной непроходимости опухолевого происхождения, уровни КЩФ поднимаются до 11 мЕд/мл (344%) в сыворотке и 16 мЕд/г кала (578%) в фекальной эмульсии (табл. 21).

Пациенты с перфоративной язвой желудка и двенадцатиперстной кишки имели более низкие значения уровня КЩФ по сравнению с острой кишечной непроходимостью: 6 мЕд/мл или 238% в сыворотке крови и 12 мЕд/г кала или 382% в фекальной эмульсии (табл. 21)

Результаты исследования подтверждают, что наивысшие уровни кишечной щелочной фосфатазы (КЩФ) в сыворотке, значительно превосходящие значения в контрольной группе, отмечаются при аппендикулярном перитоните и различных случаях острой кишечной непроходимости. Интересно, что также обнаружено увеличение КЩФ в фекальной эмульсии, превышающее контрольные показатели примерно в 6,5 раза, что характерно для ситуаций странгуляционной тонкокишечной непроходимости. Значения КЩФ при тонкокишечной непроходимости приближаются к показателям у пациентов с острой толстокишечной непроходимостью, вызванной опухолевым процессом (табл. 21).

При сравнении уровней КЩФ в перитонеальном экссудате у 38 пациентов с острым деструктивным аппендицитом (ОДА) с его же уровнями в сыворотке были выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ). Уровень КЩФ в перитонеальном экссудате пациентов с ОДА был выше его же сывороточных значений почти в 1,5 раза. Кроме того, при аналогичном сравнении уровней КЩФ в перитонеальном экссудате у 47 пациентов с острой тонко- или толстокишечной непроходимостью (ОКН) с их же сывороточными значениями, также были выявлены статистически значимые отличия значений почти в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ). При сравнении уровней КЩФ в перитонеальном экссудате у 10 пациентов с перфоративной язвой желудка и двенадцатиперстной кишки (ПЯЖ) с их же сывороточными значениями, также были выявлены статистически значимые отличия значений почти в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ) (табл. 20).

Из имеющихся исследований известно, что интестинальная или кишечная изоформа ЩФ (КЩФ, IAP) синтезируется в основном в слизистой оболочке тонкой кишки. Повышенная активность КЩФ при острых и хронических заболеваниях кишечника связана с увеличенной продукцией этой изоформы фермента в мембране щеточной каемки, особенно в проксимальном отделе кишечника [51; 62; 164].

В категории пациентов с перитонитом наблюдаются самые высокие значения КЩФ в сыворотке крови, в то время как при тонкокишечной непроходимости наибольшие значения отмечаются в каловой эмульсии.

На основе проведенного исследования, представленного в диссертации, мы разработали новый метод диагностики бактериальной абдоминальной хирургической инфекции. Отличительной особенностью этого метода является определение концентрации антибактериального пептида лактоферрицина в сыворотке крови хирургических пациентов с помощью непрямого твердофазного иммуноферментного анализа. При обнаружении концентрации лактоферрицина, равной или превышающей 40 нг/мл, у пациентов устанавливается диагноз бактериальной абдоминальной хирургической инфекции.

## ВЫВОДЫ

1. Установлено, что заражение экспериментальных животных внутрибрюшинной инъекцией штаммом бактерий *E.coli* в дозах  $1 \times 10^{15}$  микробных тел приводит к развитию разлитого гнойного перитонита с достоверным повышением в сыворотке крови уровней маркеров эндотоксикоза (ЛИИ, МСМ) и индикатора инфекционного обмена между кишкой и брюшной полостью (КЩФ) ( $p < 0,05$ ). Кроме этого, среди всех изученных сорбентов, вводимых ежедневно перорально наивысшую детоксикационную активность продемонстрировали энтеродез, фортранс и энтеросгель, максимально уменьшавших степень тяжести эндотоксикоза у крыс по результатам определения ЛИИ, МСМ и уровней КЩФ в перитонеальном экссудате ( $p < 0,05$ ).

2. Выявлено, что введение монооксида азота в брюшную полость приводит к улучшению метаболизма в кишечной стенке, уменьшению бактериальной транслокации и интраабдоминального воспаления, снижению тяжести эндотоксикоза. Это подтверждается результатами анализа сыворотки крови крыс с разлитым гнойным перитонитом, где отмечается значительное снижение уровней маркеров эндотоксикоза (ЛИИ с 7,1 усл.ед. до 3,1 усл.ед., МСМ с 1,49 опт.ед. до 0,9 опт.ед. ), концентраций лизоцима (с 13,7 усл.ед. до 12,2 усл.ед.) и кишечной щелочной фосфатазы (627 уе/мл до 333 уе/мл) на третьи сутки эксперимента.

3. Включения в программу комплексного лечения пациентов с перитонитом энтеросорбентов энтеродеза и энтеросгеля приводит к достоверно ( $p < 0,05$ ) более быстрой нормализации показателей шкал APACHE II и SOFA, в два раза более ранней нормализации маркеров интоксикации ЛИИ и МСМ по сравнению со стандартной терапией.

4. Применение NO-терапии аппаратом «Плазон» в комплексной терапии больных с перитонитом приводит к достоверно ранней нормализации показателей шкал APACHE II и SOFA ( $p < 0,05$ ) и снижению уровней маркеров эндотоксикоза ЛИИ и МСМ на 3-4 сутки послеоперационного периода

( $p < 0,05$ ). Что касается СРБ, различия с контрольной группой во все сроки наблюдения статистически не значимы.

5. Наибольший положительный эффект получен при включении в программу лечения гнойного перитонита комбинации энтеросорбентов (Энтеродез и Энтеросгель) и монооксида азота, что подтверждается достоверным сокращением сроков пребывания в стационаре с 21,1 до 16,6 суток, снижению числа случаев повторных санационных релапаротомий с 33% до 8,3%, снижению частоты нагноений послеоперационной раны в 2 раза ( $p < 0,05$ ).

6. Установлено, что у пациентов с острым деструктивным аппендицитом, острой кишечной непроходимостью, перфоративной язвой желудка и двенадцатиперстной кишки максимальные уровни лактоферрицина в крови, фекальной эмульсии и перитонеальном экссудате наблюдаются при аппендикулярном перитоните и острой кишечной непроходимости, а уровни кишечной щелочной фосфатазы – при острой тонкокишечной непроходимости, что можно использовать для дифференциальной диагностики ургентной абдоминальной патологии.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных с распространенным перитонитом рекомендуется включение в программу санации брюшной полости синтетических полимерных энтеросорбентов (Энтеродез и Энтеросгель) вводимых через назоинтестинальный зонд интраоперационно и в послеоперационном периоде, ввиду их более выраженного детоксикационного эффекта по сравнению с традиционными энтеросорбентами.

2. У больных с распространенным перитонитом рекомендуется включение в программу санации брюшной полости интраабдоминальную обработку брюшной полости NO-содержащим воздушно-плазменным потоком с использованием аппарата «Плазон» во время оперативного пособия и в течение 3-х дней послеоперационного периода с целью уменьшения частоты гнойно-воспалительных осложнений и тяжести эндотоксикоза.

3. С целью уменьшения сроков купирования эндотоксикоза и гнойно-воспалительного процесса в брюшной полости у больных с распространенным перитонитом рекомендуется применение комбинации энтеросорбентов Энтеродез + Энтеросгель и интраабдоминальная NO-терапия аппаратом «Плазон».

4. Для определения эффективности включения в программу коррекции эндотоксикоза у больных с распространенным перитонитом энтеросорбентов, монооксида азота (NO) и их комбинации рекомендуется применение лабораторных тестов на лактоферрицин и кишечную щелочную фосфатазу. Повышение концентраций лактоферрицина и кишечной щелочной фосфатазы в сыворотке крови в течение послеоперационного периода дает возможность судить о необходимости проведения релапаротомии.

5. Новые лабораторные диагностические тесты на лактоферрицин и кишечную изоформу щелочной фосфатазы могут быть использованы, как для диагностики перитонита, так и для диагностики ургентной абдоминальной патологии у пациентов в хирургической клинике.

6. В качестве нового маркера бактериальной абдоминальной хирургической инфекции рекомендовано исследование сыворотки крови на антибактериальный пептид лактоферрицин. Обнаружение в сыворотке крови пациента пептида лактоферрицина в концентрации не менее 40 нг/мл может свидетельствовать о наличии бактериальной хирургической инфекции.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВБД	внутрибрюшное давление
ВПП	воздушно-плазменный поток, генерируемый аппаратом Плазон
ИФА	иммуноферментный анализ
КЩФ	Кишечная щелочная фосфатаза
ЛИИ	лейкоцитарный индекс интоксикации
ЛФ	Лактоферрин
ЛФЦ	Лактоферрицин
МСМ	молекулы средней массы
НТКН	низкая толстокишечная непроходимость
ОА	острый аппендицит
ОБ	содержание общего белка
ОДА	острый деструктивный аппендицит
ОКН	острая тонко- или толстокишечная непроходимость
ОТКН	Обтурационная толстокишечная непроходимость
ОТКН ОГ	Острая толстокишечная непроходимость опухолевого генеза
ОРГП	острый разлитой гнойный перитонит
ПКТ	прокальцитонин
ПЭГ-4000	низкомолекулярный полиэтиленгликоль – фортранс, макро-гол
ПЯЖ	перфоративная язва желудка и 12-перстной кишки

РИД	методом радиальной иммунодиффузии
СВР	системная воспалительная реакция
ССВО	синдром системного воспалительного ответа
СРБ	С-реактивный белок
ТКЛ	трехдневный критерий летальности
ТНЩФ	тканенеспецифическая щелочная фосфатаза
ЩФ	щелочная фосфатаза
АРАСНЕ- II	Acute Physiology Assessment and Chronic Health Evaluation
NO-	терапия монооксидом азота
NOS	фермент NO-синтаза
IL	интерлейкины
MPI	мангеймский перитонеальный индекс
SOFA	Sepsis-related Organ Failure Assessment- шкала полиорганной недостаточности



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдоминальная хирургическая инфекция: Российские национальные рекомендации / Под ред. Гельфанда Б.Р., Кириенко А.И., Хачатрян Н.Н. – М., МИА, 2018. – 168 с.
2. Авербах, М.М. Роль сывороточного амилоида А и С-реактивного белка в прогнозировании послеоперационных осложнений и обострения туберкулезного процесса после хирургического вмешательства у детей старшего возраста и подростков / М.М. Авербах, Л.В. Панова, Е.С. Овсянкина [и др.] // Иммунология. – 2020. – Т. 41, № 4. – С. 337–343.
3. Агзамов, М.Н. Изучение микробной флоры при перитонитах / М.Н. Агзамов, З.З. Тухтамурод, И.А. Акрамова [и др.] // Молодой ученый. – 2018. – № 1 (187). – С. 33–34.
4. Алешина, Г.М. Лактоферрин - эндогенный регулятор защитных функций организма / Г.М. Алешина // Медицинский академический журнал. – 2019. – Т. 19. № 1. – С. 35-44.
5. Анисимов, А.Ю. Влияние декомпрессии тонкой кишки, энтеросорбции и раннего энтерального питания на развитие энтерального дистресс-синдрома при экспериментальном перитоните / А.Ю. Анисимов, Р.Т. Зимагулов, Е.В. Киясова [и др.] // Медицинский вестник МВД. 2020. № 6 (109). С. 17-23.
6. Асраров, А.А. Роль лапароскопии в лечении острой спаечной кишечной непроходимости / А.А. Асраров, М.Ш. Хакимов, С.Р. Баймаков [и др.] // Вестник экстренной медицины. – 2017. – № 4. – С. 19-22.
7. Ачкасов, Е.Е. Высокоресурсный плазматрон для применения в медицине / Е.Е. Ачкасов, А.В. Есипов, А.В. Пекшев [и др.] // Медицинская техника. – 2018. – № 1 (307). – С. 47–50.
8. Афанасьева, Я.И. Оценка влияния различных видов лактоферрина на характеристики кривых роста бактериальных популяций патогенных микроорганизмов / Я.И. Афанасьева, А.А. Максимова, М.С. Подпорин [и др.]

// В сборнике: Инновации в медицине и фармации – 2018. Сборник материалов дистанционной научно-практической конференции студентов и молодых ученых. Белорусский государственный медицинский университет. – 2018. – С. 561-563.

9. Бабаева, Г.Г. Поражения поджелудочной железы при воспалительных заболеваниях кишечника / Г.Г. Бабаева, О.Р. Мирзаде // Доказательная гастроэнтерология. – 2020. – Т. 9, № 1-2. – С. 36.

10. Базиков, И.А. Лиофилизированное антимикробное средство на основе эндогенных дефензинов / И.А. Базиков, А.Н. Мальцев, А.А. Ефременко [и др.] // Бактериология. – 2021. – Т. 6, № 2. – С. 23–26.

11. Батыршин, И.М. Прогнозирование и дифференцированный подход в лечении больных с вторичным перитонитом и абдоминальным сепсисом / И.М. Батыршин, С.А. Шляпников, А.Е. Демко [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2020. – № 5. – С. 27-33.

12. Бебуришвили, А.Г. Сравнительный анализ результатов применения малоинвазивных и традиционных хирургических методов в лечении больных с ранними системными осложнениями панкреонекроза / А.Г. Бебуришвили, Н.Ш. Бурчуладзе, А.С. Мазунов [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2017. – Т. 23, № 4. – С. 12-15.

13. Белик, Б.М. Абдоминальный сепсис при распространенном гнойном перитоните; модифицированные критерии диагностики и способы хирургического контроля источника инфекции / Б.М. Белик, И.А. Мизиев, М.А. Осканян [и др.] // 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.

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

15. Болатчиев, А.Д. Спектр антибактериальной активности дефензинов в отношении грамположительных и грамотрицательных бактериальных штаммов, выделенных у госпитализированных пациентов. / А.Д. Болатчиев // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2020. – Т. 15, № 4. – С. 576-577.

16. Борукаев, А.Ю. Антимикробные пептиды: структура, механизм действия, биологические функции. перспективы разработки препаратов АМП в условиях нарастающей резистентности к антибиотикам / А.Ю. Борукаев, И.И. Давыдова, Г.Р. Гипаева // Colloquium-Journal. – 2020. – № 18-1 (70). – С. 576-577.

17. Васильев, В.В. Концептуальные основы и научно-методическое обоснование нового подхода к профилактике прогрессирования эндотоксикоза в ургентной хирургии живота: автореф. дисс. ... докт. мед. наук: М., Саранск: 2021: 28 с.

18. Васина, Е.Ю. Оценка эндотелий-зависимой вазодилатации в клинике: какой эндотелиальный фактор мы изучаем? / Е.Ю. Васина, З.Л. Малахова, И.А. Аносов [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2020. – Т. 26, № 2. – С. 211–218.

19. Васина, Л.В. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры / Л.В. Васина, Н.Н. Петрищев, Т.Д. Власов // Регионар. Кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – № 16. – С. 4–15.

20. Вахрушева, Т.В. Связывание муцина бактериями *E. Coli* из кишечника человека / Т.В. Вахрушева, Ю.П. Байкова, Н.Г. Балабушевич [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2018. – Т. 165, № 2. – С. 198-202.

21. Вачев, А.Н. Определение агрессивности течения перитонита (пилотное исследование) / А.Н. Вачев, В.К. Корытцев, В.Ю. Щербатенко [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2018. – № 11. – С. 31-34.

22. Виниченко, М.М. Модель перитонита и экспериментальное обоснование противовоспалительной терапии. / М.М. Виниченко, Н.А. Цап // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2014. – Т. 7, № 4. – С. 373-

377.

23. Винник, Ю.С. Возможности применения газообразного озона в лечении распространенного перитонита / Ю.С. Винник, С.В. Якимов, Н.М. Тюхтева [и др.] // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2019. – № 3. – С. 87-88.

24. Винник, Ю.С. Возможности применения сульфатаиозола серебра в хирургии / Ю.С. Винник, Е.В. Серова, В.А. Куконков [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2017. – № 8. – С. 529-533.

25. Витебская, А.В. В поисках гипофосфатазии. Скрининг пациентов с низким уровнем щелочной фосфатазы / А.В. Витебская, Б.П. Кулиева, А.А. Гиндис [и др.] // Медицинский совет. – 2017. – № 19. – С. 182–187.

26. Власов, А.П. Липидные дестабилизации – патогенетическая основа способа прогнозирования течения urgentных заболеваний живота / А.П. Власов, Т.А. Муратова, Т.И. Власова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 6-1. – С. 142.

27. Власов, А.П. Оценка эффективности мини-инвазивных вмешательств при остром перитоните на основании изучения функционального состояния печени и кишечника. / А.П. Власов, Е.К. Салахов, Н.М. Шейранов [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2020. – № 7. – С. 12-17.

28. Власов, А.П. Новый способ прогнозирования эндогенной интоксикации у больных с перитонитом / А.П. Власов, П.П. Зайцев, П.А. Власов [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2017. – Т. 176, № 6. – С. 123-131.

29. Волков, А.Г. Разработка модели острого перитонита для изучения новых препаратов при лечении абдоминальной инфекции / А.Г. Волков, Л.В. Волкова, М.Ф. Заривчацкий [и др.] // Биофармацевтический журнал. – 2018. – Т. 10, № 1. – С. 45-48.

30. Воробьева, Н.М. Повышенная проницаемость кишечной стенки и ее роль в возникновении сердечно-сосудистых заболеваний / Н.М. Воробьева, О.Н. Ткачева // Фарматека. 2020. № 27. С. 122–128.

31. Габышев, К.В. Портативный лазерный аппарат для мобильных применений / К.В. Габышев, А.В. Кутырев, А.П. Мякишев [и др.] // Лазерная медицины. – 2016. – Т. 20, № 3. – С. 110.
32. Гавриленко, С.П. Тактика ведения больных хирургического профиля с учетом уровня эндогенной недостаточности / С.П. Гавриленко // Дневник науки. – 2021. – № 4 (52).
33. Галкина, Д.Е. Роль маркеров воспалительного ответа в прогнозировании септических осложнений послеродового периода / Д.Е. Галкина, Т.А. Макаренко // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2022. – Т. 21, № 3. – С. 88–94.
34. Гельфанд, Б.Р. Сепсис: классификация клинико-диагностическая концепция и лечение. 4-е издание, дополненное и переработанное / под ред. Б.Р. Гельфанда. – М.: ООО «МИА-МЕД», 2017. – 408 с.
35. Гельфанд, Б.Р. Сепсис: терминология, патогенез, клинико-диагностическая концепция. / Б.Р. Гельфанд, В.А. Руднов, Г.М. Галстян [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 64-72.
36. Герасименко, М.Ю. Влияние наночастиц серебра в сочетании с метилурацилом на биопленки в экспериментальных моделях перитонита у крыс / М.Ю. Герасименко, Т.Н. Зайцева, И.С. Евстигнеева // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. – 2019 – № 3 – С. 79-89.
37. Гольбрайх, В.А. Внутрибрюшная гипертензия у больных с осложненной хирургической патологией органов брюшной полости / В.А. Гольбрайх, С.С. Маскин, В.В. Матюхин // Из-во ВОЛГМУ, Волгоград. – 2020. – 124 с.
38. Гребенчиков, О.А. Эндотелиальная дисфункция как важнейший патогенетический фактор развития критического состояния / О.А. Гребенчиков, В.Т. Долгих, М.Д. Прокофьев // Вестник СурГУ. Медицина. – 2021. – № 3 (49). – С. 51-60.

39. Григорьев, Е.Г. Неотложная абдоминальная хирургия детского возраста / Е.Г. Григорьев, Ю.А. Козлов, И.А. Пикало [и др.]. – М., 2018. – С. 19-50.
40. Гумилевский, Б.Ю. Антимикробное действие пептида пентадефенина / Б.Ю. Гумилевский, В.А. Андреев, А.А. Колобов [и др.] // Военно-медицинский журнал. – 2021. – Т. 342, № 1. – С. 43-48.
41. Дарвин, В.В. Антимикробная фотодинамическая терапия в лечении больных распространенным перитонитом / В.В. Дарвин, И.М. Каримов, А.Б. Волкивский // сб. Материалов III Всероссийской научно-практической конференции. – М.:– 2018. – С. 289-292.
42. Денисенко, В.Л. Малоинвазивные эндоскопические технологии в комплексном лечении хирургических осложнений колоректального рака: автореф. дисс. ... докт. мед. наук: Минск: 2020: 43 с.
43. Дибиров, М.Д. Хирургический эндотоксикоз при перитоните и панкреонекрозе. Оценка тяжести и методы коррекции. Часть I / М.Д. Дибиров, А.И. Исаев, А.М. Магомедалиев [и др.] // Инфекции в хирургии. – 2021. – Т. 19, № 3-4. – С. 23-25.
44. Дибиров, М.Д. Новые возможности антибактериальной терапии интраабдоминальных инфекций, вызванных полирезистентной микробной флорой / М.Д. Дибиров, Н.Н. Хачатрян, А.И. Исаев [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2019. – № 12. – С. 74–83.
45. Добренко, В.А. Практические рекомендации для терапевтов по диагностике и лечению хронического холецистита / В.А. Добренко, А.В. Вовк // University Therapeutic Journal. – 2021. – Т. 3, № 2. – С. 81-85.
46. Дон, Е.С. Биомаркеры в медицине: поиск, выбор, изучение и валидация / Е.С. Дон, А.В. Тарасов, О.И. Эпштейн [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2017. – Т. 62, № 1. – С. 52–59.
47. Егоров, В.И. Эффективность NO-терапии в комплексном лечении ринофимы. Результаты клинического исследования / В.И. Егоров, М.У. Магомедов, Д.М. Мустафаев // Голова и шея. Российский журнал. – 2021. – Т. 9,

№ 4. – С. 8-13.

48. Елисеенко, В.И. Патологическая анатомия и патогенез лазерной раны / В.И. Елисеенко // Лазерная медицины. – 2017. – Т. 21, № 4. – С. 5-10.

49. Есипов, А.В. Влияние монооксида азота на предупреждение раневой инфекции / А.В. Есипов, В.А. Мусаилов, А.В. Лисовский [и др.] // Госпитальная медицина: наука и практика. – 2018. – Т. 1, № 2. – С. 28-32.

50. Ефимцева, Э.А. Щелочная фосфатаза: участие в детоксикации бактериального эндотоксина / Э.А. Ефимцева, Т.И. Челпанова // Успехи современной биологии. – 2015. – Т. 135, № 3. – С. 279–296.

51. Жидовинов, А.А. Детоксикационных свойств некоторых энтеросорбентов при эшерихиозном перитоните у крыс / А.А. Жидовинов, В.С. Чукарев // В сборнике: Каспий в цифровую эпоху, материалы Национальной научно-практической конференции с международным участием в рамках Международного научного форума «Каспий 2021: пути устойчивого развития». – Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань. – 2021. – С. 140-143.

52. Жидовинов, А.А. Детоксикационных свойств некоторых энтеросорбентов при эшерихиозном перитоните у крыс / А.А. Жидовинов, В.С. Чукарев // Прикаспийский вестник медицины и фармации. – 2021. – Т. 2, №3. – С. 6-10.

53. Жидовинов, А.А. Способ комплексного лечения энтеральной недостаточности у детей с тяжелой термической травмой / А.А. Жидовинов, К.Х. Холамханов, Д.Ш. Магомедмирзаев [и др.] // Патент на изобретение РФ № 2699967 от 11.09.2019.

54. Журавлева, Ю.А. Диагностическая эффективность С-реактивного белка и IL-6 как маркеров системного воспаления / Ю.А. Журавлева, Н.В. Зотова, Л.В. Соломатина // Российский иммунологический журнал. – 2022. – Т. 25, № 2. – С. 173-180.

55. Заводов, К.А. Клинико-лабораторные возможности диагностики деструктивных форм острого панкреатита / К.А. Заводов, А.М. Иванов, В.В.

Тишко [и др.] // Лабораторная служба. – 2020. – Т. 9, № 1. – С. 28-29.

56. Затевахин, И.И. Неотложная абдоминальная хирургия. / И.И. Затевахин, А.И. Кириенко, А.В. Сажин // Методическое руководство для практикующего врача. – М: ГЭОТАР-Медиа. – 2018.- 488 с.

57. Зорина, В.Н. Перспективы применения лактоферрина и его производных в лечении онкологических заболеваний / В.Н. Зорина // Вопросы онкологии. – 2019. – Т. 65, № 6. – С. 785-790.

58. Зорина, В.Н. Активность лактоферрина различного происхождения в отношении грамположительных кокков и *Candida Albicans* / В.Н. Зорина, О.Н. Воробьева, Н.А. Зорин // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2018. – №2. – С. 54-58.

59. Зуев, В.К. Комплексная лимфотропная и NO-терапия гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей в полевых условиях / В.К. Зуев, В.А. Мусаилов, В.В. Москаленко // Военно-медицинский журнал. – 2017. – Т. 338, № 6. – С. 72-73.

60. Зурнаджьянц, В.А. Антимикробный белок лактоферрин и пептид лактоферрицин в сыворотке крови и перитонеальном экссудате у больных с перитонитом / В.А. Зурнаджьянц, Э.А. Кчибеков, А.В. Коханов [и др.] // Инфекции в хирургии – 2022. – №2. – С. 73-77.

61. Зурнаджьянц, В.А. Хирургическая тактика при obturационной толстокишечной непроходимости опухолевого генеза в условиях общехирургического стационара / В.А. Зурнаджьянц, К.Ю. Закаев, Э.А. Кчибеков [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2021. – №1. – С. 15-31.

62. Зурнаджьянц, В.А. Оценка качества чрескожного дренирования, декомпрессии и очистки кишечника препаратами ПЭГ-4000 у крыс с низкой obturационной толстокишечной непроходимостью / В.А. Зурнаджьянц, К.Ю. Закаев, Э.А. Кчибеков, В.С. Чукарев [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 3. – С. 163-171.

63. Зурнаджьянц, В.А. Уровни бактерицидных белков в крови и перитонеальном экссудате у крыс при моделировании гнойного и асептического



го перитонита / В.А. Зурнаджьянц, Э.А. Кчибеков, А.В. Коханов [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2019. – Т.14, № 2. – С. 41-50.

64. Зурнаджьянц, В.А. Тест на термостабильный альбумин в оценке детоксикационных свойств энтеросорбентов при экспериментальном перитоните / В.А. Зурнаджьянц, Ж.У. Ерижепова, Г.Д. Одишелашвили [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2018. – Т.13, № 4. – С. 84-91.

65. Зурнаджьянц, В.А. Уровни сывороточного термостабильного альбумина как маркера степени тяжести перитонита / В.А. Зурнаджьянц, Э.А. Кчибеков, О.А. Луцева [и др.] // Актуальные вопросы современной медицины: материалы III Международной конференции Прикаспийских государств (г. Астрахань, 4-5 октября 2018 г.). – Астрахань: Изд-во Астраханского ГМУ, 2018. – С. 69-71.

66. Иванова, О.Н. Диагностические маркеры раннего неонатального сепсиса – ограничения и перспективы / О.Н. Иванова, Е.В. Григорьев // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 6. – С. 72-79.

67. Измайлов, А.Г. Профилактика инфекции области хирургического вмешательства / А.Г. Измайлов, С.В. Доброквашин, Д.Е. Волков [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2020. – Т.101, № 6. – С. 852-858.

68. Карсанов, А.М. Распространенный гнойный перитонит: актуальные вопросы трактовки тяжести состояния пациентов и выбора хирургической тактики / А.М. Карсанов, С.С. Маскин, Т.В. Дербенцева [и др.] // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2020. – № 8. – С. 173-178.

69. Каргальцева, Н.М. Маркеры воспаления и инфекция кровотока (обзор литературы) / Н.М. Каргальцева, В.И. Кочеровец, А.Ю. Миронов [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2019. – Т. 64, № 7. – С. 435–442.

70. Кашафеева, А.А. Динамика показателей перекисного окисления липидов в тканях брюшины и её морфологии после санации брюшной полости при перитоните (экспериментальное исследование) / А.А. Кашафеева,

С.Г. Гаймоленко // Забайкальский медицинский вестник. – 2019. – № 4. – С. 55-61.

71. Кашафеева, А.А. Оптимизация местного применения раствора гипохлорита натрия при экспериментальном перитоните / А.А. Кашафеева, С.Г. Гаймоленко, Р.И. Дамдинов // Забайкальский медицинский вестник. – 2017. – № 1. – С. 117-127.

72. Кельдибеков, М.Ю. Проблема перитонита в современной абдоминальной хирургии / М.Ю. Кельдибеков, А.А. Яценко, С.Н. Стяжкина [и др.] // Авиценна. – 2019. – № 32. – С. 15-17.

73. Кирилочев, О.К. Клинические варианты поражения гепатобилиарной системы у новорожденных при внутриутробной инфекции и сепсисе / О.К. Кирилочев, А.А. Жидовинов, И.П. Дорфман [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2019. – Т.14, № 1. – С. 85-92.

74. Климович, И.Н., Лапароскопия в диагностике и лечении пациентов с острым деструктивным панкреатитом/ Климович И.Н., Колоцей В.Н., Страпко В.П. // Актуальные проблемы современной медицины – материалы ежегодной научно-практической конференции -2019/ С. 286-288.

75. Князев, О.В. Значение фекального кальпротектина в мониторинге активности воспалительных заболеваний кишечника / О.В. Князев, А.В. Каграманова, И.А. Корнеева [и др.] // Доказательная гастроэнтерология. – 2020. – Т. 9, № 1-2. – С. 39-40.

76. Койшибаев, Ж.М. Динамика внутрибрюшного давления и характер кишечной микрофлоры при острой кишечной непроходимости в эксперименте / Ж.М. Койшибаев, Д.Е. Аманова, А.М. Жумакаев [и др.] // Вестник Новгородского государственного университета. – 2018. – № 2. – С. 54-56.

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

78. Козлова, Л.А. Использование биомаркера пресепсина для ранней

и высокоспецифичной диагностики с целью профилактики гнойно-септических осложнений у пациентов хирургического профиля / Л.А. Козлова, Ю.В. Никитина, В.С. Кедрова [и др.] // В сборнике: Фундаментальные и прикладные проблемы здоровьесбережения человека на Севере. Сборник материалов III Всероссийской научно-практической конференции. – 2018. – С. 247–250.

79. Коровин, А.Я. Современные возможности диагностики и лечения обтурационной тонкокишечной непроходимости/ А.Я. Коровин, Н.А. Трифанов, И.В. Бочкарева, В.В. Нарсия, В.А. Кулиш// В сборнике: Вектор развития высоких медицинских технологий на госпитальном этапе оказания скорой и неотложной медицинской помощи-2019- с 47-48.

80. Коханов, А.В. Уровни сывороточного ферритина и термостабильной фракции альбумина в крови у больных аппендикулярным перитонитом / А.В. Коханов, Э.А. Кчибеков, О.А. Луцева, А.А. Мусагалиев // Современные проблемы науки и образования. – 2016. № 6. С. 78-85 (Электронный журнал). URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25588> (дата обращения: 01.04.2023).

81. Кренин, И.А. Антимикробные белки и пептиды нейтрофильных гранулоцитов как модуляторы системы комплемента / И.А. Кренин, М.Н. Берлов, Е.С. Умнякова // Иммунология. – 2021. – Т. 42, № 4: – С. 426–433.

82. Кубышкин, В.А. Роль маркеров системного воспалительного ответа в послеоперационном периоде. Обзор / В.А. Кубышкин, Л.М. Самоходская, Ю.М. Королев // Хирургическая практика. – 2021. – № 1 (45). – С. 30-38.

83. Кузнецов, И.А. Роль лактоферрина в биологических средах человека / И.А. Кузнецов, В.И. Потиевская, И.В. Качанов, [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 3.

84. Кузнецов, М.С. Влияние комбинированного метода воздушно-плазменных потоков и NO-терапии на показатели системы крови при лечении инфекционных раневых осложнений в кардиохирургии / М.С. Кузнецов,

Г.Г. Насрашвили, Д.С. Панфилов [и др.] // Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б. М. Костючёнка. – 2021. – Т.8. - № 1. – С. 30-41.

85. Кузнецов, М.С. Опыт использования комбинированного метода воздушно-плазменной терапии в кардиохирургии / М.С. Кузнецов, В.М. Шипулин, Б.Н. Козлов [и др.] // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал им. акад. Б. В. Петровского. – 2020. – Т.9. - № 2. – С. 73–82.

86. Кукес, В.Г. Пресепсин – новый биологический маркер в диагностике и контроле эффективности лечения сепсиса / В.Г. Кукес, В.Ф. Маринин, Ю.В. Олефир [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – Т.13. - № 4. – С. 573-576.

87. Ларичев, А.Б. Клинико-фармакокинетические параллели периоперационной антибиотикопрофилактики в абдоминальной хирургии / А.Б. Ларичев, А.Р. Бабаджанян, А.Н. Фомин [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2018. – Т. 24, № 2. – С. 73-77.

88. Лебедев, Н.В. Сравнительная оценка систем прогноза исхода вторичного перитонита / Н.В. Лебедев, В.С. Попов, А.Е. Климов [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2021. – № 2. – С. 27–31.

89. Лебедев, Н.В. Биомаркера и индикаторы воспаления в диагностике и прогнозе абдоминального сепсиса / Н.В. Лебедев, А.Е. Климов, О.Н. Черепанова [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2018. – № 10. – С. 92–98.

90. Леднев, П.В. Применение воздушно-плазменного потока для лечения послеоперационной стерильной инфекции / П.В. Леднев, Ю.В. Белов, Л.А. Марахонич [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2017. – Т.10, № 6. – С. 28-33.

91. Луфт, В.М. Концепция «Быстрая Метаболическая Оптимизация» при предоперационной подготовке пациентов в абдоминальной хирургии / В.М. Луфт, А.В. Дмитриев // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2017. – № 10. – С. 65–71.

92. Луцева, О.А. Уровни лактоферрина в сыворотке крови и фекаль-

ном экстракте при некоторых воспалительных заболеваниях кишечника / О.А. Луцева, А.В. Коханов, М.Ю. Воронкова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – №1.

93. Луцева, О.А. Активность изоферментов щелочной фосфатазы при различных воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта / Луцева О.А., Коханов А.В., Мусагалиев А.А. [и др.] // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2019. – № 1. – С. 26-31.

94. Луцева, О.А. Возможности сывороточных индикаторных ферментов в дифференциальной диагностике атипичных форм острого аппендицита / О.А. Луцева, В.А. Зурнаджянц, Э.А. Кчибеков [и др.] // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2018. – № 1. – С. 54-55.

95. Магомедмирзаев, Д.Ш. Оптимизация ранней диагностики и лечения язвенно-некротического энтероколита у детей / Д.Ш. Магомедмирзаев, А.А. Жидовинов, О.К. Кирилочев [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2018. – Т.13, № 4. – С. 55-61.

96. Маевская, М.В. Роль человеческого альбумина в ведении пациентов с циррозом печени / М.В. Маевская, М.С. Жаркова // Медицинский совет. – 2020. – № 5. – С. 62-69.

97. Малинина, Е.И. Щелочная фосфатаза в практике врача-невролога (обзор) / Е.И. Малинина, М.В. Мазалова // Медицинский альманах. – 2020. – № 4 (65). – С. 21-28.

98. Маскин, С.С. Распространенный гнойный перитонит: поиски точек опоры для повышения безопасности лечения / С.С. Маскин, А.М. Карсанов, Т.В. Дербенцева [и др.] // Клиническая больница. – 2022. – № 2 (34). – С. 35-41.

99. Маскин, С.С. Способ диагностики абдоминальной хирургической инфекции / С.С. Маскин, А.М. Карсанов, Т.В. Дербенцева [и др.] // В сборнике: Нестираемые скрижали: Сепсис et cetera. Сборник материалов конференции Ассоциации общих хирургов, приуроченной к юбилею кафедры общей хирургии ЯГМУ. Из-во ЯГМУ, Ярославль. 2020. С. 125-127.

100. Мельникова, Е.А. Холецистит: современные представления об этиологии, патогенезе, клинической картине и диагностике / Е.А. Мельникова, А.С. Солодянкина, С.Н. Стяжкина // *Modern Science*. – 2020. – № 10-2. – С. 284-288.
101. Микитин, И.Л. Лечение длительно незаживающих ран методом озонотерапии и низкочастотным ультразвуком. Монография / И.Л. Микитин, Г.Э. Карапетян, Ю.С. Винник [и др.]. – М., 2017. – 110 с.
102. Михайличенко, В.Ю. Клинико-диагностические параллели энтеральной недостаточности и эндогенной интоксикации при перитоните / В.Ю. Михайличенко, С.А. Самарин, П.С. Трофимов [и др.] // *Медицинский вестник МВД*. – 2019. – № 3 (100). – С. 33-39.
103. Михайличенко, В.Ю. Лактоферрин как показатель эндогенной интоксикации при распространенном перитоните / В.Ю. Михайличенко, П.С. Трофимов, Э.А. Кчибеков [и др.] // *Современные проблемы науки и образования*. – 2018. – №5. – С. 71-79.
104. Михельсон, Е.П. Диагностическая ценность определения уровня прокальцитонина в абдоминальной хирургии / Е.П. Михельсон, С.А. Шляпников, Н.Р. Насер [и др.] // *Журнал МедиАль*. – 2019. – № 1 (23). – С. 25-27.
105. Михальчик, Е.В. Маркеры системного воспаления при местном и распространенном перитоните / Е.В. Михальчик, И.В. Бородина, И.В. Власова [и др.] // *Биомедицинская химия*. – 2020. – Т.66, № 5. – С. 411–418.
106. Морозов, А.М. Современные маркеры воспалительного процесса в хирургической практике / А.М. Морозов, А.Н. Сергеев, С.В. Жуков [и др.] // *Амбулаторная хирургия*. – 2022. – Т.19, № 1. – С. 147–156.
107. Морозов, А.М. Современные средства для обработки рук хирурга и операционного поля (обзор литературы) / А.М. Морозов, А.Н. Сергеев, Г.А. Дубатолов [и др.] // *Дезинфекционное дело*. – 2020. – № 4(114). – С. 41-50.
108. Москаленко В.И., Лукьяненко Е.В., Шишло В.К. Использование NO-содержащих воздушно-плазменных потоков в комплексном лечении перитонита // *Вестник лимфологии*. 2013. № 1. С. 23-30.

109. Москаленко, В.И. Методы лимфатической и NO-терапии при лечении обширных повреждений мягких тканей / В.И. Москаленко, Г.С. Гурьев, В.К. Шишло // Госпитальная медицина: наука и практика. – 2018. – Т.1, № 2. – С. 33-38.

110. Мохов, Е.М. О возможности применения С-реактивного белка и прокальцитонина как актуальных и доступных маркеров воспаления в хирургии / Е.М. Мохов, А.М. Морозов, В.А. Кадыков [и др.] // Московский хирургический журнал. – №2(60). – 2018. – С. 24-29.

111. Мусагалиев, А.А. Сравнительная эффективность некоторых современных биохимических маркеров в оценке степени тяжести перитонита / Мусагалиев А.А., Кчибеков Э.А., Зурнаджянц В.А. [и др.] // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2018. – № 1. – С. 56.

112. Мусаилов, В.А. Применение монооксида азота в хирургической практике / В.А. Мусаилов, А.В. Есипов, В.К. Шишло // Госпитальная медицина: наука и практика. – 2018. – Т.1, №2. –С. 20-27.

113. Мусатов, О.В. Активность щелочной фосфатазы сыворотки крови в зависимости от вида операции при ранах печени, селезенки и почки в эксперименте / О.В. Мусатов, С.А. Зурнаджан, А.В. Коханов // Астраханский медицинский журнал. – 2017. – Т. 12, № 2. – С. 63–69.

114. Неотложная абдоминальная хирургия: Методическое руководство для практикующего врача / Под редакцией И.И. Затевахина, А.И. Кириенко, А.В. Сажина. – М., МИА, 2018. – 488 с.

115. Николаев, А.А. Структура и функции плацентарной щелочной фосфатазы (обзор литературы) / А.А. Николаев // Проблемы репродукции. – 2015. – № 3. – С. 24-29.

116. Ниязов, Б.С. Иммунологические аспекты сепсиса (обзор литературы) / Б.С. Ниязов, А.Т. Талайбекова, В.А. Адылбаева [и др.] // Медицина Кыргызстана. – 2021. – № 1. – С. 22-28.

117. Новикова И.А. Клиническая лабораторная диагностика. Минск. Вышэйшая школа. 2020.

118. Олейникова, Н.А. Использование левамизола для блокирования кишечной формы щелочной фосфатазы при постановке иммуногистохимических реакций / Н.А. Олейникова, О.А. Харлова, Н.В. Данилова [и др.] // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2020. – Т. 9. № 3. – 74–79.

119. Османов, Э.Г. Консервативное лечение декубитальных язв с использованием физических методов воздействия (обзор) / Э.Г. Османов, А.М. Шулутко, А.А. Яковлев [и др.] // Общая реаниматология. – 2022. – Т. 18, № 2. – С. 83-89.

120. Паршин, Д.С. Изменения энтерального патобиома и особенности острой кишечной недостаточности у больных перитонитом на фоне пандемии COVID-19 / Д.С. Паршин // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 4. – С. 127.

121. Петров, Д.И. Малоинвазивные методы временной декомпрессии ободочной кишки при obturационной толстокишечной непроходимости: обзор литературы / Д.И. Петров, П.А. Ярцев, Д.А. Благовестнов [и др.] // Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. – 2019. – Т. 8, № 1. – С. 74-80.

122. Полевщиков, А.В. Иммунология белков острой фазы воспаления и работы Р.В. Петрова. / А.В. Полевщиков, П.Г. Назаров // Иммунология. – 2020. – Т. 41, № 2. – С. 167–173.

123. Полунина, Т.Е. Боли в животе: фокус на воспалительные заболевания кишечника / Т.Е. Полунина // Медицинский совет. – 2020. – № 4. – С. 114–124.

124. Потеев, Н.Н. Хронические, длительно не заживающие язвы и раны кожи и подкожной клетчатки / Потеев Н.Н., Фриго Н.В., Миченко А.В. [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2018. – Т. 17, № 6. – С. 7–12.

125. Праздников, Э.Н. Применение аппаратных технологий в регуляции раневого процесса у лабораторных животных / Э.Н. Праздников, Ф.А. Фархат, З.А. Евсюкова // Оперативная хирургия и клиническая анатомия



(Пироговский научный журнал). – 2021. – Т. 5, № 4. – С. 42–49.

126. Рагимов, И.Г. Использование лимфотропной и NO-терапии в лечении некоторых урологических болезней / И.Г. Рагимов, А.В. Есипов // Военно-медицинский журнал. – 2019. – Т. 340. – № 1. – С. 33-38.

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

128. Реброва О.Ю. Статистический анализ категориальных биомедицинских данных с использованием свободного программного обеспечения GraphPad Quickcalcs. Учебное пособие (практикум). – М. : Изд-во: РНИМУ им. Н.Н. Пирогова, 2021. – 60 с.

129. Рыбаков, К.Д. Современные методы диагностики спаечной кишечной непроходимости / К.Д. Рыбаков, Г.С. Седнев, Э.М. Аскеров [и др.] // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье. – 2021. – Т. 11. – № 6. – С. 51-60.

130. Рябый, В.А. Высокоресурсный плазматрон для применения в медицине / В.А. Рябый, В.П. Савинов, В.Г. Якунин [и др.] // Медицинская техника. – 2017. – № 3 (303). – С. 31–35.

131. Сажин, А.В. Микробиологические и иммунологические аспекты этиопатогенеза острого аппендицита / А.В. Сажин, В.А. Петухов, Т.В. Нечай [и др.] // Новости хирургии. – 2021. – Т. 29. № 2. – С. 221-233.

132. Сараев, А.Р. Биомаркёры воспаления и сепсиса в диагностике стадий распространённого перитонита. / А.Р. Сараев, Ш.К. Назаров, С.Г. Али-Заде [и др.] // Вестник Авиценны. – 2020. – Т. 22. – № 2. – С. 280-285.

133. Свистушкин, В.М. Возможности NO-терапии в комплексном лечении больных диффузным наружным отитом / В.М. Свистушкин, А.В. Гербергаген, Е.А. Шевчик // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т. 20, № 3. – С. 168-177.

134. Серебряков А.А. Лактоферрин и лактоферрицин в моче и фекалиях у больных с ургентной урологической и хирургической патологией /

А.А. Серебряков, А.В. Коханов, О.А. Луцева [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 5. – С. 71.

135. Серебряков, А.А. Уропротеины с антибактериальными свойствами: клинико-диагностическое значение / А.А. Серебряков, А.В. Коханов, А.А. Николаев // Астраханский медицинский журнал. – 2020. – Т. 15, № 3. – С. 32-47.

136. Серебряков, А.А. Уровни лизоцима и лактоферрина в моче у больных с почечной коликой различного генеза / А.А. Серебряков, О.А. Луцева, А.В. Коханов // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2020. – № 4. – 70-75.

137. Сепсис: избранные вопросы диагностики и лечения. Практическое руководство / Под ред. Н.В. Дмитриевой, И.Н. Петуховой, Е.Г. Громовой. – М.: ИД «АБВ-пресс», 2018. – 416 с

138. Сигуа, Б.В. История развития и возможности плазменной хирургии / Б.В. Сигуа, В.П. Земляной, А.С. Соколова // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2021. – Т. 14, № 3. – С. 243-247.

139. Смирнова, Н.В. Применение холодной плазмы атмосферного давления в технологиях лечения животных / Н.В. Смирнова, Н.О. Петрова, М.В. Шемет [и др.] // Иппология и ветеринария. – 2016. – № 2. – С. 115-119.

140. Соловьев, А.Е. Диагностика ишемических повреждений кишечника при острой спаечной странгуляционной кишечной непроходимости (ОССКН) у детей / А.Е. Соловьев, О.А. Кульчицкий, Л.Ф. Притуло [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2021. – Т. 24, № 1. – С. 62-66.

141. Сомонова, О.В. Функциональная активность альбумина и нарушения гемостаза у онкологических больных с гнойно-септическими осложнениями / О.В. Сомонова., А.Л. Елизарова, Т.В. Давыдова [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2020. – Т. 23, № 10. – С. 18-24.

142. Спевак, Е.М. Применение экзогенного монооксида азота в комплексном лечении бисфосфонатных остеонекрозов челюстей / Е.М. Спевак,

Д.Ю. Христофорандо, Е.В. Печенкин // Институт стоматологии. – 2019. – № 1 (82). – С. 60-63.

143. Суздальцев, И.В. Результаты и качество жизни пациентов с осложненными формами синдрома диабетической стопы после проведенного комплексного лечения с применением экзогенного монооксида азота / И.В. Суздальцев, Е.В. Печенкин, И.А. Полапин // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 2. – С. 156.

144. Тимербулатов, М.В. Взаимосвязь эндоскопической активности, клинической активности болезни Крона и уровня фекального кальпротектина / М.В. Тимербулатов, Е.Е. Гришина, Л.Р. Аипова [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2021. – № 9. – С. 63-70.

145. Тимербулатов, М.В. Факторы риска развития инфекции области хирургического вмешательства после холецистэктомии и определение критериев нормального течения послеоперационного периода / М.В. Тимербулатов, Е.А. Грушевская, Е.Е. Гришина [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2020. – № 8. – С. 23-28.

146. Топчиев, М.А. Потенциал бактериофагов и оксигенированной воды для профилактики инфекций области хирургического вмешательства в экстренной абдоминальной хирургии / М.А. Топчиев, Д.С. Паршин, М.К. Чотчаев [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 3. – С. 102.

147. Топчиев, М.А. Возможности экспериментального моделирования динамической кишечной непроходимости / М.А. Топчиев, Д.С. Паршин, Л.А. Бруснев [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2020. – Т. 15, № 3. – С. 373-376.

148. Топчиев, М.А. Дифференцированный подход к антигипоксической и эндопортальной терапии в лечении разлитого перитонита, осложненного синдромом энтеральной недостаточности / М.А. Топчиев, Д.С. Паршин, Э.А. Кчибеков [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – № 4. – С. 619-623.

149. Топчиев, М.А. Свойства и клинико-диагностическое значение определения лактоферрина и ферритина при остром панкреатите / М.А. Топчиев, Д.С. Паршин, Э.А. Кчибеков [и др.] // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. –2018. – Т. 6, №4 (22). – С. 55-61.

150. Топчиев, М.А. Особенности антибиотикотерапии при разлитом перитоните, осложненном синдромом кишечной недостаточности / М.А. Топчиев, Д.С. Паршин, Э.А. Кчибеков [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т. 20, № 1. – С. 56-62.

151. Туркина, А.А. Особенности строения и функций сывороточного альбумина в норме и у пациентов с циррозом печени / А.А. Туркина, М.В. Маевская, М.С. Жаркова [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2022. – Т. 32, № 4. – С. 7-16.

152. Уткина, Е.А. С-реактивный белок: патогенетические свойства и возможная терапевтическая мишень / Е.А. Уткина, О.И. Афанасьева, С.Н. Покровский // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 6. – С. 4138.

153. Фадеева, Н.А. Биомаркеры активности воспалительных заболеваний кишечника / Н.А. Фадеева, И.А. Корнеева, О.В. Князев [и др.] // Терапевтический архив. – 2018. – № 12. – С. 107–111.

154. Хабаева, М.Т. Возможности рентгенологического метода в дифференциальной диагностике острой спаечной кишечной непроходимости / М.Т. Хабаева, Д.Р. Гаглоева // Norwegian Journal of Development of the International Science. – 2020. – № 39. – С. 2.

155. Хавкин, А.И. Современные возможности лабораторной диагностики нарушений функций желудочно-кишечного тракта / А.И. Хавкин, О.П. Гурина, Е.А. Дементьева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – Т.178, № 6. – С. 173-185.

156. Хадарцев, А.А. Возможности экстра-корпоральной мембранной оксигенации крови и перфторана (обзор литературы) / А.А. Хадарцев, С.С.

Киреев, Д.В. Иванов // Вестник новых медицинских технологий. – 2020. – № 2. – С. 26–33.

157. Хаджибаев, Ф.А. Вопросы диагностики острой кишечной непроходимости / Ф.А. Хаджибаев, Т.Т. Мансуров, Г.К. Элмуродов // Вестник экстренной медицины. – 2021. – № 14 (1). – С. 77-83.

158. Хаитов, Р.М. Иммуноterapia / Р.М. Хаитов // М.: Гэотар-Медиа. – 2018. – 768 с.

159. Хамдамов, Б.З. Возможности исследования медиаторов воспаления как маркеров спонтанного бактериального перитонита при циррозе печени вирусной этиологии / Б.З. Хамдамов, А.А. Облокулов, А.А. Исмаилова [и др.] // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2022. – № 2. – С. 112-117.

160. Харитоновна, Е.Р. Анемия при воспалительных заболеваниях кишечника: патофизиология, диагностика и лечение. / Е.Р. Харитоновна, В.П. Новикова, А.И. Хавкин // Вопросы диетологии. – 2020. – Т. 10, № 3. – С. 23–34.

161. Христофорандо, Д.Ю. Эффективность применения экзогенного монооксида азота в предоперационном периоде у пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей / Д.Ю. Христофорандо, Е.М. Спевак, Е.В. Печенкин [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 2. – С. 145.

162. Чирский, В.С. Патологоанатомические характеристики при грамтрицательном и грамположительном сепсисе / В.С. Чирский, Е.А. Андреева, А.К. Юзвинкевич [и др.] // Вятский медицинский вестник. – 2020. – № 1 (65). – С. 56-62.

163. Чепурных, Е.Е. Моделирование распространенного гнойного перитонита / Е.Е. Чепурных, И.А. Шурыгина, Т.В. Фадеева [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 6. – С. 197-205.

164. Черкасов М.Ф. Несостоятельность колоректального анастомоза: факторы риска, профилактика, диагностика, лечебная тактика/ М.Ф. Черка-

сов, А.В. Дмитриев, В.С. Грошилин [ и др.]// Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.-2019.-Т 29 №2- стр 27-34.

165. Чукарев, В.С. Антимикробный пептид лактоферрицин в сыворотке крови и фекальной эмульсии у больных с ургентной хирургической патологией / В.С. Чукарев, О.А. Луцева, А.В. Коханов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – №5. – С. 91.

166. Чукарев, В.С. Кишечный изофермент щелочной фосфатазы в диагностике абдоминальной хирургической патологии / В.С. Чукарев, А.А. Жидовинов, А.В. Коханов [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2022. – Т. 17, № 4. – С. 126-137.

167. Чукарев, В.С. Перспективы изучения кишечного изофермента щелочной фосфатазы для дифференциальной диагностики абдоминальной хирургической патологии / В.С. Чукарев, А.А. Жидовинов, А.В. Коханов // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 12. № 5. – С. 169.

168. Шило, Р.С. Фотодинамическая терапия экспериментального холангита / Р.С. Шило, Э.В. Могилевец, К.С. Белюк [и др.] // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2021. – Т. 19, № 1. – С. 96-105.

169. Шишкин, Н.В. О маркерах воспаления, актуальных в условиях хирургического стационара / Н.В. Шишкин, С.В., Жуков А.М. Морозов [и др.] // Московский хирургический журнал. – 2020. – № 1. – С. 70–77.

170. Шматова, А.А. Анализ изменений маркеров системного воспаления в биохимическом анализе крови в период проведения экстракорпоральной мембранной оксигенации. / А.А. Шматова, А.С. Пискарёва // В сборнике: Молодежь в науке: Новые аргументы Сборник научных работ IX Международного молодежного конкурса. Отв. ред. А.В. Горбенко. – М., 2018. – С. 200-203.

171. Шулутко, А.М. Обширные нагноительные процессы после комбинированной флебэктомии / А.М. Шулутко, Э.Г. Османов, А.Ю. Крылов [и

др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2019. – № 12. – С. 54-59.

172. Шулутко, А.М. Плазменные потоки в хирургической практике / А.М. Шулутко, Э.Г. Османов, М.О. Чантурия [и др.] // Русский Медицинский журнал. – 2018. – № 2 (24). – С. 93-98.

173. Шулутко, А.М. Плазменная хирургическая технология – возможности и перспективы применения / А.М. Шулутко, Э.Г. Османов, А.С. Качикин. – М., Наука, 2017. – 238 с.

174. Шулутко, А.М. Применение плазменных потоков у пациентов с хирургической инфекцией мягких тканей / А.М. Шулутко, Э.Г. Османов, Т.Р. Гогохия [и др.] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2017. – № 1 (176). – С. 65-69.

175. Эбзеев, А.К. Влияние терапии экзогенным монооксидом азота на изменение гистологической картины костной ткани пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей / А.К. Эбзеев, Д.Ю. Христофорандо, Е.М. Спевак [и др.] // Институт стоматологии. – 2020. – Т. 14, № 2. – С. 67-74.

176. Эбзеев, А.К. Влияние экзогенной NO-терапии на качество жизни пациентов с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей / А.К. Эбзеев, Е.М. Спевак, Д.Ю. Христофорандо [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2020. – Т. 15, № 4. – С. 552-554.

177. Эктов, В.Н. Интраоперационный толстокишечный лаваж в хирургическом лечении левосторонней обтурационной непроходимости опухолевой этиологии / В.Н. Эктов, А.А. Глухов, Т.Е. Шамаева, [и др.] // Колопроктология. – 2018. – № 2S. – С. 47-48.

178. Якубцевич, Р.Э. Взгляд на использование лабораторных маркеров сепсиса с позиции врача-клинициста / Р.Э. Якубцевич, А.В. Лемеш // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2022. – Т. 11, № 4. – С. 512-525.

179. Abdelshafey, E.E. Role of presepsin for the diagnosis of sepsis and ICU mortality: a prospective controlled study / E.E. Abdelshafey, P. Nasa, A. Elgohary // Indian journal of critical care medicine: peer-reviewed, official publica-

tion of Indian Society of Critical Care Medicine. – 2021. – Vol. 25, №. 2. – P. 153–157.

180. Abdulkhaleq, L.A. The crucial roles of inflammatory mediators in inflammation: A review / L.A. Abdulkhaleq, M.A. Assi, R. Abdullah [et al.] // *Vet. World.* – 2018. – Vol. 11, №. 5. – P. 627–635.

181. Alataby, H. The levels of lactate, troponin, and n-terminal pro-b-type natriuretic peptide are predictors of mortality in patients with sepsis and septic shock: a retrospective cohort study / H. Alataby, J. Nfonoyim, K. Diaz [et al.] // *Med. Sci. Monit. Basic. Res.* – 2021. – Vol. 27. – P. e927834.

182. Arulkumaran, N. Antimicrobial-associated harm in critical care: a narrative review / N. Arulkumaran, M. Routledge, S. Schlebusch [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2020. – Vol. 46, №. 2. – P. 225–235.

183. Azim, A. Presepsin: a promising biomarker for sepsis. / A. Azim // *Indian J. Crit. Care Med.* – 2021. – Vol. 25, №. 2. – P. 117-118.

184. Baraka, A. Presepsin as a diagnostic marker of bacterial infections in febrile neutropenic pediatric patients with hematological malignancies / A. Baraka, M. Zakaria // *Int. J. Hematol.* – 2018. – Vol. 108, №. 2. – P. 184–191.

185. Barichello, T. Biomarkers for sepsis: more than just fever and leukocytosis – a narrative review / T. Barichello, J.S. Generoso, M. Singer // *Crit. Care.* – 2022. – Vol. 26, №. 14. – P. 03862-03865.

186. Bassetti, S. Optimizing antibiotic therapies to reduce the risk of bacterial resistance / S. Bassetti, S. Tschudin-Sutter, A. Egli [et al.] // *Eur. J. Intern Med.* – 2022. – Vol. 22. – P. S0953-6205(22)00039-5/

187. Baumann, B.M. Combining qSOFA criteria with initial lactate levels: Improved screening of septic patients for critical illness / B.M. Baumann, J.C. Greenwood, K. Lewis [et al.] // *Am. J. Emerg. Med.* – 2020. – Vol. 38, №. 5. – P. 883-889.

188. Bengnér, J. Serum amyloid A – A prime candidate for identification of neonatal sepsis / J. Bengnér, M. Quttineh, P.O. Gäddlin // *Clin. Immunol.* – 2021. – Vol. 229. – P. 108787.



189. Bolatchiev, A. Effect of antimicrobial peptides HNP-1 and hBD-1 on *Staphylococcus aureus* strains in vitro and in vivo. / A. Bolatchiev, V. Baturin, I. Bazikov [et al.] // *Fundamental and Clinical Pharmacology*. – 2020. – Vol. 34, №. 1. – P. 102-108.
190. Brauncajs, M. Impact of low-level laser therapy on the dynamics of pressure ulcer-induced changes considering an infectious agent and cathelicidin LL-37 concentration: a preliminary study / M. Brauncajs, K. Książczyk, A. Lewandowska-Polak [et al.] // *Postepy Dermatol. Alergol.* – 2018. – Vol. 35, №. 6. – P. 582–586.
191. Bulavenko, O. A prognostic model of the development of postpartum purulent-inflammatory diseases / O. Bulavenko, L. Ostapiuk, A. Voloshinovskii // *International Journal of Clinical Medicine*. – 2020. – Vol. 11. – P. 32-42.
192. Butera, D. Fibrinogen function achieved through multiple covalent states / D. Butera, P.J. Hogg // *Nat. Commun.* – 2020. – Vol. 11, №. 1. – P. 5468.
193. Califf, R.M. Biomarker definitions and their applications / R.M. Califf // *Exp Biol Med (Maywood)*. – 2018. – Vol. 243, №. 3. – P. 213–221.
194. Cassatella, M.A. Biological roles of neutrophil-derived granule proteins and cytokines. / M.A. Cassatella, N.K. Östberg, N. Tamassia [et al.] // *Trends Immunol.* – 2019. – Vol. 40, №. 7. – P. 648–664.
195. Casulleras, M. FRI-111-albumin modulates endosomal TLR9 signaling in human peripheral leukocytes: a mechanism for its anti-inflammatory role in ACLF / M. Casulleras, J. Alcaraz-Quiles, M. Duran-Güell [et al.] // *J. Hepatol.* – 2019. – Vol. 70. – P. e436.
196. Cinel I. The initial resuscitation of septic shock. / I. Cinel, U.S. Kasapoglu, F. Gul [et al.] // *J Crit Care*. – 2020. – Vol. 57. – P. 108–117.
197. Cui, J. The clinical efficacy of intravenous IgM-enriched immunoglobulin (pentaglobin) in sepsis or septic shock: A meta-analysis with trial sequential analysis / J. Cui, X. Wei, H. Lu // *Ann. Intensive Care*. – 2019. – Vol. 9. – P. 27.
198. De Bus, L. Antimicrobial de-escalation in the critically ill patient and

assessment of clinical cure: the DIANA study / L. De Bus, P. Depuydt, J. Steen [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2020. – Vol. 46, №. 7. – P. 1404–1417.

199. DeMerle, K.M. Sepsis Subclasses: A Framework for Development and Interpretation / K.M. DeMerle, D.C. Angus, J.K. Baillie [et al.] // *Crit Care Med.* – 2021. – Vol. 49, №. 5. – P. 748-759.

200. Di Giuseppe, G. Community-acquired and healthcare-associated sepsis: characteristics and in-hospital mortality in Italy / G. Di Giuseppe, M. Mitidieri, F. Cantore [et al.] // *Antibiotics (Basel)*. – 2020. – Vol. 9 (5). – P. 263.

201. Di Masi, A. Human serum albumin is an essential component of the host defense mechanism against *Clostridium difficile* intoxication. / A. Di Masi, L. Leboffe, F. Polticelli [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2018. – Vol. 218. – P. 1424–1435.

202. Downes, K.J. Utility of procalcitonin as a biomarker for sepsis in children / K.J. Downes, J.C. Fitzgerald, S.L. Weiss // *J. Clin. Microbiol.* – 2020. – Vol. 58, №. 7. – P. e01851–19.

203. Duan, Y. Light-triggered nitric oxide (NO) release from photo responsive polymer sponges for corneal wound healing / Y. Duan, Y. Wang, X. Li [et al.] // *Chem. Sci.* – 2019. – Vol. 11, №. 2. – P. 186–194.

204. Egi, M. The Japanese clinical practice guidelines for management of sepsis and septic shock 2020 (J-SSCG 2020). / M. Egi, H. Ogura, T. Yatabe [et al.] // *Journal of Intensive Care.* – 2021. – Vol. 9. – P. 53.

205. Evans, L. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. / L. Evans, A. Rhodes, W. Alhazzani // *Intensive Care Med.* – 2021. – Vol. 47, №. 11. – P. 1181–1247.

206. Fausto, C. Bowel obstruction: a narrative review for all physicians / C. Fausto [et al.] // *World J Emerg Surg.* – 2019 Apr. – Vol. 29, №. 14. – P. 20-27.

207. Fendl, B. Extracellular vesicles are associated with C-reactive protein in sepsis / B. Fendl, R. Weiss, T. Eichhorn // *Sci. Rep.* – 2021. – Vol. 11, №. 1. – P. 6996.

208. Fleischmann-Struzek, C. Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: results from an updated and expanded systematic review and

meta-analysis / C. Fleischmann-Struzek, L. Mellhammar, N. Rose [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2020. – Vol. 46, №. 8. – P. 1552–1562.

209. Forte, M. Targeting Nitric Oxide with Natural Derived Compounds as a Therapeutic Strategy in Vascular Diseases / M. Forte, V. Conti, A. Damato [et al.] // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2016. – Vol. 18, №. 1. – P. 1–20.

210. Fry, D.E. Antimicrobial peptides. / D.E. Fry // *Surgical infections.* – 2018. – Vol. 19, №. 8. – P. 804–811.

211. Fujimori, K. Effectiveness of polymyxin B hemoperfusion for sepsis depends on the baseline SOFA score: a nationwide observational study. / K. Fujimori, K. Tarasawa, K. Fushimi // *Ann. Intensive Care.* – 2021. – Vol. 11. – P. 141.

212. Gu, R. Does serum alkaline phosphatase level really indicate the prognosis in patients with osteosarcoma? A meta-analysis. / K. Geddes, D.J. Philpott // *J. Cancer Res Ther.* – 2018. – Vol. 14 (Supplement). – P. S468-S472.

213. Heming, N. Sepsis in the critically ill patient: current and emerging management strategies / N. Heming, E. Azabou, X. Cazaumayou [et al.] // *Expert Review of Anti-infective Therapy.* – 2021. – Vol. 19, №. 5. – P. 635-647.

214. Hernandez G. Effect of a resuscitation strategy targeting peripheral perfusion status vs serum lactate levels on 28-day mortality among patients with septic shock: the ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial / G. Hernandez, G.A. Ospina-Tascon, L.P. Damiani [et al.] // *JAMA.* – 2019. – Vol. 321, №. 7. – P. 654–664

215. Hu, S. IL-6, IL-1 $\beta$ , and IL-10 levels in peripheral blood as indicators for early identification of gram-positive and gram-negative sepsis / S. Hu, J. Yang, C. Yu // *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi.* – 2021. – Vol. 37, №. 6. – P. 532–537.

216. Imaeda, T. Trends in the incidence and outcome of sepsis using data from a Japanese nationwide medical claims database-the Japan Sepsis Alliance (JaSA) study group. / T. Imaeda, Ta. Nakada, N. Takahashi [et al.] // *Crit Care.* – 2021. – Vol. 25. – P. 338.

217. Inukai, K. Open abdominal management for perforative peritonitis with septic shock: a retrospective analysis on usefulness of a standardized treatment protocol. / K. Inukai, A. Usui, M. Yamada [et al.] // *Eur J Trauma Emerg Surg.* – 2021. – Vol. 47. – P. 93–98.

218. Iskandar, A. Comparison between presepsin and procalcitonin in early diagnosis of neonatal sepsis / A. Iskandar, M.Z. Arthamin, K. Indriana [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2019. – Vol. 32, №. 23. – P. 3903–3908.

219. Joffre, J. Endothelial responses in sepsis / J. Joffre, J. Hellman, C. Ince [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2020. – Vol. 202, №. 3. – P. 361–370.

220. Keith, S.B. Diagnostic accuracy and time-saving effects of point-of-care ultrasonography in patients with small bowel obstruction: a prospective study / S.B. Keith, B.K. Jordan, A.L. Maxine [et al.] // *Ann. Emerg. Med.* – 2020. – Vol. 75, №. 2. – P. 246-256.

221. Kim, S.J. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis/septic shock in the emergency department; a study based on Sepsis-3 definition / S.J. Kim, S.O. Hwang, Y.W. Kim [et al.] // *Am. J. Emerg. Med.* – 2019. – Vol. 37, №. 2. – P. 272-276.

222. Ko, B.S. Korean Shock Society (KoSS) Investigators. Time to antibiotics and the outcome of patients with septic shock: A propensity score analysis. / B.S. Ko, S.H. Choi, G.H. Kang [et al.] // *Am. J. Med.* – 2020. – Vol. 133. – P. 485–491.

223. Koozi, H. C-reactive protein as a prognostic factor in intensive care admissions for sepsis: a swedish multicenter study / H. Koozi, M. Lengquist, A. Frigyesi // *J Crit Care.* – 2020. – Vol. 56. – P. 73–79.

224. Köstenbauer, J. Managing adhesive small bowel obstruction with water - soluble contrast should be protocolized: a retrospective analysis / J. Köstenbauer // *Surg. J.* – 2018. – Vol. 04. – P. e123-e128.

225. Kühn, F. Intestinal alkaline phosphatase targets the gut barrier to

prevent aging / F. Kühn, F. Adiliaghdam, P.M. Cavallaro [et al.] // J.C.I. Insight. – 2020. – Vol. 26, № 6. – P. e134049.

226. Lambden, S. The SOFA score-development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials / S. Lambden, P.F. Laterre, M.M. Levy [et al.] // Crit. Care. – 2019. – Vol. 23, №. 1. – P. 374.

227. Lane, D.J. Screening strategies to identify sepsis in the prehospital setting: a validation study / D.J. Lane, H. Wunsch, R. Saskin [et al.] // C.M.A.J. – 2020. – Vol. 192, №. 10. – P. E230-E239.

228. Lavillegrand J.-R. Acute cholangitis in intensive care units: clinical, biological, microbiological spectrum and risk factors for mortality: a multicenter study / J.-R. Lavillegrand, E. Mercier-Des-Rochettes, E. Baron [et al.] // Critical Care, BioMed Central. – 2021. – Vol. 25, №. 1. – P. 49.

229. Lee, J.W. The C-reactive protein to albumin ratio predicts postoperative complication in patients who undergo gastrectomy for gastric cancer / J.W. Lee, A.R. Sharma, S.S. Lee [et al.] // Heliyon. – 2020. – Vol. 6, №. 6. – P. 423–431.

230. Liu, J. Mortality prediction using a novel combination of biomarkers in the first day of sepsis in intensive care units / J. Liu, C. Bai, B. Li [et al.] // Sci. Rep. – 2021. – Vol. 11. – P. 1275.

231. Lo, M.W. Complement: Bridging the innate and adaptive immune systems in sterile inflammation / M.W. Lo, T.M. Woodruff // J. Leukoc. Biol. – 2020. – Vol. 108, № 1. – P. 339–351.

232. Loritz, M. Prospective evaluation of the quickSOFA score as a screening for sepsis in the emergency department / M. Loritz, H.J. Busch, T. Helbing [et al.] // Intern. Emerg. Med. – 2020. – Vol. 15, №. 4. – P. 685-693.

233. Luethi, N. ARISE investigators. Gender differences in mortality and quality of life after septic shock: A post-hoc analysis of the ARISE study / N. Luethi, M. Bailey, A. Higgins [et al.] // J. Crit. Care. – 2020. – Vol. 55, Feb. – P. 177-183.

234. Luyendyk, J.P. The multifaceted role of fibrinogen in tissue injury

and inflammation / J.P. Luyendyk, J.G. Schoenecker, M.J. Flick // *Blood*. – 2019. – Vol. 133, № 6. – P. 511–520.

235. Maddaloni, C. The Emerging role of Presepsin (P-SEP) in the diagnosis of sepsis in the critically ill infant: a literature review / C. Maddaloni, D.U. De Rose, A. Santisi [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22. – P. 12154.

236. Mantovani, A. Interleukin-1 and Related Cytokines in the Regulation of Inflammation and Immunity / A. Mantovani, C.A. Dinarello, M. Molgora [et al.] // *Immunity*. – 2019. – Vol. 16, № 50 (4). – P. 778–795.

237. Margraf, A. Systemic Inflammatory response syndrome after surgery: mechanisms and protection / A. Margraf, N. Ludwig, A. Zarbock [et al.] // *Anesth Analg.* – 2020. – Vol. 13, № 6. – P. 1693–1707.

238. Markozannes, G. Global assessment of C-reactive protein and health-related outcomes: an umbrella review of evidence from observational studies and Mendelian randomization studies / G. Markozannes, C. Koutsioumpa, S. Cividini [et al.] // *Eur J Epidemiol.* – 2021. – Vol. 36, № 1. – P. 11–36.

239. Martin-Rodriguez, F. Combination of prehospital NT-proBNP with qSOFA and NEWS to predict sepsis and sepsis-related mortality / F. Martin-Rodriguez, L. Melero-Guijarro [et al.] // *Dis. Markers*. – 2022. – Vol. 2022. – P. 5351137.

240. Mearelli, F. The integration of qSOFA with clinical variables and serum biomarkers improves the prognostic value of qSOFA alone in patients with suspected or confirmed sepsis at ED admission / F. Mearelli, G. Barbati, C Casarsa. [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2020. – Vol. 22, № 9. – P. 1205.

241. Memar, M.Y. Presepsin: A promising biomarker for the detection of bacterial infections / M.Y. Memar, H.B. Baghi // *Biomedicine and Pharmacotherapy*. – 2019. – Vol. 111. – P. 649-656.

242. Memar, M.Y. Procalcitonin: The marker of pediatric bacterial infection / M.Y. Memar, M. Varshochi, B. Shokouhi [et al.] // *Biomedicine and Pharmacotherapy*. – 2017. – Vol. 96. – P. 936–943.

243. Millan, J.L. Alkaline phosphatase and hypophosphatasia / J.L. Millan,

M.P. Whyte // *Calcif. Tissue. Int.* – 2016. – Vol. 98, № 4. – P. 398-416.

244. Miyoshi, M. Usefulness of presepsin/creatinine ratio as a new index that corrects for renal function / M. Miyoshi, Y. Inoue, M. Nishioka // *J. Med. Investig.* – 2021. – Vol. 68. – P. 105–111.

245. Montagnana, M. Biochemical markers of acute intestinal ischemia: possibilities and limitations / M. Montagnana, E. Danese, G. Lippi // *Ann. Transl. Med.* – 2018 Sep. – Vol. 6, № 17. – P. 341.

246. Napolitano, L.M. Sepsis 2018: definitions and guideline changes / L.M. Napolitano // *Surg Infect (Larchmt)*. – 2018. – Vol. 19. – P. 117-125.

247. O'Malley, R.B. Imaging of abdominal postoperative complications / R.B. O'Malley, J.W. Revels // *Radiol. Clin. North Am.* – 2020. – Vol. 58, № 1. – P. 73-91.

248. Pandompatam, G. The role of natriuretic peptides in the management, outcomes and prognosis of sepsis and septic shock / G. Pandompatam, K. Kashani, S. Vallabhajosyula // *Rev. Bras. Ter. Intensiva.* – 2019. – Vol. 31, № 3. – P. 368-378.

249. Panh, L. Association between serum alkaline phosphatase and coronary artery calcification in a sample of primary cardiovascular prevention patients / L. Panh, J.B. Ruidavets, H. Rousseau [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2017. – Vol. 260. – P. 81-86.

250. Park, C.H.L. Lactated Ringer's versus 4% albumin on lactated Ringer's in early sepsis therapy in cancer patients: A pilot single-center randomized trial. / C.H.L. Park, J.P. de Almeida, G.Q. de Oliveira [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2019. – Vol. 47. – P. e798–e805.

251. Park, S.Y. Lower expression of endogenous intestinal alkaline phosphatase may predict worse prognosis in patients with Crohn's disease / S.Y. Park, J.Y. Kim, S.M. Lee [et al.] // *BMC Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 17-18. – P. 188.

252. Pathak, A. Evolution of C-Reactive Protein / A. Pathak, A. Agrawal // *Front Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 943.

253. Pekshev, A.V. Study of plasma-chemical NO-containing gas flow for

treatment of wounds and inflammatory processes / A.V. Pekshev, A.B. Shekhter, A.B. Vagapov [et al.] // Nitric Oxide. – 2018. – Vol. 73. – P. 74-80.

254. Peri A.M. New Microbiological Techniques for the Diagnosis of Bacterial Infections and Sepsis in ICU Including Point of Care. / A.M. Peri, A. Stewart, A. Hume [et al.] // Curr Infect Dis Rep. – 2021. – Vol. 23, № 8. – P. 12.

255. Potempa, L.A. C-Reactive protein and cancer: interpreting the differential bioactivities of its pentameric and monomeric, modified isoforms / L.A. Potempa, I.M. Rajab, M.E. Olson [et al.] // Front Immunol. – 2021. – Vol. 12. – P. 744129.

256. Rajab, I.M. How C-reactive protein structural isoforms with distinctive bioactivities affect disease progression / I.M. Rajab, P.C. Hart, L.A. Potempa // Front Immunol. – 2020. – Vol. 11. – P. 2126.

257. Rhee, C. CDC Prevention Epicenters Program. Prevalence of antibiotic-resistant pathogens in culture-proven sepsis and outcomes associated with inadequate and broad-spectrum empiric antibiotic use. / C. Rhee, S.S. Kadri, J.P. Dekker [et al.] // JAMA Netw Open. – 2020. – Vol. 3. – P. e202899.

258. Rose-John S. Interleukin-6 family cytokines. / S. Rose-John // Cold Spring Harbor Perspect Biol. – 2018. – Vol. 1. – № 10(2). – P. a028415.

259. Rossaint, J. Inflammation and perioperative organ dysfunction / J. Rossaint, A. Margraf // Anaesthesist. – 2021. – Vol. 70, № 1. – P. 83-92.

260. Rothrock, S.G. Outcome of immediate versus early antibiotics in severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. / S.G. Rothrock, D.D. Cassidy, M. Barneck [et al.] // Annals of Emergency Medicine. – 2020. – Vol. 76, № 4. – P. 427-441.

261. Sakyi, S.A. Individual and combined bioscore model of presepsin, procalcitonin, and high sensitive C – reactive protein as biomarkers for early diagnosis of paediatric sepsis / S.A. Sakyi, A. Enimil, D.K. Adu [et al.] // Heliyon. – 2020. – Vol. 6. – № 9. – P. e04841.

262. Schuetz, P. Procalcitonin (PCT)-guided antibiotic stewardship: an international experts consensus on optimized clinical use / P. Schuetz, A. Beishuizen,



M. Broyles [et al.] // *Clin Chem Lab Med.* – 2019. – Vol. 57. – № 9. – P. 1308-1318.

263. Seymour, C.W. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) / C.W. Seymour, V.X. Liu, T.J. Iwashyna [et al.] // *JAMA.* – 2016. – Vol. 315. – № 8. – P. 762–774.

264. Shevtsova, A. Ischemia-modified albumin: origins and clinical implications / A. Shevtsova, I. Gordiienko, V. Tkachenko [et al.] // *Dis. Markers.* – 2021. – 9945424.

265. Sinonquel, P. Advances in acute pancreatitis / P. Sinonquel, W. Laleman, A. Wilmer // *Curr Opin Crit Care.* – 2021. – Vol. 1, № 27(2). – P. 193-200.

266. Stocker, M. C-reactive protein, procalcitonin, and white blood count to rule out neonatal early-onset sepsis within 36 hours: a secondary analysis of the neonatal procalcitonin intervention study / M. Stocker, W. van Herk, S. El Helou // *Clin Infect Dis.* – 2021. – Vol. 73, № 2. – P. e383–e390.

267. Sun, T. Prognostic value of syndecan-1 in the prediction of sepsis-related complications and mortality: a meta-analysis / T. Sun, Y. Wang, X. Wu // *Front Public Health.* – 2022. – Vol. 10. – P. 870065.

268. Tang, Y. A panel of urine-derived biomarkers to identify sepsis and distinguish it from systemic inflammatory response syndrome / Y. Tang, N. Ling, S. Li // *Sci. Rep.* – 2021. – Vol. 21, №. 11(1). – P. 20794.

269. Topchiev, M.A. Intestinal alkaline phosphatase – a biomarker of the degree of acute enteral insufficiency in urgent surgery / M.A. Topchiev, D.S. Parshin, M. Misrikhanov // *Archiv EuroMedica.* – 2022. – Vol. 12, №. 2. – P. 91-93.

270. Untersmayr, E. The intestinal barrier dysfunction as driving factor of inflammaging / E. Untersmayr, A. Brandt, L. Koidl [et al.] // *Nutrients.* – 2022. – Vol. 23, №. 14 (5). – P. 949.

271. Van Oers, J.A.H. Diagnostic accuracy of procalcitonin and C-

reactive protein is insufficient to predict proven infection: a retrospective cohort study in critically ill patients fulfilling the sepsis-3 criteria / J.A.H. Van Oers, E. de Jong, H. Kemperman // *J. Appl. Lab. Med.* – 2020. – Vol. 5, №. 1. – P. 62-72.

272. Vong, L.B. Nitric Oxide Nano-Delivery Systems for Cancer Therapeutics: Advances and Challenges / L.B. Vong, Y. Nagasaki // *Antioxidants (Basel)*. – 2020. – Vol. 9, №. 9. – P. 791.

273. Weinberger, J. A critical analysis of the literature on time-to-antibiotics in suspected sepsis. / J. Weinberger, C. Rhee, M. Klompas // *J. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 222 (Suppl 2). – P. S110–S118.

274. Wolf, T.A. Procalcitonin as a biomarker for critically ill patients with sepsis: Effects of vitamin D supplementation. / T.A. Wolf, S.J. Wimalawansa, M.S. Razzaque // *J Steroid Biochem Mol Biol.* – 2019. – Vol. 193. – P. 105428.

275. Wong, G. Beta-Lactam pharmacodynamics in Gram-negative bloodstream infections in the critically ill / G. Wong, F. Taccone, P. Villois [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2020. – Vol. 75, №. 2. – P. 429–433.

276. Wu, C.C. Comparison of diagnostic accuracy in sepsis between presepsin, procalcitonin, and C-reactive protein: a systematic review and meta-analysis / C.C. Wu, H.M. Lan, S.T. Han [et al.] // *Ann Intensive Care.* – 2017. – Vol. 7, №. 1. – P. 91.

277. Xiao, Y. Dynamic serum alkaline phosphatase is an indicator of overall survival in pancreatic cancer / Y. Xiao, J. Lu, W. Chang [et al.] // *BMC Cancer.* – 2019. – Vol. 19, №. 1. – P. 785.

278. Yin, S. Female-specific association of plasma n-terminal pro-brain natriuretic peptide with organ dysfunction and prognosis in sepsis: a retrospective study / S. Yin, Y. Zhang, Y. Guo [et al.] // *Crit. Care Explor.* – 2021. – Vol. 3, №. 5. – P. e0392.

279. Yoon, S.H. Presepsin as a diagnostic marker of sepsis in children and adolescents: a systemic review and meta-analysis / S.H. Yoon, E.H. Kim, H.Y. Kim [et al.] // *BMC Infect Dis.* – 2019. – Vol. 19, №. 1. – P. 760.

280. Zendjabil, M. Glycated albumin / M. Zendjabil // *Clin. Chim. Acta.* –

2020. – Vol. 502. – P. 240-244.

281. Zhang, Y. Diagnostic and predictive performance of biomarkers in patients with sepsis in an intensive care unit / Y. Zhang, S. Khalid, L. Jiang // *J. Int. Med. Res.* – 2019. – Vol. 47, № 1. – P. 44-58.

282. Zharkova, M.S. Application of antimicrobial peptides of the innate immune system in combination with conventional antibiotics-a novel way to combat antibiotic resistance? / M.S. Zharkova, D.S. Orlov, O.Y. Golubeva [et al.] // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology.* – 2019. – Vol. 9 (APR). – P. 128.

283. Zierk, J. Pediatric reference intervals for alkaline phosphatase / J. Zierk, F. Arzideh, R. Haeckel [et al.] // *Clin Chem Lab Med.* – 2017. – Vol. 55, № 1. – P. 102-110.