

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МОРДОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. Н.П. ОГАРЕВА»

*На правах рукописи*

**РЕВВА**  
**Оксана Владимировна**

**ОПТИМИЗАЦИЯ СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ  
ПЕРИТОНИТОМ НА ОСНОВЕ МЕТАБОЛИЧЕСКО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО  
СТАТУСА**

14.01.17 – Хирургия

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
Власов Алексей Петрович – доктор медицинских наук, профессор  
Научный консультант:  
Трофимов Владимир Александрович – доктор биологических наук,  
профессор

Саранск – 2020

## СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	42
ГЛАВА 3. ТЕЧЕНИЕ РАННЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА И ПОКАЗАТЕЛИ ГОМЕОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ПЕРИТОНИТОМ, ПЕРЕНЕСШИХ РАЗЛИЧНЫЕ ХИРУРГИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ.....	48
3.1. Общая характеристика больных острым перитонитом.....	48
3.2. Течение раннего послеоперационного периода у больных острым перитонитом, перенесших лапароскопические и открытые хирургические вмешательства.....	50
3.3. Изменения некоторых показателей гомеостаза у больных острым перитонитом, перенесших лапароскопические и открытые хирургические вмешательства.....	55
ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПЕРИТОНИТОМ, ПЕРЕНЕСШИХ ОТКРЫТУЮ ОПЕРАЦИЮ, НА ФОНЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ.....	64
4.1. Течение раннего послеоперационного периода у больных острым перитонитом, перенесших открытые хирургические вмешательства, на фоне комплексной терапии.....	64
4.2. Изменения некоторых показателей гомеостаза у больных острым перитонитом, перенесших открытые хирургические вмешательства, на фоне комплексной терапии.....	71
4.3. Распространенность полиморфизмов генов антиоксидантных ферментов при остром перитоните.....	78
4.4. Клинико-лабораторные эффекты комплексной терапии у больных перитонитом, перенесших открытую операцию, в зависимости от полиморфизма генов антиоксидантной системы.....	81

ГЛАВА 5. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ И РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ОСТРОМ ПЕРИТОНИТЕ.....	86
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	95
ВЫВОДЫ.....	105
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	107
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	108
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	109

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность темы исследования**

Острый перитонит является тяжелой патологией, требующей экстренного лечения, что позволит минимизировать развитие тяжелейших последствий [76,90,110,179]. Не вызывает сомнений факт, что лечение перитонита не должно ограничиваться только устранением источника инфицирования и санацией брюшной полости. Местный воспалительный процесс запускает каскад всевозможных патофизиологических процессов, которые приводят к поражению различных органов и систем – синдрому системного воспалительного ответа [21,36,51,145,265].

Современная хирургия достигла больших успехов в лечении острого перитонита. Безусловным достижением является применение при хирургических вмешательствах малотравматичных технологий, в том числе лапароскопических [20,24,122,123,228]. Однако до настоящего времени исчерпывающей оптимизации в лечении перитонита не достигнуто. Одним из направлений в решении проблемы является углубленное исследование патогенетических аспектов болезни, что позволит обоснованно определить вектор по разработке новых патогенетических схем терапии. Безусловно, успешное решение этого вопроса, вкупе с использованием современных хирургических технологий, вплотную приблизит современную хирургию к исчерпывающему положительному результату в терапии этой тяжелой болезни [6,87,144,151,184].

Следует отметить и другое. В последние годы большое значение отводится так называемой персонифицированной хирургии [22,98]. Не вызывает сомнений факт, что течение синдрома системной воспалительной реакции, который является спутником острого перитонита, во многом зависит от реактивности организма, которая в свою очередь определена генотипом. Поэтому хирургия в настоящее время неразрывно интегрирует с параклиническими дисциплинами, в частности с генетикой [31,54].

Подытоживая вышеуказанное, становится очевидным спектр нерешенных вопросов по рассматриваемой тяжелой патологии живота.

### **Степень разработанности темы исследования**

В современных исследованиях имеются сведения, что одним из важнейших компонентов, определяющих течение острого перитонита в раннем послеоперационном периоде, являются процессы, которые в целом ответственны за расстройства гомеостаза, а в последующем – в поражения органов и систем. В их ряду важнейшими являются эндогенная интоксикация, а также оксидативный стресс и повышение фосфолипазной активности [12,71,107,200].

Многие работы показывают, что основным носителем синдрома эндогенной интоксикации при остром перитоните являются бактериальные токсины [3,117,255]. В настоящее время знания по патогенезу эндотоксикоза при воспалительных процессах живота существенно пополнились. Доказана важная значимость в патогенезе эндотоксемии мембранодеструктивных процессов, являющихся проявлением катаболических явлений [54,131,198].

Имеются сведения, что расстройства гомеостаза у больных, перенесших различные хирургические операции, зависят от оперативного доступа [109,141,230]. Показано, что одним из компонентов благоприятного течения раннего послеоперационного периода при малотравматичных хирургических вмешательствах является сравнительно невысокие расстройства гомеостаза [124,203,254].

Отмечено, что при применении препаратов, обладающих антиоксидантным действием, отмечается оптимизация течения раннего послеоперационного периода [10,34,244].

В настоящее время имеются определенные успехи по разработке способов прогнозирования течения urgentных болезней живота, в том числе острого перитонита [11,52,89].

## **Цель работы**

Улучшить результаты лечения больных острым перитонитом, перенесших открытые хирургические вмешательства, путем оптимизации схем послеоперационной терапии с учетом метаболическо-генетического статуса.

## **Задачи исследования**

1. Установить особенности течения раннего послеоперационного периода и развитие осложнений у больных острым перитонитом в зависимости от характера хирургического вмешательства (оперативного доступа) и выраженности расстройств гомеостаза.

2. У больных перитонитом, перенесших открытые хирургические вмешательства, определить частоту встречаемости патологических аллелей некоторых генов антиоксидантной системы.

3. Усовершенствовать схему лечения больных острым перитонитом, перенесших открытые хирургические операции, способную оптимизировать течение раннего послеоперационного периода в зависимости от генетических и метаболических особенностей.

4. Разработать способ оценки течения раннего послеоперационного периода и прогнозирования осложнений у больных острым перитонитом.

## **Научная новизна**

У больных перитонитом, перенесших различные хирургические вмешательства (малотравматичные и открытые), установлен характер течения раннего послеоперационного периода во взаимосвязи с расстройствами гомеостаза.

В динамике течения раннего послеоперационного периода у больных перитонитом установлена сопряженность выраженности синдрома эндогенной интоксикации с характером хирургической агрессии, оксидативным стрессом и фосфолипазной активностью.

В геномах больных острым перитонитом, перенесших открытые хирургические вмешательства, определена частота встречаемости патологических аллелей некоторых генов антиоксидантной системы: супероксиддисмутазы, каталазы и глутатион-S-трансферазы

У больных острым перитонитом, перенесших открытые хирургические вмешательства, установлена клиничко-лабораторная эффективность комплексной терапии с ремаксолом. Показана особенно высокая ее результативность у больных с высокой частотой встречаемости патологических аллелей некоторых генов антиоксидантной системы.

На основе ряда лабораторных показателей плазмы крови разработан способ оценки течения раннего послеоперационного у больных ургентными болезнями живота (патент № 2729730), а также с учетом полиморфизма гена митохондриальной супероксиддисмутазы – развития осложнений (заявка на патент № 2020139876).

### **Теоретическая и практическая ценность работы**

На основе сравнительной оценке расстройств гомеостаза у больных острым перитонитом, перенесших открытые и лапароскопические вмешательства, установлены факторы, в том числе генетические, ухудшающие течение раннего послеоперационного периода, что является основой для разработки оптимальных схем лечения в каждом конкретном случае, в частности с включением в них препарата метаболического типа действия ремаксола.

Показано, что применение в клинике разработанных способов позволяет прогнозировать течение раннего послеоперационного периода и вероятность развития осложнений (чувствительность – до 94,3 % и специфичность – до 84,7%).

### **Положения диссертации, выносимые на защиту**

1. Течение раннего послеоперационного периода у больных острым перитонитом определено не только характером хирургической агрессии, но и



### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

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

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

Достоверность научных положений и выводов основывается на достаточном объеме клинико-лабораторно-инструментальных данных, современных методах исследования и статистической обработке данных. Полученные результаты подверглись компьютерной статистической обработке с использованием пакета программ Microsoft Excel 2013 и Statistica 6.1 с расчетом критерия  $t$  Стьюдента, средней арифметической выборочной совокупности, ошибки средней арифметической. Проводили расчет коэффициента кси-квадрат ( $\chi^2$ ).

### **Апробация работы**

Основные результаты работы доложены и обсуждены на Огаревских чтениях – научно-практической конференции Мордовского университета (Саранск, 2017–2020), VI съезде хирургов ЮГА России с международным участием, посвященный 100-летию со дня рождения члена–корреспондента РАМН П.П. Коваленко (Ростов-на-Дону, 2019); Межрегиональной научно–практической конференции «Современные лечебно-диагностические технологии в хирургии и интенсивной терапии», посвященная памяти С.В. Каткова (Саранск, 2019); конференциях молодых ученых Медицинского института Мордовского университета (Саранск, 2018, 2019).

### **Публикации**

По теме диссертационной работы опубликовано 8 научных работ, 4 из них – в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, получен патент на изобретение.

Диссертация выполнена в соответствии с планом научных исследований по тематике Мордовского государственного университета имени Н. П. Огарева «Новые методы интенсивной терапии и реанимации в хирургии и эксперименте» (номер госрегистрации 019900117470).

## ГЛАВА 1

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В 1896 году австрийский академик Г. Вегнер писал: «Я и мои современники воспитаны в страхе перед Богом и перитонитом». Позднее, в 1971 году, его высказывание было дополнено выдающимся советским хирургом Кириллом Симоняном такими словами: «Страх перед Богом прошел, но перед перитонитом остался». Данные высказывания хорошо отражают тот факт, что проблема перитонита стояла на одном из первых мест у хирургов и с течением времени, развитием хирургической науки не потеряла своей актуальности.

Перитонит – воспаление париетального и висцерального листков брюшины, в большинстве случаев вызванное бактериальной, грибковой, вирусной инфекцией, инородными телами, сопровождающееся специфическим симптомокомплексом, который затрудняет его дифференциальную диагностику с другими заболеваниями [46,175,242].

При распределении пациентов по возрастным группам можно отметить, что перитонит чаще встречается в возрасте 19-30 лет (24%) и в возрасте 61-78 лет (25%). В структуре заболеваемости преобладают мужчины (55% от числа заболевших) [58]. Две трети зарегистрированных случаев перитонита приходится на городских жителей [138].

Перитонит – предмет постоянного обсуждения в медицине, так как имеет высокую частоту летальных исходов и является одним из наиболее часто встречаемых осложнений [111,139,157,248]. Данный патологический процесс в основном рассматривается как вторичное заболевание, в основе развития которого, по данным статистики, лежат:

- 1) Острый деструктивный аппендицит (53,3%) [165];
- 2) Заболевания желчного пузыря и поджелудочной железы (22,2%) [211];
- 3) Перитонит, как следствие операционного вмешательства («послеоперационный перитонит» - 13,2%) [193,253,280];

4) Перитонит, как осложнение при перфорации язв желудка и при некрозе кишечника (11,3%) [247,251].

Перитонит как самостоятельная нозологическая единица возникает всего в 1% случаев. В данной ситуации говорят о гематогенном или лимфогенном инфицировании серозных оболочек брюшной полости, при отсутствии непосредственного источника контаминации в данной области [23,94,217,256].

Особой проблемой медицины является третичный перитонит, который представляет собой посттравматическое или послеоперационное осложнение, возникающее у пациентов со сниженной реактивностью организма, при поздней диагностике [43,56,119,151]. Определенную роль в его развитии играет выраженная иммуносупрессия, так как нарушение иммунореактивности обуславливает основу его развития и дальнейшее течение [93,110,245,246].

На сегодняшний день существующие классификации постоянно совершенствуются и носят как практическое, так и академическое значение [25].

На данный момент существует мнение, что причиной перитонита может стать попадание в брюшную полость любого микроорганизма, однако условия необходимые для манифестации перитонита для каждого возбудителя индивидуальны [29,59,140].

Следует помнить, что развитие перитонита возможно в результате таких редких явлений, как мезентериальный тромбоз, дивертикул Меккеля и другие, которые обычно не учитываются в «этиологической» статистике [114].

Выявлена корреляция между наличием у пациента генотипов IL-1Ra (2r/2r и 4r/5r) и TLR2 (с заменой 753A фрагмента) и тяжестью течения третичного перитонита. Наличие данных генов нарушает экспрессию генов рецепторов иммунитета, вследствие чего наблюдается разнонаправленность работы адаптивного иммунитета, врожденного и противовоспалительных цитокинов. Данная концепция имеет название «геномной дисрегуляции» [102,214].

В хирургической практике зачастую врачам приходится сталкиваться с разлитым острым гнойным перитонитом. На его примере достаточно хорошо

прослеживаются 3 клинических периода – реактивный, токсический и терминальный [48,269].

В реактивном периоде больные в основном жалуются на сильную нарастающую боль, локализация которой зависит от источника воспаления и распространённости патологического процесса, повышение температуры в среднем до 38,5 градусов Цельсия и тошноту. У некоторых пациентов начинается рвота рефлекторного характера, которая не приносит облегчения и дополнительно усугубляет состояние больного, приводя к обезвоживанию и расстройствам электролитного баланса. Наблюдается тахикардия, больного может беспокоить одышка, живот становится напряженным, доскообразным. Возможно определение симптома раздражения брюшины (Симптом Щёткина-Блюмберга). В общем анализе крови наблюдается лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ. Этот период длится около суток [154,262,264].

Токсическая фаза характеризуется симптомами нарастающей интоксикации на фоне уже развившегося обезвоживания организма и прогрессирующего ацидоза. Лицо больного напоминает «маску Гиппократата». Ко всем перечисленным ранее симптомам добавляются признаки полиорганной недостаточности, проявляющиеся в нарушении диуреза, задержке стула больного вследствие снижения перистальтической активности кишечника, несмотря на усиленное газообразование [13]. В крови можно выявить признаки печеночной недостаточности: изменение показателей уровня общего билирубина, аланинаминотрансаминазы, протромбинового времени [78,96,100]. Результатом интоксикации является падение уровня артериального давления и тахикардия, температурная кривая приобретает гектический характер. Данная фаза начинается на второй-третий день заболевания и длится в среднем около трёх дней. Летальность этой стадии составляет примерно 20%.

Заключительным этапом в клинике перитонита является терминальная стадия. Прогрессирующая эндогенная интоксикация приводит к окончательной декомпенсации большинства жизненно-важных органов. Пульс нитевидный, частая рвота зеленоватого оттенка. Живот больных вздут, в полости рта

слизистые сухие. Болевой синдром ослабевает в связи с некрозом болевых рецепторов брюшной полости. Возможно развитие сепсиса и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания. На данном этапе наблюдается самый высокий показатель летальных исходов [4,26].

Особенности течения перитонита врач должен рассматривать не только с физиологической, но и с биохимической точки зрения, где прослеживаются изменения, происходящие на клеточном и молекулярном уровне. Знать механизмы этих процессов необходимо, так как на основе их можно составить план лечения, который будет блокировать начало развития перитонита на самом раннем этапе его прогрессирования [146,149].

В ответ на воздействие инфекционного агента запускается каскад воспалительных реакций, характеризующийся гиперемией, отёком и миграцией фагоцитов в очаг воспаления. В первую очередь наблюдается увеличение числа нейтрофилов в данной области. Их количество увеличивается через 2-3 часа от начала реакции и достигает пика ко 2-3 суткам. В очаге возрастает концентрация медиаторов, таких как кинины, простагландины, лейкотриены, IL-1, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, фактор некроза опухоли (TNF), фактор активации тромбоцитов, компонентов комплемента - C3A и C5A, оксида азота (NO), пероксидов и их производных, а также протеинов адгезии (ICAMs, CD11/18, селектины) [103,266]. Сочетанное действие медиаторов приводит к усилению воспалительной реакции, которая может прогрессировать в ответ на липополисахаридные остатки бактерий, если они присутствуют в очаге [129,257].

Отличительной чертой течения перитонита в биохимическом анализе является повышение уровня ферритина в сыворотке крови и экссудате больного от  $295,8 \pm 31,52$  до  $701,1 \pm 179,22$  нг/мл. Определение уровня ферритина по соответствующим критериям позволяет точно определить степень тяжести течения перитонита как в дооперационном, так и в послеоперационном периоде, что помогает выбрать тактику лечения больного и снизить уровень летальных исходов [150,286].

Одним из способов определения степени тяжести течения перитонита является регистрация уровня альфа<sub>2</sub> – макроглобулина в сыворотке крови и перитонеальном экссудате. Клинически выявлена зависимость: чем тяжелее протекает перитонит, тем сильнее наблюдается депрессия синтеза макроглобулинов, что приводит к его снижению в исследуемых биологических жидкостях [42,283].

Исследования уровня билирубина у больных перитонитом показали, что повышенный уровень данного желчного пигмента приводит к снижению активности миелопероксидазы и воспалительных цитокинов, в частности ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО (TNF), в очаге воспаления [176].

Необходимо также в лабораторных исследованиях учитывать уровень кислого орозомукоида, т.к. концентрация этого белка возрастает при воспалении. При высоких его концентрациях возникает нарушение иммунного ответа. Данный белок способен ингибировать бласттрансформацию лимфоцитов, снижать уровень активности НК-клеток, понижать активность синтеза иммуноглобулина G. Для достижения положительного клинического эффекта возможно использование препарата иммунофана, который понижает концентрацию орозомукоида и гаптоглобина, параллельно повышая уровень α<sub>2</sub>-макроглобулина [63].

Исходя из вышперечисленного, диагностика и постановка диагноза перитонит, как одного из жизнеугрожающих заболеваний, протекающего не только локально, а действующего на все звенья систем организма человека, складываются на основании следующих методов исследования:

I. Микробиологическая диагностика микрофлоры достаточно сложна и дорогостояща, поэтому используются дополнительные методы исследования, которые могут помочь в постановке диагноза:

1. Газожидкостная хроматография - метод, позволяющий определить наличие продуктов жизнедеятельности анаэробной микрофлоры в экссудате брюшной полости [191];

2. Бактериоскопия мазка, полученного из экссудата брюшной полости. С помощью данного метода исследования можно определить характер бактериальной флоры, используя специальные методы окрашивания мазков и необходимую аппаратуру [229];
3. Посев экссудата из брюшной полости на искусственные питательные среды для определения чувствительности к антибиотикам [156].

II. Эмпирическая диагностика позволяет нам получить данные о локализации процесса, характере патологического процесса, длительности заболевания и клинических проявлениях.

III. Необходимо также провести лабораторные исследования:

1. Общий анализ крови, в котором будет наблюдаться лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ [136];
2. Увеличение показателей уровня азота крови [115];
3. Сгущение крови, которое определяется по показателю гематокрита [152];
4. Метаболический ацидоз вследствие накопления в организме продуктов интоксикации (возрастает уровень секреции альдостерона, антидиуретического гормона и катехоламинов) [270];
5. Дыхательный ацидоз, который может приводить к возникновению патологического дыхания (например, дыхание Куссмауля) [243];
6. Посев бактериальной флоры можно производить не только из экссудата брюшной полости, но и из крови, так как происходит диссеминация микроорганизмов по кровеносным сосудам при тяжелом течении перитонита [27].

IV. При рентгенологических методах исследования, вероятно будут отображены признаки непроходимости кишечника (раздутые петли кишечника, чаши Клойбера, кишечные аркады). Если есть изменения со стороны других органов и систем, то на рентгенограмме можно увидеть наличие свободного экссудата в брюшной полости, свободный газ под куполом диафрагмы, который свидетельствует о перфорации органа и так далее [187].

V. Если говорить об УЗИ- исследовании брюшной полости при диагностике перитонита, то можно увидеть наличие свободной жидкости в брюшной полости, признаки кишечной непроходимости, воспалительные и деструктивные процессы со стороны других органов [163]. Точность УЗИ составляет 94-96,1% [44]. Данный метод также используется для контроля состояния больных после операции [137].

VI. Пункция брюшной полости носит диагностический характер. Перед исследованием необходимо убедиться, что данный метод исследования не усугубит состояние больного до критического уровня [192].

VII.Лапароскопия [261].

VII.Лапаротомия [32].

Степень тяжести перитонита можно рассчитать программно на основе показателей крови и специально разработанного алгоритма [62].

Диагностика, динамический контроль и составление прогноза являются неотъемлемой частью коррекции плана лечебных мероприятий [105].

На основе исследований было выяснено, что вне зависимости от формы перитонита, наиболее эффективным методом его лечения является хирургическое вмешательство [92,95,108].

«Золотым стандартом» хирургического лечения в настоящее время является лапароскопия, которая была изобретена на основе эндоскопического исследования больного [177,260].

Идею лапароскопии в России разработал акушер-гинеколог Д.О. Отт еще в 1901 году и успешно применил её при влагалищном чревосечении. Метод не обрёл популярности, так как не нашёл сторонников в связи с тем, что давал сравнительно меньшее поле обзора, чем широко использовавшиеся в то время способы вмешательства, поэтому его модернизация надолго приостановилась в нашей стране [41,208].

В поиске наиболее оптимального хирургического приёма участвовало множество врачей. Из истории известно, что немецкий врач-хирург Джордж Келлинг исследовал брюшную полость живой собаки с помощью цистоскопа.

Шведский врач из Стокгольма Ганс Кристиан Якобеус дал название процедуре «лапароскопия» в 1910 году и привел данные опыта её использования на 17 пациентах, а через год уже применил её 115 раз. В 1911 году французский врач Бертрам Берхайм исследовал брюшную полость человека через вырезку в эпигастральной области. Учитывая данные факты, можно сказать, что авторство данной процедуры принадлежит одновременно трём хирургам. В дальнейшем метод дополнился использованием углекислого газа для введения его в брюшную полость с целью снижения риска разрыва органов брюшной полости и брюшины [126,238].

С середины XX века она довольно распространённо выполнялась без особых технических устройств, только с помощью троакара и простейшего лапароскопа. Наибольшее применение она нашла в области гинекологии и чаще всего её применяли для перевязки маточных труб пациенток [14].

Лапароскопия нашла широкое распространение в хирургической практике с начала 1980 годов. С тех пор совершенствуется как сам метод, так и инструменты необходимые для его проведения. Инженерные разработки позволили использовать в лапароскопах оптические системы на основе компьютерных видеочипов и различных дисплеев [250,268].

На данный момент любая лапароскопическая процедура сводится к тому, что перед непосредственным вмешательством хирург получает изображение исследуемого органа или полости путём трансляции изображения с помощью миниатюрных линз и встроенной видеокамеры, осветительных устройств на монитор. Обязательным требованием к успешному проведению любого оперативного приёма является достаточная освещенность операционного или исследуемого поля [35,180,235].

Согласно статистическим данным, можно сказать, что количество хирургов, владеющих техникой лапароскопии увеличилось втрое за последние десять лет. В России лапароскопические операции проводит около 30% от всех хирургов. Эта цифра значительно меньше, чем ожидалось 15 лет назад, так как для развития этого направления необходим квалифицированный медицинский персонал,

поэтому требуются изменения в области образования, с уклоном обучения студентов-медиков не только теоретическим знаниям, но и практическим навыкам ещё в образовательном учреждении. Всё это возможно только при наличии хорошей материально-технической базы [153,166].

Как у любого метода хирургического вмешательства у лапароскопии есть как положительные, так и отрицательные стороны. Было доказано, что при данном методе уменьшается срок послеоперационного лечения на 38,5%, количество раневых осложнений на 68,7%, а внутрибрюшинных осложнений на 33,3% [28]. Количество инфекционных осложнений снижается примерно в 2 раза из-за уменьшения риска контаминации. Значительно меньше выражен болевой синдром в послеоперационном периоде. Длительность пребывания в стационаре в среднем в 1,2 раза меньше [210]. Послеоперационные дефекты кожи имеют менее выраженный характер [288]. Снижается вероятность необходимости переливания крови и кровезаменителей [265].

Как и все остальные операции, лапароскопия сопровождается увеличением секреции стресс-гормонов, таких как АКТГ, кортизол, инсулин, Т4 [164]. Наблюдается дискоординация секреции ТТГ и Т3, Т4, тем не менее восстановление этих показателей происходит быстрее, чем при традиционных методах хирургического вмешательства. В целом можно сказать, что уровень воспалительной реакции при лапароскопии значительно снижен [69,237].

Техника для лапароскопических процедур имеет высокую цену, однако при длительном использовании суммарная стоимость такого вмешательства оказывается ниже, чем при традиционных операциях. Это связано с использованием многоразовых лапароскопических инструментов, которые выходят в 9 раз дешевле одноразовых. В итоге разница в цене приводит к возмещению стоимости оборудования [186,231,185].

Лапароскопические операции имеют существенный минус – увеличение продолжительности проводимого вмешательства в сложных операциях (в среднем на 65 минут дольше) [80]. Частота тяжелых осложнений находится на уровне 1,83%, а легких 21% от всех проведенных операций [33]. В 3 случаях из 1000

наблюдается повреждение внутренних органов, наиболее часто травмируются – раздутые петли кишечника, печень, крупные сосуды. Повреждения наносятся иглой Вереша (39,8%), первым троакаром (37,9%) и последующими троакарами (22,3%) [160].

С различными осложнениями сопряжен способ создания пневмоперитонеума при использовании CO<sub>2</sub>, так как повышается давление на диафрагму, а системная адсорбция газа может повлиять на сердечную и легочную системы, увеличив нагрузку на них, так как нормальный уровень экскреции углекислого газа – 100-200 мл/мин возрастает на 14-48 мл/мин. Для восстановления прежних показателей пациенту может потребоваться несколько часов, если лапароскопическая операция длилась дольше средней продолжительности [162,249].

Введение первого троакара чаще всего сопровождается осложнениями на этапе создания пневмоперитонеума в виде травматизации органов у пациентов с наличием висцеропариетальных сращений (2,2% от всех вмешательств) [116].

Из-за повышения внутрибрюшного давления на почечные сосуды и паренхиму возникает активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и повышение уровня АДГ, которая снижает перфузию почек [195,285].

Также существенно повышается риск газовой эмболии вен, повреждение внутрибрюшинных структур [272].

При лапароскопиях отмечается уменьшение кровотока в микроциркуляторном русле внутренних органов брюшной полости, снижение кровотока в брыжеечной артерии, артериях желудка вместе с уменьшением уровня рН. Увеличение внутрибрюшного давления на 5 мм ртутного столба снижает на 14% уровень кровоснабжения желудка, ободочной кишки на 44%, печени на 39%, париетальной брюшины на 60%, двенадцатиперстной кишки на 11% [271].

На основе анализа хирургических вмешательств в 52 странах с разным индексом человеческого развития (ИЧР) было установлено, что лапароскопия применялась в 67,7% в странах с высоким ИЧР, в странах со средним ИЧР - в

8,6% случаев, в странах с низким ИЧР – 8,1%. Это связано с наличием барьеров: клинических, финансовых, операционных [227].

Для того, чтобы провести сравнительный анализ и оценить эффективность лечения при открытых и лапароскопических вмешательствах, необходимо опираться на результаты хирургического лечения различных заболеваний, а не только перитонита.

В лечении дуоденальной атрезии у детей, можно выделить два направления в области хирургического вмешательства - лапароскопия и лапаротомия. Данные методы лечения объединены тем, что они направлены на устранение пораженного участка двенадцатиперстной кишки. Анализ периоперационных данных показал положительные и отрицательные стороны каждого метода лечения. При проведении операции открытым доступом был зарегистрирован эпизод несостоятельности дуоденального анастомоза, возникший в раннем послеоперационном периоде. Выход и диссеминация содержимого двенадцатиперстной кишки в брюшной полости при наложении анастомоза. Всё это осложнило течение послеоперационного периода и привело к дополнительному открытому лечению уже не самого заболевания, а осложнений, возникших при открытом доступе. Внедрение лапароскопии позволило снизить до минимума косметический дефект послеоперационной раны, сократить время проведения самой операции, обеспечить благоприятное течение послеоперационного периода без осложнений [133,234,284].

Говоря о лечении различных опухолевидных образований яичников, необходимо проанализировать результаты исследований при открытых и малоинвазивных хирургических операциях. Продолжительность операции при лапароскопическом доступе составляет от 20-40 минут, когда при лапаротомии это время составляет 40-60 минут. Средняя продолжительность пребывания в стационаре после лапароскопии составила 2-3 дня, когда при лапаротомии количество дней составило 5,7-11. Необходимо так же указать объем кровопотери: при лапароскопии-до 100 мл, при лапаротомии-до 600 мл. Повышенное проявление болевого синдрома в раннем послеоперационном

периоде отмечают пациенты после проведенной лапаротомии, тогда как данную жалобу после проведенной лапароскопии предъявляют не так активно. Осложнения в послеоперационном периоде развивались больше при открытых доступах, чем при малоинвазивном [224,282].

Лапароскопические операции, согласно проанализированным данным, имеют много положительных сторон, но, несмотря на это, они не проводятся при наличии злокачественных новообразований. О сложности данного метода говорит то, что этот приём оперативного вмешательства в Республике Таджикистан осуществляется не так часто, как в других странах, в связи с тем, что медицинский персонал недостаточно обучен методике её проведения. Также отмечается нехватка необходимой медицинской аппаратуры для выполнения лапароскопических операций [1].

В лечении острого деструктивного панкреатита можно отметить следующее: несмотря на значительный рост данного заболевания, использование лапароскопических операций под контролем УЗИ значительно снизило риск развития послеоперационных осложнений. При данном малоинвазивном методе лечения уменьшилось количество токсических осложнений до 32% и летальность до 12%. Но увеличилось число поздних постнекротических осложнений, что потребовало других методов лечения. При отсутствии эффекта от данного метода лечения лапаротомия проводилась на 3 неделе от начала развития заболевания [39,222].

Лапароскопическая операция зарекомендовала себя как основной метод нефрэктомии при почечно-клеточной карциноме. Открытый метод удаления почки применялся до 1990 года. В 1991 году впервые была описана данная операция с применением лапароскопического инструментария [221]. Было отмечено, что наблюдается уменьшение общего дискомфорта и сокращается период послеоперационного восстановления пациента. С применением этого метода снизилась смертность и время пребывания в больнице [207]. Некоторые исследователи отмечают, что лапароскопия является наиболее прогрессивным

методом терапии рака почек в стадиях T1-T2. На основе мета-анализа выявлено снижение смертности и послеоперационных осложнений [226,263].

При сравнении методов открытого (первая группа) и лапароскопического (вторая группа) лечения пациентов с холелитиазом установлено, что длительность операции была больше в первом случае (в среднем на 28 минут). Длительность послеоперационного болевого синдрома первой группы пациентов превышала значения, полученные от второй группы, на 12 часов. Период пребывания в стационаре у пациентов первой группы был больше на 3 дня [281]. Время отмены пищевой диеты первой группы составляло 2 дня, а второй группы – 1 день. Средний уровень кровопотери в первой группе составляет больше или равно 100 мл, в то время как во второй группе он стабильно меньше 100 мл [179]. Частота инфекционных осложнений была выше при применении открытого метода лечения. Процент смертности с применением новой техники стал ниже прежнего значения в 0,4% [202]. Заключением этого исследования является рекомендация лапароскопии как преимущественного способа лечения больных с холелитиазом [181,267].

Больные с паховой грыжей часто задаются вопросом «на какой метод лечения согласиться?» Большая часть пациентов не расценивает грыжу как серьезное заболевание, скорее, она воспринимается как доброкачественное образование с минимальными симптомами. Лапароскопическая операция в данном случае оказывается дороже простого и хорошо изученного метода - открытого лечения, и связана с определенной вероятностью возникновения осложнений, которые не могут возникнуть при стандартной операции: осложнения при создании пневмоперитонеума, перфорация сосудов и кишечника, острая отсроченная кишечная непроходимость, повреждение мочевого пузыря [199]. Их суммарная частота составляет 6,7% [220]. В связи с этим, оценить необходимость проведения именно лапароскопической операции достаточно трудно, так как нужно оценить все риски [174,240].

Одной из наиболее частых хирургических процедур (встречающейся в любой возрастной группе), с которой приходится сталкиваться хирургам является

аппендэктомия. Как и многие другие операции она может проводиться как открытым методом, так и лапароскопически. Были проанализированы данные лечения собранные в 593 случаях лечения больных. Исследование показало, что преимущества лапароскопического доступа заключаются также, как и вышеописанных случаях – в сокращении пребывания в госпитале (в среднем  $1,4 \pm 0,6$  дней против  $2,7 \pm 2,5$ ), снижении необходимости в приёме анальгезирующих средств и более быстрому возврату к активному образу жизни ( $11,5 \pm 3,1$  дней против  $16,1 \pm 3,3$ ). Время операции сократилось и составляет примерно  $31,36 \pm 11,13$  минут, что меньше прежних показателей на 25-50 минут, хотя в некоторых источниках это мнение опровергается и авторы указывают, что увеличивается длительность процесса на 31% [161]. Процент послеоперационных осложнений примерно равен 1,4%, в то время как процент осложнений при открытой аппендэктомии = 10,6%. Тем не менее, цена хирургического вмешательства выросла на 150 долларов, что может компенсироваться коротким сроком пребывания больного в стационаре [219]. Исследование доказало, что лапароскопическая аппендэктомия имеет больше преимуществ, чем стандартный открытый доступ, однако возросшая стоимость становится существенным ограничением для малообеспеченных пациентов [225].

Необходимо также отметить роль лапароскопии и лапаротомии в диагностике и лечении перитонита. По данным, полученным после проведенного исследования, было выявлено, что лапароскопическое вмешательство позволило диагностировать перитонит на ранних сроках в 100% случаев. В большинстве случаев удалось провести санацию брюшной полости. В некоторых случаях потребовалась релапаротомия послеоперационных осложнений. Отмечена также выраженность и длительность болевого синдрома, при лапароскопии болевой синдром купировался на 5-6 сутки (83,3%), тогда как при открытом способе болевой синдром у некоторых пациентов купировался не только на 4 сутки (52,9%), а у двоих (11,7%) он сохранился и на 8 сутки после релапаротомии. Уменьшение болевого синдрома положительно влияет на общее состояние больного, что позволяет ему раньше заниматься двигательной активностью.

Большинство пациентов отмечали начало двигательной активности после проведенной лапароскопии на 6 сутки (50%), тогда как при релапаротомии - на 7-8 сутки. Из этого следует, что койко-дней пациента в стационаре тоже меняется следующим образом: 19,2 койко-дня, после релапаротомии - 30,2 койко-дня [19,223].

Использование открытого метода лечения перитонита связано с более высоким риском госпитальной инфекции [135].

Анализируя описанные выше данные, полученные при лапароскопических и открытых операциях при патологии различных органов и систем, нужно подвести итог о плюсах и минусах каждого вида операции. Лапароскопические операции имеют ряд преимуществ перед лапаротомическими операциями: диагностическая ценность, малая травматичность, небольшая потеря крови, незначительный косметический дефект, менее выраженный болевой синдром, раннее начало двигательной активности в связи с улучшением общего состояния, уменьшение количества дней лечения в условиях стационара и т.д. Открытые операции имеют не так много положительных моментов, исходя из данных, но следует отметить, что в некоторых случаях лапаротомия проводится при невозможности провести лапароскопические операции, после малоинвазивных операциях вследствие их малой информативности в каком-либо конкретном случае, при послеоперационных осложнениях, возникающий после проведенной лапароскопии. Получается, что выбор способа проведения операция индивидуален для каждого пациента.

Любой вид оперативных вмешательств приводит к травматизации тканей и ответной реакции организма на повреждение - хирургической агрессии (операционному стрессу). Операционный стресс - это комплекс многофункциональных и патофизиологических изменений, возникающий в организме больного под влиянием агрессивных факторов оперативного вмешательства. Данный ответ организма на полученную травму впервые описал в 30-х годах 20 века Cuthberston D. Он выделил в нём несколько фаз, которые четко описывали изменения со стороны организма в ответ на хирургическое

вмешательство. Современная медицина предлагает использование различных лекарственных средств, которые оказывают влияние на ответную реакцию при повреждении, так как она зачастую является одной из основных причин дисрегуляции систем органов.

Выделяют несколько видов ответа организма на хирургическое вмешательство. Первый - это эндокринно-метаболический ответ. Он представляет собой изменение обмена веществ под воздействием различных гормонов: кортизола, катехоламинов, АДГ, АКТГ, СТГ, пролактина, инсулина и других. Каждый из них оказывает своё действие, но системное изменение метаболизма складывается из совокупности действия всех реакций [178]. Например, повышение уровня кортизола приводит к активации глюконеогенеза, протеолизу, защите жиров от липолиза, повышению уровня IL-6 [40,279]. В среднем его уровень повышается в 1,7 раза, а уровень пролактина в 3 раза [68]. Катехоламины оказывают воздействие на печень и мышцы, приводя к повышению уровня глюкозы, а также на увеличение уровня лактата. После оперативных вмешательств снижается чувствительность тканей к инсулину, в связи с действием контринсулярных гормонов в этот период, поэтому его способность к подавлению липолиза и протеолиза снижается [190]. Комплексное проявление эффектов приводит к задержке воды и солей для поддержания адекватного уровня циркулирующей крови, увеличению уровня глюкозы в плазме крови, а также к сдвигу метаболизма в сторону катаболических реакций с целью сохранения энергетических ресурсов (Накопление энергетических субстратов, таких как АТФ и др.). Результатом всех этих процессов часто является отрицательный азотистый баланс, потеря серы и фосфора [188].

Вторым видом реакции на вмешательство является системный воспалительный ответ. Он представляет собой каскад провоспалительных реакций, который проявляется типичными реакциями в виде покраснения, отёка, болевого синдрома в месте локализации травмы. Они возникают в результате избыточного выделения медиаторов воспаления, таких как гистамин, лейкотриены, серотонин, брадикинин и др. Их эффекты заключаются в

повышении сосудистой проницаемости, вазодилатации и выходу жидкой части крови в интерстициальное пространство [278]. Активация клеточного иммунитета, вызванного действием медиаторов, приводит к повышению уровня метаболитов кислорода и возникновению усиленного перекисного окисления липидов. Можно зарегистрировать активные метаболиты, такие как:  $H_2O_2$ ,  $O_2^-$ ,  $OH^-$ , снижение уровня супероксиддисмутазы и так далее [212]. Повышается количество энзимных комплексов. Активируется цикл арахидоновой кислоты [216]. В ответ на активацию цитокинов возникает лихорадка. Все эти проявления, и их гиперреактивность, могут осложнить течение послеоперационного периода [275].

В исследованиях было отмечено, что лапароскопические операции приводят к повышению уровня медиаторов воспаления, таких как IL-6 и др., но в значительно меньшей степени, чем открытые операции [88]. Уровень ФНО-а в сыворотке крови значительно повышается после операций и составляет  $341,9 \pm 20,9$  пкг/мл при проведении открытых операций, а при лапароскопических  $278,5 \pm 12,7$  пкг/мл [30].

Хирургическая агрессия влечет за собой ряд последствий, которые влияют на общее состояние организма, а также могут повлиять на течение послеоперационного периода. Существует большое количество способов уменьшения проявлений операционной агрессии [66].

Перед проведением любой операции необходима оценка компенсаторных возможностей организма, что особенно актуально для пожилых пациентов [218]. Это связано с тем, что хирургическая агрессия приводит к истощению энергетических ресурсов организма и снижает способность к восстановлению тканей в среднем на 10-15% в зависимости от того, какой метод был выбран [70,274,289].

Перед проведением операции, хирурги должны подобрать наиболее оптимальный доступ к оперируемому органу или области, в соответствии с принципом анатомической доступности. Несоблюдение этого правила может привести к повреждению сосудистых, нервных структур и различных тканей.

Поэтому, перед операцией необходимо провести исследования, которые определяют наименее инвазивный доступ, исключая риск травматизации органов, что превентивно снизит хирургическую агрессию [134].

На основе исследований, было установлено, что лапароскопические операции имеют преимущества над лапаротомными. Это проявляется в виде: снижения интенсификации процессов перекисного окисления липидов, что приводит к значительно меньшему угнетению системы антиоксидантной защиты и значительно меньшей гипоксии тканей, и в целом благоприятно сказывается на замедлении мембранодеструктивных процессов, что уменьшает восстановление в послеоперационном периоде [73,121].

Одним из вариантов является использование фармакологических препаратов. Из стресс-протекторных препаратов наибольшее распространение получили ганглиоблокаторы. Их точкой воздействия являются вегетативные ганглии, приводя к снижению рефлекторной активности. Особенность ганглиоблокаторов заключается в том, что они оказывают влияние не только на нервную систему, но и блокируют действие коркового вещества коры надпочечников, что проявляется снижением уровня глюкокортикоидов, минералкортикоидов, и катехоламинов. Например, при введении гексаметония уменьшается основной обмен, выравниваются вегетативные нарушения, что повышает устойчивость организма к операционному стрессу. Многие авторы говорят о том, что основное применение ганглиоблокаторов заключается в получении «вегетативно- нервной блокады», которая позволяет уменьшать симпатическую активность. Данные препараты потенцируют обезболивающий эффект анальгетиков и наркотических веществ, что улучшает состояние больного до и после операционного процесса [85].

Использование альфа и бета- адреноблокаторов также имеет место для предотвращения хирургической агрессии. Комплексное применение данных препаратов снижает уровень катехоламинов в крови, что уменьшает проявление стресс- реакции. Опиаты и общее анестетики уменьшают выраженность болевого

синдрома, но на систему гомеостаза они не оказывают существенного воздействия [5].

Наиболее выраженный эффект наблюдается при комплексном применении ганглиоблокаторов, альфа и бета- адреноблокаторов. Пентамин 1,2 мг/кг/сут, внутримышечно. Пирроксан 0,2-0,3 мг/кг/сут, внутримышечно. Обзидан 40 мкг/кг/сут, внутримышечно. Компламин 6 мг/кг/сут, внутримышечно. Реополиглюкин 400 мл + курантил 0.1 мг/кг (трентал 1,2 мг/кг), внутривенно капельно. При необходимости дозы препаратов определяются в зависимости от общего состояния организма больного [106].

Агонист постсинаптических  $\alpha_2$ -адренорецепторов – клофелин и синтетический аналог лей-энкефалина относятся к стресс- протекторным препаратам. Их использование позволяет стабилизировать гемодинамику, улучшить реологию крови, при этом они обладают антигипоксическим действием [83].

Использование бензодиазепинов позволяет снизить концентрацию кортизола. Вероятно, это связано с подавлением синтеза глюкокортикоидов [197].

Использование клонидина приводит к снижению активности симпатoadреналовой системы, уменьшается секреция АКТГ, что приводит к уменьшению потерь азота [65,252].

Важное значение имеет антиоксидантная терапия при хирургических вмешательствах и после них. Стресс-реакция, вызванная хирургической агрессией, сопровождается оксидативным стрессом, который индуцирует синтез медиаторов воспаления. Исследования, в которых описывалось применение супероксиддисмутазы в лечебных целях установили, что возникает положительный эффект на углеводно-липидный обмен, снижается уровень перекисного окисления липидов. Это происходит за счёт воздействия СОД на Nrf2, фактор транскрипции, стимулирующий синтез антиоксидантных ферментов. На данный момент для доставки СОД используются капсулы из биополимера

глиадина пшеницы, который способствует адекватному распределению и всасыванию препарата в кишечнике [7,142].

При эндокринологических исследованиях было установлено, что использование опиоидных анальгетиков, как натуральных, так и синтетических, может привести к снижению стресс-ответа, вызванного АКТГ. Высокие дозы фентанила (50-100 мкг/кг) снижают операционную агрессию при операциях в области таза и в абдоминальной хирургии [189].

В двух клинических группах было исследовано применение тотальной интравенозной анестезии с использованием пропофола, суфентанила и атракурия при проведении лапароскопической и лапаротомной операции. Результаты исследования показали, что комбинированное применение лапароскопической операции с тотальной анестезией имеет преимущество в виде снижения уровня ПЛ-2 в послеоперационном периоде [209].

Для оценки стресс-реакции во время проведения анестезии был разработан метод на основе масс-спектрометрии с учётом показателей  $\text{CO}_2$ ,  $\text{O}_2$  и пропофола в выдыхаемом воздухе [81].

При проведении абдоминальных открытых операций следует учитывать, что стресс-реакция со стороны организма больного характеризуется не только признаками воспаления, но и нарушения системы гомеостаза. Для ограничения ответа на хирургическую агрессию со стороны организма необходимо провести интраоперационную нейроаксиальную анестезию, которая является компонентом общей анестезии. Проявлением её эффективности служит снижение потребности в гемотрансфузиях, что связано, вероятно, с предотвращением фибринолитической активности. Не менее значимым фактом её активности служит незначительное снижение уровня артериального давления [66].

Применение ксенона при общей анестезии минимизирует выраженность хирургической агрессии во время операции: отсутствие значительных гемодинамических, эндокринных и метаболических нарушений и создает благоприятные условия для выполнения сложных и объемных хирургических вмешательств [55].

Выявлена положительная динамика течения периоперационного периода при введении глюкозы в дооперационном периоде (20% глюкозы 250 мл внутривенно со скоростью 5 мг/кг в час). Во время операции наблюдаются: снижение высокого уровня показателя сахара крови; альбумин снижается умеренно (на 12,3% против 23,1%), энтеральное питание отмечается в более ранние сроки с  $360 \pm 20$  (без введения глюкозы) до  $180 \pm 20$  мин (при введении глюкозы); уменьшается длительность нахождения пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии на 26%, а койко-дней- на 29% [38].

Лапароскопическая операция, комбинированная с использованием анестетика бупивакаина привела к более раннему восстановлению и раннему началу орального питания. В таком случае можно не прибегать к использованию опиатов, что благоприятно скажется на послеоперационном периоде [182].

Для снижения свободно радикального окисления вызванного хирургической агрессией возможно использование препаратов аскорбата, витамина Е и А. Они нейтрализуют свободные радикалы, предотвращают цикл ишемия-реперфузия в поврежденных тканях, что приводит к повышению их устойчивости к стрессу [173].

Достаточно важно явление послеоперационной дрожи, вызванной хирургической агрессией. Эффект обусловлен тем, что во время вмешательства температура больного может снижаться на 1-2 градуса, возникает ишемия, нарушается гемостаз. Всё это возникает потому, что происходит отдача большого количества тепла через операционную рану, искусственно создаётся достаточно низкая температура в операционной, используется инфузия холодных растворов. Для устранения этого эффекта, необходимо поддерживать нормотермию, путём использования тёплых растворов, согревания с помощью специальных матрасов и одеял. Соблюдение нормотермии снижает риск послеоперационных осложнений, вызванных хирургической агрессией [143,239].

Использование регионарных блокад обеспечивает защиту от болевой импульсации, как от фактора хирургической агрессии, что благоприятно сказывается на гемодинамической стабильности и снижает потребность в

лекарственных средствах, таких как симпатомиметики. Плюсом данного метода является высокая эффективность и безопасность [128,215].

Если пациенту предстоит несколько операций в связи с сочетанными заболеваниями органов малого таза и брюшной полости, то стоит задуматься об их комбинировании с целью проведения симультанной операции [168]. Выполнение такого вмешательства позволяет меньше травмировать ткани за счет использования минимального количества лапаропортов, что соответственно уменьшает стресс-реакцию и послеоперационные осложнения, избавляет от рисков повторной хирургической агрессии [17,45].

Грамотно подобранная нутритивная поддержка является важным лечебным фактором [87]. При высокой потребности в энергии и для ограничения объема вводимой жидкости, для детей создан специализированный продукт Нутрия Энергия. Благодаря его высокой калорийности (150 ккал/100 мл) и большого содержания белка (4,1г/ 100 мл), данный продукт можно использовать для компенсации высоких энергетических затрат, потери белка при патологии сердечно-сосудистой и нервной систем [159].

Было установлено, что использование в лечении смешанного питания с дипептидом аланин-глутамин приводит к уменьшению вероятности ранних послеоперационных осложнений и скорейшему восстановлению функций ЖКТ [64].

Для уменьшения последствий хирургической агрессии необходимо правильное заживление раны. Наиболее оптимально заживление с созданием влажной среды в ране, при этом перевязочный материал должен обеспечивать адекватный газообмен, обладать антибактериальным действием, антиадгезивными свойствами [104].

Использование иммобилизированной формы натрия хлорида в геле карбоксиметилцеллюлозы в процессе санации брюшной полости позволило снизить частоту послеоперационных осложнений на 10%, а летальность на 8,2% [61].

После операций зачастую требуется использование дренажных систем [47,194]. Использование дренажей позволяет очистить брюшину от фибрина, продуктов некроза, снижается активность воспалительной инфильтрации, уменьшается интерстициальный отёк [60,82]. Самый благоприятный эффект оказывает система активной аспирации с капиллярными трубками. Она позволяет обеспечить адекватный дренаж раны, что сокращает время воспалительного процесса и снижает риск инфекционных осложнений [118,130]. Особенно, это актуально в токсическую и терминальную стадию перитонита. С другой стороны, известно, что у дренажей есть существенный недостаток – через 24-48 часов они забиваются различными тканями и сгустками крови, и их функция после этого утрачивается [111]. Достаточно эффективным методом, при разлитом гнойном перитоните, является размещение дренажей между петель кишечника и в боковых каналах брюшной полости после её санации [16].

В послеоперационном периоде есть вероятность возникновения у пациентов большого количества осложнений, при этом, их своевременная диагностика зачастую довольно трудна из-за состояния пациента в этом периоде [53,84,99].

Было установлено, что при выполнении экстренных операций, осложнения встречаются намного чаще, а их дифференциальная диагностика осложняется стёртостью клинической картины на фоне применения препаратов [113].

В послеоперационном периоде одним из наиболее частых осложнений является нарушение функции дыхания. Это явление возникает из-за снижения подвижности диафрагмы, что обусловлено послеоперационным болевым синдромом [53,86].

Достаточно часто причиной смерти и неблагоприятных исходов становится полиорганная недостаточность. Она может возникнуть после операции из-за множества причин, например, из-за сепсиса, развившегося в результате генерализации инфекции [67]. Есть два варианта клинического течения данного синдрома – быстрый, с развитием симптомов почти одновременно и поэтапный, когда присоединение системных симптомов идет постепенно, то есть сначала отказывает одна система, затем другая и так далее [148].

В стадии декомпенсации проведение операций невозможно, так как в этом случае статистически летальность составляет 100%. Если полиорганная недостаточность в стадии субкомпенсации наблюдается у больного с разлитым перитонитом, осложнённым сепсисом, и сохраняется у пациента на второй день после операции, то вероятность летального исхода составляет - 29.3%. Данный показатель можно снизить с помощью открытых санаций, тогда он составит примерно – 22,6% [101]. Если есть возможность, то сначала требуется стабилизировать состояние пациента, чтобы избежать его смерти от дыхательной или сердечной недостаточности, и только потом проводить отложенную операцию, когда риск смерти будет наиболее снижен [72,158].

В случае, если полиорганная недостаточность вызвана эндотоксемией, то в качестве лечебных мероприятий в этом случае применяются фильтрационные и комбинированные методы экстракорпоральной гемокоррекции [18]. Наиболее эффективным и одновременно универсальным методом является метод применения плазмафереза с инфузией гипохлорита натрия, осуществляемой до плазмодифльтра [79].

При воспалении брюшины, как правило, в первую очередь поражается кишечный тракт [57]. Послеоперационный период может осложниться энтеральной недостаточностью, в результате которой происходит накопление молекул средней массы и микробного агента, в результате чего развивается эндогенная интоксикация. Для борьбы с этими явлениями был разработан метод интраинтестинальной оксигенотерапии, который снизил летальность от осложнения с 28,6% до 15,2% [74]. Также возможно использование «энтерального зонда» для проведения энтеросорбции [112].

К вторичным осложнениям перитонита, требующим проведения релапаротомии относятся: кишечные свищи и ранняя спаечная непроходимость кишечника. Кишечные свищи при исследовании группы больных возникли в 4,5% случаев. Спаечная непроходимость только в 2,5%. В этих случаях используется тактика срочного оперативного вмешательства из-за риска быстрого ухудшения состояния больного [9].

Повышение потенциала здоровья нации является одной из ключевых задач в области здравоохранения в настоящее время. Государством предпринимается ряд мер, направленных на формирование здорового образа жизни (ЗОЖ) у населения, такие как популяризация культуры здорового питания; спортивно-оздоровительные программы и мероприятия; профилактика алкоголизма, наркомании и табакокурения; развитие персонифицированной медицины [277,287].

Проблема «классического» подхода в лечении пациента заключается в том, что его состояние рассматривается с точки зрения отклонений от среднестатистического показателя по данной группе людей, с учетом средних физиологических, биохимических, морфологических характеристик из области нормы или патологии [37,147]. Отклонения, выходящие за пределы трех сигм, не учитываются. Такая медицина жестко регламентирует все действия врача, схемы лечения являются стандартными.

Персонифицированный подход в диагностике и лечении заболевания основан на постоянном мониторинге и учете отклонений параметров, а также постоянном анализе этих отклонений. Таким образом, непрерывный и длительный контроль основных показателей здоровья человека позволяет накапливать информацию для ее последующей обработки и анализа. Медицина предполагает не только лечение, но и профилактику заболеваний (превентивные меры) [15,75,258]. Следовательно, возникает понятие превентивной медицины.

Данное направление в медицинской науке позволяет выявить риск возникновения заболевания на доклинической стадии и вовремя их скорректировать. Основным инструментарием является диагностика состояния организма и выбор мер по коррекции именно тех заболеваний, риск развития которых наиболее вероятен [75,233,259]. Данная отрасль медицины находится в тесной взаимосвязи с многомерной биологией – учеными изучаются геномы и гены живых организмов, идентифицируются и анализируются белки с точки зрения их качественного строения, рассматриваются низкомолекулярные метаболиты по их количественным характеристикам, разрабатываются

математические методы компьютерного анализа данных, создаются алгоритмы и программы для построения прогноза, исследуются стратегии для соответствующих вычислительных методологий. Использование такого подхода позволяет определить индивидуальную предрасположенность пациентов к определенным заболеваниям на клеточном и генетическом уровнях, что приведет к увеличению продолжительности жизни населения [77,206].

На сегодняшний день врачи-клиницисты используют различные методы диагностики предрасположенности к заболеваниям, большая часть которых основана на лабораторных методах исследования (в их основе лежат иммунологические и клеточные реакции). Рассмотрим применение нового метода диагностики – масс-спектрометрии микробных маркеров (МСММ), который основан на количественном определении маркеров микроорганизмов (жирных кислот, альдегидов, спиртов и стероидов) непосредственно в клиническом материале пациента. Пациенту выдается заключение в виде таблицы, в которой представлены следующие показатели: общее содержание микроорганизмов, суммарный уровень токсинов, суммарный уровень плазмалогена (полезного вещества), кокки и бациллы; актинобактерии; энтеробактерии; грамотрицательные палочки; грибы и дрожжи [91,127].

Одним из структурных компонентов клетки являются липиды, которые очень легко поддаются окислению активными формами кислорода (АФК). АФК необходимы для энергетического обеспечения, а также для борьбы с инфекционными агентами, детоксикации ксенобиотиков, регуляции структурных процессов (пролиферации, дифференцировки и апоптоза). Вместе с тем высокая реакционная способность кислорода, особенно его активных форм, участвующих в разнообразных патологических процессах (воспаление, лихорадка, гиперемия, ишемия и другие нарушения работы организма), определяет целесообразность включения многоуровневой системы антиоксидантной защиты (АОЗ) [25].

Антиоксидантная система человека (АОС) – это система, блокирующая образование высокоактивных свободных радикалов, т.е. АФК [50]. В нормальных физиологических условиях небольшие количества кислорода постоянно

конвертируются в супероксид-анионы, перекись водорода и гидроксильные радикалы. Избыточная продукция этих радикалов выступает в роли фактора повреждения, компенсаторным механизмом которого является АОС. Главный компонент этой системы – сеть ферментов АОЗ: супероксиддисмутаза (SOD), глутатионпероксидаза (GPX), каталаза (CAT) и параоксоназа (PON) [49,97]. При этом активность ферментов эволюционно и генетически запрограммирована для оптимизации баланса окислительных процессов и активности систем антиокислительной защиты.

Среди ферментов АОС в первую очередь следует выделить SOD – антиоксидант, представляющий первое звено защиты. Этот фермент находится во всех клетках, потребляющих кислород. Роль SOD заключается в ускорении реакции превращения токсичного для организма кислородного радикала – супероксида – в перекись водорода и молекулярный кислород. У млекопитающих известно три типа SOD: цитозольная (Cu/Zn-SOD; SOD1), митохондриальная (Mn-SOD; SOD2) и внеклеточная (EC-SOD; SOD3) [155,167].

SOD1 – локализуется в ядре, цитоплазме и митохондриях. Гомодимер состоит из двух субъединиц, каждая 83 из которых содержит один Cu-связывающий, один Zn-связывающий домены и дисульфидный мостик. Ген SOD1 локализован на 21-й хромосоме (21q22.11). Известно более 150 мутаций гена SOD1. Это преимущественно точечные мутации, характеризующиеся заменой одной аминокислоты из 153 аминокислотных белковых остатков. В настоящее время известно 113 мутаций гена SOD1 у больных с боковым амиотрофическим склерозом, которые в основном затрагивают экзоны и редко некодирующие области гены [273]. Е.А. Кондратьевой и соавт. описаны как семейные, так и спорадические формы этой патологии, ассоциированные с мутацией гена SOD1. При этом у 12,5% обследованных пациентов со спорадической формой выявлена мутация Asp90Ala (D90A) гена SOD1 [132].

Многочисленные исследования посвящены ассоциации полиморфизмов гена SOD1 с онкопатологией. В частности, А. Sebrian и соавт., М. Oestergaard и соавт., D. Kang и соавт., М. Udler и соавт. показана взаимосвязь SOD1 с риском

возникновения рака груди и простаты [183,201,213,276]. Результаты исследований взаимодействия полиморфизма A251G гена SOD1 с риском возникновения рака желудка противоречивы в разных популяциях мира. Так, у населения Китая обнаружена связь полиморфизма A251G гена SOD1 с риском развития рака желудка (отношение шансов, ОШ) составляло 3,01, доверительный интервал – 95%) [172,236], в то время как в корейской популяции таких ассоциаций не выявлено [170].

Марганецзависимая супероксиддисмутаза (Mn-SOD; SOD2) располагается в митохондриях. Ген локализован на 6-й хромосоме (6q25.3). Описано около 60 однонуклеотидных мутаций. Широко изучен в разных популяциях полиморфизм Ala16Val, замена аланина на валин в 16-м положении последовательности пептида. Показано, что данный полиморфизм влияет на вторичную структуру сигнального пептида и приводит к дестабилизации его альфа-спирального участка, что влияет на перенос фермента из цитоплазмы в митохондриальный матрикс. В результате данный полиморфизм, по мнению ряда авторов, может приводить к абсолютному или относительному локальному дефициту фермента [196,204,232].

Сравнительный анализ распространенности аллелей полиморфизма Ala16Val гена SOD2 в изученных популяциях указывает на дифференциацию частотных характеристик аллеля Ala: наибольшая частота встречаемости данного аллеля в популяции саамов, относящихся к финно-угорской ветви уральской языковой семьи, 84 и наименьшая – у китайцев. Существуют также различия между европейскими популяциями, представляющими три языковые группы: балтийскую (литовцы), финскую (финны) и германскую (шведы) [232].

Наибольшее количество исследований посвящено ассоциации данного полиморфизма с онкологической патологией: раком молочной железы [201], яичников [204], предстательной железы [201] и легких [204]. L. Han и S.W. Lee (2012), изучив ассоциацию полиморфизма с риском развития злокачественных образований в корейской и китайской популяциях, указывают на триггерную

функцию аллеля Val данного полиморфизма в отношении рака желудка и кишечника.

Н.А. Семёнова и Н.В. Рязанцева (2009) указывают на превышение частоты встречаемости аллеля Val полиморфизма Ala16Val у больных хроническим вирусным гепатитом С из русской популяции Томской области.

Согласно результатам исследования роли полиморфизма Ala16Val гена SOD2 в реализации ишемической болезни сердца (ИБС) смешанной выборки в республике Татарстан, у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, зарегистрировано статистически значимое увеличение частоты аллеля Val ( $p=0,008$ ). При этом расчет относительного риска показывает, что носители аллели Val (ОШ=1,89, 95%) в 2 раза больше подвержены риску развития инфаркта миокарда при ИБС, чем носители аллели Ala [8].

Внеклеточная супероксиддисмутаза (EC-SOD; SOD3) представляет собой тетрамономер, содержащий в каждой субъединице по одному атому меди и цинка. В кровеносных сосудах SOD3 связана с поверхностью эндотелиальных клеток и внеклеточным матриксом [241].

Ген SOD3 расположен в локусе хромосомы 4 (4q21), имеет длину 5900 пар нуклеотидов, содержит 3 экзона и 2 интрона. Наиболее изучен полиморфизм Arg213Gly гена SOD3, замена аргинина на глицин в 213-м положении полипептидной цепи. Этот полиморфизм объясняют не сниженной ферментативной активностью, а ухудшенным связыванием SOD3 с поверхностью клеток [205].

К. Juul и А. Tybjaerg-Hansen А. (2004) доказали увеличение в 1,5 раза риска реализации ИБС и ишемических цереброваскулярных заболеваний у жителей Дании – носителей полиморфизма Arg213Gly гена SOD3. Аналогичные результаты получены в работе Е.В. Майкоповой и Ф.К. Алимова (2011) среди москвичей русской популяции: среди больных ИБС частота встречаемости аллеля Gly достоверно выше, чем в группе контроля.

И.А. Строковым и Т.Р. Бурса (2003) была показана ассоциация полиморфизма Arg213Gly с диабетической полинейропатией при сахарном

диабете 1-го типа. В то же время носители аллеля Gly и генотипа Gly/Gly защищены от воздействия окислительного стресса и раннего развития диабетической полинейропатии при этой патологии.

Следующим биохимическим звеном АОС является разложение перекиси водорода до нетоксичных метаболитов и воды с помощью каталазы и ферментов семейства глутатионпероксидаз. Каталаза (CAT) – один из основных ферментов разрушения АФК. Ген каталазы расположен на хромосоме 11 (11p13) и состоит из 13 экзонов. Известно несколько аллельных вариантов этого гена, ассоциированных со снижением каталитической активности фермента. Наиболее изученным является полиморфизм С262Т в промоторной области гена каталазы. Данная нуклеотидная замена приводит к снижению экспрессии гена каталазы [169].

В исследованиях полиморфизма С262Т гена CAT выявлено статистически значимое увеличение распространенности генотипа С/С в группе здоровых, который оказывает протективное действие в отношении развития ИБС (ОШ<1) [241]. Генотип Т/Т является маркером повышенного риска развития ИБС, при этом риск стенокардии у носителей данного генотипа увеличивается в 7 раз. Необходимо также отметить, что генетически детерминированная предрасположенность к гипертонической болезни показана у носителей аллеля Т в популяциях кавказцев [171].

Имеются противоречивые данные касательно ассоциации полиморфного варианта Pro198Leu гена GPX 1 с риском развития онкопатологии в европеоидных популяциях. Так, G. Ravn-Hagen и A. Olsen A (2006) доказали, что у носителей варианта аллеля Leu198 повышается риск возникновения рака молочной железы в популяции женщин Дании. Вместе с тем, A. Sebrian и M. Udler (2006) не обнаружили связи данного полиморфизма с риском развития рака молочной железы у женщин Великобритании. Более того, имеются данные о протективной роли аллеля Leu198 полиморфизма Pro198Leu в отношении рака простаты.

Полиморфные варианты генов АОС, обуславливая функциональную вариативность белковых продуктов, влияют на широкий спектр биохимических реакций, направленных на активацию АОС, детерминируя тем самым риск реализации широкого спектра патологических состояний. Результаты поиска генетических детерминантов АОС, указывая на наличие наследственной предрасположенности к дисбалансу АОС, тем не менее весьма противоречивы у представителей разных рас и этнических групп при различных патологических состояниях. Анализ литературных данных свидетельствует о наличии этнической дифференциации распределения частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов ферментов АОЗ [25].

Вышеуказанные исследования по изучению генетического полиморфизма антиоксидантной системы открывают большие перспективы для изучения персонализированного подхода к лечению перитонита и других urgentных заболеваний брюшной полости.

Таким образом, анализируя обзор литературы, отметим, что лечению перитонита уделяется особое внимание. Следует признать, что успехи в его лечении очевидны и связаны не только с совершенствованием консервативной терапии, но и оперативно-технических приемов, особенно малотравматичных. Однако очевидно и другое. К сожалению, выраженность перитонита и сопутствующие патологические процессы в брюшной полости могут явиться противопоказанием к лапароскопическим вмешательствам [20]. В этих случаях возможно использование только традиционных операций. Повысить их эффективность – первостепенная задача современной хирургии. Успешное ее решение возможно при углубленном изучении роли метаболических нарушений на течение раннего послеоперационного периода, а с учетом современных тенденций науки – и роли генетических отклонений. Это позволит обосновано разработать наиболее целесообразные схемы их коррекции.

Указанному кругу вопросов и посвящена настоящая работа.

## ГЛАВА 2

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основу работы составляют материалы клинико-лабораторных исследований 98 больных острым перитонитом.

Выделены следующие группы больных:

Первая (n=30) – пациенты, которым выполнялись малотравматичные лапароскопические операции.

Вторая (n=30) – пациенты, которым выполнялась операция лапаротомным оперативным доступом.

Третья (n=38) – пациенты, которым выполнялась операция лапаротомным оперативным доступом, а в раннем послеоперационном периоде в лечение включали препарат метаболического типа действия ремаксол.

Данные, которые приняты за физиологическую норму, получены при обследовании 15 здоровых добровольцев.

Рандомизированный отбор больных в клинические группы выполнялся при поступлении в клинику по возрасту, характеру повреждений, общепринятым лабораторным показателям, выраженности эндогенной интоксикации, интенсивности перекисного окисления липидов в плазме крови. Пациенты были осведомлены о целях, дизайне и ожидаемых результатах обследования и предоставили письменное согласие на участие в соответствии с международными этическими запросами ВОЗ (правила GCP – Good Clinical Practice), предъявляемым к медицинским исследованиям с участием человека (Женева, 1993).

Критериями для исключения служили возраст моложе 25 и старше 55 лет, длительность заболевания (не более 24 ч), сопутствующие заболевания в стадии обострения или стадии декомпенсации. Из анализа исключались больные, которым в последующем выполнялись повторные вмешательства.

При анализе структуры заболеваний, приведшие к перитониту, установлено, что чаще всего причиной перитонита явились гангренозно-перфоративный аппендицит (12 (40,0 %), 15 (50,0 %) 15 (39,5 %) соответственно в группах), перфорация гастродуоденальной язвы (3 (10,0 %), 8 (26,7 %), 11 (28,9 %) соответственно), реже – гангренозно-перфоративный холецистит (6 (20,0 %), 2 (6,7 %) и 4 (10,5 %) соответственно), спаечная кишечная непроходимость с перфорацией тонкой кишки (1 (3,3 %), 3 (10,0 %) и 6 (15,8 %) соответственно). Отдельно отметим, что пиосальпинкс, тубоовариальный абсцесс чаще встречался в первой группе – у 8 (26,7 %) пациенток, тогда как во второй и третьей группах такого рода причина перитонита отмечена у 2 (6,7 %) и у 2 (5,3 %) больных соответственно (таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Структура urgentных заболеваний брюшной полости, приведших к острому перитониту

<b>Заболевание</b>	<b>Первая группа (n=30)</b>	<b>Вторая группа (n=30)</b>	<b>Третья группа (n=38)</b>
Гангренозно-перфоративный аппендицит	12 (40,0 %)	15 (50,0 %)	15 (39,5 %)
Перфорация гастродуоденальной язвы	3 (10,0 %)	8 (26,7 %)	11 (28,9 %)
Гангренозно-перфоративный холецистит	6 (20,0 %)	2 (6,7 %)	4 (10,5 %)
Спаечная кишечная непроходимость с перфорацией тонкой кишки	1 (3,3 %)	3 (10,0 %)	6 (15,8 %)
Пиосальпинкс, тубоовариальный абсцесс	8 (26,7 %)	2 (6,7 %)	2 (5,3 %)

Таким образом, оказалось, что во второй и третьей группе структура острых заболеваний органов брюшной полости существенно не отличалась. В первой же

группе в процентном отношении чаще встречались пельвиоперитониты, хотя статистически значимых отличий в структуре болезней в этой группе от других не было ( $\chi^2=2,976\div 3,364$ ,  $p=0,071\div 0,089$ ).

Тяжесть больных острым перитонитом оценивалась по Мангеймскому перитонеальному индексу (таблица 2.2).

Таблица 2.2 – Тяжесть больных острым перитонитом в группах на основе Мангеймского перитонеального индекса

Тяжесть (степень)	Первая группа (n=30)	Вторая группа (n=30)	Третья группа (n=38)
Первая (<21 баллов)	8 (26,7 %)	4 (13,3 %)	5 (13,2 %)
Вторая (22-29 баллов)	21 (70,0 %)	23 (76,7%)	28 (73,7 %)
Третья (>29 баллов)	1 (3,3 %)	3 (9,9 %)	5 (13,2 %)

Оказалось, что у большинства пациентов отмечена вторая степень тяжести, реже – третья. При этом укажем, что в первой группе пациентов средний балл наличия признаков по МПИ оказался самым низким и составил  $23,8\pm 0,8$ . В других группах он был выше: во второй –  $25,1\pm 0,9$ ; в третьей группе пациентов –  $26,2\pm 1,1$ . Однако статистически значимых различий в тяжести не выявлено ( $\chi^2=1,344\div 1,709$ ,  $p=0,568\div 0,704$ ).

Тем не менее следует отметить, что сравнительно низкая степень тяжести больных острым перитонитом первой группы, которым выполнялись хирургического вмешательства миниинвазивным способом, определена тем, что при тяжелых вариантах течения болезни иногда не удавалось выполнить такого рода вмешательства. Этим пациентам (их было 7) выполнена конверсия. Отметим, что на тяжесть пациентов оказало влияние и то, что в первой группе, как указано выше, чаще встречался пельвиоперитонит.

При характеристике острого перитонита установлено, что его выраженность, судя по характеру и распространенности экссудата, в исследованных группах пациентов, была сопоставимой. В первой группе распространение экссудата охватывало до трех областей живота у 14 (46,7 %) пациентов, более трех – у 16 (53,3 %), во второй – соответственно у 13 (43,3 %) и 17 (56,7 %), в третьей группе – соответственно у 17 (44,7 %) и 21 (55,3 %) больного ( $\chi^2=1,212 \div 1,561$ ,  $p=0,445 \div 0,560$ ).

Перед операцией больным проводилась терапия, которая включала:

- инфузионный компонент (Sol. Glucosae 5 % + Insulini из расчета 1 ЕД на 4 г сухого вещества глюкозы, Sol. Natrii chloride 0,89 %, Ringer-Lokk и другие солевые растворы) объемом не менее 1500-2500 мл,
- антибиотикотерапию (Cefazolin 2,0 г внутривенно на 200 мл Sol. Natrii chloride 0,89 %).

В раннем послеоперационном периоде проводилась комплексная терапия, которая содержала следующие компоненты:

- инфузионный: внутривенные капельные инфузии общим суточным объемом 1600-2000 мл (Sol. Glucosae 5 % + Insulini из расчета 1 ЕД на 4 г сухого вещества глюкозы, Sol. Natrii chloride 0,89 %, Ringer-Lokk и другие солевые растворы);
- антибактериальный (комбинацию Ceftriaxonu 2,0 г внутривенно на 200 мл Sol. Natrii chloride 0,89 % и полусинтетических пенициллинов – Ampicillinum (Ampioxum, Oxacillinum) по 1,0 г 4 раза в сутки внутримышечно);
- обезболивающий – наркотические (Sol. Promedoli 2 % – 1 ml внутримышечно течение первых суток) или ненаркотические (Sol. Analgini 50 % – 2 ml внутримышечно, Ketorol 1,0 ml внутримышечно 2-3 раз в сутки) анальгетики;
- десенсибилизирующий (Sol. Dimedroli 1 % – 1 ml внутримышечно).

В третьей группе больным перитонитом дополнительно выполняли ежедневные внутривенные капельные введения ремаксолола – в первые 3-е суток по 800,0 мл, в последующие – по 400,0 мл в сутки. Объем инфузий у этих пациентов уменьшали на количество вводимого препарата.

## Методы исследования

Большим наряду с рутинными лабораторными исследованиями (общий анализ крови и мочи, содержание билирубина, общего белка, сахара, мочевины, креатинина, активность трансаминаз в крови и др.) выполняли ряд специальных исследований.

Определяли выраженность эндогенной интоксикации по уровню гидрофильных и гидрофобных продуктов. Гидрофильные токсические продукты оценивали по содержанию молекул средней массы в сыворотке крови. Сыворотку крови смешивали с 10% раствором трихлоруксусной кислоты в соотношении 1:2, центрифугировали 30 мин при скорости 3000 об/мин. Затем 0,5 мл супернатанта смешивали с 4,5 мл дистиллированной воды и измеряли оптическую плотность на спектрофотометре СФ-46 при длине волны 254 и 280 нм. Результат выражали в условных единицах (Пикуза О. И., Шакирова Л. З., 1994).

Гидрофобные токсические продукты определяли по характеристикам физико-химических свойств альбумина. С этой целью исследовали эффективную (ЭКА) и общую (ОКА) концентрацию альбумина в сыворотке крови флуоресцентным методом на специализированном анализаторе АКЛ-01 «Зонд». Использовали набор реактивов «Зонд-Альбумин» (г. Москва) в соответствии с прилагаемыми инструкциями. Рассчитывали: резерв связывания альбумина (РСА), который отражает долю центров альбумина в сыворотке, связывание с которыми не блокировано метаболитами или токсинами определяли по формуле:  $РСА = ЭКА/ОКА$ ; индекс токсичности плазмы (ИТ), отражающий степень заполнения тканевых центров различными токсическими веществами, определяли по формуле:  $ИТ = ОКА/ЭКА - 1$  (Грызунов Ю. А., Добрецов Г. Е., 1994).

Определение диеновых и триеновых конъюгатов спектрофотометрическим методом (Ганстон Ф. Д., 1986).

Определение малонового диальдегида (ТБК-активные продукты) в реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой (Егоров Д. Ю., Козлов А. В., 1987).

Активность ФЛА<sub>2</sub> оценивали титрометрическим методом с помощью нейтрализации 0,02 М NaOH карбоксильных групп, выделяющихся свободных жирных кислот (Трофимов В.А. и др., 1996).

Активность супероксиддисмутазы (СОД) определяли в реакции с нитросиним тетразолом (Гуревич В. С. и др., 1990).

ДНК выделяли из ядросодержащих клеток крови человека по методу Woodram. Генотипы исследуемых аллельных вариантов генов определяли при помощи ПЦР, основанного на полимеразной цепной реакции в реальном времени (CFX96 Touch™ Real-Time, США).

Статистический анализ цифрового материала произведен на персональном компьютере при помощи программного обеспечения Microsoft Excel 2013 и Statistica 12.0. Параметрические данные и их нормальности распределения рассчитаны с применением t-критерия Стьюдента, критерия Харди-Вайнберга, отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ), и коэффициента корреляции - r. Для проверки выборок на нормальность распределения использовали критерий Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$  для всех видов статистического анализа.

### ГЛАВА 3

## ТЕЧЕНИЕ РАННЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА И ПОКАЗАТЕЛИ ГОМЕОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ПЕРИТОНИТОМ, ПЕРЕНЕСШИХ РАЗЛИЧНЫЕ ХИРУРГИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ

### 3.1. Общая характеристика больных острым перитонитом

Группы больных сформированы с учетом следующих показателей: возраста, общего состояния при поступлении, продолжительности болезни, выраженность и распространенность перитонита (по УЗИ-исследованию, а затем подтверждение итраоперационной картиной), по рутинным и специальным показателям крови и др. (таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Распределение пациентов по группам при поступлении в клинику

Показатель	Первая группа (n=30)	Вторая группа (n=30)	Третья группа (n=38)
<b><i>Возраст пациентов</i></b>			
25- 34 лет	8 (26,7 %)	6 (20,0 %)	8 (21,1 %)
35-44 лет	16 (53,3 %)	18 (60,0%)	19 (50,0 %)
45-55 лет	8 (26,7 %)	6 (20,00 %)	11 (28,9 %)
<b><i>Пол пациентов</i></b>			
Мужской	14 (46,7 %)	17 (56,7%)	20 (52,6 %)
Женский	16 (53,3 %)	13 (43,3 %)	18 (47,4 %)
<b><i>Продолжительность болезни до госпитализации</i></b>			
До 24 ч	12 (40,0 %)	14 (46,7 %)	15 (39,5 %)
Свыше 24 ч (до 48 ч)	18 (60,0 %)	16 (53,3 %)	25 (60,5 %)
<b><i>Тяжесть больных при поступлении</i></b>			
Средней степени	20 (66,7 %)	18 (60,0 %)	23 (60,5 %)
Тяжелое	10 (33,3 %)	12 (40,0 %)	15 (39,5 %)
<b><i>Распространенность экссудата в брюшной полости (по УЗИ-исследованию)</i></b>			
До трех отделов	14 (46,7 %)	13 (43,3 %)	17 (44,7 %)
Более трех отделов	16 (53,3 %)	17 (56,7 %)	21 (55,3 %)

Возраст больных в первой группе был от 25 до 52 лет ( $40,1 \pm 4,2$ ); во второй – от 26 до 55 лет ( $43,3 \pm 5,0$ ); в третьей – от 27 до 54 лет ( $42,3 \pm 4,7$ ). При

статистической оценке различий в группах по этому признаку не было ( $\chi^2=1,623\div 2,328$ ,  $p=0,712\div 0,862$ ).

В первой группе мужчин было 14 (46,7 %), женщин – 16 (53,3 %), во второй – 17 (56,7%) и 13 (43,3 %), в третьей группе – 20 (52,6 %) и 18 (47,4 %) соответственно. Существенных различий в группах по этому показателю не было ( $\chi^2=1,345\div 1,893$ ,  $p=0,523\div 0,617$ ).

При оценке следующего признака – продолжительности болезни до поступления, также значимых различий не выявлено. Так, в первой группе поступление больных в первые сутки было у 12 (40,0 %) пациентов, позже – у 18 (60,0 %), во второй – у 14 (46,7 %) и 16 (53,3 %), в третьей группе – у 15 (39,5 %) и 25 (60,5 %) соответственно ( $\chi^2=1,634\div 1,963$ ,  $p=0,609\div 0,722$ ).

Отмечено отсутствие значительных различий в группах и по тяжести состояния пациентов при поступлении. Так, в первой группе состояние средней степени тяжести было у 20 (66,7 %) пациентов, тяжелое – у 10 (33,3 %), во второй соответственно – у 18 (60,0 %) и 12 (40,0 %), в третьей – у 23 (60,5 %) и 15 (39,5 %) больных ( $\chi^2=1,327\div 1,635$ ,  $p=0,532\div 0,683$ ).

Укажем и то, что структура заболеваний, приведших к перитониту, о чем указано во второй главе, во второй и третьей группе существенно не отличалась. В первой же группе в процентном отношении встречались чаще пельвиоперитониты. Хотя и в этой группе статистически значимых отличий в первопрочине перитонита от других групп не было ( $\chi^2=2,976\div 3,364$ ,  $p=0,071\div 0,089$ ).

Отметим, что выраженность перитонита, судя по характеру и распространенности экссудата, в исследованных группах пациентов, была сопоставимой. В первой группе распространение экссудата охватывало до трех областей живота у 14 (46,7 %) пациентов, более трех – у 16 (53,3 %), во второй – соответственно у 13 (43,3 %) и 17 (56,7 %), в третьей группе – соответственно у 17 (44,7 %) и 21 (55,3 %) больного ( $\chi^2=1,212\div 1,561$ ,  $p=0,445\div 0,560$ ).

### 3.2. Течение раннего послеоперационного периода у больных острым перитонитом, перенесших лапароскопические и открытые хирургические вмешательства

Оценка течения раннего послеоперационного периода у больных острым перитонитом произведена на основе клинико-лабораторных данных.

Нами установлено, что число лейкоцитов у пациентов I группы до операции и на 1-е, 2-е и 3-и сутки после операции было повышено по сравнению с нормой на 153,8, 108,0, 72,0, 48,03 % ( $p < 0,05$ ) (таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Некоторые показатели общего анализа крови у больных перитонитом, перенесших лапароскопическую и открытую операцию

Показатель	Группа	Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	Палочкоядерные нейтрофилы, %	Сегментоядерные нейтрофилы, %	Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	
<b>Норма</b>		5,33±0,46	0,83±0,36	57,92±1,52	12,75±1,20	
<b>Перитонит</b>	I	13,53±0,68*	6,21±0,30*	78,12±1,62*	34,16±1,45*	
	II	12,66±0,64*	5,84±0,49*	76,54±2,34*	31,96±1,85*	
<b>Сроки наблюдения послеоперационного периода</b>	1-е сутки	I	11,09±0,59*	4,88±0,64*	77,11±1,24*	30,92±1,16*
		II	<b>13,51±0,55*</b>	<b>6,71±0,29*</b>	<b>83,09±1,21*</b>	<b>35,09±1,23*</b>
	2-е сутки	I	9,17±0,37*	4,24±0,45*	69,68±1,32*	26,89±1,02*
		II	<b>12,15±0,51*</b>	<b>6,06±0,31*</b>	<b>77,61±1,71*</b>	<b>34,24±1,47*</b>
	3-и сутки	I	7,89±0,46*	3,31±0,34*	63,25±1,74	24,41±1,15*
		II	<b>10,04±0,33*</b>	<b>4,85±0,39*</b>	<b>71,13±2,36*</b>	<b>31,14±1,46*</b>
	5-е сутки	I	5,76±0,35	1,63±0,34	60,65±1,04	21,10±1,05*
		II	<b>8,22±0,45*</b>	<b>2,83±0,28*</b>	<b>67,19±2,32*</b>	<b>28,87±1,26*</b>

Примечание: Здесь и далее: \* – статистически значимые отличия по сравнению с нормой при  $p < 0,05$ ; жирный шрифт – статистически значимые отличия между данными I и II групп при  $p < 0,05$

Число палочкоядерных нейтрофилов возросло на 648,1, 487,9, 410,8 и 298,8 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. Уровень сегментоядерных нейтрофилов был достоверно выше нормы при остром перитоните до операции и на 1-е и 2-е сутки после нее на 34,8, 33,1 и 20,3 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. Скорость оседания эритроцитов была выше референсных значений на всех этапах клинического наблюдения на 167,9, 142,5, 110,9, 91,4 и 65,4 % ( $p < 0,05$ ) соответственно.

У пациентов II группы на всех этапах наблюдения количество лейкоцитов превышало норму на 137,5, 153,4, 127,9, 88,3 и 54,2 % ( $p < 0,05$ ), палочкоядерных нейтрофилов – на 603,6, 708,4, 630,1, 484,3 и 240,9 % ( $p < 0,05$ ) и сегментоядерных нейтрофилов на 32,1, 43,4, 34,0, 22,8 и 16,0 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. Скорость оседания эритроцитов в этой группе на всех сроках наблюдения была так же выше нормы на 150,6, 175,2, 168,5, 144,2 и 126,4 % ( $p < 0,05$ ) соответственно (рисунок 3.1).

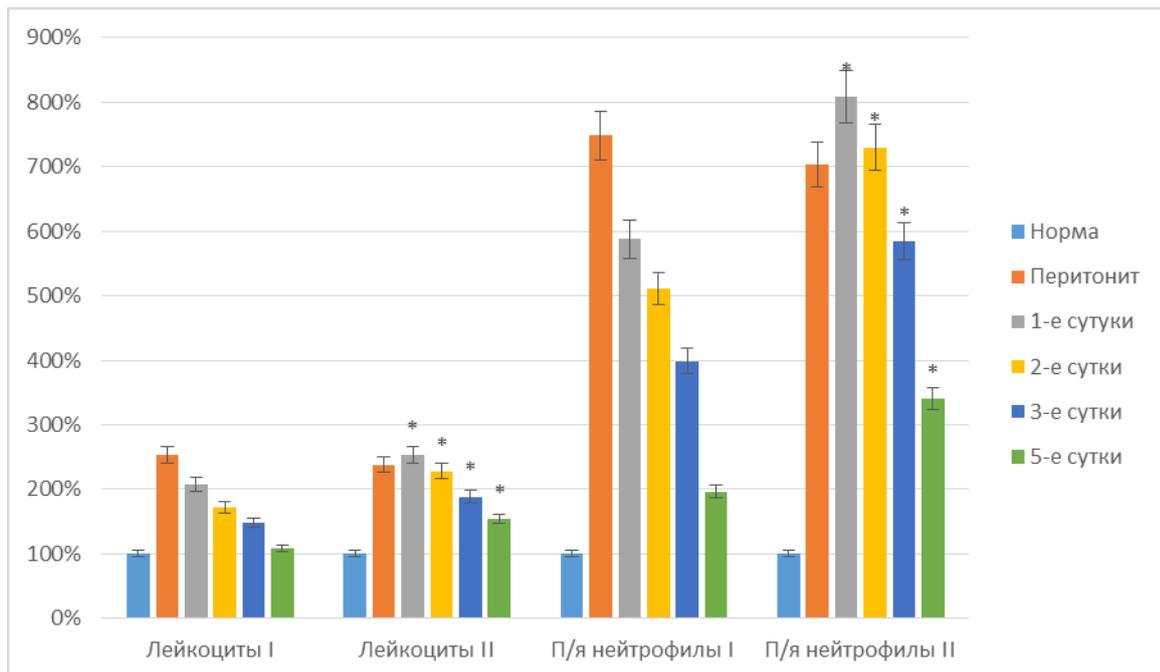


Рисунок 3.1 – Динамика некоторых показателей общего анализа крови в послеоперационном периоде у больных перитонитом. Здесь и далее: I – группа больных, которым проведена лапароскопическая операция и II группа – выполнена открытая операция; \* – статистически значимые различия между данными I и II групп при  $p < 0,05$

Сравнивая показатели обеих групп нами зарегистрировано, что у пациентов II группы до операции исследованные показатели были во многом сопоставимы и статистически значимо не отличались. В последующие же этапы периода наблюдения – раннем послеоперационном периоде отмечены существенные отличия. Так, на 1-е сутки после оперативного лечения число лейкоцитов, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов и СОЭ было выше аналогичных значений пациентов I группы на 45,4, 220,4, 10,3 и 32,7 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. На 2-е сутки – на 55,9, 219,2, 13,7 и 57,6 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. На 3-и сутки – на 40,3, 185,5, 13,6 и 52,7 % ( $p < 0,05$ ) соответственно, на 5-е сутки – на 46,1, 144,5, 11,3 и 60,9 % ( $p < 0,05$ ) соответственно (рисунок 3.2).

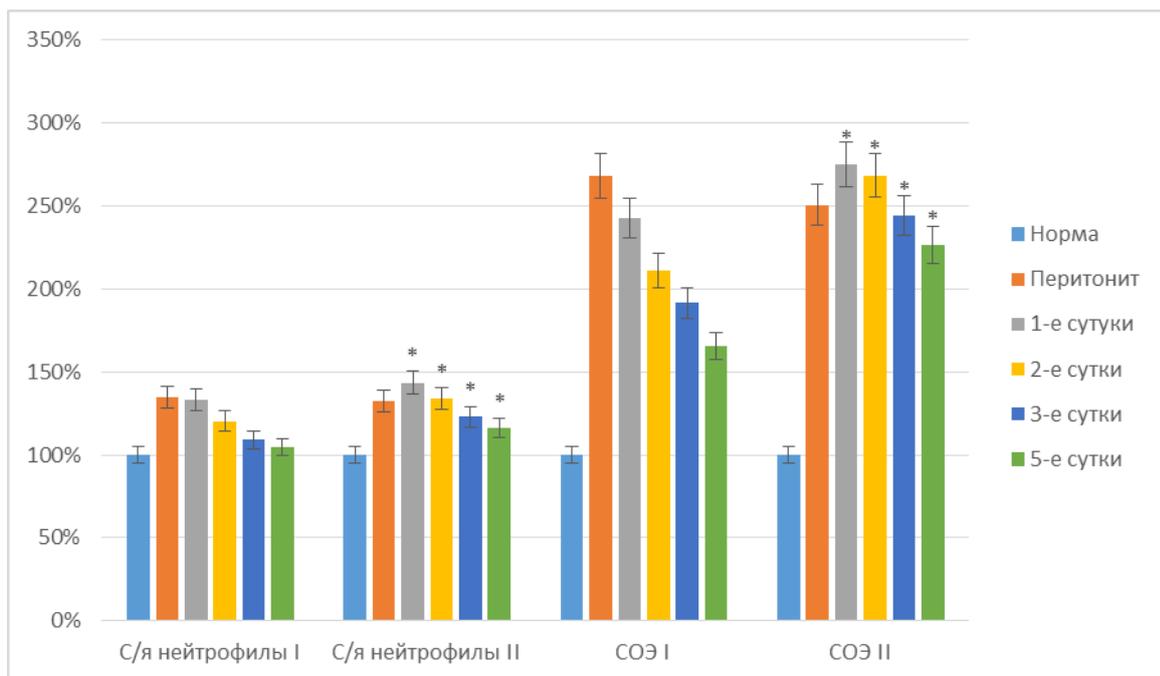


Рисунок 3.2 – Динамика некоторых показателей общего анализа крови в послеоперационном периоде у больных перитонитом

Клиническое течение у больных острым перитонитом различных групп также отличалось.

Оказалось, что у больных, перенесших оперативные вмешательства с применением лапароскопии, течение раннего послеоперационного периода было

предпочтительнее по всем исследованным параметрам. По ряду лабораторных данных указано выше.

Отметим, что при использовании открытых вмешательств температурная реакция сохранялась до 4-7 суток, тогда как при малотравматичных – до 3-5 суток и выраженность ее была большей на 0,9–1,4 °С ( $p < 0,05$ ).

Важнейшим признаком, подтверждающим существенные различия течения раннего послеоперационного периода, является восстановление функции кишечника.

Оказалось, что применение миниинвазивных хирургических вмешательств приводило к более быстрому и значимому восстановлению функционального состояния кишечника. Так, у 15 (50,0 %) больных первой группы уже через сутки после операции имелись УЗИ-признаки восстановления перистальтики кишечника, а также появление кишечных шумов при аускультации, тогда как во второй группе только у 1 (3,3 %) пациента (таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Признаки восстановления функции кишечника у больных перитонитом в раннем периоде после операции

Срок после операции	Первая группа	Вторая группа
<b><i>Наличие кишечных шумов и признаков перистальтики по УЗИ</i></b>		
Одни сутки	15 (50,0 %)	1 (3,3 %)
Двое суток	13 (43,3 %)	25 (83,3 %)
Трое суток	2 (6,7 %)	4 (13,4 %)
<b><i>Отхождение газов</i></b>		
Одни сутки	5 (16,7 %)	-
Двое суток	18 (60,0 %)	15 (59,0 %)
Трое суток	7 (23,3 %)	15 (50,0 %)
<b><i>Наличие стула</i></b>		
Одни сутки	-	-
Двое суток	-	-
Трое суток	13 (43,3 %)	5 (16,7 %)
Четверо и более суток	17 (56,7 %)	25 (83,3 %)

Отметим, еще один важный признак влияния хирургической агрессии на течение раннего послеоперационного периода. Как известно, одним из показателей стихания воспалительного процесса в брюшной полости является уменьшение продукции экссудата. Оказалось, что количество выпота из брюшной полости по дренажам в первой группе пациентов было уменьшено по сравнению с таковым второй группы в 1,4-2,1 раза ( $p < 0,05$ ), что послужило основанием для более раннего извлечения дренажей из брюшной полости. Так, уже в первые двое суток они извлечены у 15 (50,0 %) пациентов (таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Сроки извлечения дренажей из брюшной полости у больных перитонитом в раннем периоде после операции

<b>Срок после операции</b>	<b>Первая группа</b>	<b>Вторая группа</b>
Одни сутки	5 (16,7 %)	-
Двое суток	10 (33,3 %)	-
Трое суток	14 (46,7 %)	26 (86,7 %)
Четверо и более суток	1 (3,3 %)	4 (13,3 %)

Отмеченные положительные признаки течения раннего послеоперационного периода у больных острым перитонитом, перенесшим лапароскопические хирургические вмешательства, отразилось на результатах лечения в целом.

Оказалось, что количество осложнений в первой группе было всего 2 (6,6 %), тогда как во второй группе они встречались у 14 (46,7 %) пациентов. ( $\chi^2=7,287$ ,  $p=0,007$ ) (таблица 3.5).

Таблица 3.5 – Осложнения у больных перитонитом в раннем послеоперационном периоде

<b>Осложнения</b>	<b>Первая группа</b>	<b>Вторая группа</b>
– инфильтрат, абсцесс брюшной полости	–	2 (6,6 %)
– ранняя спаечная кишечная непроходимость	1 (3,3 %)	3 (10,0 %)
– гематома (серома) послеоперационной раны	–	4 (13,2 %)
– лигатурный свищ	–	1 (3,3 %)
– пневмония	1 (3,3 %)	4 (13,2 %)
Всего:	2 (6,6 %)	14 (46,7 %) $\chi^2_{1}=7,287$ , $p=0,007$

Пребывание больных в стационаре в первой группе составило  $9,8 \pm 0,4$  койко-дня, тогда как во второй оно удлинялось до  $15,3 \pm 0,7$  койко-дня ( $p < 0,05$ ).

### **3.3. Изменения некоторых показателей гомеостаза у больных острым перитонитом, перенесших лапароскопические и открытые хирургические вмешательства**

Как указано во второй главе, нами изучены изменения в одних из основополагающих компонентах гомеостаза, которые во многом определяют расстройства многих его составляющих в целом, поскольку являются триггером катаболических (мембранодеструктивных) процессов. Речь идет о перекисном окислении мембранных липидов и активности фосфолипазы  $A_2$ . Безусловно, когда обсуждаются патогенетические вопросы, связанные с оксидативным стрессом, то необходима характеристика и антиоксидантной защиты (таблица 3.6).

Таблица 3.6 – Некоторые показатели интенсивности перекисного окисления липидов и активности фосфолипазы А<sub>2</sub> в плазме крови у больных перитонитом, перенесших лапароскопическую и открытую операции (M±m)

Показатель		Группа	Диеновые конъюгаты, усл.ед./мг липидов	Триеновые конъюгаты, усл.ед./мг липидов	ТБК-активные продукты, нмоль/г белка	Фосфолипаза А <sub>2</sub> , мкМоль/с/г белка	Супероксид дисмутаза (усл. ед / мг белка)
Норма			0,2635± 0,0135	0,1918± 0,0112	2,19±0,18	0,0794± 0,0038	4,89± 0,13
Перитонит		I	0,3954± 0,0109*	0,3636± 0,0121*	4,15±0,15*	0,3203± 0,0177*	3,70±0,14*
		II	0,3891± 0,0115*	0,3551± 0,0112*	3,81±0,20*	0,3002± 0,0189*	3,84±0,16*
Сроки наблюдения послеоперационного периода	1-е сутки	I	0,4144± 0,0151*	0,3638± 0,0079*	4,06±0,12*	0,3584± 0,0163*	3,88±0,12*
		II	<b>0,5131± 0,0137*</b>	<b>0,4197± 0,0116*</b>	<b>5,08±0,21*</b>	<b>0,4859± 0,0142*</b>	<b>3,15±0,13*</b>
	2-е сутки	I	0,3917± 0,0112*	0,3522± 0,0103*	3,72±0,15*	0,3120± 0,0120*	4,09±0,08*
		II	<b>0,5311± 0,0141*</b>	<b>0,4559± 0,0149*</b>	<b>5,27±0,25*</b>	<b>0,4291± 0,0145*</b>	<b>3,01±0,16*</b>
	3-и сутки	I	0,3537± 0,0104*	0,2865± 0,0099*	3,09±0,10*	0,2561± 0,0156*	4,50±0,13*
		II	<b>0,4726± 0,0152*</b>	<b>0,3831± 0,0132*</b>	<b>4,84±0,26*</b>	<b>0,3790± 0,0180*</b>	<b>3,41±0,15*</b>
	5-е сутки	I	0,2824± 0,0100	0,2029± 0,0111	2,31±0,13	0,1848± 0,0172*	4,79±0,12
		II	<b>0,3825± 0,0191*</b>	<b>0,2906± 0,0136*</b>	<b>3,70±0,11*</b>	<b>0,2715± 0,0112*</b>	<b>4,05±0,16*</b>

Нами зафиксировано, что у пациентов I группы количество диеновых конъюгат превышало норму на дооперационном этапе и на 1-е, 2-е и 3-и сутки клинического наблюдения на 50,0, 57,2, 48,6, 34,2 и 7,1 % (p<0,05), триеновых конъюгат на 89,5, 89,6, 83,6, 49,3 и 5,7 % (p<0,05) соответственно и ТБК-активных продуктов на 89,5, 85,3, 69,8, 41,1 и 5,4 % (p<0,05) соответственно.

Активность фосфолипазы А<sub>2</sub> была выше нормы до операции и в исследованные периоды раннего послеоперационного периода на 303,4, 351,3,

292,9, 222,5 и 132,7 % ( $p<0,05$ ) соответственно. Активность супероксиддисмутазы была ниже нормы в эти сроки на 24,3, 20,6, 16,3, 7,9 и 2,0 % ( $p<0,05$ ) соответственно.

У пациентов II группы содержание диеновых конъюгат было выше по сравнению с нормой на всех этапах клинического наблюдения на 47,6, 94,7, 101,5, 79,3 и 45,1 % ( $p<0,05$ ), триеновых конъюгат – на 85,1, 118,8, 137,7, 99,7 и 51,5 % ( $p<0,05$ ) и ТБК-активных продуктов – на 73,9, 131,9, 140,6, 121,0 и 68,9 % ( $p<0,05$ ) соответственно (рисунок 3.3.).

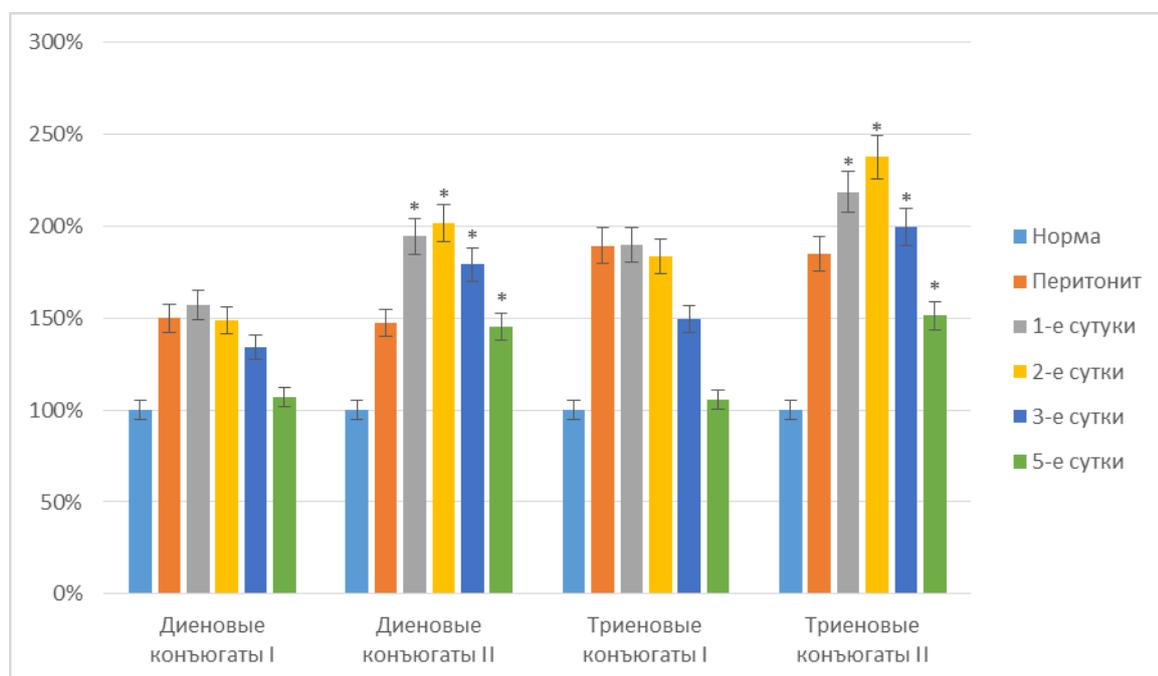


Рисунок 3.3 – Уровень молекулярных продуктов перекисного окисления липидов в плазме крови у больных перитонитом

Активность фосфолипазы А2 была повышена на всех сроках наблюдения на 278,0, 511,9, 440,4, 377,3 и 241,9 % ( $p<0,05$ ) соответственно. Активность супероксиддисмутазы была снижена относительно нормы на 21,4, 35,5, 38,4, 30,2 и 17,1 % ( $p<0,05$ ) соответственно (рисунок 3.4).

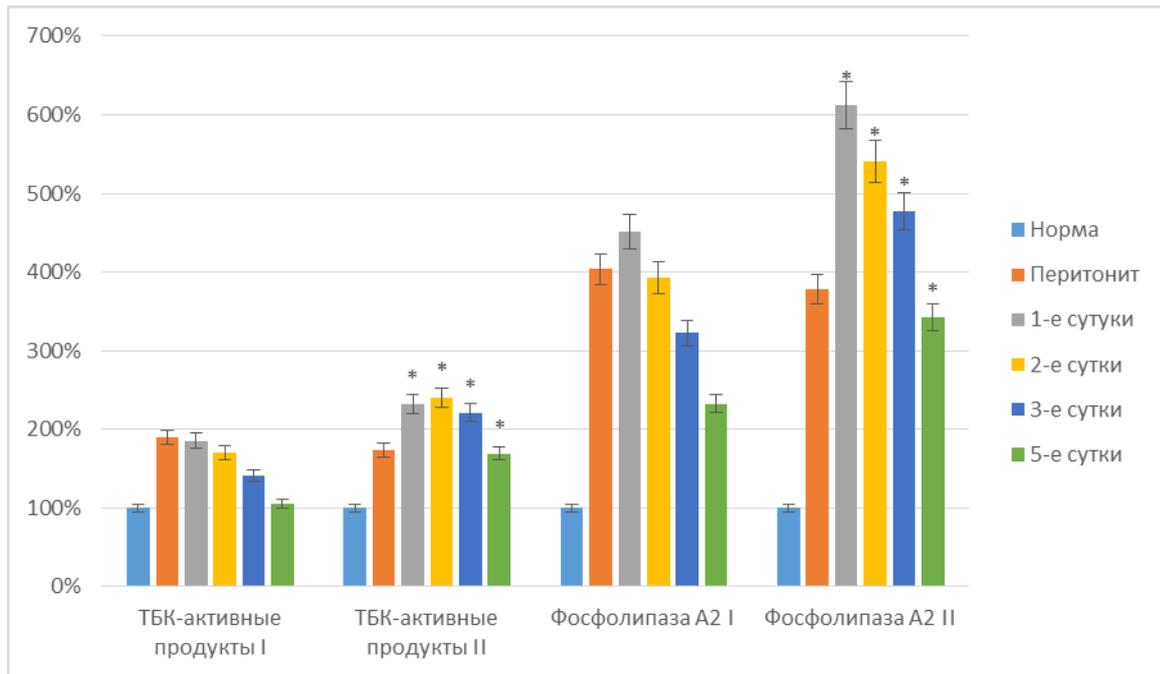


Рисунок 3.4 – Уровень молекулярных продуктов перекисного окисления липидов и активности фосфолипазы A2 в плазме крови у больных перитонитом

Сравнивая показатели обеих групп, отметим, что до операции все исследованные показатели существенно не отличались, что также является подтверждением корректности сравнительных исследований. Отметим и другое, что у пациентов, перенесших открытые вмешательства, изменения исследованных показателей в раннем послеоперационном периоде были более выражены.

Нами установлено, что у пациентов II группы уровень диеновых конъюгатов был выше на всех этапах послеоперационного периода на 37,4, 52,9, 45,1 и 37,9 % ( $p < 0,05$ ), триеновых конъюгатов – на 29,1, 54,0, 50,3 и 45,7 % ( $p < 0,05$ ), ТБК-активных продуктов – на 46,5, 70,7, 79,9 и 63,4 % ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Активность фосфолипазы A2 у пациентов II группы была выше контроля на 160,5, 147,4, 154,7 и 109,1 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. Активность супероксиддисмутазы была ниже таковой первой группы на 14,9, 22,0, 22,2 и 15,1 % ( $p < 0,05$ ) соответственно (рисунок 3.5).

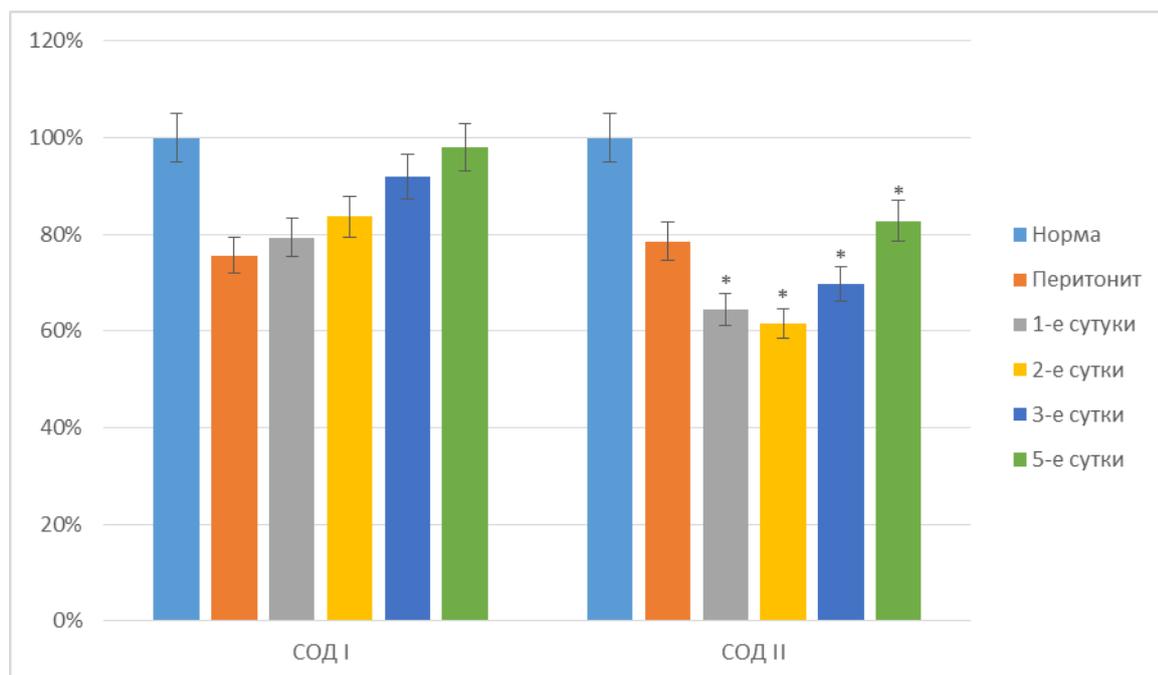


Рисунок 3.5 – Активность супероксиддисмутазы в плазме крови у больных перитонитом

Нами зарегистрированы и большие явления синдрома эндогенной интоксикации при применении у больных открытые оперативные вмешательства. В начале же сравнительной оценки отметим, что при поступлении явления эндогенной интоксикации в обеих группах больных существенно не отличались, что также является основанием для корректного сравнения результатов обеих групп.

У пациентов I группы содержание молекул средней массы ( $\lambda=280$  нм,  $\lambda=254$  нм) превышало норму при поступлении и на 1-е, 2-е и 3-и сутки послеоперационного периода на 78,3, 52,7, 31,9, 20,7 % ( $p<0,05$ ) и 102,3, 60,9, 44,2 и 28,6 % ( $p<0,05$ ), индекс токсичности на 368,0, 219,4, 188,1, 160,7 % ( $p<0,05$ ) соответственно.

Общая концентрация альбумина была ниже нормы при поступлении и на 1-е и 2-е сутки на 18,8, 18,9, 14,4 % ( $p<0,05$ ) соответственно (таблица 3.7).

Таблица 3.7 – Некоторые показатели эндогенной интоксикации у больных перитонитом, перенесших лапароскопическую или открытую операцию

Показатель	Группа	Молекулы средней массы	Молекулы средней массы	Общая концентрация альбумина, г/л	Эффективная концентрация альбумина, г/л	Резерв связывания альбумина, усл. ед.	Индекс токсичности, усл. ед.	
		( $\lambda=280$ нм) усл. ед.	( $\lambda=254$ нм) усл. ед.					
Норма		0,327± 0,012	0,250± 0,013*	51,58± 1,02	46,08± 0,98	0,893± 0,021	0,119± 0,008	
Перитонит	I	0,584± 0,013*	0,506± 0,015*	41,87± 1,05*	26,86± 1,87*	0,641± 0,017*	0,558± 0,016*	
	II	0,572± 0,029*	0,496± 0,014*	42,26± 1,13*	27,21± 1,02*	0,643± 0,016*	0,553± 0,017*	
Сроки наблюдения послеоперационного периода	1-е сутки	I	0,501± 0,013*	0,402± 0,013*	41,80± 1,06*	30,26± 1,16*	0,723± 0,017*	0,381± 0,014*
		II	<b>0,627± 0,025*</b>	<b>0,532± 0,023*</b>	<b>32,31± 1,24*</b>	<b>19,74± 1,65*</b>	<b>0,611± 0,017*</b>	<b>0,626± 0,016*</b>
	2-е сутки	I	0,432± 0,011*	0,361± 0,010*	44,11± 1,48*	32,82± 0,98*	0,744± 0,015*	0,344± 0,015*
		II	<b>0,633± 0,014*</b>	<b>0,551± 0,015*</b>	<b>28,72± 1,61*</b>	<b>16,68± 1,39*</b>	<b>0,570± 0,035*</b>	<b>0,721± 0,015*</b>
	3-и сутки	I	0,395± 0,016*	0,321± 0,014*	47,98± 1,41	36,59± 1,17*	0,762± 0,017*	0,311± 0,014*
		II	<b>0,563± 0,013*</b>	<b>0,480± 0,015*</b>	<b>32,93± 1,69*</b>	<b>19,25± 1,57*</b>	<b>0,584± 0,024*</b>	<b>0,710± 0,015*</b>
	5-е сутки	I	0,333± 0,013	0,275± 0,011	50,61± 1,48	44,67± 1,50	0,882± 0,018	0,133± 0,009
		II	<b>0,447± 0,015*</b>	<b>0,416± 0,011*</b>	<b>39,63± 1,78*</b>	<b>29,16± 1,09*</b>	<b>0,735± 0,017*</b>	<b>0,359± 0,015*</b>

Эффективная концентрация альбумина была снижена относительно нормы при поступлении и на 1-е, 2-е и 3-и сутки после оперативного лечения на 41,7, 34,3, 28,7, 20,6 % ( $p<0,05$ ), резерв связывания альбумина – на 28,1, 18,9, 16,7, 14,6 % ( $p<0,05$ ) соответственно.

У пациентов II группы количество молекул средней массы ( $\lambda=280$  нм,  $\lambda=254$  нм) было выше нормы на всех этапах наблюдения на 74,8, 91,5, 93,5, 71,9, 36,6 % ( $p<0,05$ ) и 98,5, 112,6, 120,2, 91,8, 66,4 % ( $p<0,05$ ) соответственно (рисунок 3.6).

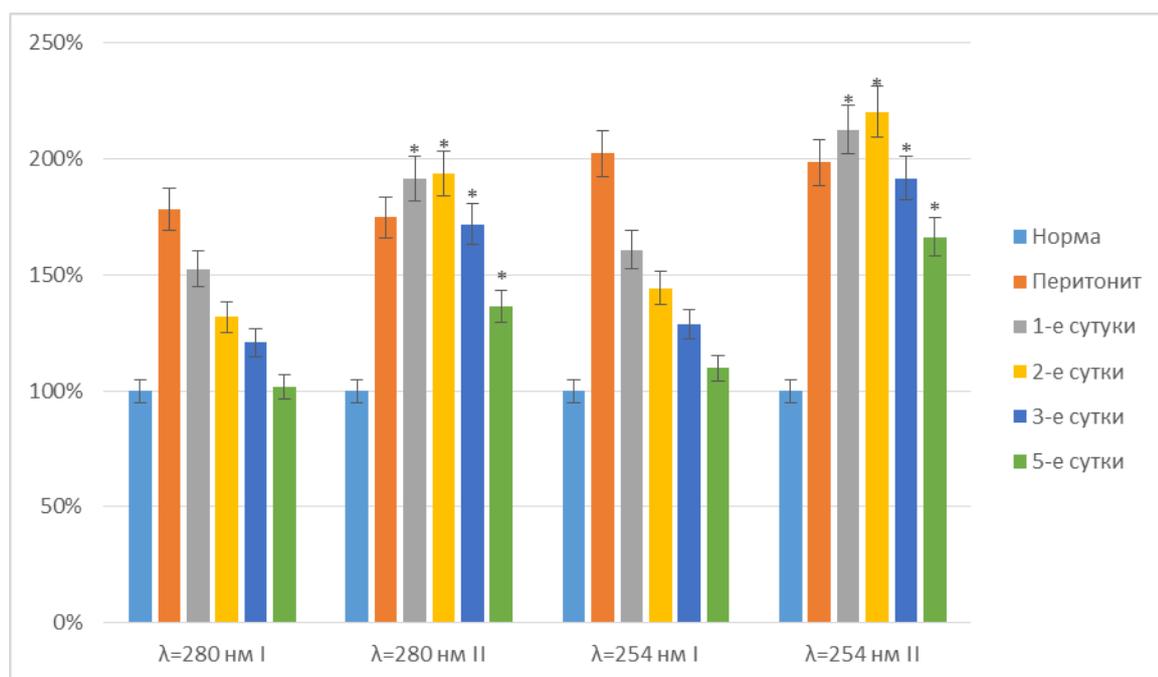


Рисунок 3.6 – Динамика содержания молекул средней массы у больных перитонитом

Общая и эффективная концентрации альбумина были снижены относительно референсных значений на 18,0, 37,3, 44,3, 36,1, 23,1 % ( $p < 0,05$ ) и 40,9, 57,1, 63,8, 58,2, 36,7 % ( $p < 0,05$ ), резерв связывания альбумина – на 27,9, 31,0, 36,1, 34,5, 17,6 % ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Индекс токсичности на всех сроках наблюдения был выше нормы на 363,2, 424,9, 504,5, 495,2 194,7 % ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Сравнивая показатели обеих групп, нами зафиксировано, что на 1-е сутки после операции у пациентов II группы показатели молекул средней массы ( $\lambda=280$  нм,  $\lambda=254$  нм), индекса токсичности были выше аналогичных показателей I группы на 38,8, 51,7 и 205,5 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. На 2-е сутки на 61,6, 75,9 и 316,4 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. На 3-и сутки – на 51,1, 63,2 и 334,5 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. На 5-е сутки – на 34,%, 56,5 и 183,3 % ( $p < 0,05$ ) соответственно (рисунок 3.7).

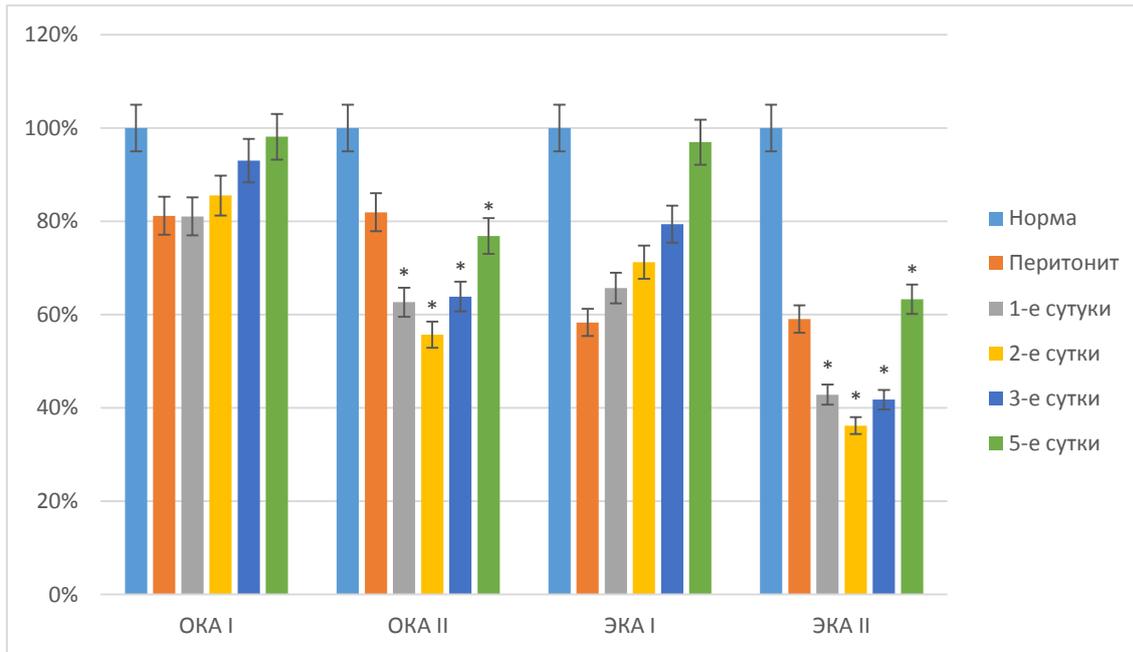


Рисунок 3.7 – Динамика некоторых показателей эндогенной интоксикации у больных перитонитом

Показатели общей и эффективной концентраций альбумина и резерва связывания альбумина на 1-е сутки были ниже контрольных на 18,4, 22,8 и 12,0 % ( $p < 0,05$ ) соответственно, на 2-е сутки – на 29,8, 35,0 и 19,4 % ( $p < 0,05$ ) соответственно, на 3-и сутки – на 29,1, 37,6 и 19,9 % ( $p < 0,05$ ) соответственно, на 5-е сутки – на 21,2, 33,6 и 16,4 % ( $p < 0,05$ ) соответственно (рисунок 3.8).

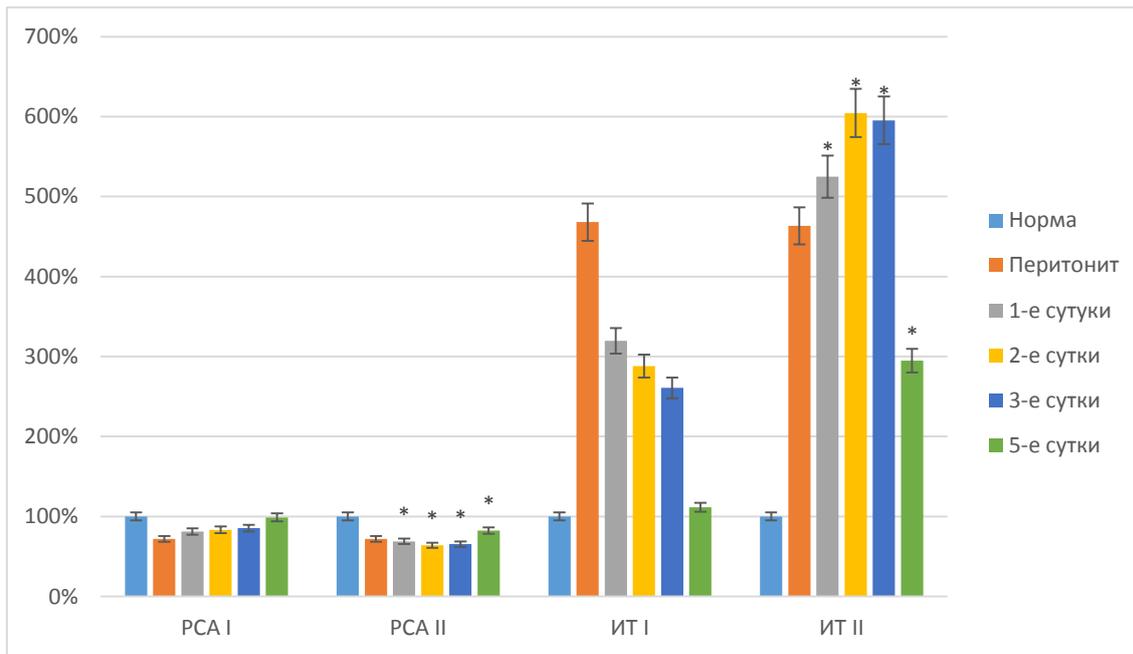


Рисунок 3.8 – Динамика показателей резерва связывания альбумина и индекса токсичности плазмы у больных острым перитонитом

Таким образом, подводя итоги исследований, изложенных в этой главе, отметим, что применение лапароскопических вмешательств при остром перитоните предпочтительнее. Их использование приводит к существенному уменьшению явлений хирургической агрессии, что нами зарегистрировано по исследованию одного из основных ее проявлений – синдроме эндогенной интоксикации. Все исследованные показатели содержания токсических продуктов гидрофильной и гидрофобной природы в раннем послеоперационном периоде пациентов, перенесших малотравматичные вмешательства, были статистически значимо меньше таковых, при использовании традиционных лапаротомных операций.

Следует отметить и другое. Клинико-лабораторными исследованиями доказано, что при значимом травмировании брюшной стенки на фоне снижения энзимного потенциала в большей степени активизируются процессы перекисного окисления липидов, повышается активность фосфолипазы  $A_2$ . Эти агенты, безусловно, во многом определяют негативный ход патогенетических событий, поскольку являются основой катаболических мембранодеструктивных явлений.

## ГЛАВА 4

### КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПЕРИТОНИТОМ, ПЕРЕНЕСШИХ ОТКРЫТУЮ ОПЕРАЦИЮ, НА ФОНЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ

#### 4.1. Течение раннего послеоперационного периода у больных острым перитонитом, перенесших открытые хирургические вмешательства, на фоне комплексной терапии

При выборе комплексной терапии руководствовались тем, что, как указано в предыдущей главе, ранний послеоперационный период больных острым перитонитом сопровождается резкой активизацией оксидативного стресса и фосфолипаз на фоне снижения антиоксидантной защиты. Причем в первые сутки после операции такого рода патогенетические явления проявлялись в большей степени, чем до операции. Причем в первой группе больных такого рода явления были не столь выраженными и купировались достаточно быстро, тогда как при применении традиционных открытых вмешательств они были запредельными и сохранялись продолжительное время. Отметим, что указанные агенты являются основными в мембранодеструкции – повреждении клетки, что и обуславливает во многом утяжеление раннего послеоперационного периода больных острым перитонитом.

Указанное и явилось основой для выбора направления по коррекции указанных патологических явлений. Выбор остановлен на препарате, который относится к гепатопротекторам и обладающим антиоксидантным и антигипоксантным действием – ремаксолем.

При изучении некоторых показателей общего анализа крови, характеризующих выраженность воспалительной реакции организма на фоне комплексной терапии с ремаксолом, получены следующие результаты (таблица 4.1).

Таблица 4.1 – Некоторые показатели общего анализа крови у больных перитонитом, перенесших открытую операцию, на фоне применения ремаксола

Показатель	Группа	Лейкоциты, *10 <sup>9</sup> /л	Палочкоядерные нейтрофилы, %	Сегментоядерные нейтрофилы, %	Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	
Норма		5,33±0,46	0,83±0,36	57,92±1,52	12,75±1,20	
Перитонит	II	12,66±0,64*	5,84±0,49*	76,54±2,34*	31,96±1,85*	
	III	13,03±0,68*	6,091±0,31*	78,12±1,92*	34,16±1,49*	
Сроки наблюдения послеоперационного периода	1-е сутки	II	13,51±0,55*	6,71±0,29*	83,09±1,21*	35,09±1,23*
		III	14,01±0,51*	6,17±0,34*	79,12±1,24*	33,92±1,16*
	2-е сутки	II	12,15±0,51*	6,06±0,31*	77,61±1,71*	34,24±1,47*
		III	<b>10,17±0,39*</b>	<b>5,24±0,42*</b>	<b>71,73±1,34*</b>	<b>29,13±1,24*</b>
	3-и сутк и	II	10,04±0,33*	4,85±0,39*	71,13±2,36*	31,14±1,46*
		III	<b>9,08±0,41*</b>	<b>3,88±0,33*</b>	66,25±1,71*	<b>26,09±1,20*</b>
	5-е сутк и	II	8,22±0,45*	2,83±0,28*	67,19±2,32*	28,87±1,26*
		III	<b>7,09±0,36*</b>	<b>2,02±0,19*</b>	63,69±1,74*	<b>23,06±1,19*</b>

Примечание: Здесь и далее: \* – данные, имеющие статистически значимые отличия при сопоставлении с данными, принятыми за норму, при  $p < 0,05$ ; жирный шрифт – статистически значимые отличия между соответствующими данными II и III групп при  $p < 0,05$

У пациентов III группы на фоне применения ремаксола содержание лейкоцитов в крови превышало норму на всех сроках наблюдения на 144,5, 162,9, 90,8, 70,4 и 33,0 % ( $p < 0,05$ ), палочкоядерных нейтрофилов на 633,9, 643,4, 531,3, 367,5 и 143,4 % ( $p < 0,05$ ), сегментоядерных нейтрофилов на 34,9, 36,6, 23,8, 14,4 и 10,0 % ( $p < 0,05$ ) соответственно (рисунок 4.1).

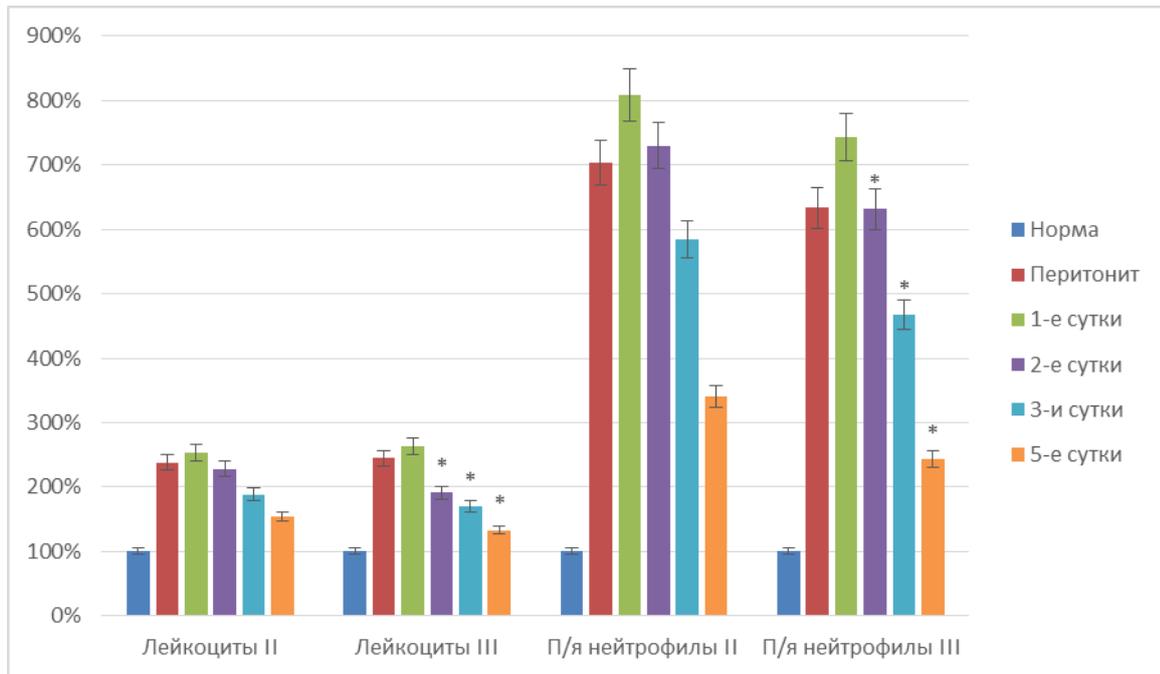


Рисунок 4.1 – Динамика некоторых показателей общего анализа крови у больных перитонитом, перенесших открытую операцию. (Примечание: здесь и далее \* - статистически значимые отличия данных III группы по отношению к данным II группы)

Сравнивая показатели обеих групп, нами установлено, что на 2-е сутки после оперативного лечения число лейкоцитов, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, а также скорость оседания эритроцитов в третьей группе были ниже аналогичных показателей второй группы на 37,2, 98,8, 10,2 и 40,0 % ( $p < 0,05$ ) соответственно.

На 3-и сутки количество лейкоцитов, палочкоядерных нейтрофилов и скорость оседания эритроцитов были ниже контроля на 18,0, 116,8 и 39,6 % ( $p < 0,05$ ), а на 5-е сутки на 21,2, 97,6 и 45,5 % ( $p < 0,05$ ) соответственно (рисунок 4.2).

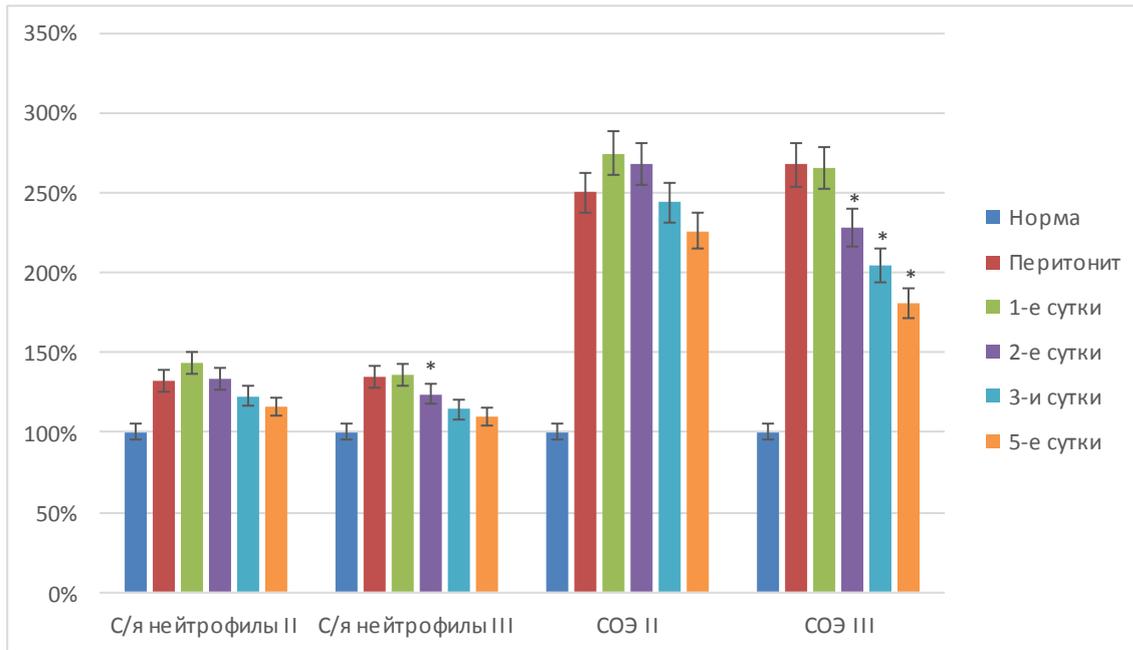


Рисунок 4.2 – Динамика некоторых показателей общего анализа крови у больных перитонитом, перенесших открытую операцию

Клиническое течение болезни у больных острым перитонитом на фоне терапии с ремаксолом отличалось.

Отметим, что при использовании открытых вмешательств в лечении острого перитонита и использования в комплексной терапии раннего послеоперационного периода ремаксолом температурная реакция сохранялась длительно, но была короче (до 4-5 суток), чем во второй группе и выраженность ее была меньшей на 0,5–1,1 °С ( $p < 0,05$ ) (в случаях отсутствия осложнений).

При использовании препарата отмечено некоторое ускорение восстановления функции кишечника: почти во все случаях этот феномен выявлен в первые двое суток, тогда как в контрольной группе – в 86,6 % (таблица 4.2).

Таблица 4.2. - Признаки восстановления функции кишечника у больных перитонитом в раннем периоде после операции на фоне комплексной терапии

Срок после операции	Вторая группа	Третья Группа
<b><i>Наличие кишечных шумов и признаков перистальтики по УЗИ</i></b>		
Одни сутки	1 (3,3 %)	4 (10,5 %)
Двое суток	25 (83,3 %)	33 (86,9%)
Трое суток	4 (13,4 %)	1 (2,6 %)
<b><i>Отхождение газов</i></b>		
Одни сутки	-	2 (5,3 %)
Двое суток	15 (59,0 %)	29 (76,3 %)
Трое суток	15 (50,0 %)	7 (18,4 %)
<b><i>Наличие стула</i></b>		
Одни сутки	-	-
Двое суток	-	-
Трое суток	5 (16,7 %)	10 (26,3 %)
Четверо и более суток	25 (83,3 %)	28 (73,7 %)

Отметим, что при регистрации количества экссудата, выделенного по дренажам, установлено достаточно выраженное противовоспалительное действие комплексной терапии. Оказалось, что в первые трое суток отмечено уменьшение его продукции на 27,3– 46,2 % ( $p < 0,05$ ). Отметим, что в третьей группе в основном дренажи из брюшной полости извлечены через трое суток, тогда как в контрольной – в 86,7 % (таблица 4.3).

Таблица 4.3 – Сроки извлечения дренажей из брюшной полости у больных перитонитом в раннем периоде после операции

<b>Срок после операции</b>	<b>Вторая группа</b>	<b>Третья группа</b>
Одни сутки	-	-
Двое суток	-	-
Трое суток	26 (86,7 %)	36 (94,7 %)
Четверо и более суток	4 (13,3 %)	2 (5,3 %)

Отмеченные положительные признаки течения раннего послеоперационного периода у больных острым перитонитом, перенесшим открытые хирургические вмешательства, при использовании комплексной терапии с ремаксолом, отразилось на результатах лечения в целом.

Оказалось, что количество осложнений во второй группе было 14 (46,7 %), тогда как в третьей они возникли у 10 (33,3 %) пациентов ( $\chi^2=1,437$ ,  $p=0,231$ ). Отметим, что в структуре осложнений особых отклонений не выявлено. Однако обращает внимание факт уменьшения количества послеоперационных пневмоний и ранней спаечной кишечной непроходимости (таблица 4.4).

Пребывание больных в стационаре в третьей группе составило  $13,2 \pm 0,5$  койко-дня, тогда как во второй оно было продолжительнее ( $15,3 \pm 0,7$  койко-дня) ( $p < 0,05$ ).

Таблица 4.4 – Осложнения у больных перитонитом в раннем послеоперационном периоде

<b>Осложнения</b>	<b>Вторая группа</b>	<b>Третья группа</b>
– инфильтрат, абсцесс брюшной полости	2 (6,6 %)	3 (7,0 %)
– ранняя спаечная кишечная непроходимость	3 (10,0 %)	2 (5,3 %)
– гематома (серома) послеоперационной раны	4 (13,2 %)	2 (5,3 %)
– лигатурный свищ	1 (3,3 %)	1 (2,7 %)
– пневмония	4 (13,2 %)	2 (5,3 %)
Всего:	14 (46,7 %)	10 (33,3 %) $\chi^2=1,437, p=0,231$

Результаты проведенных клинико-лабораторных исследований свидетельствуют, что включение ремаксола в комплексную терапию раннего послеоперационного периода больных, перенесших открытые хирургические вмешательства, позволяет несколько уменьшить выраженность воспалительных процессов в брюшной полости, сократить количество осложнений. Однако по некоторым исследованным показателям статистически значимого отличия не было.

#### 4.2. Изменения некоторых показателей гомеостаза у больных острым перитонитом, перенесших открытые хирургические вмешательства, на фоне комплексной терапии

Установлено, что применение ремаксола в послеоперационном периоде позволило достоверно снизить интенсивность свободно-радикальных процессов липоперекисления в плазме крови больных острым перитонитом (таблица 4.5).

Таблица 4.5. - Некоторые показатели интенсивности перекисного окисления липидов и активности фосфолипазы А<sub>2</sub> в плазме крови у больных перитонитом, перенесших открытую операцию, на фоне применения ремаксола

Показатель	Группа	Диеновые конъюгаты, усл.ед./мг липидов	Триеновые конъюгаты, усл.ед./мг липидов	ТБК-активные продукты, нмоль/г белка	Фосфолипаза А <sub>2</sub> , мкМоль/с/г белка	Супероксид дисмутаза (усл. ед / мг белка)	
Норма		0,263±0,013	0,191±0,011	2,19±0,18	0,079±0,003	4,89±0,13	
Перитонит	II	0,389±0,011*	0,355±0,011*	3,81±0,20*	0,300±0,018*	3,84±0,16*	
	III	0,401±0,011*	0,360±0,014*	4,20±0,17*	0,309±0,021*	3,66±0,15*	
Сроки наблюдения послеоперационного периода	1-е сутки	II	0,414±0,015*	0,363±0,017*	4,06±0,12*	0,358±0,016*	3,88±0,12*
		III	0,403±0,012*	0,350±0,017*	3,98±0,14*	0,326±0,019*	3,94±0,14*
	2-е сутки	II	0,531±0,014*	0,455±0,014*	5,27±0,25*	0,429±0,014*	3,01±0,16*
		III	<b>0,488±0,014*</b>	<b>0,402±0,016*</b>	<b>4,71±0,18*</b>	<b>0,381±0,015*</b>	<b>3,49±0,10*</b>
	3-и сутки	II	0,472±0,015*	0,383±0,013*	4,84±0,16*	0,379±0,018*	3,41±0,15*
		III	<b>0,420±0,013*</b>	<b>0,327±0,019*</b>	<b>4,14±0,15*</b>	<b>0,301±0,020*</b>	<b>3,94±0,16*</b>
	5-е сутки	II	0,382±0,019*	0,290±0,013*	3,70±0,11*	0,271±0,018*	4,05±0,16*
		III	<b>0,302±0,014*</b>	<b>0,230±0,012*</b>	<b>2,82±0,14*</b>	<b>0,209±0,016*</b>	<b>4,50±0,17*</b>

У пациентов III группы на всем протяжении наблюдения уровень диеновых конъюгат превышал норму на 52,5, 53,2, 85,6, 59,7 и 14,8 % ( $p < 0,05$ ), триеновых конъюгат на 88,5, 83,2, 110,5, 71,2 и 20,4 % ( $p < 0,05$ ), ТБК-активных продуктов на 91,8, 81,7, 115,1, 89,0 и 28,8 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. Активность фосфолипазы А2 была выше референсных значений на 291,1, 312,7, 382,3, 281,0 и 164,6 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. Активность супероксиддисмутазы была понижена по сравнению с нормой на 25,2, 19,4, 28,6, 19,4 и 7,8 % ( $p < 0,05$ ) соответственно (рисунок 4.3).

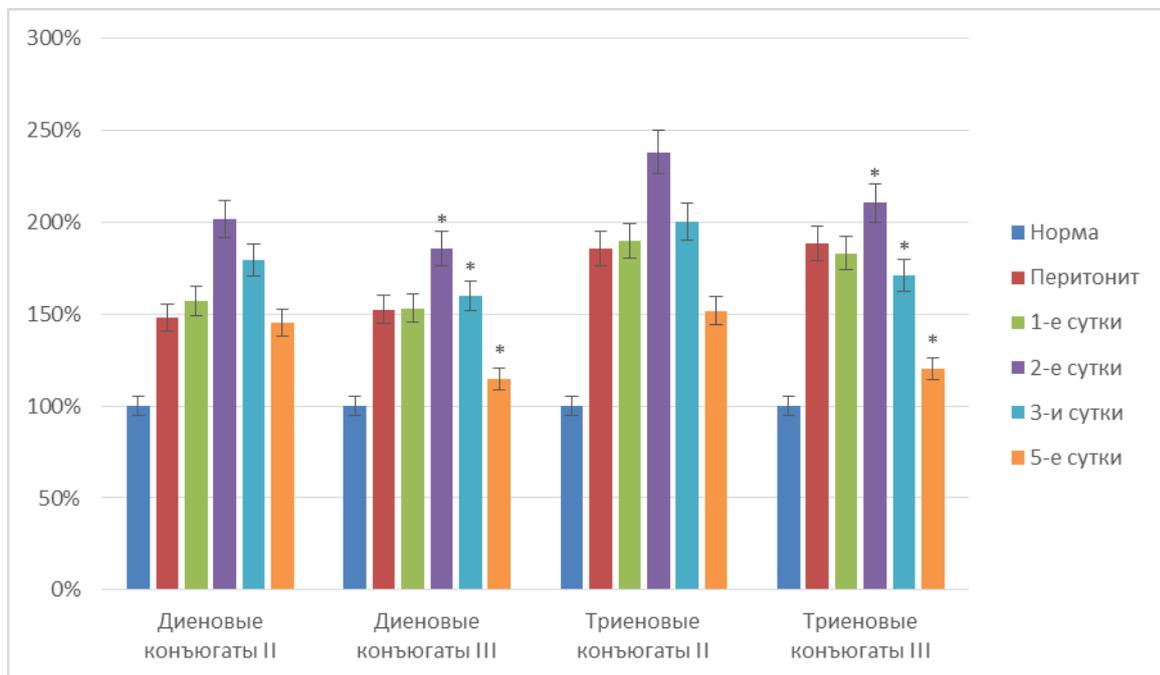


Рисунок 4.3 – Динамика некоторых показателей интенсивности перекисного окисления липидов в плазме крови у больных перитонитом

Сравнивая показатели обеих групп, нами зафиксировано, что у пациентов III группы на 2-е сутки после операции количество диеновых, триеновых конъюгат и ТБК-активных продуктов было ниже, чем у больных II группы на 16,3, 27,7 и 25,5 % ( $p < 0,05$ ), на 3-и сутки – на 19,8, 29,3 и 32,0 % ( $p < 0,05$ ), на 5-е сутки – на 30,4, 31,4 и 40,2 % ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Активность фосфолипазы A2 на 2-е сутки была ниже, чем во II группе на 60,7 % ( $p < 0,05$ ), на 3-и сутки – на 98,8 % ( $p < 0,05$ ), на 5-е сутки – на 78,6 % ( $p < 0,05$ ) (рисунок 4.4).

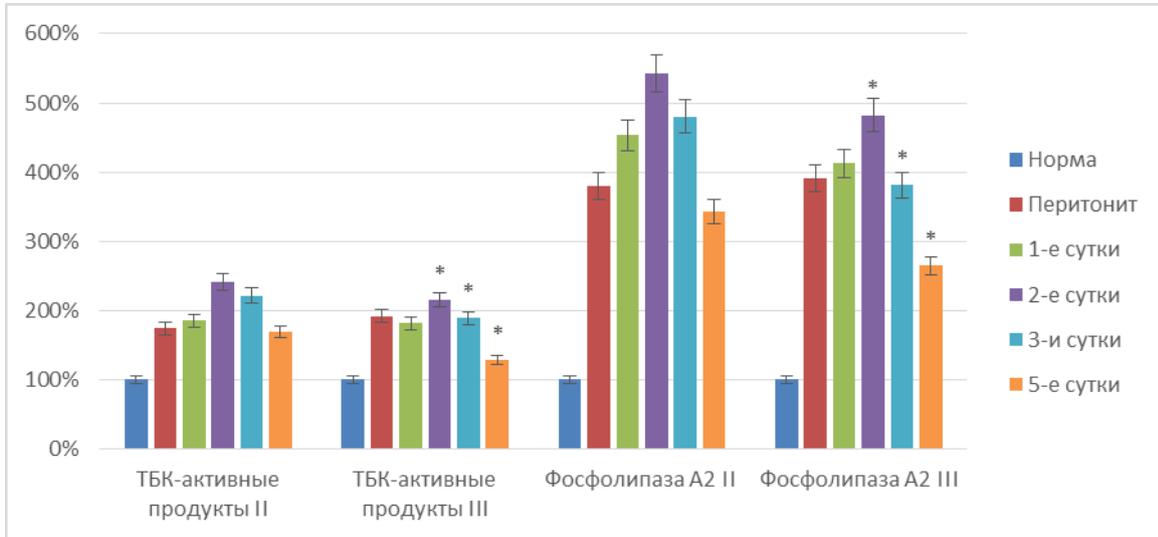


Рисунок 4.4 – Динамика содержания ТБК-активных продуктов и активности фосфолипазы A2 в плазме крови у больных перитонитом

Активность супероксиддисмутазы на 2-е, 3-и и 5-е сутки была выше на 9,9, 10,9 и 9,4 % ( $p < 0,05$ ) соответственно (рисунок 4.5).

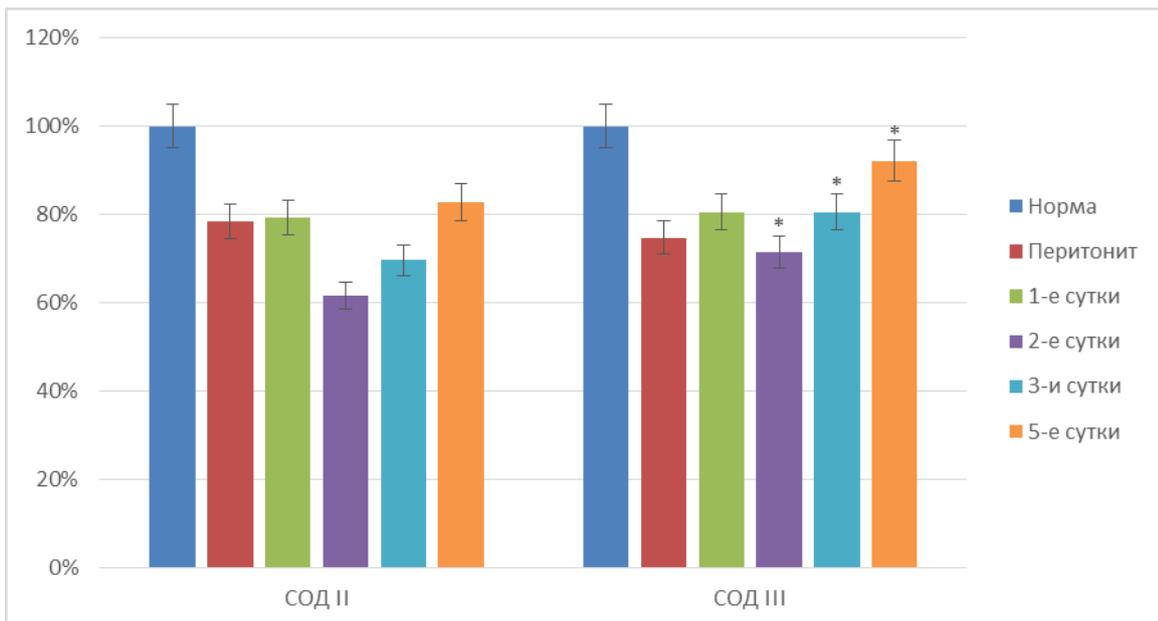


Рисунок 4.5 – Динамика активности супероксиддисмутазы плазме крови у больных перитонитом

Нами изучено влияние комплексной терапии с ремаксолом на выраженность синдрома эндогенной интоксикации больных острым перитонитом (таблица 4.6).

Таблица 4.6 – Некоторые показатели эндогенной интоксикации у больных перитонитом, перенесших открытую операцию, на фоне применения ремаксола

Показатель	Группа	Молекулы средней массы ( $\lambda=280$ нм) усл. ед.	Молекулы средней массы ( $\lambda=254$ нм) усл. ед.	Общая концентрация альбумина, г/л	Эффективная концентрация альбумина, г/л	Резерв связывания альбумина, усл. ед.	Индекс токсичности, усл. ед.	
<b>Норма</b>		0,327± 0,012	0,250± 0,013*	51,58± 1,02	46,08± 0,98	0,893± 0,021	0,119± 0,008	
<b>Перитонит</b>	II	0,572± 0,019*	0,496± 0,014*	42,26± 1,13*	27,21± 1,02*	0,643± 0,016*	0,553± 0,017*	
	III	0,584± 0,013*	0,506± 0,015*	41,87± 1,05*	26,86± 1,17*	0,641± 0,017*	0,558± 0,016*	
<b>Сроки наблюдения послеоперационного периода</b>	1-е сутки	II	0,627± 0,025*	0,532± 0,023*	32,31± 1,24*	19,74± 1,65*	0,611± 0,017*	0,626± 0,016*
		III	0,609± 0,029*	0,507± 0,026*	32,83± 1,26*	20,26± 1,19*	0,617± 0,017*	0,620± 0,014*
	2-е сутки	II	0,633± 0,014*	0,551± 0,015*	28,72± 1,61*	16,68± 1,39*	0,570± 0,035*	0,721± 0,015*
		III	<b>0,578± 0,020*</b>	<b>0,479± 0,018*</b>	<b>34,77± 1,79*</b>	<b>25,17± 1,08*</b>	<b>0,724± 0,015*</b>	<b>0,381± 0,015*</b>
	3-и сутки	II	0,563± 0,013*	0,480± 0,015*	32,93± 1,69*	19,25± 1,57*	0,584± 0,024*	0,710± 0,015*
		III	<b>0,491± 0,018*</b>	<b>0,416± 0,017*</b>	35,12± 1,55	<b>31,34± 1,34*</b>	<b>0,892± 0,017*</b>	<b>0,121± 0,014*</b>
	5-е сутки	II	0,447± 0,015*	0,416± 0,011*	39,63± 1,78*	29,16± 1,09*	0,735± 0,017*	0,359± 0,015*
		III	<b>0,393± 0,016*</b>	<b>0,327± 0,019*</b>	<b>43,69± 1,41*</b>	<b>39,12± 1,23*</b>	<b>0,895± 0,018*</b>	<b>0,117± 0,009*</b>

У пациентов третьей группы содержание молекул средней массы (при  $\lambda=280$  нм и  $\lambda=254$  нм) было так же выше нормы на всех сроках наблюдения на 78,6, 86,2, 76,8, 50,2 и 20,2 % ( $p<0,05$ ) и 102,4, 102,8, 91,6, 66,4 и 30,8 % ( $p<0,05$ ) соответственно. Индекс токсичности превышал норму на первых 3-х этапах наблюдения на 368,9, 421,0, 220,2 % ( $p<0,05$ ) соответственно, а к 3-м суткам пришёл к норме (рисунок 4.6).

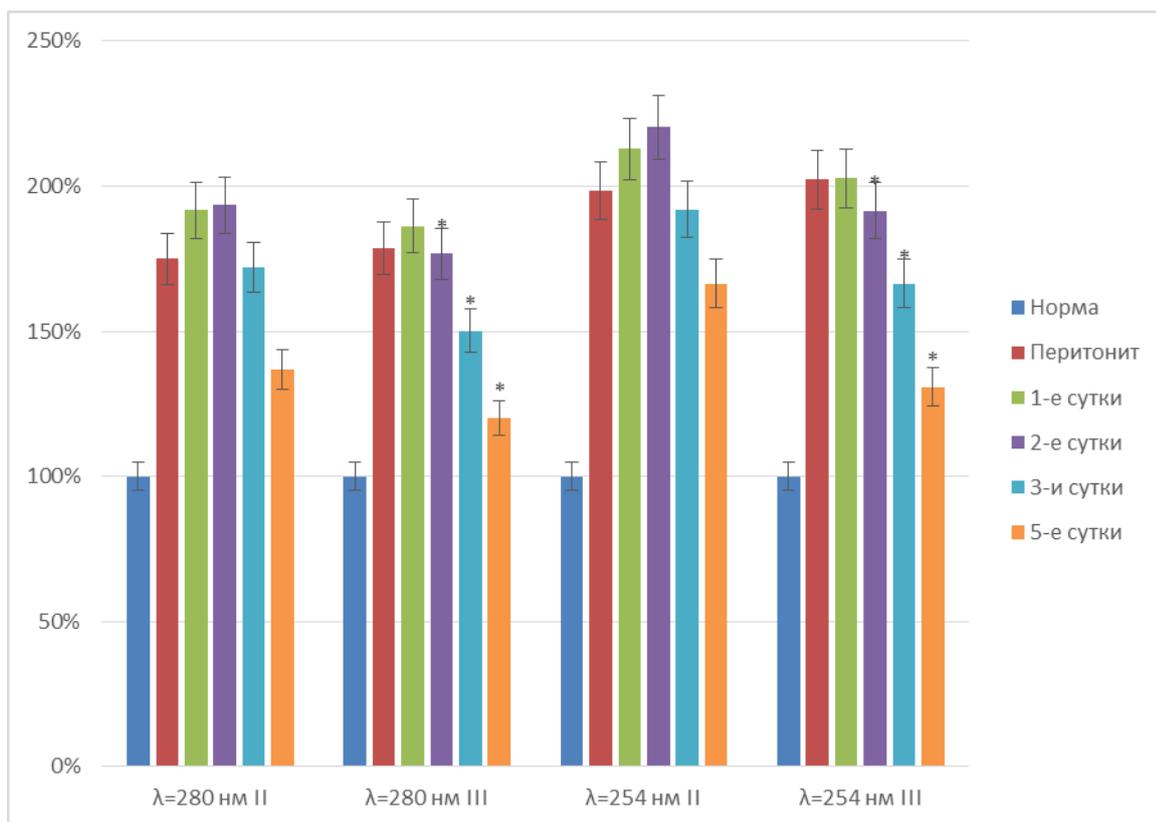


Рисунок 4.6 – Динамика содержания молекул средней массы в плазме крови у больных перитонитом

Эффективная концентрация альбумина была ниже нормальных значений на 41,7, 56,1, 45,4, 32,0 и 15,1 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. Резерв связывания альбумина при перитоните, на 1-е и 2-е сутки был понижен по сравнению с нормой на 28,2, 30,9, 18,9 % ( $p < 0,05$ ) соответственно, к 3-м суткам он пришёл в норму.

Общая концентрация альбумина была ниже нормы при перитоните, на 1-е, 2-е и 5-е сутки 18,8, 36,4, 32,6, и 15,3 % ( $p < 0,05$ ) соответственно (рисунок 4.7).

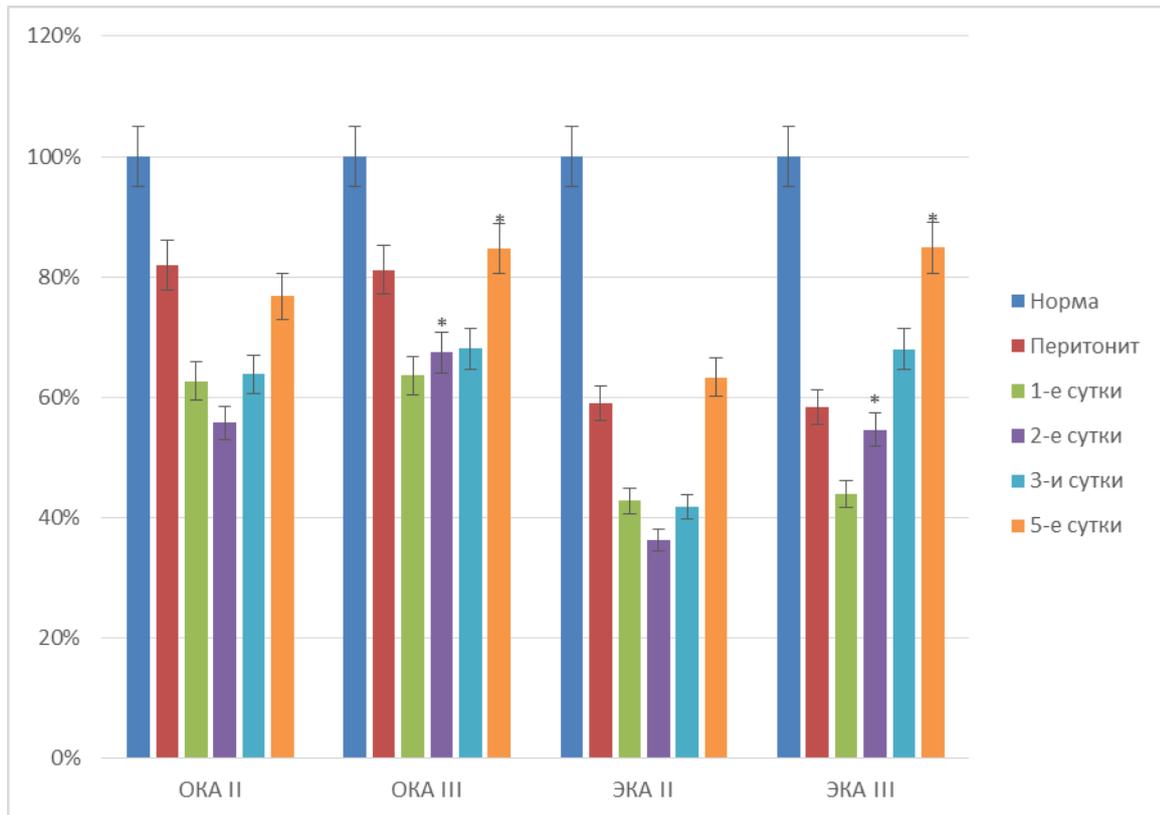


Рисунок 4.7 – Динамика содержания общей и эффективной концентраций альбумина в плазме крови у больных перитонитом

Сравнивая показатели обеих групп, нами зарегистрировано, что у пациентов III группы на 2-е сутки после операции количество молекул средней массы (при  $\lambda=280$  нм и  $\lambda=254$  нм) и индекс токсичности были ниже аналогичных показателей II группы на 16,8, 28,8 и 285,7 % ( $p<0,05$ ), на 3-и сутки на 22,0, 25,6 и 495,6 % ( $p<0,05$ ), на 5-е сутки на 16,5, 35,6 и 203,4 % ( $p<0,05$ ) соответственно.

Общая и эффективная концентрации альбумина и резерв связывания альбумина на 2-е сутки были выше значений контроля на 11,7, 18,4 и 17,3 % ( $p<0,05$ ). На 3-и сутки ЭКА и РСА были выше на 26,2 и 34,5 % ( $p<0,05$ ). На 5-е сутки все три показателя (ОКА, ЭКА и РСА) были так же выше контрольных на 7,9, 21,6 и 18,7 % ( $p<0,05$ ) соответственно (рисунок 4.8).

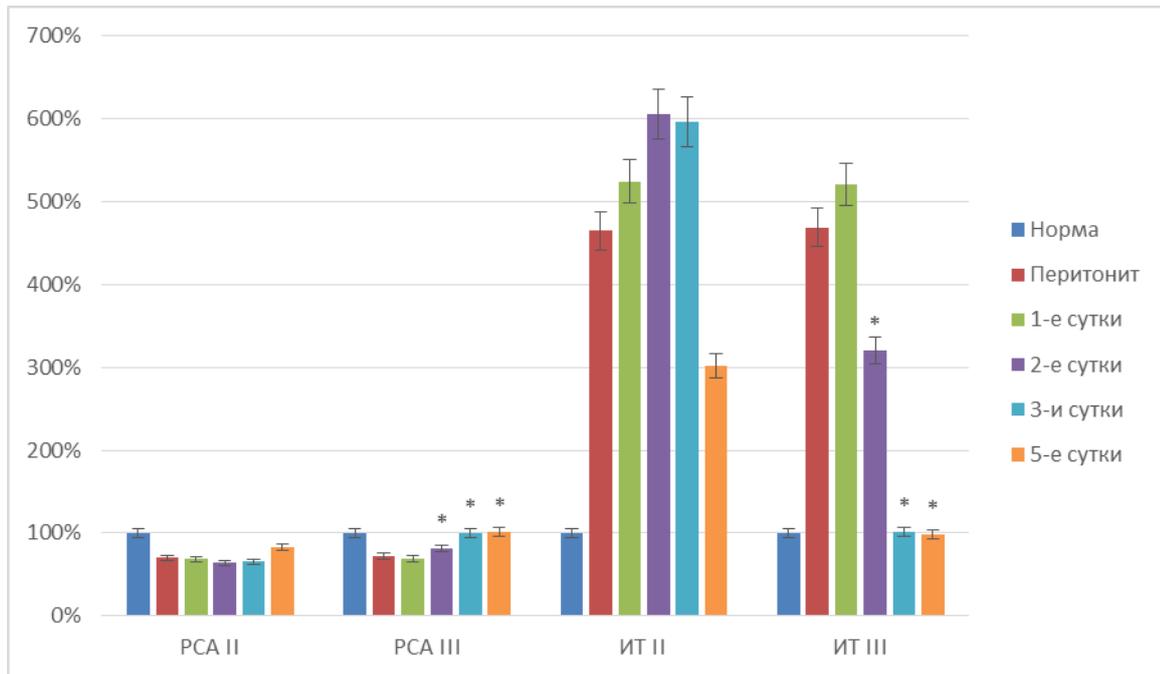


Рисунок 4.8 – Динамика изменения некоторых показателей эндогенной интоксикации в плазме крови у больных перитонитом

Клинико-лабораторные данные свидетельствуют, что при выполнении у больных острым перитонитом оперативных вмешательств лапаротомным оперативным доступом с целью снижения расстройств гомеостаза в раннем послеоперационном периоде целесообразно применение антигипоксанта/антиоксиданта ремаксоло. На фоне применения препарата в значительной степени уменьшаются явления травмирующего дополнительного действия оперативного доступа (хирургической агрессии), что является немаловажным в оптимизации течения раннего послеоперационного периода.

При проведении такого рода терапии отмечен эффект достаточно большой вариации «ответа» организма на такого рода терапию.

Указанное послужило основанием для исследования полиморфизмов генов антиоксидантных ферментов.

### 4.3. Распространенность полиморфизмов генов антиоксидантных ферментов при остром перитоните

Нами произведено исследование полиморфизма генов антиоксидантной системы организма у 38 больных острым перитонитом, перенесших открытые хирургические вмешательства, а в раннем послеоперационном периоде в комплексную терапию включен ремаксол.

Распределение частот аллелей и генотипов по полиморфным маркерам генов в исследуемых группах соответствовало распределению Харди-Вайнберга (таблица 4.7).

Таблица 4.7 – Частота встречаемости аллелей и генотипов по изучаемым полиморфизмам

Выборка	Ген/ полиморфизм	Частота генотипов (n, %)			Частота аллелей		$\chi^2$ (p)	OR аллель (95%)
		3	4	5	6	7		
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Доноры (n=56)	<i>SOD2</i> <i>C47T</i>	<i>CC</i>	<i>CT</i>	<i>TT</i>	<i>C</i>	<i>T</i>	13,2 (0,01)	7,3 (2,38- 22,5)
Больные перитонитом (n=38)		59,0 (n=33)	26,8 (n=15)	14,2 (n=8)	0,73	0,27		
Доноры (n=56)	<i>CAT</i> <i>-262 C/T</i>	<i>CC</i>	<i>CT</i>	<i>TT</i>	<i>C</i>	<i>T</i>	11,6 (0,01)	6,13 (2,08- 18,0)
Больные перитонитом (n=38)		48,2 (n=27)	32,1 (n=18)	19,7 (n=11)	0,64	0,36		
Доноры (n=56)	<i>GSTP1</i> <i>P1/Ile105Val</i> (313A>G)	<i>GG</i>	<i>GA</i>	<i>AA</i>	<i>G</i>	<i>A</i>	19,4 (0,01)	12,3 (3,7- 41,4)
Больные перитонитом (n=38)		62,5 (n=35)	26,8 (n=15)	10,7 (n=6)	0,76	0,24		
Доноры (n=56)	<i>GSTP1</i> <i>P1/Ala114Val</i> (341C>T)	<i>CC</i>	<i>CT</i>	<i>TT</i>	<i>C</i>	<i>T</i>	30,2 (0,01)	55,9 (6,5- 150,0)
Больные перитонитом (n=38)		76,8 (n=43)	23,2 (n=13)	0 (n=0)	0,88	0,12		
Доноры (n=56)	<i>GSTP1</i> <i>P1/Ala114Val</i> (341C>T)	<i>CC</i>	<i>CT</i>	<i>TT</i>	<i>C</i>	<i>T</i>	30,2 (0,01)	55,9 (6,5- 150,0)
Больные перитонитом (n=38)		26,3 (n=10)	39,5 (n=15)	34,2 (n=13)	0,46	0,54		

Марганцевая супероксиддисмутаза (Mn SOD), кодируемая геном *SOD2*, играет важную роль в ингибировании свободнорадикальных процессов, обеспечивая дисмутацию супероксид анион радикала кислорода в митохондриях и вовлекается в патогенез онкологических, сердечно-сосудистых, нейродегенеративных и некоторых других заболеваний. Наиболее значимой мутацией в гене *SOD2* является замена (*C47T*), приводящая к снижению активности фермента и повышенной повреждаемостью тканей при окислительном стрессе.

Как видно из данных, представленных в таблице 4.7, частота встречаемости генотипов *C47C*, *C47T* и *T47T* гена *SOD2* у пациентов острым перитонитом составила 37,5, 25,0 и 37,5 % ( $p < 0,05$ ), а его аллелей (*C* и *T*) – 0,41 и 0,59 ( $p < 0,05$ ).

При проведении сравнительного анализа результатов молекулярного тестирования гена супероксиддисмутазы с группой нормы, в которой частота генотипов (*CC*, *CT* и *TT*) и аллелей (*C* и *T*) гена *SOD2* (*C47T*) равнялась 59,0, 26,8, 14,2 % и 0,73 и 0,27 соответственно, установлено, что встречаемость условно-патогенетического генотипа *T47T* и аллеля *T* гена *SOD2* наблюдалась у пациентов острым перитонитом выше ( $\chi^2=13,2$ ,  $p=0,01$  и  $OR=7,3$  (2,38–22,5)).

При оценке следующего фермента – каталазы, отметим, что она является один из основных ферментов антиоксидантной системы. Каталаза играет важную роль в разложении пероксида водорода. Замена азотистого основания цитозина на тимин приводит к снижению защитной активности каталазы в условиях оксидатного стресса. В соответствии с разными научными данными, опубликованными в всемирно-признанных журналах, показано, что наличие аллеля *T* достоверно ассоциируется с прогрессированием ишемической болезни сердца, сахарного диабета, астмы и другими заболеваниями, вызывая развитие серьезных осложнений.

При изучение генетического распределения гена фермента каталазы у больных острым перитонитом зарегистрировано, что в основной группе гомозиготный генотип *-262C/C* встречался у 21,0 %, гетерозиготный *-262C/T* – у 26,3 %, а патологически-гомозиготный *-262T/T* – у 52,7 %, а в группе доноров –

48,2, 32,1 и 19,7 % соответственно. При этом частота аллелей *-C* и *-T* составила 0,64 и 0,36 (в 1-й группе) и 0,34 и 0,66 (во 2-й группе).

По результатам нашего исследования установлено, что носительство гомозиготного патогенного генотипа *T/T* в условиях острого перитонита в значительной степени ( $\chi^2=11,6$ ,  $p=0,01$  и  $OR=6,13$  (2,08–18,0)) превышало группы доноров, а при сравнении с носительством гомозиготного генотипа *C/C* была больше в группе контроля (доноров) ( $\chi^2=1,26$ ,  $p=0,01$  и  $OR=1,87$  (0,62–5,65)).

Глутатион-S-трансферазы (GST) – это лигандины, многофункциональные метаболические изоферменты (GSTM, GSTP, GSTT). Они являются основным фактором детоксикационных процессов организма. Они участвуют в каталитической инактивации ксенобиотиков, регенерации липоперекиси, фосфолипазном гидролизе, поддерживая организм от оксидативного стресса и эндогенной интоксикации. Молекулярная трансформация азотистого основания аденина в органическое соединение гуанина в позиции 313 (*GSTP1 (313A>G)*), а также замена цитозина в тимин в локусе 341 (*GSTP1 (341C>T)*) сопровождаются снижением детоксикационной активности GST и их экспрессии, и увеличением накопления в организме токсичных продуктов, что подвергается ему риска прогрессирования заболевания и развития осложнений.

Результаты нашей работы наглядно утверждают вклад мутантного аллеля *G* (в локусе 313) и *T* (в локусе 341) гена *GSTP1* в формирование патологического фенотипа у пациентов острым перитонитом.

При остром перитоните гомозиготный генотип *G/G* полиморфизма 313A>G гена *GSTP1* встречался у 44,8 % больных и 10,7 % доноров. Нормальные варианты *A/A* и *A/G* составили 21,0 и 34,2 в основной группе и 62,5 и 26,8 % – в группе сравнения. При этом число аллелей *A* и *G* равнялось 0,76 и 0,24 – в первой группе и 0,38 и 0,62 – во второй.

Нами установлено, что частоты генотипов *C/C*, *C/T* и *TT* полиморфизма 341C>T гена *GSTP1* в условиях острого перитонита составили 26,3, 39,5 и 34,2 %, а в норме – 15,0, 40,0 и 45,0 % соответственно. При этом частота встречаемости

аллелей *C* и *T* гена р-глутатион S-трансферазы в выборке первой группы составила 0,46 и 0,54 и первой – 0,88 и 0,12 второй.

Анализируя молекулярно-генетического тестирования установлено, что частоты патологических вариантных генотипов *G/G* (полиморфизма *313A>G*) и *T/T* (полиморфизма *341C>T*) гена *GSTP1* значимо высоко распространяются у обследуемых больных хроническим перитонитом ( $\chi^2=19,4$ ,  $p=0,01$  и  $OR=12,3$  (3,7–41,4) и  $\chi^2=30,2$ ,  $p=0,01$  и  $OR=55,9$  (6,5–150,5) соответственно) при сравнении с донорами, у которых встречались минимально.

Резюмируя, нужно отметить, генетическим предиктором прогрессирования острого перитонита является носительство патогенного генотипа *T47T* гена *SOD2*, *-262T/T* гена *CAT*, *G313G* и *T341T* гена *GSTP1*, что дает понимание о патогенетических механизмах развития и прогрессирования этой патологии.

Отметим и другое, что из 38 больных острым перитонитом третьей группы в большинстве случаев ( $n=25$ ) имело место полиморфизма одного или двух исследованных генов антиоксидантной системы. Указанное явилось основанием для разделения этой группы на две подгруппы, что позволило не только дифференцировано установить эффективность терапии с ремаксолом, но и подтвердить значимость указанных генетических нарушений в развитии и прогрессировании болезни.

#### **4.4. Клинико-лабораторные эффекты комплексной терапии у больных перитонитом, перенесших открытую операцию, в зависимости от полиморфизма генов антиоксидантной системы**

Генетические исследования позволили нам оценить эффективность комплексной терапии с ремаксолом в зависимости от полиморфизма генов антиоксидантной системы. Как указано выше, у 13 (34,2 %) пациентов этой группы генетическими исследованиями не установлено наличие полиморфизма генов, у 25 (65,8 %) – установлено их наличие. На основе этих данные нами

произведено разделение больных третьей группы на две подгруппы (IIIа и IIIв) и в каждой из подгрупп оценено эффективность комплексной терапии с ремаксолом.

При анализе результатов лечения больных, получавших комплексную терапию, установлено, что во второй подгруппе третьей группы эффективность такого рода терапии была существенно выше (таблица 4.8).

Таблица 4.8 – Осложнения у больных перитонитом, получавших комплексную терапию в раннем послеоперационном периоде, в зависимости от полиморфизма генов антиоксидантной системы

Осложнения	Третья группа	Третья А группа	Третья В группа
– инфильтрат, абсцесс брюшной полости	2 (5,3 %)	2 (15,4 %)	1 (4,0 %)
– ранняя спаечная кишечная непроходимость	2 (5,3 %)	2 (15,4 %)	-
– гематома (серома) послеоперационной раны	3 (7,0 %)	1 (7,7 %)	1 (4,0 %)
– лигатурный свищ	1 (2,7 %)	1 (7,7 %)	-
– пневмония	2 (5,3 %)	1 (7,7 %)	1 (4,0 %)
Всего:	10 (33,3 %)	7 (53,8 %)	3 (12,0 %) $\chi^2=4,172$ , $p=0,042$

Отметим, что в первой подгруппе общее количество осложнений выявлено у 7 (53,8 %) больных, тогда как во второй группе их было статистически значимо меньше – только у 3 (12,0 %) пациентов ( $\chi^2=4,172$   $p=0,042$ ).

Пребывание больных в стационаре в первой подгруппе больных этой группы составило  $15,9 \pm 0,6$  койко-дня, тогда как во второй подгруппе оно сокращалось до  $12,4 \pm 0,5$  койко-дня ( $p < 0,05$ ).

При детальном изучении процессов, от которых во многом зависит течение раннего послеоперационного периода и развитие осложнений, нами выявлены существенные различия их выраженности в подгруппах (таблица 4.9).

При оценке интенсивности перекисного окисления мембранных липидов в установлено, что через сутки после операции существенных различий показателей этого процесса в обеих подгруппах не было.

Таблица 4.9 – Некоторые показатели интенсивности перекисного окисления липидов и активности фосфолипазы А<sub>2</sub> в плазме крови у больных перитонитом, перенесших открытую операцию, на фоне применения ремаксолола в зависимости от полиморфизма генов антиоксидантной системы

Показатель	Группа	Диеновые конъюгаты, усл.ед./мг липидов	Триеновые конъюгаты, усл.ед./мг липидов	ТБК-активные продукты, нмоль/г белка	Фосфолипаза А <sub>2</sub> , мкМоль/с/г белка	Супероксид дисмутаза (усл. ед / мг белка)	
Норма		0,263±0,013	0,191±0,011	2,19±0,18	0,079±0,003	4,89±0,13	
Перитонит	II	0,389±0,011*	0,355±0,011*	3,81±0,20*	0,300±0,018*	3,84±0,16*	
	IIIа	0,372±0,013*	0,340±0,012*	3,86±0,18*	0,288±0,016*	3,81±0,14*	
	IIIв	<b>0,421±0,014*</b>	<b>0,378±0,013*</b>	<b>4,39±0,21*</b>	<b>0,325±0,018*</b>	3,53±0,17*	
Сроки наблюдения послеоперационного периода	11-е сутки	II	0,414±0,015*	0,363±0,017*	4,06±0,12*	0,358±0,016*	3,88±0,12*
		IIIа	0,397±0,013*	0,338±0,016*	3,79±0,13*	0,271±0,016*	3,99±0,13*
		IIIв	0,418±0,015*	0,367±0,015*	4,34±0,15*	0,332±0,020*	3,80±0,15*
	2-е сутки	II	0,531±0,014*	0,455±0,014*	5,27±0,25*	0,429±0,014*	3,01±0,16*
		IIIа	0,480±0,014*	0,402±0,016*	4,82±0,18*	0,381±0,015*	3,14±0,10*
		IIIв	<b>0,433±0,013*</b>	<b>0,356±0,017*</b>	<b>4,33±0,15*</b>	<b>0,318±0,016*</b>	<b>3,49±0,12*</b>
	3-и сутки	II	0,472±0,016*	0,383±0,017*	4,84±0,16*	0,379±0,022*	3,41±0,16*
		IIIа	0,427±0,012*	0,343±0,013*	4,71±0,15*	0,334±0,016*	3,65±0,13*
		IIIв	<b>0,381±0,016*</b>	<b>0,289±0,015*</b>	<b>4,30±0,11*</b>	<b>0,283±0,018*</b>	<b>3,92±0,13*</b>
	5-е сутки	II	0,382±0,019*	0,290±0,013*	3,70±0,11*	0,271±0,018*	4,05±0,16*
		IIIа	0,342±0,016*	0,266±0,014*	3,27±0,17*	0,239±0,019*	4,17±0,14*
		IIIв	<b>0,297±0,014*</b>	<b>0,224±0,012*</b>	<b>2,81±0,13*</b>	<b>0,173±0,013*</b>	<b>4,59±0,10*</b>

Через двое суток во второй (В) подгруппе отмечен более значимый темп снижения показателей липопероксидации. Так, уровень диеновых конъюгат по сравнению с первой (А) подгруппой снизился на 9,9 % ( $p < 0,05$ ), триеновых конъюгат – на 11,4 % ( $p < 0,05$ ), ТБК-активных продуктов – на 10,2 % ( $p < 0,05$ ). Снижение интенсивности ПОЛ происходило на фоне повышения активности супероксиддисмутазы на 11,1 % ( $p < 0,05$ ). Отметим, что активность фосфолипазы  $A_2$  в этот срок снижалась на фоне комплексной терапии у больных этой подгруппы на 16,5 % ( $p < 0,05$ ).

Через трое суток после операции установленная тенденция сохранялась. Так, уровень диеновых конъюгат у пациентов второй подгруппы по сравнению с первой подгруппой был уменьшен на 10,8 % ( $p < 0,05$ ), триеновых конъюгат – на 15,7 % ( $p < 0,05$ ), ТБК-активных продуктов – на 8,9 % ( $p < 0,05$ ). При этом активность супероксиддисмутазы возрастала на 7,4 % ( $p < 0,05$ ). Существенное снижение активности отмечено со стороны фосфолипазы  $A_2$ . В этот этап послеоперационного наблюдения на фоне комплексной терапии она снижалась на 15,3 % ( $p < 0,05$ ).

Наиболее значимый положительный эффект комплексной терапии отмечен через 5 суток терапии. В этот срок содержание диеновых конъюгат в плазме крови у пациентов второй подгруппы по сравнению с первой подгруппой был уменьшен на 13,2 % ( $p < 0,05$ ), триеновых конъюгат – на 15,8 % ( $p < 0,05$ ), ТБК-активных продуктов – на 14,1 % ( $p < 0,05$ ). Активность супероксиддисмутазы возрастала на 10,1 % ( $p < 0,05$ ). Отметим, что в этот этап контроля установлено значительное снижение активности фосфолипазы  $A_2$  – на 27,6 % ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, представленный клинико-лабораторный материал демонстрирует важнейшую роль полиморфизма генов (в наших исследованиях – генов антиоксидантной системы) на течение болезни, и что особенно важно – на эффективности терапии.

Получены достаточно убедительные данные, показывающие необходимость проведения персонализированной терапии у больных острым перитонитом, перенесших традиционные открытые оперативные вмешательства. Такого рода

подход позволяет осуществить адекватный подбор лекарственных средств, что может в значительной степени уменьшить проявления хирургической агрессии, тем самым обеспечить сравнительно благоприятное течение раннего послеоперационного периода в значительной степени приблизить его течение к таковому при применении малотравматичных вмешательств.

## ГЛАВА 5

### ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ И РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ОСТРОМ ПЕРИТОНИТЕ

Как указано в обзоре литературы, при остром перитоните возникает синдром системного воспалительного ответа. Этот синдром является типовым патологическим процессом и проявляется в виде системной воспалительной реакции в ответ на различные тяжелые повреждающие воздействия инфекционной и неинфекционной природы. У оперированных больных перитонитом в раннем послеоперационном периоде явления синдрома системного воспалительного ответа становятся еще более выраженными, что может привести к развитию инфекционно-воспалительного процесса, полиорганной недостаточности и гибели пациента [100,124].

В раннем послеоперационном периоде у больных перитонит могут развиваться разного рода осложнения, в том числе и инфекционно-воспалительного характера: инфильтраты и абсцессы брюшной полости, нагноение операционной раны, пневмония, сепсис и др. [9,129,135].

В этой связи очень важны сведения по установлению вероятности развития в раннем послеоперационном периоде указанных гнойно-воспалительных осложнений, что позволит своевременно провести превентивные меры по их предупреждению развития или прогрессирования.

Отметим, что в основу разработки такого рода прогностических критериев должны лежать прежде всего признаки синдрома системного воспалительного ответа. Их оценка в динамике и позволит установить течение раннего послеоперационного периода.

Существуют разные клинико-лабораторные тесты, критерии и шкалы по оценки выраженности синдрома системного воспалительного ответа [36].

Коротко укажем, что одним из них является способ, в основу которого положена оценка 4 критериев (Североамериканская согласительная конференцией АССР/SCCM, 1992): температура, частота сердечных сокращений и дыхательных

движений, уровень лейкоцитов крови. В 2002 г. на международной конференции было предложено включение в оценку еще и содержание С-реактивного белка.

Существенным недостатком этого диагностического комплекса является то, что данный симптомокомплекс не базируется на определение в крови ключевых факторов патогенеза синдрома системного воспалительного ответа, а именно выраженности мембранодеструктивных явлений. Кроме того, этот способ в большей степени направлен на диагностику его манифестной стадии – полиорганную недостаточность/дисфункцию.

Нами предложен и апробирован у больных перитонитом новый способ. Существенным его отличием является то, что оценивается не только степень интенсивности системной воспалительной реакции в текущий момент, но и прогнозирования ее в ближайшие сроки, поскольку позволяет по ряду признаков оценить не только ее проявления, но и установить активность механизмов, пролонгирующих ее – выраженность триггерных агентов мембранодеструктивных процессов (**патент на изобретение № 2729730**).

Оценка производится следующим образом. У больных острым перитонитом от поступления их в стационар в динамике в крови определяют индекс токсичности плазмы, содержание ТБК-реагирующих продуктов и активность фосфолипазы А<sub>2</sub> и на основе этого рассчитывают индекс прогнозирования интенсивности системной воспалительной реакции по формуле:

$$\text{ИИСВР} = \frac{\text{ИТ}_2}{\text{ИТ}_1} + \frac{\text{ТБК}_2}{\text{ТБК}_1} + \frac{\text{ФА2}_2}{\text{ФА2}_1},$$

где ИИСВР – индекс прогнозирования интенсивности системной воспалительной реакции, ИТ<sub>2</sub> – индекс токсичности плазмы в текущий момент, ИТ<sub>1</sub> – индекс токсичности плазмы в предыдущий момент, ТБК<sub>2</sub> – содержание ТБК-реагирующих продуктов в текущий момент, ТБК<sub>1</sub> – содержание ТБК-реагирующих продуктов в предыдущий момент, ФА2<sub>2</sub> – активность фосфолипазы в текущий момент, ФА2<sub>1</sub> – активность фосфолипазы в предыдущий момент.

Многочисленные клиничко-лабораторные исследования больных острым перитонитом и другими ургентными болезнями органов брюшной полости

показали, что в наблюдениях, при которых индекс менее 0,84, свидетельствует о регрессе болезни в целом (низкая вероятности прогрессирования) и указывает, что проводимое лечение эффективно и не нуждается в корректировке (таблица 5.1).

Таблица 5.1 – Значение индекс прогнозирования интенсивности системной воспалительной реакции у больных острым перитонитом

Показатель	Вероятность прогрессирования системной воспалительной реакции		
	Отсутствие вероятности	Низкая степень	Высокая степень
Индекс прогнозирования интенсивности системной воспалительной реакции	0,84 и ниже	0,85 – 1,39	1,40 и выше

При уровне индекса прогнозирования от 0,85 до 1,39 имеется низкая степень вероятности прогрессирования интенсивности системной воспалительной реакции. В целом у такого рода больных следует повысить настороженность и проводить в раннем послеоперационном периоде дальнейшую оценку индекса в увязке с клинической картиной.

У больных острым перитонитом, у которых значение индекса равно 1,40 и выше, следует расценивать высокую степень вероятности прогрессирования интенсивности системной воспалительной реакции. В таких случаях необходим кардинальный пересмотр схем послеоперационного лечения вплоть до включение эфферентных методов детоксикации или повторных хирургических вмешательств.

Таким образом, определение индекса прогнозирования интенсивности системной воспалительной реакции при острым перитоните или других ургентных

болезнях органов брюшной полости позволяет судить о направленности (прогрессирование или купирование) течения основного заболевания и оценивать в динамике эффективность лечения в раннем послеоперационном периоде.

В настоящее время в медицине в целом и в хирургии, в частности, одной из первостепенных задач является разработка алгоритма и схем лечения, специфичных для каждого пациента и адаптированных под его настоящее состояние. Выделен целый раздел под названием персонифицированная медицина.

В многочисленных исследованиях мы обратили внимание на то, что вероятность развития осложнений, о чем указано в предыдущих главах, существенно выше в наблюдениях, в которых присутствует полиморфизм генов антиоксидантной системы. Тому имеется достаточно объективное основание. В действительности в основе катаболических процессов при гнойно-воспалительных явлениях лежат не только пагубные действия микроорганизмов, но и процессов, которые негативно воздействуют на липидный компонент биомембраны клеток. Наиболее значимые из них – перекисное окисление мембранных липидов и активность фосфолипаз. Первому процессу противостоит антиоксидантная система. От ее потенциальных возможностей зависит его интенсивность. В свою очередь антиоксидантный потенциал организма обусловлен генотипом.

Заподозрить возникновение инфекционно-воспалительных осложнений у больных, перенесших хирургические вмешательства на органах брюшной полости, осложненных перитонитом, затруднительно. Имеющиеся в арсенале хирурга лабораторно-инструментальные методы исследования не всегда указывают на возникновение патологического процесса.

Однако существует ряд способов, которые позволяют во многом решить задачу по своевременной диагностике осложнений инфекционно-воспалительного характера.

Один из них основывается на определении выраженности синдрома эндогенной интоксикации по содержанию молекул средней массы до операции и

в первые двое суток после нее. В наблюдениях, когда их уровень повышается по сравнению с исходом на 34% диагностируют состояние эндотоксикоза и прогнозируют развитие послеоперационных осложнений. В наблюдениях же, когда происходит уменьшение содержания средних молекул констатируется благоприятное течение послеоперационного периода [120].

Недостатком этого способа и других аналогичных ему является то, что оценивается только уровень токсических продуктов, тогда как не устанавливается выраженность основных процессов, которые лежат в основе деструкции тканей и, как одно из следствий этого патологического процесса, - развитие осложнений в раннем послеоперационном периоде.

В качестве оценочных тестов гнойно-воспалительного процесса (тканевой деструкции) в раннем послеоперационном периоде у больных острым перитонитом нами выбраны следующие показатели: индекс токсичности плазмы, уровень триеновых конъюгатов, активность фосфолипазы A<sub>2</sub>, наличие полиморфизма гена митохондриальной супероксиддисмутазы (**заявка на патент № 2020139876**).

Выбранный перечень показателей обоснован следующим:

по содержанию токсинов в крови оцениваются признаки возможного развития гнойно-воспалительного процесса;

по содержанию одних из молекулярных продуктов ПОЛ – триеновых конъюгатов и активности фосфолипазы A<sub>2</sub> устанавливали выраженность мембранодеструктивных процессов, сопутствующих гнойному воспалению;

предрасположенность к мембранодеструктивным явлениям определяли по установлению полиморфизма гена митохондриальной супероксиддисмутазы.

На основе полученных данных рассчитывают индекс прогнозирования развития осложнений по следующей формуле:

$$IPRO = \frac{IT_2}{IT_1} + \frac{TK_2}{TK_1} + \frac{FA2_2}{FA2_1} + GSOD,$$

где IPRO – индекс прогнозирования развития осложнений, IT<sub>2</sub> – индекс токсичности в текущий момент, IT<sub>1</sub> – индекс токсичности в предыдущий момент,

TK<sub>2</sub> – уровень триеновых конъюгатов в текущий момент, TK<sub>1</sub> – уровень триеновых конъюгатов в предыдущий момент, FA2<sub>2</sub> – активность фосфолипазы A<sub>2</sub> в текущий момент, FA2<sub>1</sub> – активность фосфолипазы A<sub>2</sub> в предыдущий момент, GSOD – наличие/отсутствие (1/0) полиморфизма гена митохондриальной супероксиддисмутазы.

Многочисленные клинико-лабораторные исследования больных острым перитонитом и другими ургентными болезнями органов брюшной полости показали, что в наблюдениях, при которых индекс менее 2,0 свидетельствует о регрессе болезни в целом (низкая вероятности прогрессирования) и указывает, что проводимое лечение эффективно и не нуждается в корректировке.

При уровне индекса от 2,1 до 3,4 имеется низкая степень вероятности развития осложнений. В целом у такого рода больных следует повысить настороженность и проводить в раннем послеоперационном периоде дальнейшую оценку индекса и клинического течения заболевания.

У больных острым перитонитом, у которых значение индекса равно 3,5 и выше, следует расценивать высокую степень вероятности развития осложнений. В такого рода больных необходим кардинальный пересмотр схем послеоперационного лечения вплоть до установления показаний к повторным хирургическим вмешательствам (таблица 5.2)

Таблица 5.2 – Значения индекса прогнозирования развития осложнений у больных острым перитонитом

Показатель	Вероятность развития осложнений в раннем послеоперационном периоде		
	Отсутствие вероятности	Низкая степень	Высокая степень
Индекс прогнозирования развития осложнений	2,0 и ниже	2,1 – 3,4	3,5 и выше

При анализе результатов лечения больных перитонитом с использованием прогностических критериев развития осложнений нами установлена достаточно высокая средняя чувствительность способа (93,7 %) и его специфичность (84,9 %).

Коротко отметим, что в первой группе больных, у которых, как указано во второй главе, выраженность перитонита была меньшей, а хирургические вмешательства произведены лапароскопически, индекс прогнозирования развития осложнений составил  $0,2 \div 1,9$ . Как указано выше, у двух пациентов этой группы в раннем послеоперационном периоде возникли осложнения в виде ранней спаечной кишечной непроходимости и пневмонии. В этих случаях индекс прогнозирования развития осложнений составил соответственно 3,9 и 4,1.

Во второй группе, хирургические вмешательства которых проходило с использованием открытого оперативного доступа, индекс прогнозирования развития осложнений в случаях, когда послеоперационный период протекал гладко составил  $1,3 \div 3,1$  (низкая степень вероятности), а когда они возникали – существенно возрастал. Так, при развитии таких осложнений, как инфильтрат и абсцесс брюшной полости он колебался от 3,9 до 4,4 (высокая степень вероятности), при развитии пневмонии от 4,0 до 4,9 (высокая степень вероятности).

В третьей группе пациентов острым перитонитом, в которой комплексная терапия включала ремаксол, индекс прогнозирования развития осложнений у большинства варьировал от 1,1 до 2,9 (низкая степень вероятности). В тех же случаях, когда возникали осложнения он также повышался. У трех больных при возникновении инфильтрата и абсцесса брюшной полости он составил  $3,7 \div 4,1$  (высокая степень вероятности). У двух пациентов, у которых возникла послеоперационная пневмония он составил 3,9 и 4,1 (высокая степень вероятности) (таблица 5.3).

Таблица 5.3 – Течение раннего послеоперационного периода больных перитонитом и индекс прогнозирования осложнений в раннем послеоперационном периоде

Осложнения			Первая группа	Вторая группа	Третья группа
– инфильтрат, абсцесс брюшной полости	Осложнение		–	4 (13,2 %)	3 (7,0 %)
	Значение индекса	Без осложнений	0,2÷1,9	1,3÷3,1	1,1÷2,9
		С осложнениями	-	3,9÷4,4	3,7÷4,1
– ранняя спаечная кишечная непроходимость	Осложнение		1 (3,3 %)	3 (10,0 %)	2 (5,3 %)
	Значение индекса	Без осложнений	0,2÷1,9	1,3÷3,1	1,1÷2,9
		С осложнениями	3,9	3,7÷3,9	3,8, 4,0
– гематома (серома) послеоперационной раны	Осложнение		–	2 (6,6 %)	2 (5,3 %)
	Значение индекса	Без осложнений	0,2÷1,9	1,3÷3,1	1,1÷2,9
		С осложнениями	-	3,6, 3,9	3,7, 4,1
– лигатурный свищ	Осложнение		–	1 (3,3 %)	1 (2,7 %)
	Значение индекса	Без осложнений	0,2÷1,9	1,3÷3,1	1,1÷2,9
		С осложнениями	-	4,0	4,2
– пневмония	Осложнение		1 (3,3 %)	4 (13,2 %)	2 (5,3 %)
	Значение индекса	Без осложнений	0,2÷1,9	1,3÷3,1	1,1÷2,9
		С осложнениями	4,1	4,0÷4,9	3,9, 4,1

Таким образом, разработанный способ позволяет у больных urgentными болезнями живота в раннем послеоперационном периоде устанавливать вероятность развития осложнений. Основой этому является то, что рутинным показателям (содержание токсинов в крови) устанавливаются не только признаки возможного развития гнойно-воспалительного процесса, но и по ряду показателей, таких как уровень триеновых конъюгатов, активность фосфолипазы

A<sub>2</sub> определяется выраженность мембранодеструктивных процессов, сопутствующих гнойному воспалению. Во внимание принимаются и признаки предрасположенности к избыточному мембранодеструктивному процессу – полиморфизм гена митохондриальной супероксиддисмутазы.

Безусловную базу для объективизации и адекватности оценки по прогнозированию развития осложнений у больных различными urgentными болезнями живота в раннем послеоперационном периоде придает и то, что оценка производится ни в один какой-то момент (этап послеоперационного периода), а в динамике. Указанное в значительной степени повышает вероятность безошибочного прогноза. Этот вывод подтверждается еще и тем, что развитие осложнений может быть не только в самые ранние сроки после операции, но и позже.

Подчеркнем и то, что в предложенном способе анализируется и генотип пациента. Указанное позволяет персонифицировать диагностический алгоритм, чему в настоящее время в медицине уделяется важное значение.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острый перитонит является тяжелой патологией, требующей экстренного лечения, что позволит минимизировать развитие тяжелых последствий. Не вызывает сомнений факт, что лечение перитонита не должно ограничиваться только устранением источника инфицирования и санацией брюшной полости. Местный воспалительный процесс запускает каскад всевозможных патофизиологических процессов, которые приводят к поражению различных органов и систем – синдрому системного воспалительного ответа.

Современная хирургия достигла больших успехов в лечении острого перитонита. Безусловным достижением является применение при хирургических вмешательствах малотравматичных технологий, в том числе лапароскопических. Однако до настоящего времени исчерпывающей оптимизации в лечении перитонита не достигнуто. Одним из направлений в решении проблемы является углубленное исследование патогенетических аспектов болезни, что позволит обоснованно определить вектор по разработке новых патогенетических схем терапии. Безусловно, успешное решение этого вопроса, вкупе с использованием современных хирургических технологий, вплотную приблизит современную хирургию к исчерпывающему положительному результату в терапии этой тяжелой болезни.

Следует отметить и другое. В последние годы большое значение отводится так называемой персонифицированной хирургии. Не вызывает сомнений факт, что течение синдрома системной воспалительной реакции, который является спутником острого перитонита, во многом зависит от реактивности организма, которая в свою очередь определена генотипом. Поэтому хирургия в настоящее время неразрывно интегрирует с параклиническими дисциплинами, в частности с генетикой.

Подытоживая вышеуказанное, становится очевидным спектр нерешенных вопросов по рассматриваемой тяжелой патологии живота.

Целью исследования явилось на основе установления особенностей течения раннего послеоперационного периода после малотравматичных и открытых вмешательств разработать оптимизированные схемы терапии больных перитонитом.

Как нами отмечено выше, одним из важнейших компонентов, определяющих течение болезни в раннем послеоперационном периоде, являются процессы, которые в целом ответственны за расстройства гомеостаза, а в последующем – в поражения органов и систем. В работе акцент исследований нами сделан на эндогенной интоксикации, а также перекисном окислении липидов и фосфолипазной активности.

Коротко охарактеризуем эти компоненты.

Многие работы показывают, что основным носителем синдрома эндогенной интоксикации при остром перитоните являются бактериальные токсины (Васильев И. Т., 1995; Плоткин Л. Л. и др., 2000; Федоровский Н. М. и др., 1997), а составляющими многокомпонентности патогенеза эндотоксикоза, наряду с источником токсемии, являются процессы инактивации, обезвреживания и элиминирования токсических продуктов (Чудаков С. Ю., 2000).

Однако в настоящее время знания по патогенезу эндотоксикоза при воспалительных процессах живота существенно пополнились. Научной школой профессора А.П. Власова (2005-2020) доказана важнейшая значимость в патогенезе эндотоксемии мембранодеструктивных процессов, являющихся проявлением катаболических явлений. Установлена их значимость уже в самые ранние сроки болезни. Основой тому является избыточная активность оксидативного стресса и фосфолипаз, которые являются одними из универсальных агентов повреждения клеточных мембран, их фрагментации и разрушения, что может приводить и к гибели клеток (Владимиров Ю. А. и др., 2004; Dierckx N. et al., 2003). Отметим, что молекулярные продукты перекисного окисления мембранных липидов, особенно ТБК-активные, а также продукты мембранодеструктивных процессов, в частности лизоформы фосфолипидов и свободные жирные кислоты, весьма токсичные и вносят значительный вклад в

формирование эндотоксикоза, способствуя его прогрессированию (Петросян Э. А. и др., 1998; Федоровский Н. М. и др., 1997).

При достижении содержания токсинов в крови до определенного (критического) уровня органы дезинтоксикационной системы организма не способны полноценно исполнять функции, что приводит к прогрессированию нарушений гомеостаза и развитию полиорганной недостаточности (Гостищев В. К. и др., 1992), при которой первичный пусковой фактор эндотоксикоза может отходить на второй план и не определять исход заболевания (Gando S. et al., 1995; Abe M., 2006).

Итак, в работе при детальном изучении указанных компонентов расстройств гомеостаза у больных перитонитом показано, что уже на самых ранних сроках послеоперационного периода возникали выраженные изменения исследованных показателей гомеостатического процесса, что в первую очередь выразилось в резком увеличении токсических продуктов гидрофильной и гидрофобной природы.

Отметим и другое, что в эти сроки имелись яркие признаки оксидативного стресса на фоне значительной активизации фосфолипаз. Такое состояние триггерных агентов явилось явной предпосылкой возникновения мембранодестабилизирующих явлений, что, безусловно, явилось значимым для поражения различных органов и систем, поскольку такого рода явления охватывали весь организм больного.

Следует подчеркнуть, что оксидативный стресс и активность фосфолипаз, как нами указано, являются одними из триггеров эндогенной интоксикации, внося свой вклад в продукцию токсинов. Корреляционный анализ показал, что между показателями указанных процессов и уровнем токсических продуктов в плазме крови больных острым перитонитом имеется сильная корреляционная связь ( $r=0,8116 \div 0,935$ ,  $p < 0,05$ ).

Нами отмечено, что при выполнении у больных острым перитонитом открытых вмешательств возникают более значимые расстройства гомеостаза, тогда как в исходном состоянии (до операции) они были сопоставимы. Указанный факт подтверждает значимость хирургической агрессии – травматизма брюшной

стенки – в ухудшении гомеостаза больных в раннем послеоперационном периоде. Подчеркнем, что особенно значимые различия в показателях отмечены впервые двое суток после операции.

В целом, анализируя полученный фактический материал, отметим, что безусловным важнейшим достижением современной хирургии является внедрение малотравматичных операций. Их использование во многом решает проблему профилактики системных поражений органов и систем в раннем послеоперационном периоде (профилактика синдрома системного воспалительного ответа).

Однако лечение острого перитонита не всегда возможно с использованием малотравматичных технологий. Поэтому остается весьма актуальным вопрос по разработке способов лечения, обладающих способностью уменьшать расстройства гомеостаза в ранние сроки после открытых операций.

Теоретический подход в решении этого вопроса, прежде всего, должен основываться на признании невозможности разработки каких-либо оригинальных оперативно-технических приемов. Техническая оптимизация самого способа хирургических вмешательств существенно не может уменьшить проявления хирургической агрессии. Поэтому новации совершенствования лечебного процесса должны быть сконцентрированы на компонент, который обуславливает прогрессирование нарушений гомеостатических констант.

Можем ли мы влиять на эндогенную интоксикацию у больных острым перитонитом? Можем. Существует целое направление дезинтоксикационной терапии, в том числе с использованием экстракорпоральных методов детоксикации. Однако их использование не может полноценно решить проблему, поскольку в поражении органов и систем важнейшую роль играют и мембранодеструктивные процессы, о чем указано выше. Отсюда со всей очевидностью находим объект для возможного управления за процессом гомеостатических расстройств и полиорганных поражений – это, прежде всего, оксидативный стресс и активизация фосфолипаз.

Поэтому у больных острым перитонитом, перенесших открытые оперативные вмешательства, нами применен препарат метаболического типа действия, обладающего антиоксидантным и антигипоксикантным эффектами, ремаксол (уместно отметить, что это отечественное инфузионное лекарственное средство).

Клинико-лабораторные исследования подтвердили правомерность теоретического анализа. Применение препарата у больных острым перитонитом, перенесших открытые оперативные вмешательства, заметно меняло течение раннего послеоперационного периода. Это прежде всего проявлялось лабораторно. У больных, в терапию которых включен ремаксол, выявлено существенное снижение активности перекисного окисления мембранных липидов и фосфолипазной активности. Указанное сопровождалось снижением и выраженности эндогенной интоксикации. Отметим, что статистически значимый положительный эффект препарата регистрировался уже через сутки. Безусловно, этот факт имеет важнейшее значение, поскольку, как известно, основа перекисного окисления липидов базируется на свободно-радикальном процессе. Поэтому своевременное его уменьшение позволяет предотвратить запредельное повреждающее его действие.

Нами отмечено, что эффективность препарата у больных острым перитонитом, перенесших открытые вмешательства, была различной. Это навело на мысль о специфической (персонифицированной) реакции организма больного на действия препарата.

Это послужило основанием изучения полиморфизма генов антиоксидантной системы, поскольку они во многом определяют состояние антиоксидантной системы организма, а значит и активность перекисного окисления мембранных липидов.

Предпринятая попытка оказалась успешной. Установлено, что у больных острым перитонитом, перенесших открытые оперативные вмешательства, расстройства гомеостаза были более выраженные при наличии полиморфизма генов антиоксидантной системы. Оказалось, что в этой группе больных

установлена и более значимая эффективность ремаксолола. Проявлением результативности было существенное уменьшение активности липопероксидации и фосфолипаз, повышение антиоксидантного статуса организма. Безусловно, это явилось основой уменьшения мембранодеструктивных процессов, что в целом отразилось на результатах лечения больных. В группе больных, у которых отмечались полиморфизмы генов антиоксидантной системы эффективность комплексной терапии с ремаксололом была выше. Проявлением этого было статистически значимое уменьшение осложнений в раннем послеоперационном периоде и существенное сокращение пребывания больных в стационаре.

Таким образом, проведенные исследования показали, что у больных острым перитонитом до настоящего времени не исчерпаны все возможности «управления» за течением раннего послеоперационного периода. Убедительно показана эффективность лечения, направленного на коррекцию одного из важнейших агентов, утяжеляющих течение раннего послеоперационного периода при открытых хирургических вмешательствах, – мембранодеструктивный процесс. Доказана особая необходимость такого рода лечебного подхода при полиморфизме генов антиоксидантной системы. В целом указанное и является основой персонализированного подхода в лечении острого перитонита.

Необходимо остановится еще на одном итоге проделанной работы. Речь идет о возможности прогнозирования за течением раннего послеоперационного периода и развитием осложнений.

В начале отметим, что объединение сильных сторон специализации и интеграции в медицине в целом и в хирургии, в частности, является одной из первостепенных задач нашего времени. Несомненно, с появлением новых диагностических технологий ее значимость будет только возрастать. К сожалению, многие методы исследования в настоящее время являются прерогативой небольшого числа крупных хирургических центров, так как основаны на применении весьма дорогих аппаратов и оборудования. Поэтому любые разработки в этом направлении, основанные на использовании доступных

и в то же время информативных методов исследования, должны быть в центре особого внимания.

При анализе многочисленных исследованных показателей гомеостаза выявлено, что ряд из них отличаются высокой лабильностью и достаточно «чутко» отражают характер течения болезни после хирургических вмешательств.

В начале нами предложен способ оценки интенсивности системной воспалительной реакции, который по ряду признаков позволяет оценить не только ее проявления по выраженности синдрома эндогенной интоксикации, но и установить активность механизмов, пролонгирующих ее – выраженность триггерных агентов мембранодеструктивных процессов – одного из источников продукции токсинов.

Особенностью способа является и то, что он определяет факт вероятности прогрессирования синдрома не только в текущий момент, но и прогнозирования его в ближайшие сроки

Многочисленные клиничко-лабораторные исследования больных острым перитонитом и другими ургентными болезнями органов брюшной полости показали, что в наблюдениях, при которых индекс менее 0,84, свидетельствует о регрессе болезни в целом (низкая вероятности прогрессирования) и указывает, что проводимое лечение эффективно и не нуждается в корректировке. При уровне индекса прогнозирования от 0,85 до 1,39 имеется низкая степень вероятности прогрессирования интенсивности системной воспалительной реакции. В целом у такого рода больных следует повысить настороженность и проводить в раннем послеоперационном периоде дальнейшую оценку индекса в увязке с клинической картиной. У больных острым перитонитом, у которых значение индекса равно 1,40 и выше, следует расценивать высокую степень вероятности прогрессирования интенсивности системной воспалительной реакции. В таких случаях необходим кардинальный пересмотр схем послеоперационного лечения вплоть до включения эфферентных методов детоксикации или повторных хирургических вмешательств.

В настоящее время важнейшей задачей хирургии является разработка алгоритма и схем лечения, специфичных для каждого пациента и адаптированных под его настоящее состояние – персонафицированный подход.

Как нами указано выше, вероятность развития осложнений существенно выше в наблюдениях, в которых присутствует полиморфизм генов антиоксидантной системы. Это обосновано тем, что в основе катаболических процессов при гнойно-воспалительных явлениях лежат не только вредоносное действия микроорганизмов, но и процессов, которые негативно воздействуют на липидный компонент биомембраны клеток. Наиболее значимые из них – перекисное окисление мембранных липидов и активность фосфолипаз. Первому процессу противостоит антиоксидантная система. От ее потенциальных возможностей зависит его интенсивность. В свою очередь антиоксидантный потенциал организма обусловлен генотипом. Поэтому при разработке способа мы приняли во внимание и этот важнейший компонент.

В качестве оценочных тестов гнойно-воспалительного процесса, который безусловно сопровождается тканевой деструкцией в раннем послеоперационном периоде у больных острым перитонитом нами выбраны следующие показатели: индекс токсичности плазмы, уровень триеновых конъюгатов, активность фосфолипазы А<sub>2</sub>, наличие полиморфизма гена митохондриальной супероксиддисмутазы.

Многочисленные клиничко-лабораторные исследования больных острым перитонитом и другими ургентными болезнями органов брюшной полости показали, что в наблюдениях, при которых индекс менее 2,0 свидетельствует о регрессе болезни в целом – низкая вероятности прогрессирования и указывает, что проводимое лечение эффективно и не нуждается в корректировке. В наблюдениях же при уровне индекса от 2,1 до 3,4 имеется низкая степень вероятности развития осложнений. В целом у такого рода больных следует повысить настороженность и проводить в раннем послеоперационном периоде дальнейшую оценку индекса и клинического течения заболевания. У пациентов острым перитонитом, у которых значение индекса равно 3,5 и выше, следует

расценивать высокую степень вероятности развития осложнений. В такого рода больных необходим кардинальный пересмотр схем послеоперационного лечения вплоть до установления показаний к повторным хирургическим вмешательствам.

При анализе результатов лечения больных перитонитом с использованием прогностических критериев развития осложнений нами установлена достаточно высокая средняя чувствительность способа (93,7 %) и его специфичность (84,9%).

Таким образом, разработанный способ позволяет устанавливать вероятность развития осложнений. Основой этому является то, что рутинным показателям (содержание токсинов в крови) устанавливаются не только признаки возможного развития гнойно-воспалительного процесса, но и по ряду показателей, таких как уровень триеновых конъюгатов, активность фосфолипазы  $A_2$  определяется выраженность мембранодеструктивных процессов, сопутствующих гнойному воспалению. Во внимание принимаются и признаки предрасположенности к избыточному мембранодеструктивному процессу – полиморфизм гена митохондриальной супероксиддисмутазы.

Безусловную базу для объективизации и адекватности оценки по прогнозированию развития осложнений у больных различными ургентными болезнями живота в раннем послеоперационном периоде придает и то, что оценка производится ни в один какой-то момент (этап послеоперационного периода), а в динамике. Указанное в значительной степени повышает вероятность безошибочного прогноза. Этот вывод подтверждается еще и тем, что развитие осложнений может быть не только в самые ранние сроки после операции, но и позже.

Подчеркнем и то, что в предложенном способе анализируется и генотип пациента. Указанное позволяет персонафицировать диагностический алгоритм, чему в настоящее время в медицине уделяется важное значение.

Подытоживая итоги работы в целом, отметим, что в настоящее время альтернативы малотравматичным технологиям нет. Однако следует признать, что их применение у больных острым перитонитом не всегда возможно по техническим причинам. У пациентов этой группы стоит первостепенная задача в

максимальной степени оптимизировать результаты лечения и приблизить их к таковым при применении малотравматичных.

В работе представлен и обоснован один из возможных компонентов оптимизации течения раннего послеоперационного периода – воздействие на катаболические процессы – один из составляющих синдрома системного воспалительного ответа. Положительный эффект применения мембранопротектора ремаксолола у больных острым перитонитом в раннем послеоперационном периоде подтверждает указанное. Его использование существенно уменьшает проявления хирургической агрессии.

Полученные данные, несомненно, имеют важное значение для современной хирургии.

### **Перспективы дальнейшей разработки темы**

Полученные результаты работы, определяя важность расстройств гомеостаза на течение раннего послеоперационного периода и развитие осложнений у больных острым перитонитом, устанавливают их сопряженность с полиморфизмом генов антиоксидантной системы. В силу того, что в патогенезе острого перитонита важную роль играют и другие патологические процессы, имеется веские основания для аргументированного исследования полиморфизма и других генов, в частности системы гемостаза. В целом это явится фундаментом для персонализированного подхода в лечении этой тяжелейшей ургентной хирургической патологии живота.

## ВЫВОДЫ

1. Течение раннего послеоперационного периода и развитие осложнений у больных перитонитом, перенесших различные хирургические вмешательства (малотравматичные и открытые), связано с расстройствами гомеостаза. Одними из них являются оксидативный стресс и фосфолипазная активность, выраженность которых сопряжена с тяжестью эндогенной интоксикации организма ( $r=0,8116 \div 0,935$ ,  $p<0,05$ ).

2. Наиболее значимые и стойкие нарушения гомеостаза (интенсивность перекисного окисления липидов через сутки после операции возрастает более чем в 1,9 раза, активность фосфолипазы  $A_2$  – более чем в 4,5 раза) в раннем послеоперационном периоде у больных острым перитонитом, перенесших открытые хирургические операции. Особенно выраженными они в группе пациентов с высокой частотой полиморфизма генов антиоксидантной системы.

3. Включение ремаксолола в комплексное лечение больных острым перитонитом приводит к заметной коррекции расстройств гомеостаза за счет его способности быстро корригировать явления перекисного окисления липидов и фосфолипазную активность, что оптимизирует течение раннего послеоперационного периода, в частности количество послеоперационных осложнений уменьшается с 46,7 до 33,3 % ( $\chi^2=1,437$ ,  $p=0,231$ ), пребывание больных в стационаре сокращается на 2,1 койко-дня ( $p<0,05$ ).

4. Наиболее значимый положительный эффект схемы лечения с ремаксололом возникает у больных с высокой частотой встречаемости патологических аллелей генов антиоксидантной системы. На фоне действия препарата у такого рода больных отмечается более значимое купирование интенсивности оксидативного стресса и фосфолипазной активности. Количество послеоперационных осложнений уменьшается по сравнению с группой контроля с 53,8 до 12,0 % ( $\chi^2=4,172$ ,  $p=0,042$ ), пребывание больных в стационаре сокращается на 3,5 койко-дней ( $p<0,05$ ).

5. Применение у больных острым перитонитом разработанных способов на основе лабораторных и генетических показателей позволяет прогнозировать течение раннего послеоперационного периода и развитие осложнений (чувствительность – до 94,3 %, специфичность – до 84,7 %), что является основой для персонализированного ведения пациентов и своевременной коррекции терапии.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

С целью персонифицированного подхода в лечении больных острым перитонитом необходимо в перечень исследований включать определение показателей состояния генов антиоксидантной системы.

Для оптимизации течения раннего послеоперационного периода у больных острым перитонитом, перенесших открытые хирургические операции, в комплексную терапию следует включать ремаксол (ежедневные внутривенные вливания 800, мл в первые 3 дня и 400,0 мл – в последующие). Особенно целесообразно проведение такого рода лечения у пациентов с полиморфизмом генов антиоксидантной системы.

В клиническую практику на основе лабораторных данных рекомендуется применение разработанного способа прогнозирования течения раннего послеоперационного периода, а на основе лабораторных и генетических данных – способа прогнозирования осложнений у больных острым перитонитом.

**СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

АФК – активные формы кислорода

ДК – диеновые конъюгаты

ИТ – индекс токсичности плазмы

ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации

МСМ – молекулы средней массы

ОП – острый перитонит

ПОЛ – перекисное окисление липидов

СОД – супероксиддисмутаза

ТБК – тиобарбитуровая кислота

ТК – триеновые конъюгаты

ФЛ – фосфолипаза

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Акабиров, С.А. Сравнительная эффективность хирургического лечения опухолевидных образований яичников различными доступами / С.А. Акабиров. - Текст: непосредственный // Доклады Академии наук Республики Таджикистан. – 2014. – № 5. – С. 413–417.
2. Актуальные проблемы перитонита в современных условиях / С.Н. Стяжкина, А.А. Акимов, Е.С. Овчинникова [и др.]. - Текст: непосредственный // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2019. – Т. 21, № 4. – С. 74–77.
3. Арапова, В.А. Эффективность санации брюшной полости при развитии перитонита / В.А. Арапова, С.С. Дунаевская. - Текст: непосредственный // Актуальные вопросы современной хирургии. – 2018. – С.166–169.
4. Арсентьев, О.В. Клинико–морфологическая характеристика распространённого гнойного перитонита в терминальной стадии / О.В. Арсентьев, С.В. Кемеров. - Текст: непосредственный // Казанский медицинский журнал. – 2012. – № 2. – С. 343–344.
5. Арсютов, О.В. Роль гистамина, серотонина, катехоламинов, гепарина, ксантинооксидазы в заживлении поврежденной во время операции брюшины / О.В. Арсютов, В.П. Арсютов. - Текст: непосредственный // Вестник Чувашского университета. – 2013. – № 3. – С. 363–368.
6. Аспекты значимости послеоперационной гепатопротекторной терапии в ургентной хирургии / А.В. Федосеев, С.Ю. Муравьев, В.Н. Бударев [и др.]. - Текст: непосредственный // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2018. – № 4. – С. 77–83.
7. Ассоциация полиморфизма гена SOD2 и гена SOD3 с диабетической полинейропатией при сахарном диабете типа 1 / И. А. Строков, Т.Р. Бурса, Е.В. Зотова [и др.]. - Текст: непосредственный // Генетика и патогенез осложнений. – 2003. – Т. 6, № 2. – С. 3–5.

8. Ассоциация полиморфных вариантов генов супероксиддисмутаза с риском развития ишемической болезни сердца / Е. В. Майкопова, Ф.К. Алимова, А.А. Подольская, О.А. Кравцова. - Текст: непосредственный // VI Международная научно–практическая конференция «Спецпроект: анализ научных исследований». Днепропетровск. – 2011. – № 4. – С. 6–9.

9. Ашхамаф, М.Х. О вторичных осложнениях перитонита / М.Х. Ашхамаф, М.Т. Дидигов, Р.В. Гедзюн. - Текст: непосредственный // Кубанский научный медицинский вестник. – 2007. – С. 34–35.

10. Бадасян, А.Н. Профилактика избыточного спайкообразования в брюшной полости на фоне антиоксидантной терапии в послеоперационном периоде / А.Н. Бадасян, О.С. Олифирова. - Текст: непосредственный // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2019. – № 2 (78). – С. 51–52.

11. Беленюк, В.Д. Исследование фенотипа в–лимфоцитов периферической крови как одного из критериев прогноза исхода распространённого гнойного перитонита / В.Д. Беленюк, И.И. Гвоздев, А.В. Мошев. - Текст: непосредственный // Вестник Хакасского государственного университета им. Н.Ф. Катанова. – 2018. – № 24. – С. 115–119.

12. Белогоров, С.Б. Особенности синдрома системного воспалительного ответа при перитоните / С.Б. Белогоров. - Текст: непосредственный // Новая наука: теоретический и практический взгляд. – 2016. – № 2–3. – С. 34–37.

13. Белужников, А.Б. Коррекция синдрома эндогенной интоксикации при распространённом перитоните с использованием лимфотропных технологий / А.Б. Белужников, М.С. Любарский, В.В. Нимаев. - Текст: непосредственный // Сибирский научный медицинский журнал. – 2008. – № 5. – С. 67–71.

14. Бехтева, М.Е. Хирургия единого лапароскопического доступа: история и современное состояние вопроса / М.Е. Бехтева, А.В. Баранов, Д.Н. Панченков. - Текст: непосредственный // Эндоскопическая хирургия. – 2012. – Т. 18, № 6. – С. 26–31.

15. Бодрова, Т. Медицинская наука и практическое здравоохранение завтра: возможности превентивно–профилактического направления / Т. Бодрова. - Текст:

непосредственный // Молекулярные основы клинической медицины: материалы II Российского конгресса. – 2012. – С. 34–35.

16. Быков, А.Д. Диагностика и комплексное лечение распространенного гнойного перитонита (практические рекомендации) / А.Д. Быков, Г.Ф. Жигаев, Б.Ц. Бальжинимаев. - Текст: непосредственный // Acta Biomedica Scientifica. – 2009. – Т. 3, № 67. – С. 312–313.

17. Бычков, С.А. Хирургическая коррекция сопутствующей патологии органов брюшной полости при лапароскопической холецистэктомии / С.А. Бычков. - Текст: непосредственный // Вестник Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина. – 2004. – № 7 (614). – С. 26–29.

18. Ватазин, А.В. Терминальная фаза перитонита. Хирургические концепции и методы экстракорпоральной гемокоррекции / А.В. Ватазин, А.И. Лобанов, А.М. Фомин. - Текст: непосредственный // Альманах клинической медицины. – 1999. – С.112–122.

19. Вишневская, А.Н. Лапароскопия в диагностике и лечении послеоперационного перитонита / А.Н. Вишневская, К.В. Стегний, В.Г. Раповка. - Текст: непосредственный // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2011. – № 1. – С. 34–36.

20. Возможности лапароскопии в лечении распространенного аппендикулярного перитонита / П.А. Ярцев, А.Г. Лебедев, В.Д. Левитский [и др.]. - Текст: непосредственный // Инфекции в хирургии. – 2018. – Т. 16, № 1–2. – С. 22.

21. Возможности применения газообразного озона в лечении распространенного перитонита / Ю.С. Винник, С.В. Якимов, Н.М. Тюхтева [и др.]. - Текст: непосредственный // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2019. – Т. 25, № 3. – С. 87–88.

22. Волков, О.А. Персонализированная медицина и современные хирургические технологии / О.А. Волков, С.В. Шрамко, Л.Г. Баженова. - Текст: непосредственный // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 9. – С.12–19.

23. Вторичные осложнения разлитого гнойного перитонита / М.М. Гладинец, А.Б. Кульмагамбетова, Э.В. Эфендиева [и др.]. - Текст: непосредственный // Наука и здравоохранение. – 2013. – № 6. – С. 55–57.
24. Выбор лапароскопического доступа и результаты лечения распространенного аппендикулярного перитонита / А.В. Сажин, Г.Б. Ивахов, С.М. Титкова [и др.]. - Текст: непосредственный // Эндоскопическая хирургия. – 2020. – Т. 26, № 2. – С. 5–12.
25. Гены ферментов антиоксидантной системы / Л. И. Колесникова, Т. А. Баирова, О.А. Первушина. - Текст: непосредственный // Вестник РАМН. – 2013. – № 12. – С. 83–88.
26. Гладенин, В.Ф. Факультетская хирургия: конспект лекций / В.Ф. Гладенин. - Текст: непосредственный. – М.: ВЛАДОС, 2005. – 199 с.
27. Грувер, К.П. Диагностика и терапия сепсиса на современном этапе / К.П. Грувер. - Текст: непосредственный // Детские инфекции. – 2011. – Т. 10, № 1. – С. 14–18.
28. Гхош, Ш. Лапароскопические операции в лечении острых хирургических заболеваний, осложненных перитонитом: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 - Хирургия / Ш. Гхош. – Москва, 2006. – 182 с.- Текст: непосредственный.
29. Давыдов, А.И. Современный взгляд на акушерский перитонит с позиций хирургической тактики / А.И. Давыдов, А.Д. Подтетнев. - Текст: непосредственный // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2014. – Т. 1, № 1. – С. 44–47.
30. Данзанов, Б.С. Оценка операционного стресса при хирургическом лечении острого холецистита разными способами / Б.С. Данзанов, Д.Д. Цырендоржиев, М.И. Бальхаев. - Текст: непосредственный // Acta Biomedica Scientifica. – 2009. – Т. 3, № 67. – С. 55–58.
31. Демина, А.А. О роли генетического фактора при остром аппендиците / А.А. Демина, А.В. Протопопова, И.С. Ядыкина. - Текст: непосредственный // Неделя науки. – 2016. – С. 212–214.

32. Диагностическая и лечебная тактика у больных распространённым перитонитом / А.Ю. Анисимов, А.Ф. Галимзянов, Ф.Ш. Галяутдинов [и др.]. - Текст: непосредственный // Практическая медицина. – 2007. – № 2 (21). – С. 35–43.

33. Дивакова, Т.С. Осложнения лапароскопической хирургии в гинекологической практике / Т.С. Дивакова, Л.Н. Елисеенко. - Текст: непосредственный // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 95–100.

34. Дозозависимое влияние ремаксола на показатели центральной гемодинамики и метаболизм при распространённом перитоните / Ю.П. Орлов, В.Н. Лукач, Н.В. Говорова [и др.]. - Текст: непосредственный // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. – 2016. – № 1. – С. 27–32.

35. Евдокимова, Е.С. Диагностическая лапароскопия / О.С. Евдокимова. - Текст: непосредственный // VetPharma. – 2011. – № 3–4. – С. 77–82.

36. Ерюхин, И.А. Концепция функциональных профилей в методологии прогнозирования последствий экстремального состояния организма / Е.А. Ерюхин. - Текст: непосредственный // Клиническая медицина и патофизиология. – 1995. – № 2. – С. 12–17.

37. Еськов, В.М. Персонифицированная медицина с позиции третьей парадигмы в медицине / В. М. Еськов, А. А. Хадарцев. - Текст: непосредственный // International journal of applied and fundamental research. – 2012. – № 8. – С. 74.

38. Жихарев, В.А. Эффекты предоперационного ведения концентрированной глюкозы при анестезиологическом обеспечении операций на легких / В.А. Жихарев, Ю.П. Малышев, В.А. Порханов. - Текст: непосредственный // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – Т. 13, № 1. – С. 24–30.

39. Зайнутдинов, А.М. Сравнительная характеристика различных хирургических подходов в лечении острого деструктивного панкреатита / А.М. Зайнутдинов, И.С. Малков. - Текст: непосредственный // Практическая медицина. – 2014. – Т. 5, № 81. – С.54–57.

40. Зачиняев, Г.В. Системные гомеостатические реакции и аллостатические изменения при периоперационном стрессе / Г.В. Зачиняев. - Текст: непосредственный // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2017. – Т. 2, № 69. – С. 36–41.

41. Зиновьева, Ю.Т. Исторический экскурс и современные тенденции развития абдоминальной хирургии / Ю.Т. Зиновьева, Е.А. Возисова, Н.А. Бархатова. - Текст: непосредственный // Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. – 2016. – Т. 2, № 13. – С. 39–41.

42. Зурнаджянц, В.А. Новое в диагностике перитонита / В.А. Зурнаджянц, Э.А. Кчибеков, М.А. Топчиев. - Текст: непосредственный // Медицинский Альманах – 2012. – № 2. – С. 159–161.

43. Ибадильдин, А.С. Третичный перитонит: вопросы диагностики лечения // А.С. Ибадильдин, М.М. Масалин. - Текст: непосредственный // Вестник хирургии Казахстана. – 2010. – № 1 (21). – С. 15–17.

44. Ибадильдин, А.С. Клиническая классификация перитонита. Алгоритм диагностики и лечения / А.С. Ибадильдин, Б.М. Нокербекова, С.А. Ибадильдина. - Текст: непосредственный // Вестник хирургии Казахстана. – 2010. – № 1 (21). – С. 12–14.

45. Иванов, В.В. Одномоментные лапароскопические оперативные вмешательства при сочетанных заболеваниях органов брюшной полости и малого таза у пациентов с ожирением / В.В. Иванов, К.В. Пучков. - Текст: непосредственный // Вестник Национального медико–хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2011. – Т. 6, № 4. – С. 65–68.

46. Интраоперационный способ диагностики характера микрофлоры при распространенном перитоните / А.Н. Вачев, В.К. Корытцев, И.В. Антропов [и др.]. - Текст: непосредственный // Вестник медицинского института "РЕАВИЗ": реабилитация, врач и здоровье. – 2017. – № 6 (30). – С. 150–153.

47. К вопросу о промывании брюшной полости при распространенном перитоните / А.В. Сажин, Г.Б. Ивахов, Е.А. Страдымов, В.А. Петухов. - Текст: непосредственный // Анналы хирургии. – 2018. – Т. 23, № 5. – С. 285–292.

48. 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. - Текст: непосредственный // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2020. – № 8. – С. 173–178.

49. Колесникова, Л.И. Особенности окислительного стресса у мужчин разных этнических групп с ожирением и бесплодием / Л. И. Колесникова, Н. А. Курашова. - Текст: непосредственный // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2011. – Т. 44, № 1. – С. 38–41.

50. Колесникова, Л.И. Особенности процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у практически здоровых мужчин различных этнических групп / Л. И. Колесникова, Н. А. Курашова, Л. А. Гребенкина. - Текст: непосредственный // Вестник военно–медицинской академии. – 2012. – № 3. – С. 134–137.

51. Колонова, К.Н. Активация липопероксидции и изменения цитокинового профиля – как проявление синдрома системного воспалительного ответа / К.Н. Колонова, Е.В. Лашманова. - Текст: непосредственный // Бюллетень медицинских интернет–конференций. – 2020. – Т. 10, № 4.– С. 113.

52. Комбинированная система прогнозирования исхода перитонита / Н.В. Лебедев, А.Е. Климов, С.Б. Агрба, Е.К. Гайдукевич. - Текст: непосредственный // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2017. – № 9. – С. 33–37.

53. Коррекция нарушений висцерального кровотока и кислородтранспортной функции портальной крови при распространённом гнойном перитоните / Б.М. Белик, В.А. Суярко, Д.В. Мареев [и др.]. - Текст: непосредственный // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2017. – Т. 176, № 6. – С. 38–43.

54. Коррекция поражения печени при эндотоксикозе / А.П. Власов, Н.С. Шейранов, П.А. Власов [и др.]. - Текст: непосредственный // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2018. – № 3. – С. 103–104.

55. Коррекция хирургического стресса при различных вариантах общей анестезии / И.З. Китиашвили, Е.В. Хрыкова, С.А. Мухамеджанова, Н.Г. Дьяконова. - Текст: непосредственный // Казанский медицинский журнал. – 2006. – Т. 87, № 1. – С. 23–28.

56. Корымасов, Е.А. Третичный перитонит: новая "старая" проблема абдоминальной хирургии / Е.А. Корымасов. - Текст: непосредственный // Тольяттинский медицинский консилиум. – 2011. – № 5–6. – С. 28–34.

57. Критерии выбора эффективной тактики хирургического лечения распространенного перитонита / В.С. Савельев, Б.Р. Гельфанд, М.И. Филимонов [и др.]. - Текст: непосредственный // Анналы хирургии. – 2013. – № 2. – С. 48–54.

58. Куклин, Д.С. Клинико–анатомический анализ при остром перитоните / Д.С. Куклин, Т.И. Мустафин. - Текст: непосредственный // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – № 5. – С. 27–29.

59. Купченко, А.М. Аэробная микрофлора в этиологической структуре распространенного гнойного перитонита / А.М. Купченко. - Текст: непосредственный // Новости хирургии. – 2014. – № 5. – С. 568–574.

60. Лапаростомия: история развития и технические аспекты выполнения / А.И. Баранов, Я.М. Лещишин, К.В. Атаманов [и др.]. - Текст: непосредственный // Сибирское медицинское обозрение. – 2018. – № 3. – С. 34–42.

61. Лечение распространенного гнойного перитонита / Б.С. Суковатых, М.Ю. Гордов, Н.В. Болوماتов [и др.]. - Текст: непосредственный // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2012. – № 9. – С. 42–47.

62. Липинский, Л.В. Программная система определения степени тяжести перитонита / Л.В. Липинский, Т.В. Кушнарёва, Е.В. Дябкин. - Текст: непосредственный // Решетневские чтения. – 2016. – С. 54–56.

63. Лиханов, И.Д. Синдром системного воспалительного ответа у больных с перитонитом и возможности его коррекции / И.Д. Лиханов, В.Л. Цепелев. - Текст: непосредственный // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2007. – № 1. – С. 21–23.

64. Лупальцов, В.И. Комплексное лечение распространенного перитонита у больных пожилого и старческого возраста // В.И. Лупальцов, А.И. Ягнюк, Р.С. Ворожук. - Текст: непосредственный // Курский научно–практический вестник "Человек и его здоровье". – 2011. – № 3. – С. 87–90.

65. Любошевский, П.А. Возможности оценки и коррекции хирургического стресс–ответа при операциях высокой травматичности / П.А. Любошевский, А.М. Овечкин. - Текст: непосредственный // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2014. – Т. 8, № 4. – С. 5–21.

66. Любошевский, П.А. Нарушения гемостаза как компонент хирургического стресс–ответа и возможности их коррекции / П.А. Любошевский, Н.И. Артамонова, А.М. Овечкин. - Текст: непосредственный // Анестезиология и реаниматология. – 2012. – № 3. – С. 44–48.

67. Малков, И.С. Оценка эффективности лечения больных с распространённым перитонитом / И.С. Малков, Э.К. Салахов. - Текст: непосредственный // Практическая медицина. – 2010. – № 1. – С. 82–84.

68. Малышева, А.В. Операционный стресс у детей при хирургическом лечении одонтогенных кист и его ограничение с помощью активации стресс–лимитирующих систем организма / А.В. Малышева, В.Д. Молоков, А.В. Виноградова. - Текст: непосредственный // Acta Biomedica Scientifica. – 2005. – Т. 7, № 45. – С. 73–75.

69. Мальчиков, А.Я. Лапароскопические операции при стационарзамещающих формах организации медицинской помощи: дис. д-ра мед. наук: 14.00.37 - Анестезиология и реаниматология / А.Я. Мальчиков. – Москва, 2003. – 240 с. – Текст: непосредственный.

70. Манукьян, Г.В. Дифференцированное хирургическое лечение больных циррозом печени с портальной гипертензией. Часть II. Хирургическая агрессия и патогенез послеоперационных осложнений / Г.В. Манукьян, Р.А. Мусин, В.Г. Манукьян. - Текст: непосредственный // Анналы хирургической гепатологии. – 2015. – № 2. – С. 8–19.

71. Маркеры системного воспаления при местном и распространённом перитоните / Е.В. Михальчик, И.В. Бородина, И.В. Власова [и др.]. - Текст: непосредственный // Биомедицинская химия. – 2020. – Т. 66, № 5. – С. 411–418.

72. Место приоритетных факторов в лечебно–диагностической тактике у пациентов с острым разлитым перитонитом / Б.И. Слонецкий, М.В. Максименко, С.Г. Керашвили [и др.]. - Текст: непосредственный // Медицина неотложных состояний. – 2012. – Т. 6, № 45. – С. 59–63.

73. Метаболическая основа уменьшения проявлений хирургической агрессии при миниинвазивных вмешательствах / А.П. Власов, М.Ф. Заривчацкий, Р.М. Куданкин [и др.]. - Текст: непосредственный // Пермский медицинский журнал. – 2015. – № 6. – С. 6–13.

74. Мехтиев, Н.М. Лечебная тактика при послеоперационном перитоните / Н.М. Мехтиев, М.В. Тимербулатов, Р.А. Мананов. - Текст: непосредственный // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – № 6. – С. 86–88.

75. Мигачев, Д.В. Переход на превентивную медицину – некоторые вопросы необходимых организационных и структурных изменений / Д. В. Мигачев. - Текст: непосредственный // Бюллетень ННИИОЗ им. Н.А. Семашко. – 2016. – № 5. – С. 46–50.

76. Михайличенко, В.Ю. Роль применения элементов «Fast-track» хирургии в лечении больных с острой хирургической патологией, осложненной распространенным перитонитом / В.Ю. Михайличенко, У.И. Баснаев, Н.Э. Каркурсаков. - Текст: непосредственный // Таврический медико–биологический вестник. – 2016. – №19 (3). – С. 85–88.

77. Михальский, А.И. Моделирование данных при анализе рисков здоровью и продолжительности жизни человека / А. И. Михальский, В. В. Цурко. - Текст: непосредственный // Управление развитием крупномасштабных систем MLSD. – 2016. – С. 348– 358.

78. Мишнев, О.Д. Патология печени при сепсисе / О.Д. Мишнёв, У.Н. Туманова, А.И. Щеголев. - Текст: непосредственный // Международный журнал

прикладных и фундаментальных исследований. – 2017. – № 8 (часть 2). – С. 267–271.

79. Млинник, Р.А. Сочетанное использование плазмафереза и инфузии гипохлорита натрия у больных с распространенным перитонитом, осложненным синдромом полиорганной недостаточности / Р.А. Млинник, О.В. Военнов, С.А. Тезяева. - Текст: непосредственный // Современные технологии в медицине. – 2011. – № 4. – С. 84–88.

80. Мобилизация селезеночного изгиба при резекциях прямой кишки / И.Л. Черниковский, И.И. Алиев, А.А. Смирнов [и др.]. - Текст: непосредственный // Сибирский онкологический журнал. – 2017. – Т. 16, № 5. – С. 55–62.

81. Мониторирование стресс–реакции при проведении анестезии / Д.Г. Герасимов, А.Ю. Елизаров, И.И. Тупицын [и др.]. - Текст: непосредственный // Вестник Санкт–Петербургского университета. Серия 11. Медицина. – 2013. – С. 163–170.

82. Морфологическое обоснование малоинвазивных видеолапароскопических санаций брюшной полости / Х.С. Байчоров, В.С. Боташева, А.Г. Бондаренко, В.Н. Демьянова. - Текст: непосредственный // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2013. – № 2. – С. 56–59.

83. Назаров, И.П. Применение стресс–протекторных и адаптогенных препаратов в хирургии диффузно–токсического зоба / И.П. Назаров, С.В. Сорсунов. - Текст: непосредственный // Сибирское медицинское обозрение. – 2006. – № 3 (40). – С. 24–29.

84. Наиболее частые осложнения в абдоминальной хирургии / Н.Д. Томнюк, Д.Э. Здзитовецкий, Е.П. Данилина [и др.]. - Текст: непосредственный // Сибирское медицинское обозрение. – 2013. – № 2. – С. 100–102.

85. Нейровегетативная стабилизация как патогенетическая терапия повреждения головного мозга / А.Н. Кондратьев, Л.М. Ценципер, Е.А. Кондратьева, Р.В. Назаров. - Текст: непосредственный // Анестезиология и реаниматология. – 2014. – № 1. – С. 82–84.

86. Новые подходы к лечению острого перитонита / И.С. Малков, Р.Ш. Шаймарданов, В.Н. Биряльцев, М.Р. Тагиров. - Текст: непосредственный // Казанский медицинский журнал. – 2003. – № 6. – С. 424–428.

87. Нутритивно–метаболическая коррекция в интенсивной терапии перитонита / В.В. Стец, С.Г. Половников, А.Г. Журавлев, А.Е. Шестопалов. - Текст: непосредственный // Раны и раневые инфекции. Журнал имени профессора Б.М. Костюченка. – 2016. – Т. 3, № 1. – С. 25–31.

88. Овечкин, А.М. Хирургический стресс–ответ, его патофизиологическая значимость и способы модуляции / А.М. Овечкин. - Текст: непосредственный // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2008. – № 2. – С. 49–62.

89. Определение агрессивности течения перитонита (пилотное исследование) / А.Н. Вачев, В.К. Корытцев, В.Ю. Щербатенко, С.В. Скупченко. - Текст: непосредственный // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2018. – № 11. – С. 31–34.

90. Опыт системной иммунотерапии рекомбинантным  $i1-2$  человека в комплексной лечебной программе абдоминального сепсиса / А.Ю. Анисимов, А.И. Андреев, Р.А. Ибрагимов [и др.]. - Текст: непосредственный // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, № 5. – С. 7–14.

91. Осипов, Г.А. Количественный *in situ* микробиологический анализ по липидным маркерам в биологических жидкостях с использованием метода газовой хроматографии – масс–спектрометрии / Г. А. Осипов, Н. Ф. Федосова. - Текст: непосредственный // Здравоохранение и медицинские технологии. – 2007. – № 5. – С. 20–23.

92. Основы дифференцированного подхода к лечению перитонита толстокишечного генеза / С.С. Маскин, А.М. Карсанов, Т.В. Дербенцева [и др.]. - Текст: непосредственный // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2017. – № 1. – С. 17–23.

93. Особенности состояния клеточного и гуморального иммунитета у больных с распространенным гнойным перитонитом / А.А. Савченко,

Д.Э.Эдзитовецкий, А.Г. Борисов, Н.А. Лузан. - Текст: непосредственный // *Acta Biomedica Scientifica*. – 2012. – Т. 3, № 85. – С. 159–163.

94. Особенности течения первичного перитонита у детей / Т.К. Немилова, А.В. Каган, А.С. Акопян, В.Н. Солнцев. - Текст: непосредственный // *Хирургия детского возраста*. – 2014. – № 1. – С. 58–61.

95. Перитонит в современной абдоминальной хирургии / С.Н. Стяжкина, И.А. Овечкина, Л.Ч. Шакирова, Г.Ф. Хабибуллина. - Текст: непосредственный // *International Scientific Review*. – 2017. – № 4 (35). – С. 98–102.

96. Перитонит, как одна из основных причин летальных исходов / Н.Д. Томнюк, А.Н. Данилина, А.А. Черных [и др.]. - Текст: непосредственный // *Современные наукоемкие технологии*. – 2010. – № 10. – С. 81–84.

97. Пероксидация липидов и система антиоксидантной защиты у женщин с эндокринными факторами бесплодия / Л. И. Колесникова, В.А. Петрова, Н.В. Корнакова [и др.]. - Текст: непосредственный // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2008. – Т. 57, № 1. – С. 52–56.

98. Персонифицированные подходы хирургического лечения детей с гнойно-воспалительными заболеваниями органов брюшной полости / С.А. Коровин, А.В. Дзядчик, М.К. Акопян, Ю.Ю. Соколов. - Текст: непосредственный // *Детская хирургия*. – 2020. – Т. 24, № 1. – С. 46.

99. Показания к программированным санационным релапаротомиям при распространенном перитоните / А.Н. Вачев, В.К. Корытцев, В.Ю. Щербатенко [и др.]. - Текст: непосредственный // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. – 2019. – Т. 178, № 5. – С. 89–94.

100. Показатели эндогенной интоксикации – критерии энтеральной недостаточности при остром перитоните / А.П. Власов, С.П. Тимошкин, С.В. Абрамова [и др.]. - Текст: непосредственный // *Фундаментальные исследования*. – 2014. – Т. 10, № 6. – С. 1066–1070.

101. Покровский, Е.Ж. Анализ причин летальных исходов при распространенном перитоните / Е.Ж. Покровский. - Текст: непосредственный // *Вестник Ивановской медицинской академии*. – 2012. – № 1. – С. 29–32.

102. Полиморфизм и особенности экспрессии генов врожденного и адаптивного иммунитета у пациентов с послеоперационным перитонитом / Д.М. Смирнов, Л.В. Кривохижина, В.Н. Бордуновский, О.В. Смирнова. - Текст: непосредственный // Омский научный вестник. – 2015. – № 2.– С. 66–69.

103. Послеоперационное течение перитонита: роль цитокинового дисбаланса / Е.А. Чагина, Е.В. Маркелова, С.Н. Анцупов [и др.]. - Текст: непосредственный // Дальневосточный медицинский журнал. – 2005. – № 1. – С. 24–27.

104. Привольнев, В.В. Основные принципы местного лечения ран и раневой инфекции / В.В. Привольнев, Е.В. Каракулина. - Текст: непосредственный // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2011. – Т. 13, № 3. – С. 214–222.

105. Прогнозирование исхода и выбор лечебной тактики при распространённом перитоните / А.Р. Сараев, К.М. Курбонов, Ш.К. Полвонов, Д.С. Халимов. - Текст: непосредственный // Вестник Авиценны. – 2015. – № 3. – С. 16–19.

106. Пролонгированная стресс–протекция как метод защиты от хирургической агрессии / И.П. Назаров. - Текст: электронный. - 2017. - URL: <http://rusanesth.com>. – Русский Анестезиологический Сервер.

107. Проявления абдоминального сепсиса у больных с распространённым перитонитом / А.Я. Коровин, С.Б. Базлов, М.Б. Андреева [и др.]. - Текст: непосредственный // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – Т. 24, № 6. – С. 78–83.

108. Радикальное устранение источника перитонита – кардинальная проблема хирургического лечения перитонита / А.С. Ермолов, А.В. Воленко, В.А. Горский [и др.]. - Текст: непосредственный // Анналы хирургии. – 2016. – Т. 21, № 3. – С. 211–214.

109. Распространенный аппендикулярный перитонит: лапароскопия или лапаротомия? / А.В. Сажин, Г.Б. Ивахов, М.М. Гасанов, И.В. Ермаков. - Текст: непосредственный // Анналы хирургии. – 2019. – Т. 24, № 4. – С. 237–244.

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

111. Распространенный перитонит: эволюция методов хирургического лечения / И.С. Малков, В.А. Филиппов, В.Н. Коробков, М.Р. Тагиров. - Текст: непосредственный // Практическая медицина. – 2017. – № 6 (107). – С. 46–49.

112. Реабилитация больных с последствиями перитонита / Н.Н. Томских, Н.И. Богомолов. - Текст: непосредственный // Acta Biomedica Scientifica. – 2007. – № 4. – С. 179.

113. Результаты лечения больных с осложнениями после лапаротомии / Н.Д. Томнюк, Е.П. Данилина, Д.Э.Здзитовецкий [и др.]. - Текст: непосредственный // Acta Biomedica Scientifica. – 2011. – Т. 4, № 80. – С. 191–193.

114. Результаты реабилитационного лечения больных послеоперационным перитонитом с учетом оценки их качества жизни / С.Э. Ладин, К.Н. Мовчан, Т.В. Яковенко [и др.]. - Текст: непосредственный // Вестник Санкт–Петербургского университета. Серия 11. Медицина. – 2009. – С. 164–168.

115. Роль нитроксидэргической системы регуляции окислительного стресса в печени у крыс с экспериментальным перитонитом / Д.В. Срубиллин, Д.А. Еникеев, В.А. Мышкин [и др.]. - Текст: непосредственный // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10 (часть 4). – С. 724–731.

116. Рудин, Э.П. Особенности лапароскопических операций на органах брюшной полости / Э.П. Рудин, В.Г. Андреев, П.В. Карнаушенко. - Текст: непосредственный // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2006. – № 5. – С. 44–47.

117. Рункова, И.И. Санация абдоминальной полости при гнойном перитоните / И.И. Рункова. - Текст: непосредственный // Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. – 2018. – Т. 4.– № 3(22). – С. 77–81.

118. Русин, В.И. Современные подходы к лечению острого перитонита / В.И. Русин, С.М. Смотровин. - Текст: непосредственный // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2009. – № 4. – С. 88–91.
119. Рычагов, Г.П. Третичный перитонит, причины, диагностика и лечение / Г.П. Рычагов, К.Н. Барсуков. - Текст: непосредственный // Новости хирургии. – 2010. – № 2.– С. 43–49.
120. Рябинин, И.А. Прогностический критерий в оценке течения послеоперационного периода / И.А. Рябинин, И.М. Макашев, О.А. Харьковым. - Текст: непосредственный // Военно–медицинский журнал. – 1986. – № 1. – С. 52.
121. Саксин, А.А. Роль хирургической агрессии в прогрессировании экспериментального панкреатита: дис. канд. мед. наук: 14.01.17 - Хирургия / А.А. Саксин. - Саранск, 2013. – 167 с. – Текст: непосредственный.
122. Салахов, Е.К. Видеолапароскопия в лечении больных с распространенным перитонитом / Е.К. Салахов. - Текст: непосредственный // Практическая медицина. – 2017. – № 4 (105). – С. 5–10.
123. Салахов, Е.К. Возможности лапароскопических технологий в диагностике и лечении пациентов с распространенным перитонитом / Е.К. Салахов, К.К. Салахов. - Текст: непосредственный // Казанский медицинский журнал. – 2016. – Т. 97, № 2.– С. 268–274.
124. Салахов, Е.К. Прогностические критерии эффективности лапароскопической программированной санации брюшной полости при перитоните / Е.К. Салахов, А.П. Власов, В.А. Болотских. - Текст: непосредственный // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2017. – № 10. – С. 57–60.
125. Сараев, А.Р. Усовершенствование классификации перитонитов / А.Р. Сараев. - Текст: непосредственный // Вестник Авиценны. – 2018. – № 4. – С. 442–447.
126. Слободин, Ю.В. Лапароскопическая колопроктология. Опыт центра / Ю.В. Слободин, С.А. Сидоров. - Текст: непосредственный // Медицинские новости. – 2016. – № 8. –С. 64–68.

127. Снимщикова, И.А. Клинико–диагностическое значение метода масс–спектрометрии микробных маркеров при рецидивирующем течении хронического фарингита / И.А. Снимщикова, Б.В. Агафонов. - Текст: непосредственный // Лечащий врач. – 2018. – № 7. – С. 58–62.

128. Соатов, А.Р. Пути снижения операционно–анестезиологического риска при операциях на нижних конечностях у гериатрических больных с недостаточностью кровообращения / А.Р. Соатов, А.А. Семенихин. - Текст: непосредственный // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2013. – Т. 7, № 1. – С. 33–37.

129. Современные взгляды на патогенетическую взаимосвязь между системным воспалением и иммунной системой при желчном перитоните, осложненном абдоминальным сепсисом Т / А.А. Боташев, О.А. Терещенко, В.И. Сергиенко, Э.А. Петросян. - Текст: непосредственный // Иммунология. – 2013. – № 3. – С. 164–167.

130. Современные механические способы интраоперационной профилактики инфекций области хирургического вмешательства / В.И. Логинов, В.В. паршиков, Р.Р. Касимов, А.Б. Бабурин. - Текст: непосредственный // Новости хирургии. – 2015. – Т. 23, № 5. – С. 559–565.

131. Современный подход к лечению пациентов с распространенным гнойным перитонитом / Д.В. Черданцев, О.В. Первова, В.А. Шапкина [и др.]. - Текст: непосредственный // Сибирское медицинское обозрение. – 2016. – № 6 (102). – С. 24–35.

132. Спорадический боковой амиотрофический склероз у пациентов с Asp90Ala мутацией медь–цинксодержащей супероксиддисмутазы в России / В. И. Скворцова, М.Н. Захарова, С.А. Лихачев [и др.]. - Текст: непосредственный // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова – 2000. – № 1. – С. 44–47.

133. Сравнительный анализ использования лапаротомии и лапароскопии в лечении дуоденальной атрезии / Ю.А. Козлов, В.А. Новожилов, А.С. Тысячный [и др.]. - Текст: непосредственный // Анналы хирургии. – 2013. – № 4. – С. 26–34.

134. Сравнительный анализ функционализма анатомических структур шеи при их деликатной и агрессивной диссекции / А.А. Слетов, Д.В. Панченко, А.В. Жидовинов [и др.]. - Текст: непосредственный // Оперативная хирургия и клиническая анатомия. – 2018. – Т. 2, № 3. – С. 32–37.

135. Структура периоперационных осложнений распространенного перитонита / М.Г. Рябков, С.Г. Измайлов, В.Л. Мартынов [и др.]. - Текст: непосредственный // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2014. – № 4. – С. 1–7.

136. Структурно–прогностический анализ использования интегральных гематологических показателей при перитоните / Е.В. Дябкин, М.Ю. Лучихина, А.А. Храбрая, М.С. Дедина. - Текст: непосредственный // Бюллетень медицинских конференций. – 2012. – Т. 2, № 1. – С. 19–26.

137. Стручков, Ю.В. Типы течения послеоперационного периода после операций на органах брюшной полости / Ю.В. Стручков, И.В. Горбачева, Л.А. Фокина. - Текст: непосредственный // Новости хирургии. – 2005. – № 1–4. – С. 7–9.

138. Стяжкина, С.Н. Перитонит как осложнение заболеваний хирургического профиля / С.Н. Стяжкина, М.Ю. Кельдибеков, А.А. Яценко. - Текст: непосредственный // Проблемы современной науки и образования. – 2019. – № 4 (137). – С. 66–68.

139. Стяжкина, С.Н. Причинно–факторный анализ заболеваемости перитонитом / С.Н. Стяжкина, М.Ю. Кельдибеков, А.А. Яценко. - Текст: непосредственный // Научные исследования. – 2017. – № 5.– С. 67–68.

140. Стяжкина, С.Н. Причинно–факторный анализ заболеваемости перитонитом / С.Н. Стяжкина, М.Ю. Кельдибеков, А.А. Яценко. - Текст: непосредственный // Вестник науки и образования. – 2019. – № 6–2 (60). – С. 49–51.

141. Стяжкина, С.Н. Сравнительная характеристика лапароскопии и лапаротомии при холецистэктомии у больных с острым калькулезным холециститом в послеоперационном периоде / С.Н. Стяжкина, С.А.

Поскребышева, А.Я. Сабирзянов. - Текст: непосредственный // Международный студенческий научный вестник. – 2016. – № 6. – С.45.

142. Супероксиддисмутаза в составе антиоксидантной терапии: состояние вопроса и перспективы / Т.А. Пушкина, Э.С. Токаев, Т.С. Попова, Е.Н. Бородина. - Текст: непосредственный // Журнал им. Н.В. Склифосовского. Неотложная медицинская помощь. – 2016. – № 4. – С. 42–47.

143. Тактика fast-track в периоперационном периоде у пациентов, перенесших открытые расширенные оперативные вмешательства при раке мочевого пузыря: методическое письмо / О.В. Золотухин, Е.И. Еремин, Ю.А. Аносова [и др.]. - Текст: непосредственный. – Воронеж, 2017. – 16 с.

144. Тактическая доктрина лечения больных распространенным перитонитом в зависимости от микробной контаминации брюшной полости и выраженности паралитической кишечной непроходимости / В.А. Горский, А.В. Воленко, А.П. Фаллер [и др.]. - Текст: непосредственный // Современная медицина. – 2018. – № 2 (10). – С. 157–162.

145. Терновой, Д.А. Особенности течения гнойно–некротических инфекций мягких тканей при наличии синдрома системного воспалительного ответа / Д.А. Терновой. - Текст: непосредственный // Клинические и теоретические аспекты современной медицины. – 2018. – С. 112.

146. Технические особенности назоинтестинальной декомпрессии при перитоните / В.А. Горский, А.В. Воленко, Д.В. Кривихин [и др.]. - Текст: непосредственный // Практическая медицина. – 2017. – № 6 (107). – С. 27–31.

147. Ткаченко, Е.И. Предиктивно–превентивно–персонафицированная медицина XXI века / Е. И. Ткаченко. - Текст: непосредственный // Дневник Казанской медицинской школы. – 2013. – Т. 3, № 3. – С. 39–42.

148. Томнюк, Н.Д. Синдром полиорганной недостаточности у больных с разлитым перитонитом / Н.Д. Томнюк, Е.П. Данилина, И.А. Рябков. - Текст: непосредственный // Acta Biomedica Scientifica. – 2007. – Т. 4, № 56. – С. 177–178.

149. Топчиев, М.А. Возможности биохимической диагностики послеоперационного перитонита / М.А. Топчиев, Д.С. Паршин, Э.А. Кчибеков. - Текст: непосредственный // *Анналы хирургии*. – 2013. – № 6. – С. 24–26.
150. Топчиев, М.А. Диагностический биомаркер послеоперационного перитонита / М.А. Топчиев, Д.С. Паршин. - Текст: непосредственный // *Вестник Тамбовского университета*. – 2013. – Т. 18, № 1. – С. 294–295.
151. Третичный перитонит: состояние проблемы и возможные перспективы / А.А. Щеголев, Р.С. Товмасян, А.Ю. Чевокин [и др.]. - Текст: непосредственный // *Лечебное дело*. – 2018. – № 4. – С. 32–35.
152. Фастова, И.А. Коагулирующая активность крови и лимфы при экспериментальном перитоните / И.А. Фастова, М.И. Гоник. - Текст: непосредственный // *Здоровье и образование в XXI веке*. – 2015. – Т. 17, № 4. – С. 161–164.
153. Федоров, А.В. Лапароскопическая хирургия в регионах России: проблемы и пути развития / А.В. Федоров, В.Е. Оловянный. - Текст: непосредственный // *Хирургия. Журнал им. Н.П. Пирогова*. – 2011. – № 6. – С. 4–10.
154. Формы живота и конфигурация передней брюшной стенки при перитоните / Н.С. Горбунов, М.Н. Мишанин, К.С. Залевский [и др.]. - Текст: непосредственный // *Journal of Siberian Medical Sciences*. – 2013. – № 1. – С. 1–7.
155. Функциональная значимость полиморфизма генов AroE и SOD2 в формировании хронической HCV-инфекции / Н.А. Семёнова, Н.В. Рязанцева, В.В. Новицкий [и др.]. - Текст: непосредственный // *Бюллетень Сибирской медицины*. – 2009. – № 3. – С. 64–69.
156. Хаджибаев, Ф.А. Новые технологии в диагностике и лечении послеоперационного перитонита / Ф.А. Хаджибаев, У.Р. Рискиев. - Текст: непосредственный // *Вестник экстренной медицины*. – 2015. – № 1. – С. 25–29.
157. Шальков, Ю.Л. Проблема перитонита в свете мезентериальной циркуляции и регионарного метаболизма / Ю.Л. Шальков. - Текст: непосредственный // *Вестник хирургии*. – 2010. – №1. – С. 138–143.

158. Штурич, И.П. Лапаростомия и этапные санации брюшной полости в лечении тяжелых распространенного перитонита / И.П. Штурич. - Текст: непосредственный // Вестник Витебского государственного медицинского университета – 2005. – № 3.– С. 5–13.

159. Шумилов, П.В. Патологические механизмы послеоперационной стресс-реакции и современные возможности нутритивной поддержки детей в послеоперационном периоде / П.В. Шумилов, Л.Е. Цыпин, Ю.Г. Мухина. - Текст: непосредственный // Педиатрическая фармакология. – 2010. – Т. 7, № 3. – С. 36–45.

160. Эндовидеохирургия в диагностике и лечении послеоперационного перитонита / И.Н. Климович, С.С. Маскин, И.А. Дубровин [и др.]. - Текст: непосредственный // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2015. – № 4. – С. 113–116.

161. A meta-analysis of randomized controlled trials of laparoscopic versus conventional appendectomy / R.S. Chung, D.Y. Rowland, P. Li, J. Diaz. – Text: visual // Am. J. Surg. – 1999. – Vol. 177, № 3. – P. 250–256.

162. Abdominal wall-lifting versus CO2 pneumoperitoneum in laparoscopy: a review and meta-analysis / H. Ren, Y. Tong, X.-B. Ding [et al.]. – Text: visual // Int. J. Clin. Exp. Med. – 2014. – Vol. 7, № 6. – P. 1558–1568.

163. Accuracy of Ultrasonography in the Diagnosis of Peritonitis Compared With the Clinical Impression of the Surgeon / S.C. Chen, F.Y. Lin, Y.S. Hsieh, W.J. Chen. - Text: visual // Arch. Surg. – 2000. – Vol. 135, №2. – P. 170–174.

164. Active and inactive thyroid hormone levels in elective and acute surgery / I.Hagenfeldt, U. Westgren, A. Melander [et al.]. - Text: visual // Acta. Chir. Scand.– 1979. – Vol.145, № 2. – P. 77–82.

165. Acute Perforated Appendicitis in Adults: Management and Complications in Lagos, Nigeria / O.S. Balogun, A. Osinowo, M. Afolayan [et al.]. - Text: visual // Ann. Afr. Med. – 2019. – Vol. 18, № 1. – P. 36–41.

166. Alfa–Wali, M. Practice, training and safety of laparoscopic surgery in low and middle–income countries / M. Alfa–Wali, S. Osaghae. - Text: visual // *World J. Gastrointest. Surg.* – 2017. – Vol. 9, № 1. – P. 13–18.
167. Antioxidant gene therapy for cardiovascular disease: current status and future perspectives / A. Levonen, E. Vähäkangas, J.K. Koponen, S. Ylä-Herttuala. - Text: visual // *Circulation* – 2008. – Vol.117, №16. – P. 2142–2150.
168. Arafat, S. Simultaneous laparoscopic cholecystectomy and transabdominal preperitoneal hernioplasty: two case reports evaluate the safety and surgical complications / S. Arafat, M.B. Alsabek. - Text: visual // *Clin. Case Rep.* – 2017. – Vol. 5, № 12. – P. 2093–2096.
169. Association of CAT polymorphisms with catalase activity and exposure to environmental oxidative stimuli / R. Nadif, M. Mintz, A. Jedlicka [et al.]. - Text: visual // *Free Radic Res.* – 2005. – Vol. 39. – P. 1345–1350.
170. Association of SOD1 and SOD2 single nucleotide polymorphisms with susceptibility to gastric cancer in a Korean population / L. Han, S.W. Lee, J.H. Yoon [et al.]. - Text: visual // *APMIS.* – 2012. – Vol. 10. – P. 463–466.
171. Associations between catalase phenotype and genotype: modification by epidemiologic factors. / J. Ahn, S. Nowell, S.E. McCann [et al.]. - Text: visual // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2006. – Vol. 15, № 6. – P. 1217–1222.
172. Associations between GPX1 Pro198Leu polymorphism, erythrocyte GPX activity, alcohol consumption and breast cancer risk in a prospective cohort study / G. Ravn–Haren, A. Olsen, A. Tjønneland, [et al.]. - Text: visual // *Carcinogenesis.* – 2006. – Vol. 27. – P. 820–825.
173. Baines, M. Use of antioxidants in surgery: a measure to reduce postoperative complications / M. Baines, A. Shenkin. - Text: visual // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* – 2002. – Vol. 5, № 6. – P. 665–670.
174. Bhandarkar, D.S. Laparoscopic surgery for inguinal hernia: Current status and controversies / D.S. Bhandarkar, M. Shankar, T.E. Udwardia. - Text: visual // *J. Minim. Access Surg.* – 2006. – Vol. 2, № 3. – P. 178–186.

175. Biesen, W.V. Diagnostic and therapeutic approach to peritonitis / W.V. Biesen, E.A. Brown. - Text: visual // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2017. – Vol. 32, № 8. – P. 1283–1284.
176. Bilirubin alleviates alum-induced peritonitis through inactivation of NLRP3 inflammasome / Y. Lin, S. Wang, Z. Yang [et al.]. - Text: visual // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2019. – Vol. 116. – P. 1–8.
177. Buia, A. Laparoscopic surgery: A qualified systematic review / A. Buia, F. Stockhausen, E. Hanisch. - Text: visual // *World J. Methodol.* – 2015. – Vol. 5, № 4. – P. 238–254.
178. Burton, D. Endocrine and metabolic response to surgery / D. Burton, G. Nicholson, G. Hall. - Text: visual // *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*. – 2004. – Vol. 4, № 5. – P. 144–147.
179. Causes of acute peritonitis and its outcome in tertiary medical centre / M. Malik [et al.]. - Text: visual // *Journal of Liaquat University of medical and health sciences*. – 2019. – № 3. – P. 18–20.
180. Chiuhsiang, J.L. The Investigation of Laparoscopic Instrument Movement Control and Learning Effect / J.L. Chiuhsiang, H.J. Chen. – Text: visual // *Biomed Res. Int.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 1–16.
181. Cholelithiasis–laparoscopy or laparotomy? / M. Shafer, L. Krähenbühl, J. Farhadi, M.W. Büchler. - Text: visual // *Ther. Umsch.* – 1998. – Vol. 55, № 2. – P. 110–115.
182. Chumbley, G.M. Recovery after major surgery: does the anaesthetic make any difference? / G.M. Chumbley, G.M. Hall. - Text: visual // *British journal of anaesthesia*. – 1997. – Vol. 78, № 4. – P. 347–349.
183. Common germline genetic variation in antioxidant defense genes and survival after diagnosis of breast cancer / M. Udler, A.-T. Maia, A. Cebrian [et al.]. - Text: visual // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25. – P. 3015–3023.
184. Coral, L.E.B. Peritonitis treated by laparoscopy as an effective treatment / L.E.B. Coral, L.N. Gomez Ceron, A.I. Delgado Bravo. - Text: visual // *Rev. Gastroenterol. Peru.* – 2018. – № 38 (3). – P. 261–264.

185. Cost-effectiveness analysis of laparoscopic versus open surgery in colon cancer / J. Mar, A. Anton-Ladislao, O. Ibarondo [et al.]. - Text: visual // Springer US. – 2017. – P. 4912–4922.

186. Cost-effectiveness of laparoscopic versus open appendectomy in developing nations: a Colombian analysis / A. Ruiz-Patino, S. Rey, G. Molina [et al.]. - Text: visual // J. Surg. Res. – 2018. – Vol. 224. – P. 33–37.

187. CT findings in acute peritonitis: a pattern-based approach / A. Filippone, R. Cianci, A.D. Pizzi, G. Esposito. - Text: visual // Diagn. Interv. Radiol. – 2015. – Vol. 21, № 6. – P. 435–440.

188. Cuthbertson, D. Observations on the disturbance of metabolism produced by injury to the limbs / D. Cuthbertson. - Text: visual // An International Journal of Medicine. – 1932. – Vol. 1, № 2. – P. 233–246.

189. Desborough, J.P. Modification of the hormonal and metabolic response to surgery by narcotics and general anaesthesia / J.P. Desborough, G.M. Hall. - Text: visual // Bailliere's Clinical Anaest. – 1989. – Vol. 32, № 2. – P. 317–334.

190. Desborough, J.P. The stress response to trauma and surgery / J.P. Desborough. - Text: visual // British Journal of Anaesthesia. – 2000. – Vol. 85, № 1. – P. 109–117.

191. Detection and Identification of Bacteria by Gas Chromatography / Y. Henis, J.R. Gould, M. Alexander [et al.]. - Text: visual // Appl. Microbiol. – 1966. – Vol. 14, № 4. – P. 513–524.

192. Dever, J.B. Spontaneous bacterial peritonitis – bacteriology, diagnosis, treatment, risk factors and prevention / J. B. Dever, M.Y. Sheikh. - Text: visual // Alimentary Pharmacology & Therapeutics. – 2015. – Vol. 41, № 11. – P. 1116–1131.

193. Diffuse postoperative peritonitis –value of diagnostic parameters and impact of early indication for relaparotomy / F.G. Bader, M. Schröder, P. Kujath [et al.]. - Text: visual // Eur. J. Med. Res. – 2009. – Vol. 14, №11. – P. 491–496.

194. Drainage vs no drainage in secondary peritonitis with sepsis following complicated appendicitis in adults in the modern era of antibiotics / S.A. Rather, S.U.

Bari, A.A. Malik, A. Khan. - Text: visual // World J. Gastrointest. Surg. – 2013. – Vol. 5, № 11. – P. 300–305.

195. Duplex ultrasound assessment of femoral venous flow during laparoscopic and open gastric bypass / N.T. Nguyen, M. Cronan, S. Braley [et al.]. - Text: visual // Surg. Endosc. – 2003. – Vol. 17, № 2. – P. 285–290.

196. Effects of manganese superoxide dismutase Ala-9Val polymorphism on prostate cancer: a case-control study / H.A. Ergen, F. Narter, O. Timirci, T. Isbir. - Text: visual // Anticancer Res. – 2007. – Vol. 27, № 2. – P. 1227–1230.

197. Endocrinological changes following etomidate, midazolam, or methohexital for minor surgery / T.A. Crozier, D. Beck, M. Schlaeger [et al.]. - Text: visual // Anesthesiology. – 1987. – Vol. 66, № 5. – P. 628–635.

198. Experimental human endotoxemia as model of systemic inflammation - / D. van Lier, C. Geven, G.P. Leijte, P. Pickkers. - Text: visual // Biochimie. – 2019. – Vol. 159. – P. 99–106.

199. Fass, S.M. Complications of Laparoscopic Inguinal Hernioplasty / S.M. Fass, E.H. Phillips. - Text: visual // Springer, New York, NY. – 2001. – P. 700–706.

200. Freeman, D.E. Prevención y tratamiento de complicaciones postoperatorias en equinos: reflujo postoperatorio, endotoxemia, peritonitis, complicaciones incisionales y adhesions / D.E. Freeman, J.P. Osorio. - Text: visual // Rev Med Vet. – 2020. – № 39. – P. 109–117.

201. Functional variant of manganese superoxide dismutase (SOD2 V16A) polymorphism is associated with prostate cancer risk in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer study / D. Kang, L. Kyoung-Mu, S. Kyung Park [et al.]. - Text: visual // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2007. – Vol. 16. – P. 1581–1586.

202. Gadacz, T.R. Traditional versus laparoscopic cholecystectomy / T.R. Gadacz, M.A. Talamini. - Text: visual // Am. J. Surg. – 1991. – Vol. 161, № 3. – P. 336–338.

203. Gene Surgery: Potential applications for human diseases / E-K. Ayman, B. Benarba, A.F. Neves [et al.]. - Text: visual // EXCLI J. – 2019. – № 18. – P. 908–930.

204. Genetic variants in SOD2, MPO, and NQO1, and risk of ovarian cancer / S.H. Olson, M.D.A. Carlson, H. Ostrer [et al.]. - Text: visual // *Gynecol Oncol.* – 2004. – Vol. 93. – P. 615–620.

205. Genetically reduced antioxidative protection and increased ischemic heart disease risk: The Copenhagen City Heart Study / K. Juul, A. Tybjaerg-Hansen, S. Marklund [et al.]. - Text: visual // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P. 59–65.

206. Genome-wide association study metaanalysis of chronic widespread pain: evidence for involvement of the 5p15.2 region / M.J. Peters, L. Broer, H.L.D.M. Willemen [et al.]. - Text: visual // *Ann Rheum Dis* – 2013. – Vol. 72, № 3. – P. 427–36.

207. Hasan, W.A. Laparoscopic surgery for renal cell carcinoma / W.A. Hasan, S.C. Abreu, I.S. Gill. - Text: visual // *Expert Rev. Anticancer Ther.* – 2003. – Vol. 3, № 6. – P. 830–836.

208. Hatzinger, M. The first human laparoscopy and NOTES operation: Dimitrij Oscarovic Ott (1855–1929) / M. Hatzinger, A. Fesenko, M. Sohn. - Text: visual // *Urol. Int.* – 2014. – Vol. 92, № 4. – P. 387–391.

209. Helmy, S.A.K. The effect of anaesthesia and surgery on plasma cytokine production / S.A.K. Helmy, M.A.M. Wahby, M. El-Nawaway. - Text: visual // *Anaesthesia.* – 2002. – Vol. 54, № 8. – P. 733–738.

210. Ho, I.K. *Laparoscopic Surgery* / I.K. Ho. – Upland, Pennsylvania: Crozer–Chester Medical Center, 2006. – P. 1–3. - Text: visual.

211. Holzheimer, R.G. Early complications of severe acute pancreatitis / R.G. Holzheimer, J.A. Mannick. – Munich: Zuckschwerdt, 2001. – 840 p. - Text: visual.

212. *Hydrogen Peroxide in Inflammation: Messenger, Guide, and Assassin* / C. Wittmann, P. Chockley, S.K. Singh [et al.]. - Text: visual // *Advances in Hematology.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 1–6.

213. Interactions between genes involved in the antioxidant defence system and breast cancer risk / M.Z. Oestergaard, J. Tyrer, A. Cebrian [et al.]. - Text: visual // *Br J Cancer.* – 2006. – Vol. 95. – P. 525–531.

214. Interleukin-1 and its naturally occurring antagonist in peritoneal dialysis patients / A. Mountabarrik, I. Nakanishi, M. Namiki, Y. Tsubakihara. - Text: visual // Clin. Nephrol. – 1995. – Vol. 43, № 4. – P. 243–248.

215. Jakobsson J. Perioperative regional anaesthesia and postoperative longer-term outcomes / J. Jakobsson, M.Z. Johnson. - Text: visual // F1000 Research. – 2016. – Vol. 5. – P. 1–7.

216. Kehlet, H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation / H. Kehlet. - Text: visual // British Journal of Anaesthesia. – 1997. – Vol. 78, № 5. – P. 606–617.

217. Khilji, M.F. Primary Peritonitis – A Forgotten Entity / M.F. Khilji. - Text: visual // European Journal of Pediatric Surgery Reports. – 2015. – Vol. 3, № 1. – P. 27–29.

218. Killinger, L.S. Diagnostic challenges in the older patient / L.S. Killinger. - Text: visual // Chiropr. Man. Therap. – 2012. – Vol. 20, № 28. – P. 1–7.

219. Kurtz, R.J. Comparison of open and laparoscopic treatment of acute appendicitis / R.J. Kurtz, T.M. Heimann. - Text: visual // The American Journal of Surgery. – 2001. – Vol. 182, № 3. – P. 211–214.

220. Laparoscopic Inguinal Herniorrhaphy. Results of a Multicenter Trial / R.J. Jr. Fitzgibbons, J. Camps, D.A. Cornet [et al.]. - Text: visual // Annals of Surgery. – 1995. – Vol. 221, № 1. – P. 3–13.

221. Laparoscopic nephrectomy: initial case report / R.V. Clayman, L.R. Kavoussi, N.J. Soper [et al.]. - Text: visual // J. Urol. – 1991. – Vol. 146, № 2. – P. 278–282.

222. Laparoscopic pancreatic surgery: a review of present results and future prospects / J.A. Stephenson, J.A. Stephenson, C. Briggs [et al.]. - Text: visual // HPB (Oxford). – 2010. – Vol. 12, № 4. – P. 239–243.

223. Laparoscopic Surgery Advantages / News Medical Life Sciences // Rev. S. Robertson. – Text: electronic. – 2000. - URL: <https://www.news-medical.net>, Free.

224. Laparoscopic Surgical Staging of Early Ovarian Cancer / S. Weber, C.K. McCann, D.M. Boruta [et al.]. - Text: visual // Rev. Obstet. Gynecol. – 2011. – Vol. 4, № 3–4. – P. 117–122.

225. Laparoscopic versus open appendectomy: a retrospective cohort study assessing outcomes and cost-effectiveness / A. Biondi, C.D. Stefano, F. Ferrara [et al.]. - Text: visual // World J. Emerg. Surg. – 2016. – Vol. 11, № 1. – P. 44.

226. Laparoscopic Versus Open Radical Nephrectomy for Renal Cell Carcinoma: a Systematic Review and Meta-Analysis / G. Liu, Y. Ma, S. Wang [et al.]. - Text: visual // Transl. Oncol. – 2017. – Vol. 10, № 4. – P. 501–510.

227. Laparoscopy in management of appendicitis in high-, middle-, and low-income countries: a multicenter, prospective, cohort study / C. Globalsurg, T. Drake, J. Camilleri-Brennan, S. Tabiri. - Text: visual // GlobalSurg Collaborative. – Springer US, – 2018. – Vol. 32, № 8. – P. 3450–3466.

228. Laparoscopy versus Laparotomy for the management of penetrating abdominal trauma: A systematic review and meta-analysis / S. Hajibandeh, S. Hajibandeh, A.O. Gumber, C.S. Wong. - Text: visual // International Journal of Surgery (London, England). – 2016. – Vol. 34. – P. 127–136.

229. Lariviere, W.R. Genetic basis of pain variability: recent advances / W.R. Lariviere, E.E. Young, I. Belfer. - Text: visual // J. Med. Genet. – 2012. – Vol. 49, № 1. – P. 1–9.

230. Liver function, quantified by LiMAx test, after major abdominal surgery. Comparison between open and laparoscopic approach / M. Kaffarnik, G. Stoeger, J. Liebich [et al.]. - Text: visual // World Journal of Surgery. – 2018. – Vol. 42, № 2. – P. 557–566.

231. Manatakis, D.K. Reducing the Cost of Laparoscopy: Reusable versus Disposable Laparoscopic Instruments / D.K. Manatakis, N. Georgopoulos. - Text: visual // Minimally Invasive Surgery. – 2014. – Vol. 2014, № 6. – P. 1–4.

232. Manganese superoxide dismutase Ala-9Val mitochondrial targeting sequence polymorphism in systemic lupus erythematosus in Poland / A. Sobkowiak, M. Lianeri, M. Wudarski, J.K. Lacki. - Text: visual // Clinical Rheumatology. – 2008. – Vol. 27, № 7. – P. 827–831.

233. Manworren, R.C. Multimodal pain management and the future of a personalized medicine approach to pain / R.C. Manworren. - Text: visual // AORN J. – 2015. – Vol. 101, № 3. – P. 308–314.

234. Mentessidou, A. Laparoscopic Repair of Duodenal Atresia: Systematic Review and Meta-Analysis / A. Mentessidou, A.K. Saxena. - Text: visual // World J. Surg. – 2017. – Vol. 41, № 8. – P. 2178–2184.

235. Miniature magnetically anchored and controlled camera system for trocar-less laparoscopy / D.H. Dong, H.-Y. Zhu, Y. Luo [et al.]. - Text: visual // World J. Gastroenterol. – 2017. – Vol. 23, № 12. – P. 2168–2174.

236. Mn-SOD and CuZn-SOD polymorphisms and interactions with risk factors in gastric cancer / J.F. Yi, Y.-M. Li, T. Liu [et al.]. - Text: visual // World J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 7. – P. 4738–4746.

237. Neuroendocrine stress response in patients undergoing benign ovarian cyst surgery by laparoscopy, minilaparotomy, and laparotomy / E.Marana, G. Scambia, M.L. Maussier [et al.]. - Text: visual // J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc. – 2003. – Vol.10, № 2. – P. 159–165.

238. Nezhat, F. Triumphs and Controversies in Laparoscopy: The Past, the Present, and the Future / F. Nezhat. - Text: visual // J.S.L.S. – 2003. – Vol. 7, № 1. – P. 1–5.

239. Normothermia to Prevent Surgical Site Infections After Gastrointestinal Surgery: Holy Grail or False Idol? / S.J. Lehtinen, G. Onicescu, K.M. Kuhn [et al.]. - Text: visual // Ann Surg. – 2012. – № 252(4). – P. 696–704.

240. Notaras, M.J. Laparoscopic versus open mesh repair of inguinal hernia [Text] / M. J. Notaras. - Text: visual // BMJ. – 1999. – Vol. 318. – P. 189.

241. Nozik-Grayck, E. Extracel-lular superoxide dismutase / E. Nozik-Grayck, H.B Suliman, C.A. Piantadosi. - Text: visual // Int. J. Biochem. Cell Biol. – 2005. - № 37. – P. 2466–2471.

242. Ordonez, C.A. Management of Peritonitis in the Critically III Patient / C.A Ordonez, J.C. Puyana. - Text: visual // Surg. Clin. North. Am. – 2006. – Vol. 86, № 6. – P. 1323–1349.

243. Penicillin resistant pneumococcal peritonitis in nephrotic syndrome / L.S. Milner, F.E. Berkowitz, E. Ngwenya, Udai K. Kala. - Text: visual // Arch. Dis. Child. – 1987. – Vol. 62, № 9. – P. 964–965.

244. Perioperative antioxidants for adults undergoing elective non–cardiac surgery / J.L. Stevens, H. McKenna, K.S. Gurusamy, J. Van Schoor. – Text: visual // Cochrane Database Syst Rev. – 2018. – Vol. 11. – P. 13–17.

245. Peritonitis and abdominal sepsis / B.J. Daley. - Text: electronic // Amboss. – URL: <https://www.amboss.com>, Free.

246. Peritonitis and the patient with human immunodeficiency virus (HIV) / T. Schoth [et al.]. - Text: visual // Adv. Perit. Dial. – 1992. – Vol. 8. – P. 250–252.

247. Peritonitis following gastroduodenal ulcer perforation disease in children: report of 4 cases / O. Ndour, J. Bansouda, A.F. Fall [et al.]. - Text: visual // Arch. Pediatr. – 2012. – Vol. 19, № 10. – P. 1065–1069.

248. Peritonitis– the Wesrern experience / M.A Malangoni, Tazo Inui [et al.]. - Text: visual // World Journal of Emergency Surgery. – 2006. – Vol. 1, № 25. – P. 326–333.

249. Perrin, M. Laparoscopic abdominal surgery / M. Perrin, A. Fletcher. - Text: visual // Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain. – 2004. – Vol. 4, № 4. – P. 107–110.

250. Philipose, K.J. Laparoscopic Surgery / K.J. Philipose, B.Sinha. - Text: visual // Med. J. Forces. India. – 1994. – Vol. 50, № 2. – P. 137– 143.

251. Pongasatorn, A. The case series of peritonitis due to perforated peptic ulcer: How does conservative management play role? / A. Pongasatorn. - Text: visual // Int. J. Surg. Case Rep. – 2019. –Vol. 58. – P. 74–76.

252. Postoperative alpha 2–adrenergic stimulation attenuates protein catabolism / N. Mertes, C. Goeters, M. Kuhmann, J.F. Zander. - Text: visual // Anesth. & Analg. – 1996. – Vol. 82, № 2. – P. 258–263.

253. Postoperative peritonitis. Patients, causes, therapy, prognosis / S. Altunbay, A. Traoré, B.T. Dembélé, A. Togo. - Text: visual // Fortschr. Med. – 1982. – Vol. 100, № 13. – P. 560–564.

254. Post-traumatic stress in the postoperative period: current status and future directions / R. El-Gabalawy, J.L. Sommer, R. Pietrzak [et al.]. - Text: visual // *Canadian Journal of Anesthesia*. – 2019. – Vol. 66. – P. 1385–1395.

255. Primary and secondary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: current state of the art / A. Facciorusso, M. Antonino, E. Orsitto, R. Sacco. - Text: visual // *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology*. – 2019. – Vol. 13, № 8. – P. 751–759.

256. Primary peritonitis in a young healthy woman: an unusual case / S. Elkassem, E. Dixon, J. Conly, C. Doig. - Text: visual // *Can. J. Surg.* – 2008. – Vol. 51, № 2. – P. 40–41.

257. Proinflammatory Cytokines in Peritonitis / D.C. Badiu, V. Paunescu, A. Alexandru, D. Pasarica. - Text: visual // *Journal of Medicine and Life*. – 2011. – Vol. 4, № 2. – P. 158–162.

258. Reddy, A.K. Evolution of different culture methods for the diagnosis of peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis / A.K. Reddy - Text: visual // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2014. – Vol. 20, № 5. – P. 294–296.

259. Relling, M.W. Pharmacogenomics in the clinic / M.W. Relling, W.E. Evans. - Text: visual // *Nature*. – 2015. – Vol. 526. – P. 343–350.

260. Robertson, G.S. Laparoscopic repair of perforated peptic ulcers. The role of laparoscopy in generalised peritonitis / G.S. Robertson. - Text: visual // *Annals of The Royal College of Surgeons of England*. – 2000. – Vol. 82, № 1. – P. 6–10.

261. Role of laparoscopy in peritonitis / A.K. Sangrasi, K.A.H. Talpu, N. Kella, A.A. Laghari. - Text: visual // *Pakistan Journal of Medical Sciences*. – 2013. – Vol. 29, № 4. – P. 1028–1032.

262. Salzer, W.L. Peritoneal dialysis-related peritonitis: challenges and solutions / W.L. Salzer. - Text: visual // *Int. Nephrol. Renovasc. Dis.* – 2018. – Vol. 11. – P. 173–186.

263. Saranchuk, J.W. Laparoscopic radical nephrectomy: current status / J.W. Saranchuk, S.J. Savage. - Text: visual // *BJU Int.* – 2005. – Vol. 95, № 2. – P. 21–26.

264. Secondary peritonitis—evaluation of 204 cases and literature review / S.K. Dokleštic, D.D. Bajec, R.V. Djukić [et.al.]. - Text: visual // *Journal of Medicine and Life*. – 2014. – Vol. 7, № 2. – P. 132–138.

265. Sheats, M.K. A Comparative Review of Equine SIRS, Sepsis, and Neutrophils / M.K. Sheats. - Text: visual // *Frontiers in Veterinary Science*. – 2019. – Vol. 6. – P. 23–29.

266. Sheeran, P. Cytokines in anaesthesia / P. Sheeran, G.M. Hall. - Text: visual // *British Journal of Anaesthesia*. – 1997. – Vol. 78, № 2. – P. 201–219.

267. Singh, P. A comparative study of open cholecystectomy and laparoscopic cholecystectomy in patients with cholelithiasis / P. Singh, S. K. Gupta, M. Kumar. - Text: visual // *International Surgery Journal*. – 2018. – Vol. 5, № 1. – P. 253–256.

268. Sinha, R.Y. Three–dimensional laparoscopy: Principles and practice / R.Y. Sinha, S.R. Raje, G.A. Rao. - Text: visual // *Journal of Minimal Access Surgery*. – 2017. – Vol. 13, № 3. – P. 165–169.

269. Skipworth, R.J.E. Acute abdomen: peritonitis / R.J.E. Skipworth, K.C.H. Fearon. - Text: visual // *Surgery (Oxford)*. – 2005. – Vol. 23, № 6. – P. 204–207.

270. Skipworth, R.J.E. Acute abdomen: peritonitis / R.J.E. Skipworth, K.C.H. Fearon. - Text: visual // *Emergency Surgery*. – 2007. – Vol. 20, № 5. – P. 98–101.

271. Splanchnic microcirculatory changes during CO<sub>2</sub> laparoscopy / M.K. Schilling, C. Redaelli, L. Krähenbühl [et al.]. - Text: visual // *J. Am. Coll. Surg.* – 1997. – Vol. 184, № 4. – P. 378–382.

272. Srivastava, A. Secrets of safe laparoscopic surgery: Anaesthetic and surgical considerations / A. Srivastava, A. Niranjana. - Text: visual // *J. Minim. Access Surg.* – 2010. – Vol. 6, № 4. – P. 91–94.

273. Structure, chromosomal location, and analysis of the canine Cu/Zn superoxide dismutase (SOD1) gene / S.L. Green, R.J. Tolwani, S. Varma [et al.]. - Text: visual // *J. Hered.* – 2002. – Vol. 93, № 2. – P. 119–124.

274. Surgical risk factors, morbidity, and mortality in elderly patients / F.E. Turrentine, H. Wang, V.B. Simpson, R.S. Jones - Text: visual // *J. Am. Coll. Surg.* – 2006. – Vol. 203, № 6. –P. 865–877.

275. Surgical stress response / P.V. Giannoudis, H. Dinopoulos, B. Chalidis, G.M. Hall. - Text: visual // *Injury*. – 2006. – Vol. 38, № 10. – P. 3–9.

276. Tagging Single–Nucleotide Polymorphisms in Antioxidant Defense Enzymes and Susceptibility to Breast Cancer / A. Cebrian, P.D. Pharoah, S. Ahmed [et al.]. - Text: visual // *Cancer Research*. – 2006. – Vol. 66, № 2. – P. 1225–1233.

277. Tai–Ming, K. Pharmacogenomics for personalized pain medicine / K. Tai–Ming, W. Chih–Shung. - Text: visual // *Acta Anaesthesiologica Taiwanica*. – 2016. – Vol. 54, № 1. – P. 1–7.

278. The crucial roles of inflammatory mediators in inflammation: A review / L.A. Abdulkhaleq, M. Abdulrazzaq R. Abdullah, M. Z. Saad. - Text: visual // *Vet World*. – 2018. – Vol. 11. – P. 627–635.

279. The effect of cortisol suppression on interleukin-6 and white blood cell responses to surgery / P. Jameson [et al.]. - Text: visual // *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. – 2008. – Vol. 41, № 2. – P. 304–308.

280. The Microbiology of Postoperative Peritonitis / A. Roehrborn, O. Potreck, C. Ebener [et al.]. - Text: visual // *Clinical Infectious Diseases*. – 2001. – Vol. 33, № 9. – P. 1513–1519.

281. The role of laparoscopic subtotal cholecystectomy in complicated acute cholecystitis / T.R.J. Alcocer, L.-T. Li, J.-S. Li [et al.]. - Text: visual // *Revista Mexicana de Cirugía Endoscópica*. – 2016. – Vol. 17, № 3. – P. 146–150.

282. The role of laparoscopy in ovarian carcinoma / R. Angioli, L. Muzii, C. Battista, C. Terranova - Text: visual // *Minerva Ginecol*. – 2009. – Vol. 61, № 1. – P. 35–43.

283. The significance of low levels of total proteins, albumins, globulins and complement factors in ascitic fluid and the development of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis / N. Ljubicic, A. Bilić, Z. Babić [et al.]. - Text: visual // *Liject. Vjesn*. – 1992. – Vol. 114, № 9. – P. 213–215.

284. Van der Zee, D.C. Laparoscopic Repair of Duodenal Atresia: Revisited / D.C. van der Zee. - Text: visual // *World J Surg*. – 2011. – Vol. 35, № 8. – P. 1781–1784.

285. Veekash, G. Carbon dioxide pneumoperitoneum, physiologic changes and anesthetic concerns / G. Veekash, L.X. Wei, M. Su. - Text: visual // Ambulatory surgery. – 2010. – Vol. 16, № 2. – P. 41–46.

286. Vychytil, A. Iron status and iron supplementation in peritoneal dialysis patients / A. Vychytil, M. Haag–Weber. - Text: visual // Kidney Int. Suppl. – 1999. – Vol. 69. – P. 71–78.

287. Webster, L.R. Pharmacogenetics and Personalized Medicine in Pain Management / L. R. Webster, I. Belfer. - Text: visual // Clinics in Laboratory Medicine. – 2016. – Vol. 36, № 3. – P. 493–506.

288. What Is Laparoscopic Surgery? / WebMD Medical Reference; rev. S. Felson. - Text: electronic. – 2019. - access mode: <https://www.webmd.com>, Free.

289. Yang, R. Unique Aspects of the Elderly Surgical Population / R. Yang, M. Wolfson, M.C. Lewis. - Text: visual // Geriatric Orthopaedic Surgery & Rehabilitation. – 2011. – Vol. 2, № 2. – P. 56–64.