

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации.

НА ПРАВАХ РУКОПИСИ

МУСАИЛОВ

Виталий Анатольевич

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПЕРИТОНИТА, ВЫЗВАННОГО ТРАВМАМИ
МОЧЕТОЧНИКОВ И МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ.

14.01.17 – хирургия

Диссертация на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, доцент Крайнюков П.Е.

доктор медицинских наук Есипов А.В.

Москва

2020

Оглавление

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	6
ВВЕДЕНИЕ.....	8
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ ПЕРИТОНИТОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	18
1.1 Особенности клиники и патогенеза перитонита, вызванного воздействием мочи на брюшину.....	19
1.2 Современные методы лечения больных перитонитом	24
1.3 Роль лимфатической системы в развитии перитонита.	26
1.4 Иммунотерапия в лечении больных перитонитом	31
1.5 Физиологические эффекты экзогенного монооксида азота	41
1.6 Применение аминогликозидов при воспалительных заболеваниях органов брюшной полости	47
1.7 Клинико-экономический анализ методов лечения больных острым хирургическими заболеваниями органов брюшной полости	55
1.8 Качество жизни пациентов с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости.	58
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	64
2.1 Клиническая характеристика наблюдений.....	64
2.2 Методика лимфотропной антибиотикотерапии.....	78
2.3 Методика обработки брюшной полости оксидом азота	79

2.4 Характеристика аппаратов «Лимфа-Э» и «Плазон-ВП».....	83
2.5 Морфофункциональные методы исследования	89
2.6 Микробиологические исследования	93
2.7 Определение концентрации антибиотиков в перитонеальной жидкости	96
2.8 Определение концентрации оксида азота в периферической крови и перитонеальной жидкости.....	96
2.9 Клинико-экономический анализ.....	97
2.10 Оценка качества жизни.....	98
2.11 Методы статистической обработки материала.....	99
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ КОМПЛЕКСНОЙ ЛИМФОТРОПНОЙ И МОНООКСИДОМ АЗОТА ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПЕРИТОНИТОМ, ВЫЗВАННЫМ ТРАВМАМИ МОЧЕТОЧНИКОВ И МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ.....	103
3.1 Лабораторные показатели у больных с перитонитом, вызванным травмами мочеточников и мочевого пузыря.....	103
3.2 Фармакокинетика амикацина в перитонеальной жидкости у пациентов на фоне комплексной лимфотропной и монооксидом азота терапии	129
3.3 Морфологические исследования клеток перитонеальной жидкости у пациентов с перитонитом на фоне комплексной лимфотропной и монооксидом азота терапии	131

3.4 Бактериологические исследования перитонеальной жидкости у пациентов с перитонитом, вызванным повреждениями мочеточников и мочевого пузыря.....	147
3.5 Бактериологические исследования мочи у пациентов с перитонитом	151
3.6 Иммунологические исследования у пациентов с перитонитом.	154
3.7 Определение уровня гистамина в перитонеальной жидкости у пациентов с перитонитом	160
3.8 Концентрация оксида азота в периферической крови и перитонеальной жидкости у пациентов с перитонитом, вызванным травмами мочеточников и мочевого пузыря на фоне комплексной лимфотропной и монооксидом азота терапии.	171
ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ	175
4.1 Расчет стоимости использования аппаратов «Плазон - ВП» и «Лимфа-Э» для коммерческого применения.....	175
4.2 ABC – анализ затрат	182
4.3 Анализ «минимизации затрат»	187
4.4 Анализ «затраты - эффективность»	189
ГЛАВА 5. ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ПЕРИТОНИТОМ, ВЫЗВАННЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ МОЧЕТОЧНИКОВ И МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ НА ФОНЕ КОМПЛЕКСНОЙ ЛИМФОТРОПНОЙ И МОНООКСИДОМ АЗОТА ТЕРАПИИ..	192
5.1 Оценка качества жизни.....	192

5.2 Оценка болевого синдрома по шкале ВАШ.....	197
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	200
ВЫВОДЫ.....	215
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	217
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	218

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ – аланин-аминотрансфераза

АПД – абдоминальное перфузионное давление

АСТ – аспартат-аминотрансфераза

ВБГ – внутрибрюшная гипертензия

ВБД – внутрибрюшное давление

ГС – группа сравнения

ДД – диастолическое давление

ИРИ – иммунорегуляторный индекс

КЖ – качество жизни

КОС – кислотно-основное состояние

ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации

ЛУ – лимфатический узел

МИП – Мангеймский индекс перитонита

МПК – минимальная подавляющая концентрация

НГИИ – назогастроинтестинальная интубация

ОГ – основная группа

ОДП – оценки, данные пациентом

САД – среднее артериальное давление

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СЭМ – сканирующая электронная микроскопия

СЭМ ИП – сканирующая электронная микроскопия импрегнированных препаратов

СЭМ КП – сканирующая электронная микроскопия коррозионных препаратов

СЭМ НП – сканирующая электронная микроскопия нативных препаратов

цГМФ - циклический гуанозинмонофосфат

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

ЧДД – частота дыхательных движений

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЭГГ – электрогидрогазовый подвод

CARS – compensatory antiinflammatory response syndrome (синдром компенсаторного противовоспалительного ответа)

NO – монооксид азота

NO-СГП – NO-содержащие газовые (воздушно-плазменные) потоки

NPWT – Negative Pressure Wound Therapy (лечение ран отрицательным давлением)

PCNA – Proliferating cell nuclear antigen (ядерный антиген пролиферирующих клеток)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы.

В общехирургических стационарах частота перитонита, обусловленного воздействием мочи на брюшину, за последние 10 лет возросла в 2,3 раза. Основными причинами мочевого перитонита является бытовая травма и ятрогенные повреждения мочевого пузыря (Чирков А.Н., 2002).

Частота перитонита, вызванного заболеваниями и травмами мочевых путей, составляет 10-15% от общего количества перитонитов, и летальность достигает 15% (Мартюшев А.В., 1999; Сорока И.В., 2009; Покровский Е.Ж., 2012). Причинами такого перитонита являются: закрытая травма живота с внутрибрюшинным разрывом мочевого пузыря – 60,4%; перфорация мочевого пузыря инструментом – 6,25%; интраоперационное повреждение мочевого пузыря – 4,2%; самопроизвольный внутрибрюшинный разрыв мочевого пузыря при гангренозном цистите или туберкулезном повреждении мочевого пузыря – 12,5%; самопроизвольный внутрибрюшинный разрыв мочевого пузыря при распаде опухоли мочевого пузыря – 10,4%; пионефроз с перфорацией в брюшную полость – 6,25% (Мартюшев А.В., 1999; Mischianu D., 2008).

Рост количества дорожно-транспортных происшествий и бытового травматизма способствует увеличению сочетанных травм и ранений с повреждениями мочевого пузыря, почек и мочеточников (Бичун А.Б и соавт., 2002; Селезнев С.А., 2004; Савельев В.С., 2006; Багненко С.Ф., 2008; Говоров В.В., 2010; Шанава Г.Ш., 2011; Holzheimer R.G , 2003; Kitrey N.D. et al., 2016).

Повреждение мочевого пузыря в виде нарушения целостности его стенки встречается в 19,8% случаев среди всех травм мочеполовой системы и в 41,9% сочетается с повреждением других органов: у 14,9% пострадавших с переломом костей таза, у 20,3% - с повреждением конечностей и паренхиматозных органов и у 6,7% - с повреждением паренхиматозных органов и кишечника. Наиболее частыми формами повреждения мочевого пузыря в мирное время являются:

закрытый внутрибрюшинный разрыв - 47,3%, отрыв мочевого пузыря от уретры - 21,6% и закрытый внебрюшинный разрыв - 17,6% (Поляков А.А., 2005; Чикаев В.Ф., 2011; Аллазов С.А., 2012; Зубарева Н.А., 2013; Мустафакулов И.Б., 2013; Рашидов М.М., 2016, Shewakramani S., 2011; Kong JP, 2011; McGeady J.V., 2013; Morey AF, 2014; Kitrey N.D., 2016).

Повреждения нижней трети мочеточников, мочевого пузыря и уретры очень часто наблюдаются практически при всех видах хирургических вмешательств на органах малого таза, на матке, операций на прямой кишке и на сосудах малого таза. Повреждения нижних отделов мочеточника и мочевого пузыря наиболее часто встречаются при гинекологических оперативных вмешательствах и составляют 65,4% от всех выявленных осложнений. Процент возникновения повреждений нижних мочевых путей после урологических операций и операций на органах брюшной полости и прямой кишке составляет 24,2% и 7,8%, соответственно (Сорока И.В., 2009; Малыгин А.Н., 2010; Аллазов С.А., 2012; Рощин Ю.В., 2013; Усупбаев А.Ч., 2017; Watterson J.D., 1998; Al-Awadi K., 2005; Клар J., 2012; Durrani S.N., 2013).

Только у 20-25% пациентов травма мочеточников диагностируется во время операции. В большинстве же случаев такие повреждения выявляются после операции, в том числе и в отдаленные сроки после ее выполнения (Комяков Б.К. с соавт. 2006; Лебедев М.А., 2006, Сорока И.В., 2009; Усупбаев А.Ч., 2017; Al-Awadi K., 2005).

В настоящее время в хирургии широко используется экзогенный монооксид азота. Его применяют при лечении инфекции мягких тканей (Ользеев И.С., 2004; Гостищев В.К. и др., 2001; Мальцев П.А., 2008; Ларичев А.Б., 2011; Allen M.S., 2005), перитонита (Лукьяненко Е.В., 2006; Лелянов А.Д., 2013; Пустий С.А., 2014; Муминов С., 2015; Бейнарович К.В., 2016).

В хирургическом аспекте большое значение имеет участие монооксида азота в развитии воспалительных реакций. Это определяется антимикробным эффектом NO за счёт стимуляции макрофагов, индукции цитокинов, T-

лимфоцитов и ряда иммуноглобулинов, а также из-за его взаимодействия с кислородными радикалами, оказывающими регулирующее влияние на микроциркуляцию, а также обеспечивающими цитотоксический или цитопротективный эффект в зависимости от конкретных условий (Григорьян А.С. и др., 2001; Гундорова Р.А. и др., 2001; Schaffer M.R., 1996; J. Lincoln, 1997; С. Ferrari, 2009).

Особенно актуальными являются предложения использовать лимфотропное введение антибактериального средства, фармакокинетика которого приобретает «специфические» черты под влиянием экзогенного монооксида азота (Ларичев А.Б., 2010; Лисовский А.В., 2010). Создание повышенной концентрации антибиотика в лимфатических узлах, а также в тканях оперируемой зоны, которая изначально подвержена патологическому процессу, обеспечивает потенцированный антибактериальный эффект. Основой их результирующей составляющей становится уменьшение количества раневых инфекционно-воспалительных осложнений (Ефименко Н.А., 2003; Выренков Ю.Е. и др., 2003, 2011; Москаленко В.И., 2009; Чомаева А.А., 2009).

Доказано, что лимфотропное введение антибиотиков сопряжено с пролонгированной их циркуляцией в крови (Ларичев А.Б., 2010; Лисовский А.В., 2010; Федотова Е.Н., 2013). Оно на фоне обработки раны экзогенным монооксидом азота накладывает позитивный отпечаток на фармакокинетические характеристики цефоперазона. Важнейшей среди них является значительная «задержка» медикаментозного средства в плазме крови, что пролонгирует распределение антибиотика в организме в терапевтической концентрации (Гурьев Г.С. и др., 2010).

В последнее десятилетие продолжена разработка и внедрение новых методов лечения перитонита. В частности, применяются методы экстракорпоральной гемокоррекции (Насунов С.Ю., 2006) и экстракорпоральной детоксикации (Авдоненко А.Л., 2017; Дибиров М.Д., 2017); озонотерапия (Крылов В.Г., 2006; Гаджиев Н. Дж., 2011; Белик Б.М., 2017; Винник Ю.С., 2017),

используются NO-содержащие воздушно-плазменные потоки в лечении перитонита (Лукьяненко Е.В., 2006); газожидкостная санация брюшной полости (Валуйских Ю.В., 2008); лимфогенные методы в лечении перитонита (Сакиев М.А., 2008; Авраменко Е.А., 2017); применяются иммобилизированные формы гипохлорита натрия в геле полимеров (Суковатых Б.С., 2009); гипербарическая оксигенация (Айтиалиев А.Ш., 2009), ультразвуковая санация брюшной полости (Берген И.Г., 2010); внутривенное лазерное облучение крови (Дербенев В.А., 2017), озонированный перфторан (Рагимов Р.М., 2010); пролонгированный интраабдоминальный трансмембранный проточно-рециркуляционный диализ (Борисов Р.Н., 2011); коррекция эндогенной интоксикации с использованием препаратов антиоксидантного и антигипоксантажного типа действия (Логинава О.В., 2011); высокочастотная инсуффляция лекарственного аэрозоля при обработке брюшной полости (Земляной В.П., 2016); фотодинамическая терапия (Мустафаев Р.Д., 2016); вакуум-ассистированное ведение лапаростомы (Оболенский В.Н., 2016); применение NPWT-терапии (Соловьев И.А., 2016); пробиотики (Есипов В.К., 2016); методы внутрибрыжеечного введения «биоэнергетической» лекарственной смеси (Абдуллаев М.Р., 2017). Такой повышенный интерес ученых к разработке и внедрению новых методов лечения перитонитов позволяет предположить неудовлетворенность существующими методами лечения и высокую актуальность проблемы.

Таким образом, проблема перитонита, вызванного травмами мочеточников и мочевого пузыря остается дискуссионной и отсутствуют практические рекомендации по лечебной тактике с применением лимфотропной и монооксидом азота терапии.

Цель исследования.

Цель исследования – улучшить результаты лечения больных перитонитом, вызванным травмами мочеточников и мочевого пузыря, на основе комплексного метода с использованием монооксида азота и лимфотропной терапии.

Задачи исследования

1. Проанализировать результаты лечения больных перитонитом, вызванным травмами мочеточников и мочевого пузыря, с применением комплексной лимфотропной и монооксидом азота терапией;
2. Исследовать динамику уровня амикацина в перитонеальной жидкости после хирургической санации брюшной полости на фоне комплексной терапии и в группе сравнения;
3. Изучить морфологические изменения клеток перитонеальной жидкости на фоне комплексной терапии и в группе сравнения;
4. Изучить динамику содержания гистамина в перитонеальной жидкости после хирургического устранения источника перитонита до и после комплексной терапии. Исследовать уровень монооксида азота в клетках периферической крови при комплексной терапии и в группе сравнения;
5. Исследовать показатели гуморального и клеточного иммунитета у пациентов с перитонитом после хирургической санации брюшной полости при традиционном лечении и с применением комплексной терапии;
6. Экономически обосновать эффективность предложенного метода комбинированной терапии;
7. Оценить качество жизни у пациентов после хирургического лечения перитонита, вызванного травмами мочеточников и мочевого пузыря при традиционном лечении и с применением комплексной терапии;
8. Оценить клиническую эффективность лечения перитонита с использованием монооксида азота и лимфотропной терапии.

Научная новизна.

Впервые произведена клиническая оценка результатов комплексного применения монооксида азота и лимфотропной антибиотикотерапии в лечении больных перитонитом, вызванным травмами мочеточников и мочевого пузыря, в сравнении с традиционными способами лечения. Впервые проведены исследования перитонеальной жидкости у пациентов с перитонитом, вызванным травмами мочеточников и мочевого пузыря, на фоне воздействия монооксида азота и лимфотропного введения антибиотиков. Изучен иммунный статус пациентов с перитонитом на фоне комплексной лимфотропной и монооксидом азота терапии. Определено содержание монооксида азота в макрофагах крови и перитонеальной жидкости. Выявлена и доказана эффективность комплексного применения монооксида азота, лимфотропной антибиотикотерапии в лечении больных с перитонитом, вызванным травмами мочеточников и мочевого пузыря. Впервые выявлено ускорение процессов регенерации брюшины при лечении с больных с перитонитом с использованием экзогенного монооксида азота в условиях лимфатической иммуностимуляции. Изучено действие экзогенного монооксида азота на фармакокинетику амикацина при его лимфотропном введении. Доказана бактерицидность и целесообразность предлагаемой терапии методом исследования медиатора воспаления – гистамина. Впервые у пациентов с перитонитом, вызванным травмами мочеточников и мочевого пузыря, изучен экономический эффект комплексной терапии и качество жизни.

Практическая значимость.

- Впервые изучена возможность применения монооксида азота с помощью установки «Плазон - ВП», а также лимфотропной и иммуномодулирующей терапии в комплексном лечении пациентов с перитонитом, вызванным травмами мочеточников и мочевого пузыря.
- Доказана эффективность комплексного применения монооксида азота, лимфотропной антибиотико- и иммунотерапии в лечении

пациентов с перитонитом, вызванным травмами мочеточников и мочевого пузыря.

- Впервые изучено действие комплексной лимфотропной и монооксидом азота терапии на уровень гистамина в перитонеальной жидкости.
- Впервые изучена концентрация оксида азота в периферической крови и перитонеальной жидкости пациентов с перитонитом, вызванным травмами мочеточников и мочевого пузыря на фоне комплексной лимфотропной и монооксидом азота терапии.
- Впервые проведена экономическая оценка методов комплексной лимфотропной и монооксидом азота терапии в лечении перитонитов, вызванных травмами мочеточников и мочевого пузыря и доказана их экономическая эффективность.
- Впервые проведена оценка качества жизни и болевого синдрома у пациентов с перитонитом, вызванным травмами мочеточников и мочевого пузыря на фоне комплексной лимфотропной и монооксидом азота терапии.
- Разработана и внедрена методика комплексной лимфотропной и монооксидом азота терапии в лечении перитонитов, вызванных травмами мочеточников и мочевого пузыря.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Для эффективного лечения пациентов с перитонитом, вызванным травмами мочеточников и мочевого пузыря, необходимо использовать метод комплексной лимфотропной и монооксидом азота терапии.

2. Лимфотропное введение амикацина при обработке брюшной полости монооксидом азота сопряжено с пролонгированной его циркуляцией в перитонеальной жидкости.

3. Митотическая активность клеток перитонеальной жидкости значительно выше на фоне предложенного метода комплексной терапии.

4. Уровень гистамина приближается к нормальным значениям на пятые сутки комплексной терапии. Уровень продукции оксида азота макрофагами перитонеальной жидкости увеличен в 4 раза.

5. Применение метода комплексной терапии приводит к улучшению качества жизни (опросник MOS SF-36) по всем критериям, при этом достоверное снижение болевого синдрома отмечено со вторых суток.

Реализация результатов работы.

Предложенный комплекс лечебных мероприятий по лечению пациентов с перитонитом, вызванным травмами мочеточников и мочевого пузыря, используется в практической деятельности хирургических отделений ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, госпиталей Министерства обороны (ГВКГ имени академика Н. Н. Бурденко, 3 ЦВКГ имени А. А. Вишневого, ЦВКГ имени П. В. Мандрыка) и городских больницах Москвы (ГКБ №52).

Материалы диссертационного исследования используются в учебном процессе на кафедрах хирургических инфекций, хирургии с курсами травматологии и ортопедии и хирургической эндокринологии, кафедре урологии и нефрологии Института усовершенствования врачей ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России и на кафедре хирургии неотложных состояний и онкологии Филиала Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (г. Москва) и Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (г. Санкт-Петербург).

Апробация работы

Материалы диссертации доложены и обсуждены:

- Городская научно-практическая конференция «Лечение перитонита и его осложнений» НИИ СП им. Н. В. Склифосовского (г. Москва, 2012 г.).
- Третий съезд хирургов Юга России с международным участием (г. Астрахань, 2013 г.).
- XXXXV научно-практическая конференция врачей ФГКУ «ГВКГ им. Н. Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации. «Актуальные проблемы обеспечения вооруженных сил Российской Федерации здоровым контингентом в современных условиях» (г. Красногорск, 2013 г.).
- Вторая международная научно-практическая конференция по клинической лимфологии «Лимфа – 2013» (г. Москва, 2013 г.).
- XXXXVI научно-практической конференции врачей ФГБУ «3 ЦВКГ им. А. А. Вишневого» Министерства обороны Российской Федерации «Актуальные проблемы обеспечения Вооруженных сил Российской Федерации здоровым контингентом в современных условиях» (г. Красногорск, 2014 г.).
- Третья международная научно-практическая конференция по клинической лимфологии «Лимфа – 2014» (г. Москва, 2014 г.).
- Шестой Конгресс московских хирургов «Неотложная и специализированная медицинская помощь» (г. Москва, 2015 г.).
- Четвертая международная научно-практическая конференция по клинической лимфологии «Лимфа – 2015» (г. Москва, 2015 г.)
- Международный форум «Хирурги против терроризма. Хирургия повреждений. Ошибки, опасности, осложнения» (г. Москва, 2016 г.).
- Пятая международная научно-практическая конференция по клинической лимфологии «Лимфа – 2017» (г. Москва, 2017 г.).
- XXXXVIII научно-практическая конференция Филиала №1 ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого» Минобороны России «Современные

проблемы диагностики и лечения хирургических заболеваний в многопрофильном госпитале» (г. Красногорск, 2017 г.)

- Шестая международная научно-практическая конференция по клинической лимфологии «Лимфа – 2018» (г. Москва, 2018 г.).
- Общероссийский хирургический форум с международным участием (г. Москва, 2018 г.).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 255 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, материал и методы исследования, три главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы из 316 источников (248 отечественных и 68 зарубежных авторов) и приложение. Работа иллюстрирована 59 рисунком и 51 таблицами.

По материалам диссертации опубликовано 65 научных работ, из них 22 – в рецензируемых журналах. Получено одно рационализаторское предложение. Издано одно учебно-методическое пособие и одна монография. Получены две приоритетные справки на изобретения: № 2017127606 от 01.08.2017 и № 2017147203 от 29.12.2017.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ ПЕРИТОНИТОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В мирное время перитонит является причиной 2/3 смертей при острых хирургических заболеваниях органов живота (Шевченко Ю.Л., 2017). Летальность при распространенном перитоните, по данным разных авторов, колеблется от 10% до 65% (Савельев В.С., Филимонов М.И., Ерюхин И.А., 2007; Макушкин Р.З., 2009; Суковатых Б.С., 2009; Яковлев С.В., Козлов Е.Б., Гельфанд С.В., 2007; Шевченко Ю.Л., 2016; Рабаданов Ш.Х., 2017; Гардашов Н.Т., 2017; Нестеров А.А., 2018; Потехин К.В., 2018; Щеголев А.А., 2018; Holzheimer R.G., 2003; Agarwal N., 2007; Doklestić S.K., 2014), а при госпитальном перитоните может достигать 90% (Кемеров С.В., 2004; Ерюхин И.А., Багненко С.Ф., Григорьев Е.Г., 2007; Макушкин Р.З., 2009; Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Филимонов М.И., 2006; Савельев В.С., Филимонов М.И., Ерюхин И.А., 2007; Томнюк Н.Д., Данилина Е.П. 2010; Ермолов А.С., 2012; А.А. Рык, 2012; Гостищев В.К., Хрупкин А.Н., 2012; Атаманов В.В., 2013; Гамзатов Х.А., 2017; Mihmanli M., 2002).

Летальность при современных методах лечения, даже с применением методов экстракорпоральной детоксикации, гипербарической оксигенации, лазерного и ультрафиолетового облучения крови, остается высокой: при местном перитоните – 4-6%, при диффузном – 18-45% (Ерюхин И.А., Багненко С.Ф., Григорьев Е.Г., 2007; Макушкин Р.З., 2009; Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Филимонов М.И., 2006; Савельев В.С., Филимонов М.И., Ерюхин И.А., 2007; Суковатых Б.С., 2009; Яковлев С.В., Козлов Е.Б., Гельфанд С.В., 2007; Рабаданов Ш.Х., 2017; Holzheimer R.G., 2003).

Перитонит, обусловленный воздействием мочи на брюшину в результате повреждений и заболеваний органов мочевой системы, составляет 10-15% общего количества перитонитов (Савельев В.С., 1990; Лопаткин Н.А., 1998; Покровский Е.Ж., 2012), а летальность колеблется от 15 до 30% (Лопаткин Н.А., 2004; Чирков А.Н., 2000; Тимраз Х.М., 2006).

1.1 Особенности клиники и патогенеза перитонита, вызванного воздействием мочи на брюшину.

Перитонит, обусловленный воздействием мочи на брюшину в результате повреждений и заболеваний органов мочевой системы, составляет 10-15% общего количества перитонитов (Лопаткин Н.А., 1998), а летальность колеблется от 15 до 20% (Лопаткин Н.А., 1998).

Внутрибрюшинные повреждения мочевого пузыря часто бывают изолированными и возникают при прямом ударе в нижние отделы живота при наполненном мочевом пузыре. Изолированные внутрибрюшинные повреждения мочевого пузыря составляют 10%, а сочетанные – 8% закрытых травм живота (Шапошников Ю.Г., 1986).

Особенности патогенеза перитонита, вызванного воздействием мочи на брюшину, такие как наличие фазы; асептического воспаления, постепенность развития перитонеальных явлений в течение 2-5 суток, частая тампонада перфорационного отверстия, возможное отсутствие четких указаний на травму способствуют отсрочке адекватного хирургического лечения (Пытель Ю.А., Золотарев И.И., 1985; Лопаткин Н.А., 1998). Это приводит к распространению перитонита, развитию гнойно-септических осложнений, являющихся основной причиной смерти этой категории больных (Попов В.А., 1985).

Перитонит, вызванный воздействием мочи на брюшину, имеет 2 периода развития – асептический и гнойный (Зубарев П.Н., Синенченко Г.И., 1989; Мартюшев А.В., 1999). Переход асептического мочевого перитонита в гнойный признается большинством авторов (Ермолов А.С., 1987; Зубарев П.Н., Синенченко Г.И., 1989; Hunt P., 1991; Berger D., 1992), но есть разногласия относительно роли мочи в развитии гнойного процесса и сроках инфицирования брюшной полости. Некоторые авторы (Кибанов, В. П., 1993; Гостищев В.К., 2002) считают, что моча, попавшая в брюшную полость, не влияет на исход заболевания. Другие авторы (Левин Ю.М., 1987; Войно-Ясенецкий А.М., 1991;

Канус И.И., 1991) придерживаются мнения, что моча в брюшной полости создает условия для развития инфекции. По мнению Ю.А. Пытеля и И.И. Золотарева (1985), несмотря на стерильность мочи, химическое воздействие ее на брюшину столь сильно, что быстро развиваются некротические изменения, являющиеся благоприятной почвой для гнойного воспаления. Экспериментальными исследованиями (Пытель Ю.А., 1985; Савчук Е.Д., 1988; Ханевич М.Д., 1991) подтверждено прогрессивное увеличение содержания азотистых шлаков крови при перитоните, вызванном воздействием мочи на брюшину. Бактериологические исследования (Зубарев П.Н., Синенченко Г.И., 1989; Торбинский А.Л., 1992; Ярема И.В., 1999) выявили, что даже при стерильной моче наступает инфицирование брюшной полости (через 12 часов высевается незначительное количество микроорганизмов, а через 48 часов наступает массивное обсеменение брюшной полости). При морфологическом исследовании в ранние часы заболевания выявляются изменения внутренних органов и слизистых оболочек, обусловленные азотемией, в дальнейшем определяются признаки азотемии и общего септического гнойного процесса; отек и разволокнение брюшины, слущивание мезотелия, участки некроза слизистой (Зубарев П.Н., Синенченко Г.И., 1989; Jung, P. J, 1988).

В течение первого периода (24-48 часов) развивается асептическое воспаление брюшины вследствие воздействия на нее скопившейся в брюшной полости мочи, прогрессирование азотемии. Глубокие воспалительно деструктивные процессы, обусловленные азотемией. Эти процессы создают предпосылки к переходу мочевого перитонита во второй период развития (Зубарев П.Н., Синенченко Г.И., 1989; Jung, P. J, 1988).

Для второго периода характерно присоединение инфекции и переход асептического воспаления брюшины в гнойное. Инфицирование брюшины происходит частично за счет микрофлоры мочи, попавшей в брюшную полость, частично вследствие проникновения микробов из просвета кишки в брюшную

полость через измененную кишечную стенку (Ханевич М.Д., 1991; Jung, P. J, 1988).

Особенности клиники.

При внутрибрюшинных повреждениях мочевого пузыря, моча, излившаяся в брюшную полость, не приводит к выраженным явлениям перитонита. Перитонит, вызванный воздействием мочи на брюшину, характеризуется скудостью симптомов, которые зависят не только от стерильности излившейся мочи, но и обезболивающего эффекта мочевины и других её ингредиентов (Шапошников Ю.Г., 1986).

При изолированном повреждении мочевого пузыря выраженных признаков перитонита в течение первых 2-3 суток может не наблюдаться - это отличает перитониты, вызванные воздействием мочи на брюшину, от прочих (Ревунов А.Ф., 1987; Савчук Е.Д., 1988; Гостищев В.К., 2002).

При стерильной моче соприкосновение ее с брюшиной вызывает медленное изменение общего состояния, с постепенным обострением местных симптомов. Но если моча инфицирована, или повреждение мочевого пузыря произошло во время операции по поводу септического очага (например, пиосальпинкс), то возникает картина бурного септического перитонита, при котором общие симптомы инфекции будут преобладать над местными (Войно-Ясенецкий А.М., 1991; Торбинский А.Л., 1992; Dunn D.L., 1991).

При травматическом внутрибрюшинном разрыве мочевого пузыря наряду с симптомокомплексом перфорации полого органа (состояние шока, напряжение мышц передней брюшной стенки, симптомы раздражения брюшины) обычно уже через несколько часов после травмы удается определить жидкость в брюшной полости, что при отсутствии нормального мочеиспускания указывает на внутрибрюшинный разрыв мочевого пузыря (Ямпольский В.Л., 1972; Зубарев П.Н., Синенченко Г.И., 1989; Войно-Ясенецкий А.М., 1991; Ханевич М.Д., 1991). В очень редких случаях петля кишки или сальник может внедриться и закрыть перфоративное отверстие пузыря. При такой тампонаде акт мочеиспускания

может быть не нарушен. При внутрибрюшинных разрывах мочевого пузыря явления перитонита могут развиваться уже через 10-12 часов после травмы. Состояние больного резко ухудшается. Появляются тошнота, рвота, задержка стула и газов. Пульс становится частым, температура повышается. При пальпации живота определяется резкая болезненность брюшной стенки и напряжение мышц. К картине перитонита присоединяются признаки азотемии (Ревунов А.Ф., 1987; Ярема И.В., 1993; Гостищев В.К., 2002; Varadnay G., 1985).

Наличие мочи в брюшной полости определяет признаки, характерные для наличия вообще свободной жидкости в ней, а также появление симптома, в основе которого лежит различная болевая реакция нижних и верхних отделов брюшины. Больной предпочитает сидеть. Стоит ему лечь, т.е. принять горизонтальное положение, как он невольно садится (Ямпольский В.Л., 1972; Войно-Ясенецкий А.М., 1991; Ханевич М.Д., 1991; Ярема И.В., 2004).

Перкуссия различных отделов живота при изменении положения тела может дать ценную информацию о наличии жидкости в брюшной полости (Войно-Ясенецкий А.М., 1991; Ярема И.В., 1993; Eypasch E., 1993).

При наличии мочи в брюшной полости исследование через прямую кишку выявляет нависание передней стенки последней, пастозность ее вследствие скопления мочи в прямокишечно-маточном углублении у женщин или в пузырно-прямокишечном углублении у мужчин (Войно-Ясенецкий А.М., 1991; Гостищев В.К., 2002; Eypasch E., 1993).

Выделяют три основные группы причин перитонита, вызванного воздействием мочи на брюшину (Ямпольский В.Л., 1972; Зубарев П.Н., Синенченко Г.И., 1989; Канус И.И., 1991; Ярема И.В., 1993; Мартюшев А.В., 1999):

1. Травматические - обусловленные закрытой или проникающей травмой живота. Наиболее частая причина - внутрибрюшинный разрыв мочевого пузыря. При множественной травме внутрибрюшинный разрыв мочевого пузыря может

сочетаться с повреждением органов брюшной полости, переломами костей таза. В этом случае течение перитонита существенно осложняется.

2. Ятрогенные - обусловлены перфорацией мочевого пузыря инструментом (катетером, цистоскопом) при лечебных и диагностических манипуляциях, разрывы при литотрипсии, повреждения мочевого пузыря во время различных оперативных вмешательств на органах брюшной полости и малого таза (нижнесрединная лапаротомия, грыжесечение, операции на прямой кишке, гинекологические и акушерские операции).

3. Патологические (самопроизвольные, спонтанные) - обусловлены трофическими изменениями мочевого пузыря при органических поражениях ЦНС (в первую очередь, нарушениях чувствительности), а также патологическими процессами, разрушающими стенку мочевого пузыря - опухоль, туберкулез, дивертикул. Перитонит в таких случаях встречается, как правило, на поздних стадиях процесса и имеет характер гнойного воспаления.

В эту же группу относят и гнойный перитонит на почве перфоративного пионефроза (Киселев В.В., 1967; Минасян Л.А., 1991) и вследствие спонтанного разрыва опухоли почки (Пытель Ю.А., 1985). Как указывает А.Я. Пытель (1969), при пионефрозе, осложненном паранефритом, гной может прорваться в брюшную полость, а реже - в прилегающую петлю толстого кишечника. Редкость прорыва в брюшную полость объясняется значительно более редкой локализацией гнойника впереди от почки. Перитонит после самопроизвольного разрыва опухоли почки встречается редко, обычно на поздних стадиях опухолевого процесса, при локализации опухоли на передней поверхности почки. Спонтанному разрыву чаще подвергается распадающаяся инфицированная опухоль, поэтому в результате возникает гнойный перитонит (Киселев В.В., 1970; Минасян Л.А., 1991; Hardeman S.W., 1987).

Одной из причин высокой летальности при перитоните многие авторы считают снижение эффективности антибактериальной терапии из-за быстрого роста антибиотикорезистентных штаммов (Переяслов А.А., 2008; Гаврилик Б.Л.,

2016; Шляпников С.А., 2016; Бисекенова А.Л., 2017; Гостищев В.К., 2017; Хачатрян Н.Н., 2018).

1.2 Современные методы лечения больных перитонитом

Хирургическая операция – центральное звено лечения всех форм перитонита. Она предусматривает выполнение следующих основных этапов: рациональный доступ, удаление патологического содержимого и ревизия органов брюшной полости; выбор тактики ведения больного (установления необходимости этапного хирургического лечения); устранение источника перитонита; интраоперационная санация брюшной полости; купирование синдрома кишечной недостаточности; дренирование брюшной полости (Савельев В.С., Кириенко А.И., 2009).

Лучшим доступом при перитоните считается срединная лапаротомия, обеспечивающая возможность полноценной ревизии и санации всех отделов брюшной полости (Савельев В.С., 2009).

После выявления источника патологического процесса приступают к его надёжной ликвидации с помощью наименее травматичного и легко исполнимого хирургического пособия. В случае, если удалить источник перитонита не представляется возможным, его следует надёжно отграничить тампонами от свободной брюшной полости. Третьим вариантом ликвидации источника перитонита является его дренирование, показанием к которому служат неудалимый гнойно-некротический очаг в брюшной полости и распространение гнойно-некротического процесса на забрюшинную клетчатку (Русин В.И., 2009).

В настоящее время существует несколько вариантов завершения операции при остром перитоните. Наиболее предпочтительным вариантом окончания операции, по мнению большинства авторов, является перитонеостомия, которая является достаточно высокоэффективным средством, позволяющим добиться выздоровления этой крайне тяжелой категории больных. Благодаря перитонеостомии можно регулировать внутрибрюшное давление, снижается травматизация тканей операционной раны, предупреждается нарушение микроциркуляции мягких тканей, что способствует профилактике гнойных осложнений, позволяет не применять дорогостоящих материалов и устройств (Багдасаров В.В., 2016). Часто применяется традиционное дренирование брюшной полости несколькими дренажами с глухим швом лапаротомной раны и массивной послеоперационной антибиотикотерапией. Описаны методики

проточного, фракционного и комбинированного перитонеального лаважа (Касумьян С.А., 2006). Гораздо реже применяются пролонгированная релапаротомия и глухое ушивание лапаротомной раны без дренажей. Встречается способ отдельного автономного микроиригаторно-полосочного дренирования брюшной полости, согласно которому каждую область, пазуху, канал и сумку брюшной полости необходимо дренировать отдельно микроиригатором (для последующего введения диализата) и широкой резиновой полоской (для оттока экссудата) (Русин В.И., 2009).

Метод плановых повторных ревизий и санаций брюшной полости (релапаротомии «по плану») отличается высокой травматичностью. Интенсивное развитие малоинвазивных методов и их применение в экстренной хирургии побудило исследователей применять видеолапароскопическую аппаратуру для первичных и повторных санаций брюшной полости. Видеолапароскопические вмешательства сочетают в себе доступность и радикальность с малой травматичностью. Но и эта методика требует взвешенного подхода (Суздальцев И.В., 2018).

Видеолапароскопические вмешательства при перитоните дают возможность эффективно ликвидировать источник перитонита и произвести адекватную санацию и дренирование брюшной полости (Вишневская А.Н., 2011; Курбонов, К.М., 2016; Салахов Е.К., 2016). Существует два вида эндоскопических вмешательств при данной патологии: радикальная лапароскопия и диагностическая лапароскопия с конверсией на лапароскопически ассистированную мирилапаротомию. В послеоперационном периоде по показаниям производят плановые релапароскопии и санации брюшной полости с интервалом 2-3 суток (Сажин В.П., 2007; Русин В.И., 2009).

Возможно проведение санаций брюшной полости при перитоните с использованием системы для малоинвазивного доступа (Dextrus, Ethicon Endosurgery). Этот способ позволяет лапароскопически осуществлять санацию брюшной полости, эффективно и безопасно конвертировать доступ в лапаротомный, обеспечивает герметичное закрытие лапаростомы и лапаростомной раны, а также адекватную визуализацию и контроль источника инфекции (Байчоров Э.Х., 2016).

Программные лапароскопические вмешательства по возможностям и качеству ревизии и санации брюшной полости ничем не уступают традиционным открытым операциям, существенно превосходя их по минимальному уровню травматичности. Это позволяет выполнять санации уже через 12-16 часов после первичного вмешательства, не усугубляя тяжести состояния пациента. Во-вторых, проведение лапароскопических манипуляций не препятствует нормальному

заживлению лапаротомной раны, а отсутствие достаточно грубых «ручных» манипуляций в условиях «закрытой» брюшной полости способствует поддержанию определенного «гомеостаза» брюшины и более раннему восстановлению перистальтической активности кишечника (Ларичев А.Б., 2014; Луцевич О.Э., 2016).

Разработана и активно применяется тактика этапных санаций брюшной полости с использованием NPWT (Negative Pressure Wound Therapy – лечение ран отрицательным давлением). Метод применяют при индексе брюшной полости ≥ 13 . Формируют лапаростому методом NPWT. Через 48-72 часа осуществляют этапную санацию брюшной полости. В случаях отсутствия прогрессирования перитонита (индекс брюшной полости < 10) операцию заканчивают ушиванием брюшной полости. Данный метод позволяет снизить частоту гнойно-воспалительных осложнений со стороны мягких тканей передней брюшной стенки с 30,1% до 16,0%, более быстрое купировать синдром эндогенной интоксикации, снизить частоту прогрессирования послеоперационного перитонита с 23,0% до 4,0%. В целом данная тактика позволила снизить частоту осложнений с 61,5% до 44,0%, летальность – с 42,3% до 32,0% (Безмозгин Б.Г., 2016; Соловьев И.А., 2016).

По мнению ряда авторов, возможно консервативное лечение перитонита, вызванного повреждением мочеточников и мочевого пузыря. Они рекомендуют выполнять отведение мочи (нефростомия + катетеризация мочевого пузыря) до разрешения явлений перитонита с последующим восстановлением целостности мочевыводящих путей (Baniel J., 1994; Nema K.R., 2001; Sharp H.T., 2016; Ariane P.S., 2019).

Таким образом, несмотря на большое количество вариантов лечения острого перитонита, летальность при данном заболевании сохраняет высокие показатели. Поэтому поиск новых подходов и способов лечения данного заболевания остаётся крайне актуальным и в перспективе позволит повысить эффективность терапии, увеличить частоту благоприятных исходов, снизить частоту осложнений, уменьшить экономические затраты, облегчить контроль за лечением.

1.3 Роль лимфатической системы в развитии перитонита.

В патогенезе гнойно-воспалительных процессов трудно переоценить роль лимфатической системы. Одним из основных путей распространения микробных

агентов и белковых соединений (в том числе и токсинов) является лимфатическая система из-за своих функциональных потенций, состоящих в способности всасывать крупномолекулярные соединения и микрочастицы (Выренков Ю.Е., 1967, 1993, 2011; Rodela H., 1996; Havrlentová L., 2017).

Экспериментальные данные позволяют заключить, что в целом лимфатическая система при экстремальных состояниях действует как защитная система первой линии, изменения функций которой наступают тотчас же и способствуют поддержанию гомеостаза крови в ранние сроки развития патологического процесса (Мержвинский И.А., 2012; Choi I., 2012). Так, при разлитом перитоните за счёт увеличения скорости лимфотока транспорт белка в общую циркуляцию возрастает, что способствует нормализации нарушенных показателей объёма и состава крови. Реализация этой функции лимфатической системы обеспечивается благодаря большому количеству интерстициальной жидкости в капиллярном ложе спланхического кровообращения (Миннебаев М.М., 2015).

Патогенные микроорганизмы распространяются по лимфатическим путям поэтапно, центростремительно, поражая вначале лимфатические сосуды, ближайšie и отдалённые лимфатические узлы, а затем и стволы (Малек П., 1962; Выренков Ю.Е., 1970; Панченков Р.Т. и Выренков Ю.Е. с соавт., 1978). В более поздних работах (Банин В.В., 1982) в эксперименте и в клинике подтверждено, что как возбудители, так и экзотоксины раньше обнаруживаются в центральной лимфе, чем в крови.

Известно, что основным путем резорбции содержимого из брюшинной полости является лимфатическая система. Она является мощным антибактериальным и антитоксическим барьером, который обеспечивает иммунный контроль органов и систем организма. При развитии прогрессирующего воспалительного процесса в брюшной полости, недостаточность функций лимфатической системы, наряду с аутоинтоксикацией, является одним из основных патогенетических механизмов развития

необратимых нарушений в организме (Филиппов С.И., 2017).

Возникновение, развитие и генерализация экзо- и эндотоксикоза и его непереносимого компонента – лимфотоксикоза в большей степени связано с недостаточностью лимфодетоксикационных потенциалов регионарных лимфатических структур (Бородин Ю.И., 2010).

Изучение клеточного состава центральной и периферической лимфы показало важную роль лимфатической системы в мобилизации и перераспределении в организме клеток лимфоидного ряда, а также в развитии вторичного иммунодефицита в послешоковом и постреанимационном периодах. На фоне снижения общего количества лимфоцитов (преимущественно за счёт малых и средних лимфоцитов) происходит увеличение относительного содержания в лимфе грудного протока количества больших лимфоцитов, пролимфоцитов и бластов, появляются отсутствующие в норме клетки лейкоцитарного ряда (моноциты, плазмоциты, макрофаги и др.). Исследования популяционного состава лимфоцитов показало, что уменьшение содержания лимфоидных клеток в лимфе происходит преимущественно за счёт Т-лимфоцитов (Миннебаев М.М., 2015). При изучении клеточного состава перитонеальной жидкости, брюшины, окологрудной клетчатки и регионарных ЛУ выявлено нарушение соотношения Т-лимфоцитов, плазматических клеток и дендритных макрофагов, что приводит к развитию местного иммунного паралича (Евдокимов В.В., 2003; He Y.C., 1988; Scott David W., 1996).

При разлитом перитоните наиболее ранние и глубокие изменения в активности ферментов с различной внутриклеточной топографией и разным молекулярным весом, содержания биогенных аминов, компонентов калликреин-кининовой системы, нейромедиаторов, общих липидов, фосфолипидов, глюкозы, пировиноградной и молочной кислот наблюдались в лимфе, а не в крови. Многократное увеличение в лимфе активности ферментов, содержания биологически активных веществ – гистамина, свободных кининов, калликреина, адреналина, показателей обмена липидов и углеводов указывают на важную роль

лимфатической системы в резорбции их из межклеточных соединительнотканых пространств, мест образования и высвобождения, а также на определённую лимфогенную обусловленность их уровня в крови при экстремальных состояниях (Выренков Ю.Е., 1986; Вторенко В.И., 2011; Миннебаев М.М., 2015).

Изменения в лимфатических узлах в острую фазу, а также в ближайшие и отдалённые сроки перитонита характеризуются деструктивно-атрофическим процессом и проявляются массовой гибелью лимфоцитов, уменьшением вторичных узелков вплоть до их полного исчезновения, обнажением ретикулярного остова, лизисом мягкотных шнуров, расширением синусов и увеличением в них клеточности. В паренхиме лимфоидной ткани увеличивается число клеток, содержащих ШИК-положительный материал, количество макрофагов, свободных ретикулярных клеток, а также происходят фазовые изменения плазмоцитарной реакции – начальное кратковременное снижение и последующая значительная активация. Характерно уменьшение размеров фолликулов с явлениями их истощения при относительной сохранности паракортикальных Т-зависимых зон (Миннебаев М.М., 2015).

Исследования патоморфологии лимфоидной ткани в динамике и в катамнезе (перитонит, шок) выявили значительное отставание структурной и функциональной целостности лимфоидной ткани от клинического выздоровления (Семченко Л.Ю., 2002; Бородин Ю.И., 2010).

Исследование архитектоники внутриорганный лимфатической сети стенки тонкой кишки при перитоните показало, что в начальной стадии заболевания (3–6 час) наблюдается значительное улучшение визуализации и увеличение числа мелкокалиберных лимфатических сосудов, расширение мелкокалиберной и крупнососудистой сети. Впоследствии же нарушения внутриорганный лимфатической сети проявляются в атрофии мелкокалиберной сети, которая, как и лимфатические синусы кишечных ворсинок слизистой оболочки, на 2–4-е сутки заболевания на большей части препарата вовсе не выявляется. Появляется фрагментация периваскулярных и отводящих лимфатических сосудов

(преимущественно через 12–24 час. от начала перитонита), разомкнутость петель лимфатической сети и большое количество различной величины «немых островков» (Шишло В.К., 1990; Попов А.Н., 2003; Миннебаев М.М., 2015).

При длительной лихорадке в лимфатических микрососудах могут развиваться два типа патологических реакций: спастический и паралитический. Лимфоток при этом резко замедляется, значительно возрастает число стазированных лимфатических сосудов, выявляются множественные перилимфатические кровоизлияния и экстравазаты, что свидетельствует о повышении проницаемости сосудов (Мухутдинова Ф.И., 2004; Миннебаев М.М., 2015).

Результаты биохимического исследования крови при экспериментальном перитоните показали увеличение содержания креатинина, билирубина, мочевины, уровня тимоловой пробы и ферментов АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, общей амилазы. В лимфе содержание общего белка снижалось на 42%, а содержание мочевины, креатинина, остаточного азота увеличивалось. Количество эритроцитов в крови повышалось на 16% от контрольных значений, число тромбоцитов возрастало на 52%. Лейкоциты увеличивались на 36%, лимфоциты – на 16%. Уровень гемоглобина был снижен на 12%. В условиях перитонита в лимфе возрастало количество моноцитов до 6%, и наблюдалось увеличение количества лимфоцитов на 15%. Время свертывания крови и лимфы ускорялось на 19% и 21%, соответственно. Вязкость крови и лимфы увеличивалась на 23% и 19%, соответственно. При перитоните концентрация ионов Na^+ в плазме крови повышалась на 5%, в лимфе – на 7%, в моче снижалась на 24%. Лимфоток через 45-48 часов от момента моделирования перитонита снижался на 41% до $4,9 \pm 0,3$ мкл/мин. на 100 г массы тела (Демченко Г.А., 2016).

Традиционные методы антибиотикотерапии перитонита становятся малоэффективными из-за низкой концентрации лекарственных препаратов в лимфатических узлах (Ярема И.В. и соавт., 1989; Подосенкова Т.В., 2006; Гурьев Г.С., 2011; Авраменко Е.А., 2013).

Микроциркуляторные нарушения в очаге воспаления, наряду с изменениями реологических свойств крови и лимфы, приводят к развитию необратимых изменений клеток и межклеточных структур и снижают эффективность проводимой терапии. В связи с этим активное влияние на реологические свойства крови и лимфы, создание достаточной терапевтической концентрации антибактериальных средств в очаге воспаления и региональных ЛУ является перспективным направлением современной терапии острых воспалительных заболеваний (Буянов В.М., Алексеев А.А., 1990; Дейл М.М., Формен Дж.К., 1998; Евдокимов В.В. с соавт., 2003; Зубарев П.Н., 2005; Брехов Е.Н., 2014; Тусупкалиев А.Б., 2015).

1.4 Иммунотерапия в лечении больных перитонитом

Проведя иммунологический мониторинг у пациентов с острыми воспалительными заболеваниями органов брюшной полости, Н.Н. Сильманович (2000) установил:

- для больных острыми воспалительными заболеваниями органов брюшной полости, протекающими на фоне выраженной интоксикации и перитонита, чаще всего (у 88,4% больных) характерно синхронное снижение иммунокомпетентных клеточных популяций, Т-хелперов и Т-супрессоров, цитотоксических лимфоцитов;
- изменение в количественном составе В-лимфоцитов наблюдается у 78,2% больных перитонитом и характеризуется, в основном, уменьшением их содержания в крови;
- снижение уровня Т- и В- клеток сопровождается синхронным повышением О- клеток при одновременном снижении уровня всей популяции лимфоцитов;
- имеет место снижение уровня иммуноглобулинов, что характеризует

динамику уровня белка плазмы крови, особенно его глобулиновой фракции при интоксикации;

- аутоиммунный процесс сопровождается значительным снижением иммуноглобулина А (Ig А), что высоко коррелирует с содержанием Т-лимфоцитов с супрессорной функцией.

Гистологические исследования лимфатической системы в условиях перитонита (Уколова Н.Ю., 2000; Евдокимов В.В., 2003) позволили сделать вывод о том, что к 2 - 3 суткам от начала эксперимента лимфоидная ткань лимфоузла находится в состоянии истощения и угнетения. Лимфоузлы, не справляясь с сильной «антигенной атакой», которая имеет место при перитоните, и израсходовав биологические резервы, не в состоянии выполнять свои основные функции: барьерно-фильтрационную и иммунологическую.

У больных острыми воспалительными заболеваниями органов брюшной полости имеется недостаточность местного иммунитета, выражающаяся в нарушении кооперации Т-лимфоцитов, плазматических клеток и дендритных макрофагов, уменьшением функциональной активности лимфоцитов вплоть до развития местного иммунопаралича. Пред-, интра- и послеоперационное местное подведение тимусных пептидов (полиоксидония) улучшает исходно сниженные показатели местного иммунного ответа, нормализует количественное соотношение Т-лимфоцитов, плазматических клеток и дендритных макрофагов, повышает их функциональную активность, увеличивает синтез иммуноглобулинов в тканях (Колобов С.В., 2001).

Многие авторы считают, что адекватную коррекцию нарушений иммунного статуса и цитокинового профиля следует необходимо признать обязательной в комплексе терапевтических мероприятий больных с перитонитом (Рагимов Р.М., 2010; Гостищев В.К., 2012; Джафаров Ч.М., 2013; Стяжкина С.Н., 2017).

Проведено комплексное изучение показателей иммунной системы у пациентов с распространенным перитонитом, из которых 30,7% находилось в

реактивной стадии, 37,2% – в токсической, 32% – в стадии полиорганной недостаточности (Алексеев С.А. с соавт., 2016).

Реактивная стадия перитонита сопровождается мобилизацией и активацией иммуноцитов, цитокинов, белков острой фазы воспаления, что проявилось признаками вторичного иммунного дефицита легкой степени: нарушением соотношения В- и Т-лимфоцитов и их субпопуляций; ростом интоксикационного синдрома; активацией гуморального звена иммунитета и функциональной активности иммуноцитов; гиперактивацией синтеза медиаторов воспаления и нейротрансмиттеров.

При этом у каждого 5-го пациента под воздействием массивной бактериально-токсической агрессии иммунные нарушения характеризовались угнетением механизмов раннего индуцибельного ответа и естественной иммунорезистентности, что по ряду показателей приближало их к показателям токсической стадии перитонита.

Токсическая стадия перитонита сопровождалась комбинированным типом нарушений иммуногенеза средней степени тяжести: изменениями клеточного, гуморального звеньев; фагоцитарной и функциональной активности иммуноцитов; значительным блокированием цитокинеза и уменьшением содержания клеточных нейротрансмиттеров (Алексеев С.А. с соавт., 2016).

В стадии нарастания полиорганной недостаточности комбинированный вторичный иммунный дефицит 2-3 степеней носил выраженный характер, а у пациентов с неблагоприятным исходом приводил к иммунопараличу и затрагивал все Т-и В-лимфоцитарные звенья иммуногенеза, сопровождаясь их апоптозом; гипоплазией лимфоидных органов; уменьшением содержания основных клеточных нейротрансмиттеров.

Представленные формулы нарушений иммунной системы, отражающие характерные стадийные реакции при распространенном перитоните, позволяют унифицировать возможности их комплексной послеоперационной иммунологической коррекции (без проведения иммунологического исследования

у конкретного пациента).

Первые попытки специфического воздействия на иммунитет при гнойных процессах, в том числе при перитоните, относятся к началу прошлого века. Тем не менее, использование различных иммунокорректирующих препаратов не является обязательным лечебным мероприятием у этих больных (Лазарев С.М., 2008). При развитии перитонита активизируются как локальный, так и системный воспалительные ответы (Fujimoto M., 1989).

Maddaus M.A. и соавт. (Maddaus M.A., 1988) интраперитонеально вводили IL-2 при перитоните, вызванном E.coli. Это индуцировало выброс нейтрофилов в брюшную полость. Внутривенное введение IL-2 было неэффективным (Chong K.T., 1987).

Применение рекомбинантного IL-2 (rIL-2) в стадии «иммунного паралича» приводит к ликвидации эндогенного дефицита IL-2, лучшей выживаемости CD4⁺- и CD8⁺-лимфоцитов вследствие снижения апоптоза. Это также увеличивает количество CD4⁺, нормализует баланс Th1/Th2, усиливает функцию NK-клеток и повышает синтез антител В-лимфоцитами. Исходя из вышеперечисленного, можно предположить, что целесообразно сочетать иммунотерапию rIL-2 с антибактериальной терапией при перитоните (Лазарев С.М., 2008).

По данным Анисимова А.Ю. включение ронколейкина (рекомбинантного IL-2) в комплексную лечебную программу больных перитонитом уменьшает интегральный показатель степени тяжести заболевания по шкале APACHE II с $21,3 \pm 0,6$ до $10,1 \pm 0,4$. Снижается количество осложнений в ближайшем послеоперационном периоде с 68,2 до 35%; уменьшается уровень летальности с 22,7 до 15%, и сокращаются сроки госпитализации больных. Целесообразно использовать иммунотерапию ронколейкином по предлагаемой методике в комплексной лечебной программе больных распространенным перитонитом (Анисимов А.Ю., 2004).

Успех лечения при распространенном перитоните не может ограничиваться только хирургической составляющей и во многом зависит от мероприятий интенсивной терапии в послеоперационном периоде (Косинец В.А., 2013).

Прогрессирование перитонита сопровождается многокомпонентной общей иммунодепрессией, одной из причин которой являются системные нарушения метаболизма (Козлов В.К., 2002, 2008; Сарап П.В., 2003; Ефименко Н.А., 2008; Караулов А.В., 2008; Neel К.А., 1996). Основными факторами развития метаболической иммунодепрессии являются гиперпродукция катехоламинов и глюкокортикоидов, стимуляция липолиза и системная гипоксия (Матвеев Д.В., 1991; Ганин Ю.М., 2001; Завада Н.В., 2003; Брискин Б.С., 2004; Козлов В.К., 2008; Steffers С.Р., 1994.). Совокупность этих изменений приводит к недостаточности процессов окислительного фосфорилирования, росту дефицита макроэргических соединений и, как следствие, к гипозергозу иммунокомпетентных клеток (Козлов В.К., 2002, 2008; Сарап П.В., 2003; Лукьянова Л.Д., 2004; Багненко С.Ф., 2007; Ефименко Н.А., 2008).

Применение реамберина в послеоперационном периоде у пациентов с распространенным гнойным перитонитом позволило корригировать миграционные свойства нейтрофильных лейкоцитов и обеспечило восстановление регуляторных свойств липополисахарид-индуцированных моноцитов, наиболее выраженное к 7 - 10-м суткам (Косинец В.А., 2013).

В условиях иммунодефицитного состояния лечение не всегда может носить радикальный характер, а само хирургическое вмешательство без соответствующей иммунокоррекции несет риск диссеминации локального инфекционного процесса (Останин А.А., 2002; Курманова Г.М. и др. 2004; Черных Е.Р. и др., 2005; Винницкий Л.И., 2007; Корженевский А.А., 2009; Allendorf J.D., 1997).

Выделяют 4 основных вида иммуотропных воздействий: иммуномодулирующее, иммунокорригирующее (иммунокорректирующее),

иммуностимулирующее и иммунодепрессивное (Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., 2000; Манько Б.М. и др., 2002; Симбирцев А.С., 2002).

В комплексной терапии больных с местным гнойным перитонитом лучшие клинические результаты достигаются использованием в качестве иммуномодуляторов ронколейкина или имунофана (Коржевский А.А., 2009).

Использование иммунотерапии ронколейкином при некротизирующем панкреатите в послеоперационном периоде позволило снизить количество гнойных осложнений с 41,0% до 13,5% и послеоперационную летальность с 36,0% до 16,3% (Коровин А.Я., 2011).

Использование галавита в комплексном лечении больных с распространенными формами перитонита оказывало иммунокорригирующее действие преимущественно на Т-лимфоциты, Т-хелперы, Т-цитотоксические лимфоциты и фагоцитарное звено иммунитета, а также способствовало уменьшению воспалительной реакции. Применение галавита в комплексном лечении распространенных форм перитонита приводило к увеличению протеинемии, более быстрой нормализации среднесуточной температуры, снижению уровня билирубина, креатинина, лейкоцитарного индекса интоксикации и молекул средней массы. Применение галавита в комплексном лечении распространенных форм перитонита привело к общему снижению количества осложнений на 7,8%, летальности до 12,5% и уменьшению пребывания больных в стационаре в среднем на 4,5 койко-дня (Израилов Р.Е., 2003).

Диагностика и коррекция иммунных расстройств при распространенных формах перитонита имеют большое значение в клинической практике, поскольку отражают степень нарушений в начале заболевания, а также динамику, наблюдаемую в процессе лечения пациента (Костюченко К.В., 2005; Genne D., 2003).

В настоящее время неоспоримыми являются факты повышения эффективности действия антибиотиков, иммуномодуляторов, ингибиторов

протеаз, цитостатиков и других лекарственных препаратов при направленном их введении в лимфатическую систему (Александров В.П., 1998; Корчагин Е.П., 2011). По мнению ряда авторов, лимфотропная терапия воспалительных, онкологических, иммунных и других заболеваний имеет преимущество перед традиционными способами введения лекарственных препаратов (Александров В.П., 1998; Белужников А.Б., 2008, 2009; Аникеев А.А., 2012).

Показано, что при проведении лимфотропной терапии очень важно проводить инъекции в зоны с максимальным представительством лимфатических сосудов и узлов, связанных с тем органом, в котором протекает патологический процесс (Белужников А.Б., 2008, 2009).

Проведено экспериментальное лечение перитонита с введением иммуномодулятора глутоксим. Наиболее эффективным оказалось комплексное лечение с элементами лимфотропной терапии, включающей межкостистые подкожные лимфотропные инъекции антибиотика цефтриаксон и иммуномодулятора глутоксим (Аникеев А.А., 2012).

Обозначенная как синдром компенсаторного противовоспалительного ответа (CARS, compensatory antiinflammatory response syndrome), противовоспалительная реакция направлена на снижение синтеза или модуляцию эффектов провоспалительных медиаторов, ослабление проявлений системного воспаления и восстановление исходного гомеостаза. Однако чрезмерная выраженность CARS может индуцировать развитие глубокой иммунодепрессии, что приводит к полной неспособности организма противостоять бактериальной агрессии и часто обозначается как состояние «иммунопаралича» (Volk H-D., 1995; Docke W-D., 1997). Свидетельством несостоятельности иммунной защиты в этом случае является хронизация или диссеминация инфекции, смена патогенной флоры с развитием микст- или нозокомиальной инфекции, нарушение процессов репарации и т.д. (Volk H-D., 1989; Munoz C., 1991).

Проведенные клиничко-иммунологические исследования показывают, что включение в программу комплексного лечения хирургических больных с гнойно-

септическими заболеваниями экстракорпоральной иммунотерапии с использованием аутологичных IL-2-активированных клеток позволяет в короткие сроки добиться детоксикационного, иммунокорректирующего и санирующего эффектов, что сопровождается положительной клинической динамикой и снижением уровня летальности более, чем в 2 раза (Останин А.А., 2000).

Проведенными исследованиями доказано, что применение тактивина в послеоперационном периоде у больных перитонитом способствует восстановлению иммунных показателей, быстрому заживлению послеоперационных ран, резкому сокращению количества послеоперационных осложнений (Арион В.Я., 2007).

Традиционные методы введения тактивина при гнойных осложнениях, хотя и повышают эффективность лечения, нормализуя показатели системного иммунитета, но не устраняют окончательно депрессию иммунного ответа в лимфатической системе. Эндолимфатическое введение тактивина восстанавливает параметры системного иммунитета, повышает местную иммунную резистентность лимфатических узлов и обладает более высокой клинической эффективностью (Эмирасланов Ф.Л., 2007).

Одним из иммуномодуляторов, который широко используется в клинической практике, является полиоксидоний, полимерное физиологически активное соединение, обладающее выраженной иммуностропностью (Латышева Т.В., 2014). Полиоксидоний является синтетическим иммуномодулятором, воздействующим преимущественно на макрофаги и В-лимфоциты.

Начиная с 1983 г., группой авторов под руководством Р.В. Петрова детально изучался механизм действия полиоксидония на все звенья иммунной системы. Установлено, что этот препарат оказывает активирующее действие на неспецифическую резистентность организма, фагоцитоз, гуморальный и клеточный иммунитет (Петров Р.В., 2000; Бутаков А.А., Потютко М.Ю., 2001; Пинегин Б.В., 2004), активирует миграцию фагоцитов, усиливает клиренс

чужеродных частиц из кровотока, повышает поглотительную и бактерицидную активность фагоцитов (Пинегин Б.В., 2000; Латышева Т.В., 2014).

В определенных дозах полиоксидоний обладает способностью стимулировать как спонтанный, так и индуцированный синтез цитокинов, продуцируемых в основном клетками моноцитарно-макрофагальной системы и нейтрофилами: IL-1 β , IL-6, TNF α , α -интерферона, причем в последнем случае он только усиливал продукцию интерферона, индуцированную вирусом болезни Ньюкасла (Петров Р.В., 2000).

Важными являются данные об индукции полиоксидонием синтеза IL-6, который в свою очередь обладает способностью подавлять образование провоспалительных цитокинов IL-1 и TNF. Поэтому, вероятно, способность полиоксидония индуцировать образование и провоспалительных, и противовоспалительных цитокинов лежит в основе его иммуномодулирующего эффекта (Петров Р.В., 2000).

Клетками-мишенями для полиоксидония *in vitro* являются факторы естественной резистентности: моноциты/макрофаги, нейтрофилы и NK-клетки - факторы ранней защиты организма от инфекции. Однако, в условиях *in vivo* полиоксидоний обладает более сложным и многогранным эффектом на иммунную систему. В условиях *in vivo* полиоксидоний обладает выраженной способностью стимулировать гуморальный иммунный ответ. При введении совместно с низкими дозами антигена полиоксидоний усиливает антителообразование в 5-10 раз по сравнению с животными, получавшими только один антиген (Петров Р.В., 2000).

Применение полиоксидония показало очень хорошие результаты у больных хирургической инфекцией (Петров Р.В., 1999; Бутаков, А.А. 2001) и в лечении урологических заболеваний (Алленов С.Н., 2002; Казенко Н.И., 2011; Деревянко Т.И., 2012; Шпоть Е.В., 2012; Султанова Е.А., 2013; Султанова Е.А., 2014; Лопаткин Н.А., 2015).

Полиоксидоний активизирует защитные факторы организма при локальных и генерализованных инфекциях, эффективен в отношении вирусных, бактериальных и микотических инфекционных агентов, при вторичных иммунодефицитных состояниях, геронтологических изменениях, при осложнениях хирургических вмешательств, травм и ожогов, при побочных явлениях терапии цитостатиками и стероидными гормонами. Полиоксидоний способствует снижению нефро- и гепатотоксического действия химиопрепаратов, активации регенераторных процессов при переломах, ожогах, трофических язвах. Как активный иммуномодулятор оказывает прямое воздействие на фагоцитарное звено иммунитета, обеспечивает активацию продукции цитокинов лейкоцитами, усиливает продукцию интерлейкинов, интерферона альфа клетками моноцитарно-макрофагальной системы; усиление цитотоксичности НК-клеток; стимулирует антителообразование. Широта механизма действия полиоксидония позволяет повысить резистентность организма в отношении локальных и генерализованных инфекций (Пинегин Б.В., 2006; Лусс Л.В., 2015; Мустафаев Д.М., 2016).

Анализ литературы подтверждает целесообразность использования иммуномодулятора полиоксидония в комплексной терапии больных хирургического профиля, так как многолетний опыт доказал высокую клиническую эффективность для профилактики и лечения хирургических инфекций (Латышева Т.В., 2014; Алексеев С.А., 2017).

1.5 Физиологические эффекты экзогенного монооксида азота

Монооксид азота (NO) - газ, хорошо известный химикам и физикам, в последнее время привлек пристальное внимание биологов и медиков. Интенсивное изучение биологического влияния NO началось с 80-х годов прошлого века, когда Р. Фуршготт и Дж. Завадски показали, что расширение кровеносных сосудов под влиянием ацетилхолина происходит только при наличии эндотелия - эпителиоподобных клеток, выстилающих внутреннюю поверхность всех сосудов. Вещество, выделяющееся эндотелиальными клетками в ответ не только на ацетилхолин, но и на многие другие внешние воздействия, приводящее к расширению сосудов, получило название «сосудорасширяющий эндотелиальный фактор». Несколько позже было доказано, что это вещество является газом NO, и в клетках имеются особые ферментные системы, способные его синтезировать.

Монооксид азота образуется в результате окисления аминокислоты аргинина с одновременным синтезом другой аминокислоты – цитруллина под влиянием фермента NO-синтазы. Фермент был назван синтазой, а не синтетазой, поскольку для его работы не требуется энергия АТФ (Сосунов, А. А. 2000).

Синтезировать и выделять NO способно большинство клеток организма человека и животных, однако наиболее изучены три клеточные популяции: эндотелий кровеносных сосудов, клетки нервной ткани (нейроны) и макрофаги - клетки соединительной ткани, обладающие высокой фагоцитарной активностью. В связи с этим традиционно выделяют три основные изоформы NO-синтаз: нейрональную, макрофагальную и эндотелиальную (обозначаются, соответственно, как NO-синтаза I, II и III).

Низкомолекулярный газ NO легко проникает через клеточные мембраны и компоненты межклеточного вещества, однако время его полужизни (в среднем не более 5 с) и расстояние возможной диффузии (небольшое, в среднем 30 мкм) ограничиваются высокой реакционной способностью молекулы и ее

взаимодействием со многими возможными субстратами. Среди последних следует отметить гемоглобин, к гемовой группе которого NO имеет очень высокое сродство.

Многочисленные эксперименты подтвердили, что макрофаги способны синтезировать NO-синтазу и выделять большое количество газа. NO-синтаза макрофагов является индуцибельным ферментом. В нормальных условиях клетки не содержат этот фермент и не продуцируют NO. Под влиянием липополисахаридов микробного происхождения или цитокинов - высокоактивных межклеточных посредников, выделяющихся, в частности, лимфоцитами при их контакте с чужеродными агентами, в макрофагах начинается синтез индуцибельной изоформы NO-синтазы, образующей большой объем NO, оказывающего, в свою очередь, цитостатическое и цитолитическое действие на бактериальные и чужеродные, в том числе и раковые клетки (Проскураков С.Я. и др., 2000; Голубовский Г.А., 2007; Lowenstein C.J., 1994).

Экспериментальные клинические исследования, проведенные под руководством А.Б. Шехтера и А.Ф. Ванина, а также анализ литературных данных о роли эндогенного NO в раневом процессе обеспечили обоснование метода NO-терапии и путей воздействия экзогенного NO при патологических процессах (Сереженков В.А., 2001; Василец В.Н., 2009; Pekshev, A.V., 2018):

- 1) прямое или косвенное (через образование пероксинитрита) бактерицидное действие;
- 2) индукция фагоцитоза бактерий и некротического детрита нейтрофилами и макрофагами;
- 3) ингибирование свободных радикалов кислорода, которые оказывают патогенное воздействие, а также возможную активацию антиоксидантной защиты;
- 4) нормализация микроциркуляции из-за вазодилатации, антиагрегации и антикоагулянтных свойств NO, которая улучшает сосудистую трофику и обмен питательных веществ;

- 5) регулирование иммунных дефицитов, которые являются общими для патологии раны;
- 6) секреция цитокинов активированными макрофагами;
- 7) прямая индукция пролиферации фибробластов и синтез ими коллагена.

Гиперпродукция оксида азота в фагоцитах влияет на процесс обезвреживания возбудителей. Оксид азота вызывает гибель многих типов патогенных микроорганизмов (вирусы, бактерии, грибы, простейшие) или останавливает их рост (Сомова Л.М., 2006; Fang F.C., 1997; Nathan C., 2000;).

Действует NO очень быстро – образование цГМФ происходит через 5 с, а начало расслабления гладких мышц – через 10 с после добавления NO в культуру изолированных кровеносных сосудов. При расщеплении нитроглицерина образуется NO, приводящий к расширению сосудов сердца и снимающий в результате этого чувство боли (Сосунов А.А., 2000).

С NO связывают и развитие септического шока, когда большое количество микробов, циркулирующих в крови, резко активизирует синтез газа в эндотелии, что приводит к длительному и сильному расширению мелких кровеносных сосудов и, как следствие, - значительному снижению артериального давления, с трудом поддающемуся терапевтическому воздействию.

В организме человека и животных ферментативным путем при участии NO-синтаз (NOS) непрерывно продуцируется химическое соединение монооксид азота (NO). Оно выполняет координирующую функцию, из-за чего получило название «сигнальной молекулы». В частности, монооксид азота участвует в поддержании тонуса кровеносных сосудов, выступая в роли вазорелаксирующего фактора, подавляет агрегацию тромбоцитов и их адгезию на стенках сосудов (Проскураков С.Я. и др., 2000; Голубовский Г.А., 2007; Lowenstein C.J., 1994).

Установленные функции монооксид азота проявляет при его концентрации порядка нескольких пикомолей (10-12) на 1 кг ткани. Этот уровень обеспечивается функционированием NOS-эндотелиальной и -нейрональных изоформ, представленных в эндотелии сосудов и нервной ткани. При генерации

монооксида азота в более высоком количестве (при стационарной концентрации до 100 мкмоль/кг) он обнаруживает цитотоксическую или цитостатическую активность, тем самым выступая в качестве одного из эффекторов системы клеточного иммунитета, т.е. обеспечивает защиту организма от бактериальной и злокачественной инвазии. Синтез монооксида азота в таком количестве связан с индуцибельной изоформой NOS, синтезируемой в иммунокомпетентных и других клетках и тканях под действием цитокинов и иных биологически активных веществ (Москаленко В.И., 2007; Иванова А.С. С.Б., 2012; Зуев, В.К., 2017; Schwentker A. et al., 2002).

В хирургическом плане большее значение имеет участие эндогенного монооксида азота в развитии воспалительных реакций. Это определяется антимикробным эффектом NO, в первую очередь за счёт стимуляции макрофагов, индукции цитокинов, Т-лимфоцитов и ряда иммуноглобулинов, а также за счёт его взаимодействия с кислородными радикалами, оказывая регулирующее влияние на микроциркуляцию, а также обеспечивая цитотоксический или цитопротективный эффект в зависимости от конкретных условий (Григорьян А.С. и др., 2001; Гундорова Р.А. и др., 2001; Garthwaite J., 2008).

Значительное количество работ посвящено роли эндогенного оксида азота в заживлении раны (Москаленко В.И., 2007; Зуев В.К., 2017; Carter E. A., 1994; Schaffer M.R., 1996). Показано, что в тканях раневой зоны, а также при ожогах и переломах костей в воспалительной и пролиферативной фазах процесса увеличивается активность индуцибельной и эндотелиальной NO-синтаз. С уровнем активности NOS связана активация макрофагов в ране, синтез цитокинов и пролиферация фибробластов, эпителизация и заживление ран в целом (Ковалев И.В., 2004; Москаленко В.И., 2007). При осложненном течении раневого процесса, трофических язвах и других видах хронических ран, снижается активность NOS и выработка NO, которые определяют замедленное заживление (Ванин А.Ф., 2001; Грачев С.В., 2001; Шехтер А.Б. и др., 2001).

Выдвинута и подтверждена в дальнейшем гипотеза о доминирующей роли

монооксида азота в обнаруженном эффекте биостимуляции (Bellina J. et al., 1984). Вслед за этим предложен принципиально новый способ лечения раневой патологии, острых и хронических воспалительных, а также склеротических процессов, который получил название экзогенной NO-терапии (Писаренко Л.В., 1993; Давыдов А.И., 2004).

В настоящее время применение монооксида азота в медицине осуществляется путем введения доноров NO, индукторов NOS или ингаляцией газообразного монооксида азота. Это стало возможным благодаря разработке аппарата «Плазон - ВП» (1997), вырабатывающего помимо высокотемпературных воздушно-плазменных потоков потоки низкой температуры с повышенным содержанием монооксида азота (Пекшев А.В., 1992; Слостин С.М., 1997; Пекшев А.В. 2001, 2018). Преимущество предложенного нового способа экзогенной NO-терапии с использованием воздушно-плазменного аппарата заключается в возможности осуществлять локальное воздействие путем подведения необходимой концентрации монооксида азота непосредственно к пораженному участку тканей и органов. При этом монооксид азота диффундирует не только через раневую поверхность, но и через неповрежденную кожу, слизистые оболочки, роговицу и склеру глаза, что открывает возможность воздействия NO-содержащих газовых потоков на глубоко расположенные пораженные ткани при сосудистой и нервной патологии, хронических воспалительных и склеротических процессах (Жилиев Н.Г., 1998; Писаренко Л.В., 2005).

Накоплен большой опыт использования воздушно-плазменных аппаратов в лечении больных гнойной хирургической патологией в условиях стационара и в амбулаторной практике. Методики, связанные с применением потоков воздушной плазмы, оказывают существенное влияние на ведение этой категории больных (Колобов С.В., 2001; Марахонич Л.А. и др., 2001; Ефименко Н.А., 2003; Выренков Ю.Е., 2006; Пустий С.А., 2014; Зуев В.К., 2017).

Позитивный опыт использования монооксида азота в гнойной хирургии обусловлен тем, что наблюдается выраженный стерилизующий эффект. При этом

уровень микробной обсемененности ран уже после одной обработки не превышает критического значения (105 микробных тел в грамме ткани) (Ванин А.Ф., 2001; Кесян Г.А., 2001; Чирикова Е.Г. и др., 2003).

Клиническим итогом применения NO-терапии в общехирургической практике при лечении инфекционных заболеваний мягких тканей является значительное уменьшение болевых ощущений, ускорение очищения раневой поверхности от гнойно-некротического экссудата и девитализированных тканей, нормализация микроциркуляции и усиление кровообращения, выраженный антибактериальный эффект, купирование воспаления, активизация фагоцитарной функции нейтрофилов и макрофагов, синтез цитокинов, антиоксидантная защита, пролиферация фибробластов, неоангиогенез, ускорение роста и созревание грануляционной ткани, рубцевание и эпителизация (Липатов К.В., 2002; Дуванский В.А., 2005).

Весьма позитивный эффект NO-терапии обнаружен при его использовании в сочетании с лимфатической антибиотикотерапией в гнойной хирургии (Дзагнидзе Н.С., 2003; Мальцев П.А., 2008; Cardenas A. et al., 2000). При этом обнаружено значительное ускорение заживления ран (Данилов С.И., 2001; Петрин С.А., 2001; Усманов Д.Н., 2003; Писаренко Л.В., 2005; Миронов К.Э., 2006; Шулутко А.М., 2006; Carter E.A., 1994).

Исследованиями установлено: такие результаты становятся возможными благодаря тому, что NO-содержащие газовые потоки оказывают прямое бактерицидное влияние на микрофлору, пролонгируют действие основных групп антибиотиков за счет их депонирования в лимфе, стимулируют микроциркуляцию и лимфодренажную функцию брюшины, оказывают иммуномодулирующее действие, повышают функциональный резерв фагоцитирующих нейтрофилов, быстрее нормализуют клеточный и гуморальный иммунитет и повышают регенераторный резерв мезотелия брюшины (Лукьяненко Е.В., 2006).

Доказано анальгизирующее и противоотечное действие монооксида азота (Суздальцев И.В., 2018). Рядом исследований установлено, комбинированное применение лимфотропного введения антибиотика на фоне NO-терапии способствует повышению концентрации антибиотика в лимфатических узлах и мягких тканях организма и пролонгации действия антибиотика (Волков А.Н., 2011; Гурьев Г.С., 2011; Забродский А.Н., 2011).

Проведенный анализ литературы подтверждает эффективность применения монооксида азота в санации брюшной полости при перитоните.

1.6 Применение аминогликозидов при воспалительных заболеваниях органов брюшной полости

Лечение больных гнойной инфекцией брюшной полости не может ограничиваться чисто хирургическими проблемами. Обязательными составляющими лечения этих больных считают хирургическую санацию брюшной полости с эффективным ее дренированием, детоксикацию, восстановление метаболических нарушений, антибактериальную терапию и иммунную коррекцию. Изучение микрофлоры у хирургических больных позволило авторам сделать вывод, что в настоящее время в посевах преобладает смешанная флора грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. В виде монокультуры чаще встречаются энтерококки, кишечная палочка, энтеробактер, клебсиеллы. В связи с этим наибольшее применение получили препараты фторхинолонового ряда, цефалоспорины II и III поколения, аминогликозиды, тиенам, клиндамицин. Многие авторы указывают, что у больных гнойной инфекцией брюшной полости развивается вторичный иммунодефицит, обусловленный угнетением клеточных взаимодействий и повышением активности супрессоров, а также с супрессивным воздействием ряда гормонов и нейромедиаторов (Алексеев С.А., 2017). Кроме того, в последние годы стала пересматриваться позиция об антибиотиках как об иммунодепрессантах в

связи с появлением большого количества новых высокоэффективных антибактериальных препаратов с низкой токсичностью и даже иммуностимулирующим действием (Брискин Б.С. с соавт., 1995).

При перитоните, обусловленном перфорацией толстой кишки, чаще определяется грамотрицательная аэробная микрофлора: *E.coli* (55,4%) и *Klebsiella spp.* (16,1%). Максимальным антибактериальным влиянием на аэробную микрофлору обладали имипенем (91,3% чувствительных микроорганизмов) и амикацин (88,1%) (Шишло И.Ф., 2010; Косинец В.А., 2012; Штанюк Е.А., 2013; Купченко А.М., 2017; Barie P.S, 1999; Seguin P., 2006; Pieracc, F.M., 2007).

Чувствительны к амикацину 93,7% нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa*, полученных от пациентов, находящихся на стационарном лечении в ОРИТ не менее 48 часов. Нечувствительны к амикацину 6,3% штаммов *P. aeruginosa*. Из них 2,9% обладали промежуточным уровнем резистентности, а 3,4% были резистентными (Страчунский Л.С., 2003; Евсеев М.А., 2009; Wang X, 2018).

Амикацин продемонстрировал превосходную активность для *Escherichia coli* (93,0% - 94,7% восприимчивых), *Klebsiella* (83,7% - 71,1% восприимчивых) и *Pseudomonas aeruginosa* (91,1%) (Zhang H., 2017; Kuti J.L., 2018).

Исходя из данных, полученных в ходе мониторингового исследования, одним из сравнительно эффективных антибактериальных препаратов в отношении *A. baumannii* можно назвать амикацин (Царенко С.В., 2006; Anderson S.E., 2018). Фармакокинетические особенности препарата предусматривают наличие постантибиотического эффекта, позволяющего назначать этот препарат 1 раз/сут. в максимальной дозе. Эффективность антибиотика возрастает с повышением дозы и зависит от того, насколько концентрация препарата превышает минимальную подавляющую для данного микроорганизма (Смирнов В.М., 2010).

В исследовании, проведенном С.В. Царенко и соавт. (2006), изучали клинический эффект назначения препаратов с дозозависимой кинетикой пациентам с полирезистентными инфекциями при условии отсутствия чувствительности к препарату *in vitro*. При назначении максимально высоких доз

амикацина его клиническая эффективность повышалась до 92%, при наличии эффекта *in vitro* - только в 25% случаев.

Проведен анализ распространенности, динамики, этиологической структуры и чувствительности к антибиотикам 536 клинических штаммов возбудителей внутрибольничных инфекций, выделенных в отделении экстренной хирургии (Воробьева О.Н., 2009). Изучен спектр чувствительности выделенных микроорганизмов к химиопрепаратам для разработки рациональной стратегии и тактики антибиотикотерапии. При оценке антибиотикограмм *S. aureus* обращает на себя внимание, что препаратами первого ряда для лечения стафилококковых осложнений могут быть аминогликозиды – гентамицин и амикацин (88,9 % и 78,0 % чувствительных культур) (Воробьева О.Н., 2009).

Изучена частота выделения возбудителей воспалительных процессов мочевыделительной системы у больных с травмами спинного мозга и их чувствительность к антибиотикам. Основными уропатогенами являлись грамотрицательные бактерии (*P. aeruginosa*, *P. mirabilis*, *E. coli*) и коагулазоотрицательные стафилококки. Наибольшую активность в отношении *P. mirabilis* демонстрировали цефтазидим и амикацин (100 % чувствительных штаммов) (Науменко З.С., 2011).

При бактериологическом исследовании перитонеального экссудата, полученного от больных абдоминальным сепсисом во время операции, выделены в 28% случаев - *Streptococcus faecalis*, в 23 % - *Escherichia coli*, в 15% - *Serratia marcescens*, а также в 49% случаев - анаэробная флора (семейство *Bacteroides*, *Fusobacterium* и др.). При определении чувствительности выделенной микрофлоры к антибактериальным препаратам отмечен достаточно высокий процент чувствительности к цефалоспорином, из аминогликозидов наиболее активным оказался аминогликозид III поколения — амикацин (Козаченко А.В., 2012).

Изучены результаты 152 бактериологических исследований экссудата из брюшной полости при перитоните, источниками которого в 76 случаях был

червеобразный отросток, в 26 - перфоративная язва желудка и двенадцатиперстной кишки, в 24 - поджелудочная железа, в 20 - желчный пузырь и желчевыводящие пути, в 10 - кишка при острой кишечной непроходимости, в 12 - толстая кишка, в 5 - тонкая кишка и в 1 случае - культи двенадцатиперстной кишки. Среди аминогликозидов наиболее эффективен амикацин (50 % чувствительных и 14,3 % умеренно устойчивых штаммов *Enterobacter spp.*, практически 100 % чувствительность со стороны *Klebsiella spp.*). В отношении *Pseudomonas spp.* самую высокую эффективность показал амикацин (91,7 %) - 75 % чувствительных и 16,7 % умеренно устойчивых штаммов (Перегудов С.И. с соавт., 2017).

Исследование инфекций мочевых путей у пациентов с воспалением мочевого пузыря позволило выделить преимущественно *Escherichia coli* (33,3%) и *Klebsiella* (17,3%). Наибольшая восприимчивость у выделенных бактерий наблюдалась у амикацина, резистентность к которому составила 4,4% (Asafo-Adjei K, 2018).

Аминогликозиды, такие как гентамицин, тобрамицин и амикацин, особенно активны против аэробных грамотрицательных бактерий и действуют синергически против некоторых грамположительных организмов (Marsot A., 2017). Амикацин может быть особенно эффективен против резистентных организмов. Он эффективен против *Pseudomonas aeruginosa*. (Sartelli M., 2010) и его применение экономически более выгодно (Khan S, 2005).

Поскольку в ближайшие сутки после операции по поводу перитонита, выполненной в экстренном порядке, мы не располагаем информацией о микробной флоре, антибактериальная терапия носит эмпирический характер и проводится препаратами широкого спектра действия с учетом предполагаемого возбудителя. Амикацин рекомендован для эмпирической терапии перитонита (Хачатрян Н.Н., 2010).

Амикацин является антибиотиком группы аминогликозидов III поколения. Он активно проникает через клеточную мембрану и необратимо связывается со

специфическими белками-рецепторами на 30S субъединице рибосом. Нарушает образование комплекса между матричной (информационной) РНК и 30S субъединицей рибосомы. В результате происходит ошибочное считывание информации с РНК, и образуются неполноценные белки. Полирибосомы распадаются и теряют способность синтезировать белок, что приводит к гибели микробной клетки. Активен в отношении большинства грамотрицательных и некоторых грамположительных микроорганизмов (значения МПК, мкг/мл указаны после названия микроорганизма): *Pseudomonas aeruginosa* (1,6–3,2), в т.ч. устойчивые к гентамицину, тобрамицину, сизомицину и нетилмицину, *Escherichia coli* (1,6–3,2), *Klebsiella* spp. (1,6–6,4), *Serratia* spp. (1,6–6,4), *Providencia* spp. (1,6–6,4), *Enterobacter* spp. (1,6–3,2), *Salmonella* spp. (1,6–6,4), *Shigella* spp. (0,6–6,4), *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp. (0,4–1,6), в т.ч. устойчивые к пенициллину, метициллину и некоторым цефалоспорином, в меньшей степени действует на энтерококки. Активен в отношении *Mycobacterium tuberculosis* и некоторых атипичных микобактерий; оказывает бактериостатическое действие на *Mycobacterium tuberculosis*, устойчивые к стрептомицину, изониазиду, ПАСК и другим противотуберкулезным ЛС (кроме виомицина и капреомицина). Не действует на неспорообразующие грамотрицательные анаэробы и простейшие. Резистентность развивается медленно, более 70% штаммов грамотрицательных и грамположительных бактерий сохраняют чувствительность к амикацину. Отмечается полная перекрестная резистентность к аминогликозидам I поколения, к остальным – частичная. Амикацин не теряет активности под действием ферментов, инактивирующих другие аминогликозиды, благодаря этому может оставаться активным в отношении штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, устойчивых к тобрамицину, гентамицину и нетилмицину. Практически не всасывается из желудочно-кишечного тракта. Вводят в/в или в/м. Стах достигается через 1 и 0,5 час после в/м и в/в введения в дозе 7,5 мг/кг и составляет 21 и 38 мкг/мл, соответственно. Терапевтическая концентрация (15–25 мкг/мл) сохраняется в течение 10–12 час. при в/м и в/в введении. Наряду с нетилмицином

характеризуется наиболее предсказуемыми среди аминогликозидов S_{max} и S_{min} . Связывание с белками плазмы 4–11%. Объем распределения 0,2–0,4 л/кг. Легко проходит гистогематические барьеры, проникает в ткань легких, печени, миокарда, селезенки, в костную ткань, избирательно накапливается в корковом слое почек, распределяется во внеклеточной жидкости, включая сыворотку крови, лимфу, плевральный, перикардальный и перитонеальный экссудат, синовиальную жидкость, жидкость абсцессов. В низких концентрациях определяется в желчи, бронхиальном секрете, в мышечной и жировой ткани. Проникает через гематоэнцефалический барьер, при воспалении мозговых оболочек – в большей степени, не метаболизируется. $T_{1/2}$ у взрослых – 2–4 час., у новорожденных – 5–8 час. Почечный клиренс 79–100 мл/мин., при нарушении функции почек $T_{1/2}$ увеличивается до 70–100 час. Экскретируется в основном почками (65–94%) в неизменном виде путем клубочковой фильтрации, создает высокие концентрации в моче; в небольших количествах выделяется с желчью. Выводится при гемодиализе (каждые 4–6 час концентрация в плазме крови уменьшается на 50%) и в меньшей степени – при перитонеальном диализе (за 48–72 час выводится примерно 25,0% дозы).

При применении амикацина в большей степени выражено ототоксическое действие (слуховая часть VIII пары черепно-мозговых нервов поражается чаще вестибулярной), чем нефротоксическое. Вероятность проявления ототоксичности выше при нарушении функции почек и дегидратации, в т.ч. ожоговой. Однократное введение суточной дозы (80–100% от стандартной) позволяет уменьшить риск токсических эффектов при сохранении аналогичной клинической эффективности.

Имеются данные об эффективности интратекального и внутрижелудочкового введения амикацина при инфекциях центральной нервной системы, а также о применении раствора для инъекций в виде ингаляций.

Показаниями к применению амикацина являются инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные грамотрицательными микроорганизмами

(устойчивыми к гентамицину, сизомицину и канамицину) или ассоциациями грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов: инфекции дыхательных путей (бронхит, пневмония, эмпиема плевры, абсцесс легкого), сепсис (в т.ч. вызванный штаммами Enterobacteriaceae и Pseudomonas aeruginosa, резистентными к другим аминогликозидам), септический эндокардит, инфекции центральной нервной системы (включая менингит), инфекции брюшной полости (в т.ч. перитонит), инфекции мочевыводящих путей (пиелонефрит, цистит, уретрит), простатит, гонорея, гнойные инфекции кожи и мягких тканей (в т.ч. инфицированные ожоги, инфицированные язвы и пролежни различного генеза), инфекции желчевыводящих путей, инфекции костей и суставов (в т.ч. остеомиелит), раневая инфекция, послеоперационные инфекции, отит. Туберкулез (резервный препарат) – в сочетании с другими резервными лекарственными средствами.

Противопоказаниями к применению являются: гиперчувствительность, в т.ч. к другим аминогликозидам; поражение слухового и вестибулярного аппарата нетуберкулезной этиологии, в т.ч. неврит слухового нерва, нарушение функции почек (почечная недостаточность, уремия, азотемия), тяжелые заболевания сердца и органов кроветворения.

Патогенетическая обоснованность лекарственного насыщения лимфатической системы при гнойно-воспалительных процессах вытекает из лимфогенной диссеминации возбудителя, высокой вероятности поражения лимфоузлов и трудности создания достаточной терапевтической концентрации в лимфоузлах из-за наличия гистогематического барьера (Колобов С.Я., 2001; Выренков Ю.Е., 2003; Джумабаев Э.С., 2014).

Основанием к применению лимфотропной терапии явились работы Джумабаева С.У. (1991), в которых проведено экспериментальное изучение регионального лимфообращения в органах брюшной полости при остром перитоните с целью изучения возможностей лимфотропной терапии. Установлено, что при перитоните элиминация красителя синего Эванса

замедляется в брыжейке тонкой кишки в 2,5 раза, в париетальной брюшине – в 4,1 раза. Поскольку препарат является лимфотропным, удлинение срока его исчезновения свидетельствует о замедлении лимфотока. Лимфотропная терапия (через корень брыжейки) улучшает микроциркуляцию, способствует более раннему восстановлению пассажа по желудочно-кишечному тракту, сокращает расход антибиотиков в 2 – 4 раза.

Экспериментально доказано, что амикацин обладает существенным влиянием на спонтанную активность лимфатических сосудов как у интактных животных, так и у животных с 24-часовым перитонитом. В лимфатических сосудах животных с 24-часовым перитонитом отмечалось преимущественно стимулирующее влияние, причем выраженность реактивности лимфатических сосудов на действие амикацина была больше, чем у интактных животных. Выраженная стимуляция амикацином лимфатических сосудов на фоне воспаления дает возможность ускорить санацию патологического очага (Авраменко Е.А., 2010).

С учетом нефротоксического действия аминогликозидов, не рекомендуется их применение, если клиренс креатинина ниже 90 мл/мин. В то же время нефротоксическое действие аминогликозидов значительно снижается при их введении 1 раз в сутки. В настоящее время рекомендовано применение режима однократного введения среднесуточной дозы аминогликозидов из расчета 15 мг/кг/сут для амикацина (Постников С.С., 2006; Бушма К.М., 2009; Яковлев С.В., 2018).

Таким образом, в современной литературе имеется достаточно указаний на то, что использование амикацина при перитоните оправдано, так как обусловлено высокой чувствительностью к нему смешанной флоры.

1.7 Клинико-экономический анализ методов лечения больных острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости

Клинико-экономический анализ – метод сравнительной оценки качества двух и более методов профилактики, диагностики, лекарственного и нелекарственного лечения на основе комплексного взаимосвязанного учета результатов медицинского вмешательства и затрат на его выполнение. Метод клинико-экономического анализа применим к любым медицинским вмешательствам – лекарственным (фармакоэкономика) и нелекарственным способам лечения, методам диагностики, профилактики и реабилитации – для определения экономической целесообразности их использования (Воробьев П.А., 2008; Решетников А.В., 2009). Все расчеты и исследования проводились на основании Приказа Министерства Здравоохранения РФ от 27 мая 2002 г. № 163 «Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения».

Используются следующие методы клинико-экономического анализа:

Анализ «затраты – эффективность» (CEA - cost-effectiveness analysis) – тип клинико-экономического анализа, при котором проводят сравнительную оценку результатов и затрат при двух и более вмешательствах (медицинских технологиях), эффективность которых различна, а результаты измеряются в одних и тех же единицах (Ягудина Р.И., 2012; Ягудина Р.И., 2014; Mittelkötter U., 2003; Claxton K., 2015; Chang AY, 2017; Prabhu V.S., 2017).

Анализ «минимизации затрат» (CMA – cost-minimization analysis) – частный случай анализа «затраты – эффективность», при котором проводят сравнительную оценку двух и более вмешательств (медицинских технологий), характеризующихся идентичной эффективностью и безопасностью, но разной стоимостью (Коржевский А.И., 2008; Tan T.E., 2014; Maillard N., 2015; Vertuani S., 2015; Taуar D.O., 2018).

ABC – анализ – тип клинико-экономического анализа, при котором проводят анализ затрат и планирования расходов медицинской организации. Суть ABC - анализа состоит в ранжировании выбранных позиций по уровню затрат от наибольших к наименьшим. А – это группа лекарств или услуг, на которую тратится 80,0% денежных средств, В – группа лекарств или услуг, на которую тратится 15,0% денежных средств, С – группа лекарств или услуг, на которую ложится 5,0% всех затрат (Свидерская Л.Н., 2011; Ягудина Р.И., 2011).

Для проведения расчетов в исследовании использованы цены на медицинские услуги, представляющие собой общие затраты (ТС – total cost). Общие затраты представляют собой сумму прямых затрат и непрямых (косвенных) затрат. Прямые затраты – это такие расходы ЛПУ, которые прямо связаны с лечебным процессом. Косвенные затраты – это такие расходы ЛПУ, которые прямо не связаны с лечебным процессом, но создают для него условия. Общие затраты рассчитывают по формуле:

$$TC = DC + IC$$

где, ТС – total cost – общие затраты;

DC – direct cost – прямые затраты (затраты на лечение, затраты на медикаменты, заработная плата медицинского персонала, затраты ЛПУ на мягкий инвентарь, на питание, амортизацию медицинского оборудования);

IC – indirect cost – непрямые затраты (заработная плата административно-хозяйственного персонала, затраты ЛПУ на электроэнергию, воду, газ, моющие средства, содержание транспортного парка ЛПУ, бензин, текущий ремонт зданий, обучение персонала, расходы на командировки, рекламу, канцелярские расходы, расходы на услуги связи, прочие расходы на хозяйственные нужды ЛПУ) (Авксентьева М.В., 2005; Воробьев П.А., 2008; Решетников А.В., 2009).

В настоящее время большое количество работ посвящено клинико-экономическому анализу предоперационной антибиотикопрофилактике (Елисеева Е.В., 2007), расходам на лекарственные средства при оказании специализированной медицинской помощи (Борисенко О.В., 2007), стоимости

терапии послеоперационных осложнений (Коржевский А.И., 2008), экономическим аспектам использования медицинских технологий (Власова И.А., 2009), фармакоэкономическому анализу лечения внебольничных осложненных абдоминальных инфекций (Колбин А.С., 2010), экономическому анализу затрат на антибиотикопрофилактику (Inadomi J., 1997; Younossi Z.M., 1997; Das A., 1998), клинико-экономическому анализу антибактериальных препаратов, применяемых в хирургической практике (Сычев И.Н., 2007; Rodloff A.C., 1998; Jansen J.P., 2009).

Выполнен фармакоэкономический анализ затрат на лечение перитонита у детей. Обнаружено, что на лечение проанализированной группы пациентов было потрачено – 382 320,57 руб. Основная часть всех экономических затрат – 80,5% пришлось на группу антибактериальных препаратов (Вешкурцева И.М., 2016).

Анализ стоимости болезни показал, что стоимость лечения перитонита составляет 25 370 евро. Стоимость интенсивной терапии этих пациентов составляет около 83% прямых затрат, а расходы на операцию составляют 9%. Наибольшие расходы пришлось на оплату работы персонала, медикаменты и продукты крови (Welcker K., 2002).

Проведенный клинико-фармакологический анализ стоимости лечения распространенного гнойного перитонита (Макушкин Р.З., 2011) показал, что распространенный гнойный перитонит является финансово затратной нозологической формой (средний уровень затрат на лечение 1 случая составляет 463 179,00 рублей) и необходимо продолжить поиск способов снижения стоимости лечения данного заболевания.

В настоящее время многих исследователей интересует проблема снижения стоимости болезни (Борисенко О.В., 2007; Коржевский А.И., 2008; Власова И.А., 2009; Колбин А.С., 2010; Макушкин Р.З., 2011; Вешкурцева И.М., 2016; Божкова С.А., 2017; Крысанов И.С., 2019; Inadomi J., 1997; Younossi Z.M., 1997; Das A., 1998; Rodloff A.C., 1998; Welcker K., 2002; Jansen J.P., 2009). Поэтому, клинико-

экономическая оценка всех новых методов и схем лечения должна проводиться в обязательном порядке (Реброва О.Ю., 2011).

1.8 Качество жизни пациентов с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости.

Современный этап развития медицины предусматривает комплексную оценку того или иного вида хирургического вмешательства. Традиционно при оценке отдаленных результатов операции, используют такие показатели, как количество интра- и послеоперационных осложнений, длительность послеоперационного периода пребывания пациентов в стационаре и т.д. Комплексная оценка результатов хирургического лечения также предполагает определение динамики восстановления качества жизни (КЖ) больного после операции (Вон С.А., 2009; Макушкин Р.З., 2009; Стойко Ю.М., 2010; Токарева Ю.В., 2011; Ионова Т.И., 2017; Angriman I, 2010; Carraro A., 2011; Saini P, 2014).

Без оценки качества жизни пациентов в последние 20-30 лет не обходится ни одно серьезное исследование, посвященное новым методам лечения. Неоценимый вклад в развитие исследования качества жизни в нашей стране внес А.А. Новик, создавший в 1999 году Межнациональный центр исследования качества жизни, основавший научный журнал «Вестник Межнационального центра исследования качества жизни» и издавший Руководство по исследованию качества жизни в медицине. Кроме того, А.А. Новик перевел на русский язык и адаптировал опросник SF-36.

В настоящее время в мировой практике в качестве важного дополнительного критерия эффективности лечебных и реабилитационных программ считается необходимым изучать связанное со здоровьем качество жизни (Цейтлин Г.Я., 2017). Лабораторные и инструментальные показатели, которые являются основными критериями оценки эффективности лечения,

отражают лишь биологическую составляющую картину болезни, но не дают полного представления о состоянии пациента – его физическом, психологическом, эмоциональном, социальном и духовном функционировании (Новик А.А., 2013; Мурашова Л.А., 2017; Шеменкова В.С., 2017; Heyland D.K., 1998; Sohn T.A., 2000).

КЖ – интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования человека, основанная на его субъективном восприятии. КЖ относится к «оценкам, данным пациентом» (ОДП). Этот термин получил распространение в международном медицинском сообществе в последние годы. ОДП подразумевает любую информацию, полученную от больного. К ОДП относят КЖ, симптомы и любые мнения больного. В хирургии использование ОДП, наряду с определением традиционных клинических показателей, позволяет получить важную дополнительную информацию о пациенте и более полно оценить результаты операции (Стойко Ю.М., 2010; Новик А.А., 2011; Шибяев А.Н., 2017).

В последнее время в клинических и медико-социальных исследованиях широко применяется оценка качества жизни (КЖ) пациентов, становясь неотъемлемой частью комплексного анализа доказательных методов диагностики, лечения и профилактики заболеваний. Главным методом определения качества жизни пациентов является стандартизированное интервьюирование с помощью опросников, что позволяет оценить восприятие больным своего здоровья, его точку зрения на свои функциональные возможности, его мнение о степени своего общего благополучия. Наибольшее распространение в клинической практике получил опросник, рекомендованный ВОЗ для оценки качества жизни SF-36, который адаптирован для российских условий и прошел необходимые процедуры по стандартизации и оценке валидности. Особый интерес представляют параметры качества жизни и их связь с клиническими и демографическими данными пациентов с распространенным гнойным перитонитом, т.к. эта патология является основной причиной послеоперационной летальности в

хирургических стационарах (Макушкин Р.З., 2009; Евстифеева Е.А., 2017; Нагибина Ю.В., 2017).

Методика оценки качества жизни подразумевает не только физическую составляющую здоровья, но и учитывает ментальное и социальное функционирование. 36 пунктов опросника сгруппированы в восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Результаты представлены в виде оценок в баллах по 8 шкалам, составленных таким образом, что более высокая оценка указывает на более высокий уровень КЖ. Количественно оценивались следующие показатели:

1. Физическое функционирование (Physical Functioning – PF), отражающее степень, в которой физическое состояние ограничивает выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и т.п.).

2. Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning – RP) – влияние физического состояния на повседневную ролевую деятельность (работу, выполнение повседневных обязанностей).

3. Интенсивность боли (Bodily pain – BP) и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома.

4. Общее состояние здоровья (General Health – GH) – оценка больным своего здоровья и перспектив лечения.

5. Жизненная активность (Vitality – VT) подразумевает ощущение себя полным сил или, напротив, обессиленным.

6. Социальное функционирование (Social Functioning – SF), определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает общение.

7. Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional – RE) предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или иной деятельности (включая большие затраты времени, снижение объема работы, ее качества и т.п.).

8. Психическое здоровье (Mental Health – МН), характеризует наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций.

Все шкалы оценены с масштабом до 100%, что означает максимально возможное качество жизни, за исключением шкалы боли – этот параметр имеет обратно пропорциональный характер и означает самую низкую боль и, соответственно, высокое качество жизни (Макушкин Р.З., 2009; Шевченко Ю.Л., 2012).

Макушкиным Р.З. (2009) установлено, что возраст оказывает влияние на шкалы здоровья, относящиеся к физическому функционированию и не играет существенной роли в шкалах психологического фактора. Также установлено, что важнейшим фактором, определяющим качество жизни после перенесенного распространенного перитонита, является наличие онкологического процесса. В ходе исследования установлено, что рак значительно снижает физическое функционирование в течение первого года после перитонита, тогда как после этого угнетает эмоциональную сферу. Очевидно также, что отдаленные показатели лечения распространенного перитонита в целом остаются неудовлетворительными и требуют значительных усилий и принципиальных инноваций для улучшения результатов. Вследствие этого распространенный гнойный перитонит обуславливает необходимость разработки программ реабилитационных мер в 1-й год после перенесенных тяжелых форм распространенного гнойного перитонита и проведения экспертизы нетрудоспособности (Макушкин Р.З., 2009).

Очевидны положительные стороны данного исследования. Прежде всего, оно является ярким примером, демонстрирующим возможности метода исследования качества жизни как критерия оценки эффективности

хирургического лечения. При этом убедительно показано, что выбор способа хирургического вмешательства в условиях сходной клинической эффективности может быть сделан на основании оценок, данных пациентами. Несомненным достоинством работы является также длительный послеоперационный мониторинг больных (Федоренко Д.А., 2010).

Динамика спектра и выраженности симптомов могут служить критерием эффективности хирургического лечения. Вероятно, оценка симптомов, основанная на восприятии больного, является наиболее адекватным и чувствительным методом, позволяющим зарегистрировать динамику состояния больного в ранние сроки после операции (Федоренко Д.А., 2010).

Оценка качества жизни нашла широкое применение в медицине. Проведены исследования качества жизни больных в педиатрии (Новик А.А., Ионова Т.И., 2011; Никитина Т.П., 2017), гинекологии (Усольцева Е.Н., 2017; Филиппченкова С.И., 2017), кардиологии (Шевченко Ю.Л., 2008; Толмачева С.Р., 2017), кардиохирургии и нейрохирургии (Хайруллин Р.Н., 2017), урологии (Есипов А.В., 2005; Шибаяев А.Н., 2017), онкологии (Новик А.А., 2010, 2011; Шевченко Ю.Л., 2014), бариатрической хирургии (Шевченко Ю.Л., 2006), герниологии (Брежнев В.П., 2017), абдоминальной хирургии (Евстифеева Е.А., 2017) и других областях медицины. Однако, в доступной литературе нами не было найдено материалов, посвященных оценке качества жизни пациентов с перитонитом, вызванным травмами мочеточников и мочевого пузыря, что и явилось основой применения данной методики в нашем исследовании.

Анализ данных литературы свидетельствует, что лимфатические методы введения лекарственных препаратов широко распространены в хирургии и урологии. Вторенко В.И., Мартюшев А.В., Евдокимов В.В. использовали методы лимфатической терапии в лечении перитонитов. Методы лимфатической терапии в урологии описаны Есиповым А.В., Волковым А.Н. Лимфатическую терапию в лечении острых хирургических заболеваний применяли Ефименко Н.А., Чернеховская Н.Е., Выренков Ю.Е., Брехов Е.И., Зуев В.К.

Использование плазменных потоков в хирургии описано Лукьяненко Е.В., Марахоничем Л.А., Москаленко В.И. В урологической практике плазменные потоки применяли Лазарев А.Б., Мелконян А.Г., Забродский А.Н.

Но именно при перитонитах, вызванных травмами мочеточников и мочевого пузыря, комплексный метод лечения, включающий лимфотропное введение лекарственных препаратов и обработку брюшной полости монооксидом азота, по данным современной литературы, не применялся, что и стало побуждением для выполнения данной работы.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Клиническая характеристика наблюдений

Выполнен анализ результатов лечения 292 пациентов с перитонитом, вызванным травмами мочеточников и мочевого пузыря, которые находились на лечении в хирургических отделениях ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н. Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, Филиале №1 ФГБУ «3 ЦВКГ имени А. А. Вишневого» Министерства обороны Российской Федерации, ФКУ «ЦВКГ имени П.В. Мандрыка» Министерства обороны Российской Федерации и ГБУЗ ГМ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы» в 2008 – 2015 годах.

Морфологические исследования выполнены в отделе оперативной хирургии и клинической лимфологии ФГБУ ОУ ДПО «Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования» МЗ РФ.

Критерии включения в исследование: пациенты обоих полов в возрасте от 19 до 80 лет; нозологическая форма по МКБ 10 – K65.0 (перитонит острый), как осложнение перфорации мочеточников и мочевого пузыря, травматической или ятрогенной этиологии. Критерии исключения: ВИЧ-инфекция, туберкулез, беременность, злокачественная опухоль любой локализации 4 стадии, отказ пациента от участия в исследовании.

Проанализированы результаты диагностики и лечения этих больных. Для этого все пациенты были разделены на две группы.

Группу сравнения (ГС) составили 195 человек, которым для лечения перитонита, вызванного повреждениями мочеточников и мочевого пузыря, применяли только общепринятые методики.

В основную группу (ОГ) вошли 97 пациентов с перитонитом, вызванным травмами мочеточников и мочевого пузыря, у которых кроме общепринятых методов лечения применяли комплексную лимфотропной и NO-терапию.

подавляющее количество пациентов лица трудоспособного возраста: от 21 до 60 лет – 86,1% в основной группе и 77,8% в группе сравнения. В основной группе мужчины трудоспособного возраста составили 65,0%, женщины трудоспособного возраста – 24,1%. В группе сравнения мужчины трудоспособного возраста составили 61,7%, женщины трудоспособного возраста – 24,2%.

Возраст пациентов колебался от 19 до 73 лет. Средний возраст пациентов составил: в основной группе $39,6 \pm 14,0$, в группе сравнения – $40,8 \pm 15,2$. Статистически значимых различий по возрасту между группами не выявлено.

В группе сравнения преобладали мужчины – 135 (69,2%). Для мужчин в группе сравнения средний возраст составил $40,6 \pm 14,9$, средний койко-день для них составил $21,9 \pm 5,4$. Женщин в группе сравнения было 60 (30,8%). Средний возраст женщин в группе сравнения составил $41,3 \pm 15,9$, средний койко-день для них составил $31,3 \pm 14,1$. Статистически значимых различий по полу в группе сравнения не выявлено.

В основной группе также преобладали мужчины – 73 (75,3%). Для мужчин в основной группе средний возраст составил $38,9 \pm 13,2$, средний койко-день для них составил $16,89 \pm 4,2$. Женщин в основной группе было 24 (24,7%). Средний возраст женщин в основной группе составил $41,1 \pm 15,9$, средний койко-день для них составил $23,9 \pm 11,6$. Статистически значимых различий по полу в основной группе не выявлено.

Из представленных данных следует, что среди обследованных пациентов в обеих группах преобладали мужчины – 73 (75,3%) в основной группе и 135 (69,2%) в группе сравнения.

Распределение пациентов по возрасту и полу в основной группе и группе сравнения представлено в таблицах 1 и 2.

Таблица 1. Распределение пациентов по возрасту и полу
основная группа (n=97)

Возраст	Мужчины		Женщины		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
19-20	2	2,1	1	1,0	3	3,1
21-30	20	20,6	6	6,2	26	26,8
31-40	23	23,7	4	4,1	27	27,8
41-50	16	16,5	6	6,2	22	22,7
51-60	7	7,2	3	3,1	10	10,3
61-70	4	4,1	2	2,1	6	6,2
>70	1	1,0	2	2,1	3	3,1
Всего	73	75,3	24	24,7	97	100,0

Таблица 2. Распределение пациентов по возрасту и полу
группа сравнения (n=195)

Возраст	Мужчины		Женщины		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
19-20	11	5,6	7	3,6	18	9,2
21-30	27	13,8	13	6,7	40	20,5
31-40	35	17,9	10	5,1	45	23,1
41-50	31	15,9	15	7,7	46	23,6
51-60	18	9,2	7	3,6	25	12,8
61-70	8	4,1	6	3,1	14	7,2
>70	5	2,6	2	1,0	7	3,6
Всего	135	69,2	60	30,8	195	100,0

Из 97 пациентов основной группы 24 (24,7%) составляли женщины, а 73 (75,3%) – мужчины. В основной группе пациенты в возрасте от 21 до 30 лет составляли 26,8% (20), от 31 до 40 лет – 27,8% (27), от 41 до 50 лет – 22,7% (22),

от 51 до 60 лет – 10,3% (10). Лица, старше 60 лет составили 9,3% (9). Медиана – 38; мода – 45; 1-й квартиль – 29; 4-й квартиль – 72.

Среди пациентов группы сравнения 60 (30,8%) составляли женщины, а 135 (69,2%) - мужчины. В группе сравнения пациенты в возрасте от 21 до 30 лет составляли 20,5% (40), от 31 до 40 лет – 23,1% (45), от 41 до 50 лет – 23,6% (46), от 51 до 60 лет – 12,8% (25).

Лица, старше 60 лет в группе сравнения составили 10,8% (21). Медиана – 39,5; мода – 40; 1-й квартиль – 17,75; 4-й квартиль – 73.

Учитывая цель данной работы, которая заключалась в разработке лечебной тактики при перитонитах, вызванных повреждениями мочеточников и мочевого пузыря, все наблюдения распределены по тяжести состояния в соответствии со шкалой Apache-II.

Таблица 3. Распределение пациентов по шкале Apache-II
основная группа (n=97)

баллы	абс.	%
0-5	0	0,0
6-10	2	2,1
11-15	7	7,2
16-20	24	24,7
21-25	33	34,0
26-30	18	18,6
31 и более	13	13,4
Всего	97	100,0

Из представленной таблицы видно, что в основной группе наибольшее количество пациентов (34%) имели 21-25 баллов по шкале Apache-II (послеоперационная летальность до 30%). На втором месте пациенты, имевшие 16-20 баллов – 24,7% (послеоперационная летальность до 12%). Третья по

величине группа пациентов (18,6%) имели 26-30 баллов (послеоперационная летальность до 35%). Более 31 балла по шкале Apache-II отмечено у 13,4% пациентов (послеоперационная летальность свыше 75%).

Таблица 4. Распределение пациентов по шкале Apache-II
группа сравнения (n=195)

баллы	абс.	%
0-5	1	0,5
6-10	10	5,1
11-15	22	11,3
16-20	44	22,6
21-25	56	28,7
26-30	39	20,0
31 и более	23	11,8
Всего	195	100,0

В группе сравнения наибольшее количество пациентов (28,7%) имели 21-25 баллов по шкале Apache-II (послеоперационная летальность до 30%). На втором месте пациенты, имевшие 16-20 баллов – 22,6% (послеоперационная летальность до 12%). Третья по величине группа пациентов (20,0%) имели 26-30 баллов (послеоперационная летальность до 35%). Более 31 балла по шкале Apache-II отмечено у 11,8% пациентов (послеоперационная летальность свыше 75%).

Мангеймский индекс перитонита (МРІ или МИП) специально разработан для прогнозирования исхода перитонита. Значения МИП могут находиться в пределах от 0 до 47 баллов. МИП предусматривает три степени тяжести перитонита. При индексе менее 21 балла (I степень тяжести) - летальность составляет 2,3%, от 21 до 29 баллов (II степень тяжести) - 22,3%, более 29 баллов (III степень тяжести) - 59,1%.

Таблица 5. Распределение пациентов по шкале МИП
основная группа (n=97)

Баллы	Мужчины		Женщины		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
< 21	10	10,3	2	2,1	12	12,4
21 – 29	46	47,4	14	14,4	60	61,9
> 29	16	16,5	9	9,3	25	25,8
Всего	72	74,2	25	25,8	97	100

Таблица 6. Распределение пациентов по шкале МИП
группа сравнения (n=195)

Баллы	Мужчины		Женщины		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
< 21	19	9,7	4	2,1	23	11,8
21 – 29	84	43,1	34	17,4	118	60,5
> 29	32	16,4	22	11,3	54	27,7
Всего	135	69,2	60	30,8	195	100,0

В основной группе перитонит I степени тяжести отмечен у 12,4% пациентов; II степени тяжести – 61,9%; III степени тяжести – 25,8%. В группе сравнения перитонит I степени тяжести отмечен у 11,8% пациентов; II степени тяжести – 60,5%; III степени тяжести – 27,7%. Среднее значение МИП в основной группе составило $25,5 \pm 7,4$, в группе сравнения – $27,1 \pm 6$. Статистически достоверных различий между группами не выявлено.

В своей работе мы использовали классификацию перитонитов, предложенную В.С. Савельевым с соавт. и утвержденную на XI съезде хирургов России в 2011 году (Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., 2011).

Причинами перитонита в основной группе явились: закрытая травма живота с внутрибрюшинным разрывом мочевого пузыря – 79 (81,4%), перфорация мочевого пузыря инструментом – 12 (12,48%), интраоперационное повреждение мочеточника – 6 (6,2%). Распределение пациентов основной группы по причинам перитонита представлено в таблице 7.

Таблица 7. Причины перитонита у пациентов основной группы (n=97)

Причины перитонита	Мужчины		Женщины		ВСЕГО	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
закрытая травма живота с внутрибрюшинным разрывом мочевого пузыря	67	91,8	12	50,0	79	81,4
перфорация мочевого пузыря инструментом	2	2,7	10	41,7	12	12,4
интраоперационное повреждение мочеточника	4	5,5	2	8,3	6	6,2
ИТОГО	73	100,0	24	100,0	97	100,0

Причинами перитонита в группе сравнения явились: закрытая травма живота с внутрибрюшинным разрывом мочевого пузыря – 169 (86,7%), перфорация мочевого пузыря инструментом – 18 (9,2%), интраоперационное повреждение мочеточника – 8 (4,1%). Распределение пациентов основной группы по причинам перитонита представлено в таблице 8.

Причинами повреждения мочевого пузыря в основной группе явились: автотравма с переломами костей таза – 25,3%; кататравма с переломами костей таза – 15,4%; бытовая травма с переломами костей таза – 36,3%; прочие причины – 9,9%. Причинами повреждения мочевого пузыря в группе сравнения явились: автотравма с переломами костей таза – 28,9%; кататравма с переломами костей таза – 17,6%; бытовая травма с переломами костей таза – 31,6%; прочие причины

– 12,3%. Распределение пациентов по причинам повреждения мочевого пузыря представлено в таблице 9.

Таблица 8. Причины перитонита у пациентов группы сравнения (n=195)

Причины перитонита	Мужчины		Женщины		ВСЕГО	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
закрытая травма живота с внутрибрюшинным разрывом мочевого пузыря	125	91,9	44	73,3	169	86,7
перфорация мочевого пузыря инструментом	6	4,4	12	20,0	18	9,2
интраоперационное повреждение мочеточника	5	3,7	4	6,7	8	4,1
ИТОГО	136	100,0	60	100,0	195	100,0

Таблица 9. Причины повреждения мочевого пузыря в сравниваемых группах

Причины повреждения мочевого пузыря	ОГ		ГС	
	абс.	%	абс.	%
Автотравма с переломом таза	23	25,3	54	28,9
Кататравма с переломом таза	14	15,4	33	17,6
Бытовая травма с переломом таза	33	36,3	59	31,6
Прочие причины	9	9,9	23	12,3
Перфорация мочевого пузыря инструментом	12	13,2	18	9,6
ИТОГО	91	100,0	187	100,0

У пациентов рассматриваемых групп не было выявлено повреждений мочеточников и мочевого пузыря при поступлении и в первые сутки после операции. Сроки диагностики перитонита от момента травмы представлены в таблице 10.

Таблица 10. Сроки диагностики перитонита от момента травмы

Сроки диагностики перитонита	ОГ (n=94)		ГС (n= 187)	
	абс.	%	абс.	%
До 48 часов	51	52,6	112	57,4
До 72 часов	36	37,1	66	33,9
Свыше 72 часов	10	10,3	17	8,7
ИТОГО	97	100	195	100

Распределение пациентов по возрасту, полу, причинам возникновения перитонита, тяжести состояния и данным лабораторных методов исследования в обеих группах было проанализировано с помощью статистических методов (определение средних параметров, критерия Стьюдента, хи-квадрат – программы Microsoft Excel 2000, Statistica) для определения достоверности различий между основной и группой сравнения. Полученные результаты свидетельствуют о том, что различия между группами по вышеуказанным параметрам статистически недостоверны. Таким образом, основная группа и группа сравнения являются равноценными по возрасту, полу, тяжести состояния и данным лабораторных методов исследования.

При поступлении всем пациентам выполнялись клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, глюкоза, общий белок, билирубин, АСТ, АЛТ, амилаза), электролиты, ВСК, ДК, коагулограмма, группа крови и резусная принадлежность. Всем пациентам выполнялся расчет лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ). Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) по Я. Я. Кальф-Калифу рассчитывался формулой:

$$\text{ЛИИ} = (4\text{Ми} + 3\text{Ю} + (2\text{П} + \text{С}) * (\text{Пл} + 1)) / (\text{Л} + \text{М}) * (\text{Э} + 1), \text{ где}$$

Ми – миело- и промиелоциты, Ю – юные, П – палочкоядерные, С – сегментоядерные, Пл – плазмоциты, Л – лимфоциты, М – моноциты, Э – эозинофилы.

Индекс резистентности организма (ИРО), определялся по формуле:

$\text{ИРО} = \text{лейкоциты (тыс. в 1 мл)} / \text{В} * \text{ЛИИ}$, где

В – возраст (лет), ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации.

Показатели ИРО ниже 50 свидетельствовали о явлениях интоксикации, требовавших специальных детоксикационных мероприятий.

Инструментальные исследования обеих групп не отличались и включали в себя обзорную рентгенографию живота, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства (УЗИ), восходящую (ретроградную) цистографию.

В 13 (9,5%) случаях в основной группе и 22 (8,9%) случаях в группе сравнения причина перитонита установлена интраоперационно.

После постановки диагноза перитонита проводилась предоперационная подготовка, которая в группе сравнения включала катетеризацию подключичной вены, инфузионную терапию и введение разовой дозы антибиотика широкого спектра действия (амикацин). Лечение пациентов группы сравнения проводили в соответствии с современными клиническими рекомендациями (Савельев В.С., 2005; Савельев В.С., Кириенко А.И., 2009; Синенченко Г.И. с соавт., 2009; Савельев В.С., 2010; Прудков М.И., 2013; Шевченко Ю.Л., 2017).

При выборе антибиотика исходили из положения о его диапазоне воздействия на различные микроорганизмы, нефротоксичности и способности проникать в перитонеальную жидкость. Такими антибиотиками в настоящее время соответствуют антибиотики группы аминогликозидов III поколения. Для начальной эмпирической антибактериальной терапии до получения результатов бактериологических посевов мы использовали амикацин.

Предоперационная подготовка в основной группе включала: лимфотропное введение 15 мг/кг амикацина и полиоксидония в дозе 6 мг.

Критериями целесообразности предлагаемой терапии выбраны исследования клеточного состава перитонеальной жидкости и определение фармакокинетики амикацина. Перитонеальную жидкость получали у больных с перитонитом, вызванным заболеваниями и травмами мочевых путей, в послеоперационном периоде из дренажных трубок в течение трех суток от момента операции. Больным группы сравнения до оперативного вмешательства в плане предоперационной подготовки за 1 час до операции вводили 15 мг/кг амикацина болюсным путем внутривенно. В основной группе больных за 1 час до операции вводили 15 мг/кг амикацина лимфотропно и полиоксидония в дозе 6 мг. Препарат инъецировали лимфотропно в объёме 250 мл теплого 0,9% изотонического раствора натрия хлорида в подкожную клетчатку над широкой фасцией бедра по его медиальной поверхности на границе нижней и средней третей с последующим лимфомассажем отечественным аппаратом Лимфа-Э в режиме бегущей волны и давлением манжеты не более 40-90 мм рт. ст., длительность цикла 10-30 секунд, продолжительность сеанса 40 минут. После окончания операции проводили забор крови через 1, 3, 6, 9, 12, 18 и 24 час.

У больных в процессе операции проводили воздействие на ткани брюшины потоков NO-содержащих газов аппаратом «Плазон - ВП» (разработка МГТУ им. Н.Э. Баумана). Группа сравнения в послеоперационном периоде получала стандартную антибактериальную терапию (амикацин 7,5 мг/кг 2 раза в сутки внутривенно). Пациентам основной группы введение антибиотика выполняли лимфотропно, 1 раз в сутки (15мг/кг). Забор перитонеальной жидкости проводили через один час после введения. Повторные исследования перитонеальной жидкости проводили через 3, 6, 9, 12, 18, 24 час. Определение концентрации амикацина осуществляли с помощью микробиологического метода - диффузии в агар, с использованием в качестве тест-микроба спор Bac. Subtilis TTC 841.

Дальнейшая антибактериальная терапия проводилась с учётом чувствительности возбудителя, для этого в ходе оперативного вмешательства проводился забор экссудата из брюшной полости. Показаниями для отмены

антибиотикотерапии (на 8 – 10 сутки) в обеих группах служили: нормализация температуры тела, функции желудочно-кишечного тракта и количества лейкоцитов в периферической крови, а также отсутствие гнойно-септических послеоперационных осложнений.

Характер и объём выполненных операций у больных в основной и группе сравнения представлены в таблицах 11, 12. Все оперативные вмешательства производились под общим обезболиванием с интубацией трахеи и искусственной вентиляцией легких.

Таблица 11. Характер и объём выполненных операций в основной группе
(n=97)

Операции	Мужчины		Женщины		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ушивание мочевого пузыря	69	71,0	22	23,0	91	94,0
Ушивание мочеточника на стенке	4	4,0	2	2,0	6	6,0
Итого	73	75,0	24	25,0	97	100,0

Таблица 12. Характер и объём выполненных операций в группе сравнения
(n=195)

Операции	Мужчины		Женщины		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ушивание мочевого пузыря	130	66,7	56	28,7	186	95,4
Ушивание мочеточника на стенке	5	2,6	4	2,1	9	4,6
Итого	135	69,2	60	30,8	195	100

При отсутствии противопоказаний оперативное вмешательство начинали с диагностической лапароскопии. Диагностическая лапароскопия не позволила

выявить источник перитонита в 9 (9,3%) случаях в основной группе и в 23 (11,8%) в группе сравнения.

После выявления источника перитонита производилась конверсия оперативного доступа в виде срединной лапаротомии. После устранения источника перитонита проводилась санация брюшной полости подогретым до 35-38⁰С 0,9% раствором хлорида натрия или, при стабильной гемодинамике, 0,5% раствором новокаина в объеме 4 – 8 литров. После санации брюшной полости, раствор удалялся электроотсосом (Савельев В.С., 2006).

При ушивании повреждений мочевого пузыря всем пациентам накладывали эпицистостому на срок 6-8 суток. При повреждении мочеточника накладывали нефростому для отведения мочи на срок до 6-8 суток.

У пациентов основной группы проводилась обработка брюшной полости монооксидом азота с помощью аппарата «Плазон - ВП» в режиме стимуляции. Во всех случаях оперативное вмешательство заканчивалось установкой двухпросветных дренажей (до 4-х дренажей в зависимости от фибринозных наложений и наибольшего скопления экссудата). В основной группе у всех больных в послеоперационном периоде выполнялась NO-терапия брюшной полости. Она заключалась в подведении NO-СГП со скоростью 2 л/мин. через малый просвет двухпросветных дренажей при экспозиции 3 минуты на каждый дренаж 1 раз в сутки. Отвод газовой смеси из брюшной полости осуществлялся параллельно через большой просвет двухпросветного дренажа и остальные дренажи брюшной полости самопроизвольно под действием внутрибрюшного давления.

Показаниями для удаления дренажей в обеих группах являлось отсутствие отделяемого, исчезновение напряжения мышц передней брюшной стенки и симптомов раздражения брюшины, улучшение показателей клинического анализа крови (снижение лейкоцитоза, ЛИИ и т.д.).

В послеоперационном периоде в основной группе всем больным ежедневно до момента снятия швов осуществлялась также паравульнарная NO-терапия в

режиме дистанционного воздушно-плазменного воздействия с помощью плазматрона-коагулятора с расстояния 18 – 25 см (ощущение умеренного тепла) сканирующими движениями вдоль ушитой послеоперационной раны при общей экспозиции до 1 мин. на всю длину раны.

Реллапаротомии проводились «по требованию» - в случае отсутствия перистальтики в течение 48 часов, сохранения боли в животе более 72 часов, нарастания лейкоцитоза, при инфекционных осложнениях в области раны.

По результатам лечения летальность в основной группе составила 10,3%, в группе сравнения – 17,4%. Результаты лечения пациентов основной группы и группы сравнения представлены в таблице 13.

Таблица 13. Исходы лечения пациентов основной группы и группы сравнения (результаты лечения)

	Выжили		Умерли	
	абс.	%	абс.	%
Основная группа (n=97)	87	89,7	10	10,3*
Группа сравнения (n=195)	161	82,6	34	17,4*

*- различия достоверны, $p < 0,05$

Средний койко-день в основной группе составил $18,9 \pm 7,8$ (медиана – 17,0; мода – 19,0 а у пациентов группы сравнения средний койко-день составил $24,8 \pm 10,3$ (медиана – 23,0; мода – 20,0). Различия достоверны ($p < 0,05$)

В основной группе пациенты со сроками лечения более 30 суток составили 13,4% (13), а в группе сравнения – 14,9% (29) и эти различия недостоверны.

2.2 Методика лимфотропной антибиотикотерапии

Мы использовали методику комплексной лимфотропной и монооксидом азота терапии (Приоритетная справка № 2017127606 от 01.08.2017) и осуществляли её следующим образом. Под кожу здорового бедра пациента на границе верхней и средней ее трети по внутренней поверхности вводили раствор подогретого до 40°C 0,9% изотонического раствора натрия хлорида с избранным лекарственным препаратом (амикацин в дозе 5 мкг/кг) с помощью набора разового пользования. После введения иглы (длина 6-8 см, диаметр просвета 1 мм) в подкожную клетчатку, убеждались, что проколота кожа и из иглы не выделяется кровь. Иглу фиксировали лейкопластырем и соединяли с заполненной системой для переливания жидкостей. Сосуд, содержащий переливаемую жидкость, укрепляли на стойке на высоте 70-90 см.

После окончания подкожного введения жидкости приступали ко второму этапу. На всю конечность надевали чистый хлопчатобумажный чулок (колготки, пеленки), а на него 8-ми секционную манжету (сапог) от автоматической пневмокомпрессионной установки типа «Лимфа – Э». Пневмокомпрессию осуществляли в режиме «нарастающая волна», при котором давление в манжетах создается последовательно, начиная с дистальной и заканчивая проксимальной секцией. Параметры работы задавали следующие: давление в манжетах 40-90 мм рт. ст., длительность цикла 10-30 секунд, продолжительность сеанса 30-40 мин.

Противопоказаниями к использованию предлагаемого способа введения лекарственных препаратов являлись тромбофлебит нижних конечностей, воспалительные процессы на нижних конечностях, лимфедема, декомпенсированная сердечная недостаточность, индивидуальная непереносимость антибиотиков. По наличию противопоказаний из исследования исключено 13 пациентов.



Рис. 1. Проведение пневмомассажа с помощью аппарата «Лимфа-Э»

В ходе проведения лимфотропной терапии нами зафиксировано три осложнения (3,1%). В двух случаях (2,1%) наблюдалась инфильтрация в зоне введения антибиотика, а в одном случае (1,0%) – аллергическая реакция по типу крапивницы. Пациенты с инфильтратами по внутренней поверхности бедра были переведены на внутримышечное введение антибиотика, пациенту с аллергической реакцией была проведена смена антибиотика. Все эти пациенты исключены из исследования.

2.3 Методика обработки брюшной полости оксидом азота

После лапаротомии, устранения источника перитонита, промывания брюшной полости растворами антисептиков и осушения её проводилась обработка брюшной полости монооксидом азота.

Аппарат «Плазон - ВП» приводился в первый режим работы (А), с помощью стимулятора–генератора NO с расстояния 7–8 см (концентрация NO ~700 ppm на оси потока) сканирующими движениями плазматрона со скоростью перемещения его рабочей части относительно поверхности брюшины 0,5 – 1 см/с (общее время экспозиции до 15 минут, обрабатываемая площадь до 350 см²). Схема интраоперационной обработки свободной брюшной полости монооксидом азота представлена на рисунке 2.

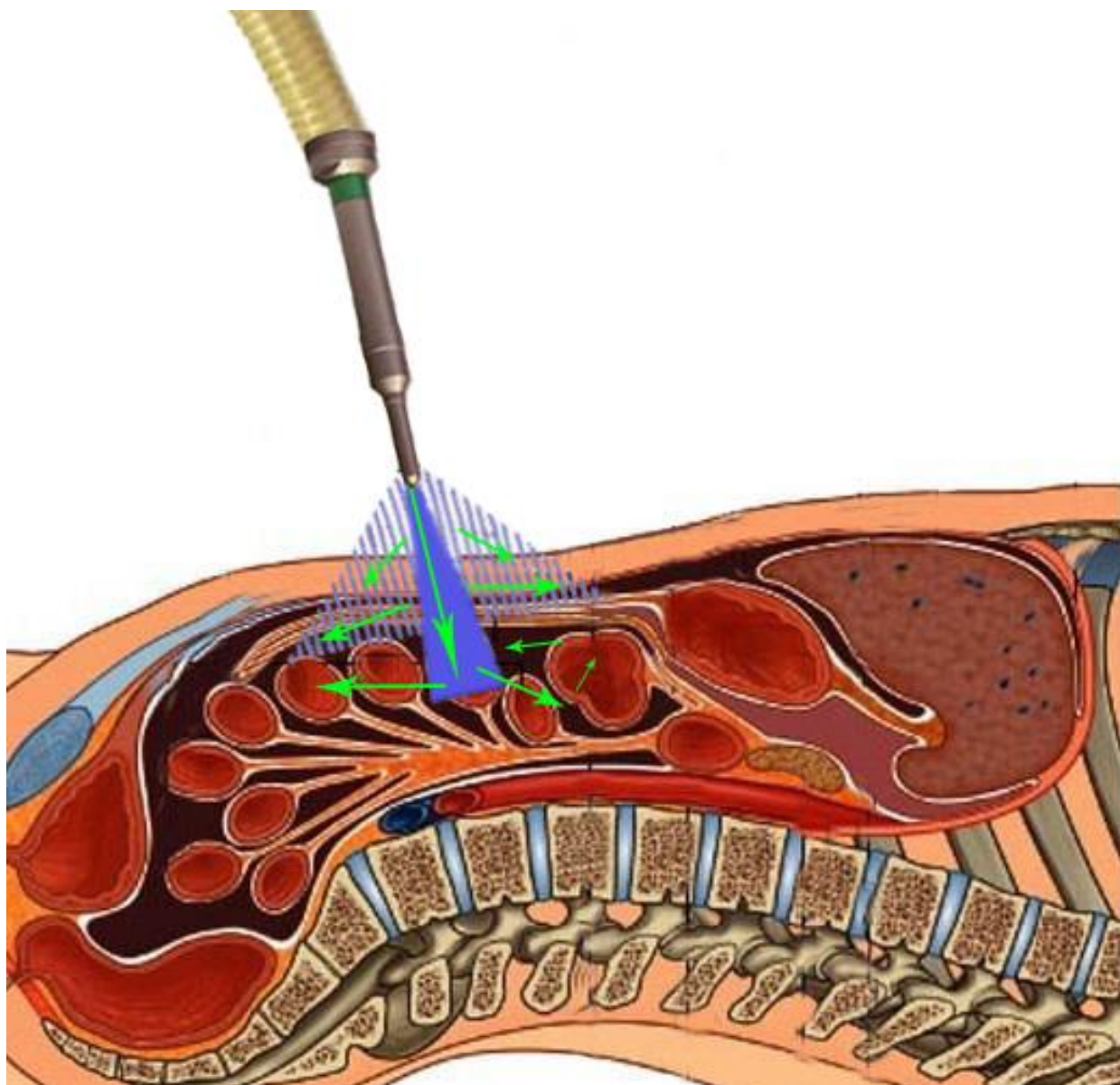


Рис. 2. Схема интраоперационной обработки свободной брюшной полости монооксидом азота

При этом обрабатывались: передняя поверхность желудка, печени и селезёнки, сальник, мочевой пузырь, петли кишки и естественные «карманы» брюшины, являющиеся местами скопления перитонеального экссудата (пространство под печенью, правый и левый латеральный карманы, полость таза). Обращали внимание на обработку, в первую очередь, участков с наиболее выраженной воспалительной реакцией, скопления гноя и наложений фибрина.

Следует отметить, что при обработке «карманов» брюшины NO-СГП распределяется по всей поверхности брюшины, на значительно большей площади, чем площадь поперечного сечения этого потока на выходе из плазматрона (за счёт диффузии и аэродинамической конвекции). Поэтому происходит обработка даже тех площадей брюшины, на которые непосредственно не направлен поток. Помимо временных параметров, визуальным критерием достаточности обработки брюшины являлось образование на ней своеобразной «дегидратационной плёнки», выражающейся в лёгком «потускнении» поверхности, но при этом мы старались избегать её полного высыхания (Лукьяненко Е.В., 2006). После проведения обработки брюшной полости монооксидом азота операция заканчивается установкой двухпросветных дренажей и закрытием брюшной полости.

Для обработки брюшной полости в послеоперационном периоде (Приоритетная справка № 2017147203 от 29.12.2017) аппарат «Плазон - ВП» приводился во второй режим работы (Б). Для этого любой манипулятор вставлялся в гнездо встроенного охладителя и подача NO-содержащего газового потока осуществлялась через силиконовую трубку с установленным на ней металлическим наконечником длиной 100 или 200 мм, с диаметром выходного канала 0,7 мм (состояние аппарата «Б»). Подведение NO-СГП осуществлялось со скоростью 2 л/мин. через малый просвет двухпросветных дренажей при экспозиции 3 мин. на каждый дренаж 1 раз в сутки. Схема чрездренажной NO-терапии брюшной полости представлена на рисунке 3.

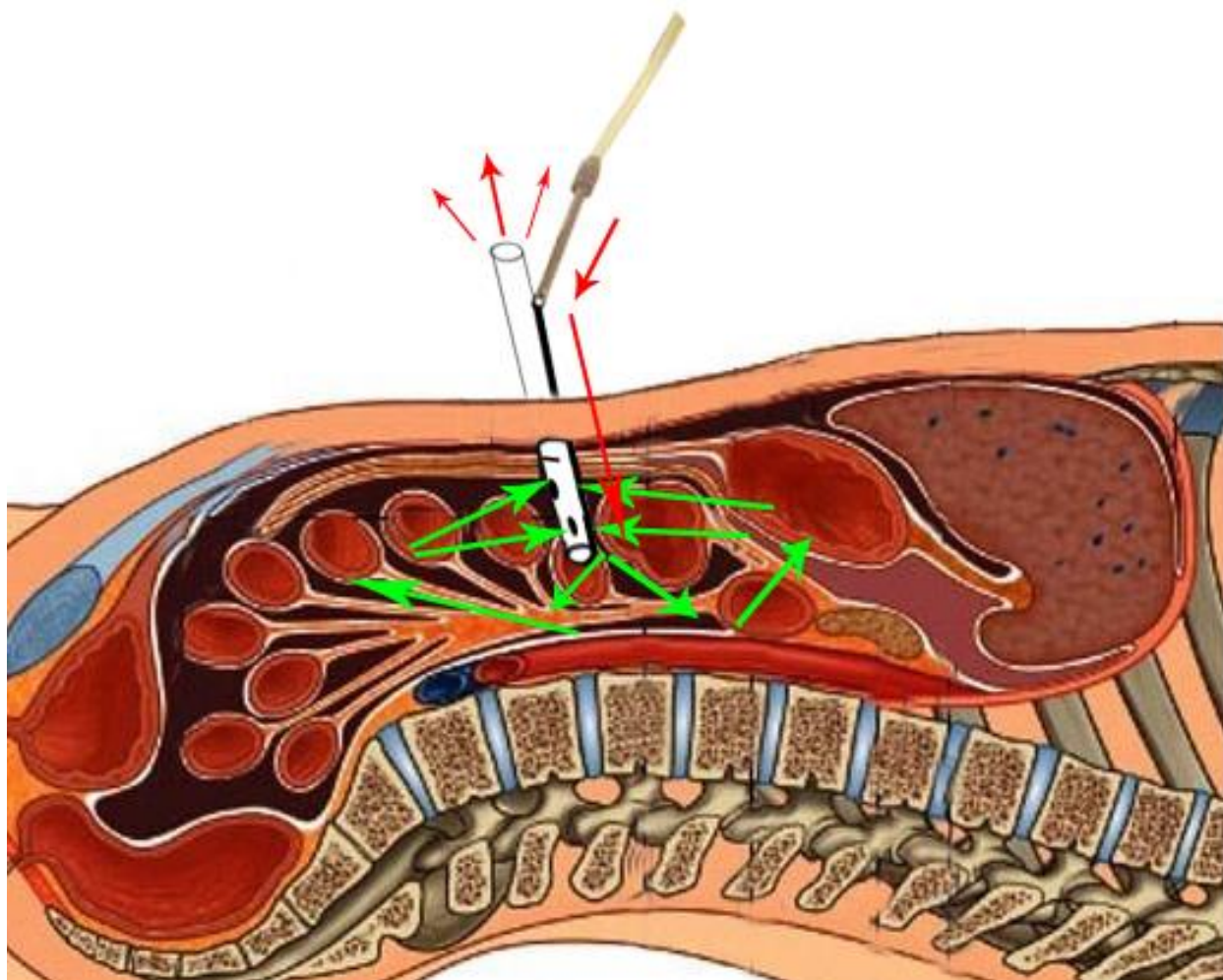


Рис.3. Схема чрездренажной NO-терапии брюшной полости

Отвод газовой смеси из брюшной полости осуществлялся параллельно через большой просвет двухпросветного дренажа и остальные дренажи брюшной полости самопроизвольно под действием внутрибрюшного давления.

На рисунке 4 представлена чрездренажная обработка брюшной полости охлажденным монооксидом азота в послеоперационном периоде у пациентки в отделении реанимации.



Рис. 4. Чрездренажная обработка брюшной полости монооксидом азота

2.4 Характеристика аппаратов «Лимфа-Э» и «Плазон-ВП».

Пневмомассажер «Лимфа-Э»

(система прерывистой пневматической компрессии).

Предназначен для проведения циклического массажа верхних и нижних конечностей при профилактике и лечении сердечно-сосудистых нарушений, венозных и лимфатических расстройств, снятия психоэмоционального напряжения, профилактики тромбозов в ходе хирургических операций для предотвращения профзаболеваний, связанных с ограниченным движением, а также для спортивного массажа. Массаж проводится с помощью семисекционных манжет, одеваемых на ногу (ноги) или руку, в которые подается сжатый воздух по установленной программе от блока управления (Рис. 5).



Рис. 5. Пневмомассажер «Лимфа-Э» - основной блок

Система предусматривает возможность массажа одновременно двух конечностей.

Технические характеристики:

Время переключения камер манжет 10-90 с. Максимальное давление в камерах 140 мм рт. ст.

Режимы:

- 1 режим: «сдвоенная нарастающая волна» для 7-ми секционных манжет;
- 2 режим: «бегущая волна» для 7-ми секционных манжет;
- 3 режим: «сдвоенная нарастающая волна» для 4-х секционных манжет;
- 4 режим: «бегущая волна» для 4-х секционных манжет;
- 5 режим: «попеременное сдавливание» для манжет на голень.

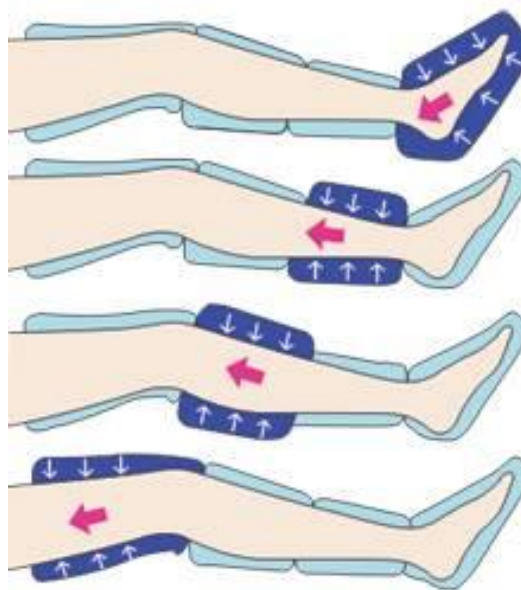


Рис. 6. Схема пневмомассажа, проводимого аппаратом «Лимфа-Э»

Пневмомассаж является средством вспомогательного кровообращения, обеспечивающим усиление регионарного кровотока, лимфодренаж и увеличение оттока крови из емкостных (венозных) сосудов (Рис. 6). В основе механизма лечебного действия компрессионного пневмомассажа лежит стимуляция гемодинамических, нейрогуморальных и обменных процессов. Непосредственным результатом сегментарной компрессии мягких тканей является уменьшение емкости сосудистого русла, вытеснение венозной крови и лимфы из зоны компрессии, в результате происходит: расширение капилляров и усиление тканевой перфузии; активация транскапиллярного обмена и тканевого метаболизма; устранение тканевой гипоксии; выделение ряда активных биологических веществ, принимающих участие в активации адаптационно-трофических функций вегетативной нервной системы; стимуляция обширных экстра- и интероцептивных рефлексогенных полей, находящихся в зонах компрессии.

Воздушно-плазменная хирургическая установка «Плазон - ВП»

В основу работы аппарата «Плазон - ВП» положено воздействие на ткани человеческого организма потока воздушной плазмы для получения хирургического эффекта (в виде рассечения, испарения и деструкции нежизнеспособных тканей) и потока газа, образованного путем охлаждения воздушной плазмы и содержащего молекулы монооксида азота, для получения терапевтического эффекта (NO-терапия).

Аппарат предназначен для коагуляции и стерилизации раневых поверхностей, испарения и деструкции нежизнеспособных тканей и патологических образований, рассечения (ограниченно) биологических тканей плазменным потоком с температурой до 4000°C, а также для стимуляции репаративных процессов при лечении ран, трофических язв, пролежней, острых и хронических воспалительных процессов, рубцовых и склеротических изменений, других поражений наружных покровов мягких тканей, слизистых оболочек и внутренних органов газовым потоком с температурой до 40°C, содержащим монооксид азота (NO), в условиях хирургических отделений.

Устройство и характеристики установки «Плазон - ВП»:

- Габаритные размеры аппарата: ширина, высота, длина -19x23x33 см. Масса аппарата не превышает 8,5 кг.
- Рабочий газ: атмосферный воздух. Система охлаждения - встроенная, замкнутая.
- Электропитание аппарата осуществляется от сети переменного тока напряжением 220 В ± 10,0 % , частотой 50 ± 0,5 % Гц.
- Мощность, потребляемая аппаратом, не превышает 500 Вт.

Аппарат работает со сменными манипуляторами, обеспечивающими режимы коагуляции, деструкции и лечебного воздействия (NO-терапия). Время, необходимое для замены манипулятора – не более 1 мин.

Аппарат состоит из сервисного блока (СБ), электрогазопроводного (ЭГГ) подвода, сменных манипуляторов, силиконовой трубки с металлическим наконечником и ножной педали (Рис. 7).

Сервисный блок содержит обеспечивающие работу манипулятора системы: подачи атмосферного воздуха, охлаждения, электропитания, автоматики, управления, световой индикации и звуковой сигнализации.

Основным элементом аппарата является медицинский манипулятор, соединенный посредством гибкого ЭГГ подвода с сервисным блоком. Манипулятор закреплен на подводе посредством накидной гайки и может быть легко заменен как на новый, так и на функционально иной манипулятор. Аппарат комплектуется манипуляторами трех типов - коагулятором, деструктором и стимулятором - коагулятором.

Манипуляторы всех трех типов представляют собой генераторы воздушной плазмы постоянного тока, выполненные по линейной трехэлектродной схеме с унифицированным генераторным узлом и отличающиеся друг от друга конструкцией выходного канала.

В зависимости от расположения манипуляторов, установленных на ЭГГ подводе, аппарат позволяет реализовывать две группы режимов работы (Рисунки 7, 8). Первая группа режимов – режимы со свободным истечением из манипуляторов воздушно-плазменного потока, при этом аппарат находится в состоянии А, а манипулятор удерживается в руке пользователя.

Вторая группа режимов - режимы воздействия на биоткань полностью охлажденным (до комнатной температуры) NO-содержащим газовым потоком, для получения которого любой манипулятор вставляется в гнездо встроенного охладителя, а подача NO-СГП к биоткани осуществляется через силиконовую трубку с установленным на ней металлическим наконечником длиной 100 или 200 мм, с диаметром выходного канала 0,7 мм (состояние аппарата Б).

Для контроля функционирования манипуляторов аппарат снабжен системой звуковой сигнализации. Для контроля за тепловым состоянием манипулятора

аппарат снабжен встроенной системой световой индикации и звуковой сигнализации, начинающей функционировать при длительной работе аппарата в повторно-кратковременном или непрерывном режимах.

Конструкция аппарата обеспечивает мобильность, автономность, надежность и простоту эксплуатации. Все это позволяет использовать его как в операционных и перевязочных помещениях, так и в больничных.

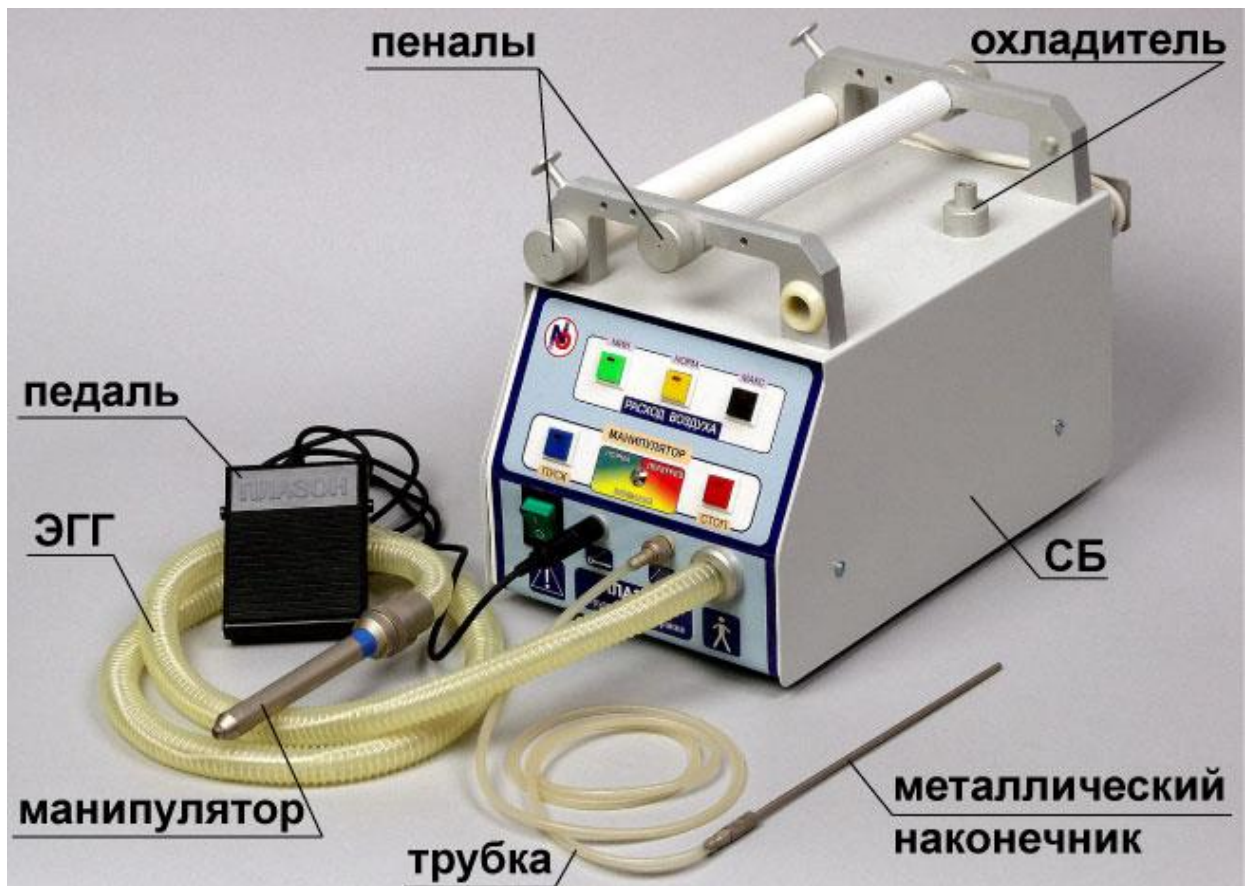


Рис. 7. Аппарат «Плазон - ВП» в режиме работы «А».



Рис. 8. Аппарат «Плазон - ВП» в режиме работы «Б» (манипулятор установлен в охладитель)

2.5 Морфофункциональные методы исследования

Иммуногистохимическое исследование клеток перитонеальной жидкости проводили следующим образом: собранную перитонеальную жидкость подвергали центрифугированию. Полученный клеточный центрифугат фиксировали в метакарне, отмывали в метаноле, хлороформе и заливали в парапласт («Polyscienc Inc»). Срезы парапластовых блоков получали на

микротоме «Autocut» («Reichert-Jung»), депарафинировали в толуоле и регидратировали в метаноле нисходящей концентрации и воде. Затем срезы обрабатывали 3% перекисью водорода (30 мин.), промывали фосфатно-солевым буфером (0,1М рН 7,4), с 0,05% Tween-20, наносили раствор первых моноклональных антител ковалентных ядерному антигену пролиферирующих клеток (PCNA), в который вносили 2% неиммунную сыворотку того животного, в котором были получены биотинилированные антитела против первых антител (в данном случае кролика).

Полученные препараты изучали в микроскопе «Биолам-И» (Россия). Проводили подсчет окрашенных моноклональными антителами клеток в 10 полях зрения при увеличении объектива $\times 40$, с последующей статистической обработкой.

Иммунологические и лабораторные методы.

Использовали микромодификации иммунологических методов, предложенных Р.В. Петровым, Р.М. Хаитовым и др. в 1985-1990 гг. Примененные методы включали: определение уровня Т-общих зрелых, Т-хелперов, Т-супрессоров, НК и В-лимфоцитов, иммуноглобулинов класса М, G, А, ЦИК, отражающие функционирование основных звеньев иммунной системы: клеточного и гуморального. Несмотря на простоту выполнения и экспрессность используемых тестов, они достаточно информативны. Вариант постановки микротестов заключался в проведении следующих последовательных процедур: а) подготовка крови; б) проведение гемолиза; в) оценка Т-лимфоцитов методом Е-розеткообразования; г) проведение реакции Е-розеткообразования; д) определение теofilлин-чувствительных Т-лимфоцитов; е) определение В-клеток, ж) определение лимфоцитов методом прямой иммунофлуоресценции.

В ходе работы часть исследований субпопуляций лимфоцитов проводили с применением моноклональных антител, позволяющих определить на поверхности клеток следующие кластеры дифференцировки (СД):

- СД 3 – маркеры Т-лимфоцитов общих;

- СД 4 – маркеры Т-хелперов;
- СД 8 – маркеры Т-супрессоров;
- СД 16 – маркеры натуральных киллеров (NK-клеток);
- СД 20 – маркеры В-клеток.

Функциональную активность Т-лимфоцитов определяли по экспрессии на их поверхности рецепторов к интерлейкину 2 (il-2) и антигену, сходному с некоторыми тканями человека (HLADR).

Иммунорегуляторный индекс (ИРИ) определяли по Караулову А.В. (1999 г.) – отношение количества Т-хелперов к Т-супрессорам. При идентификации этих клеток с помощью моноклональных антител показатель составляет 1-2.

Определяли ЦИК в сыворотке крови методом преципитации 3,5% раствором полиэтиленгликоля.

Исследовали содержание всех классов иммуноглобулинов М, G, А методом радиальной иммунодиффузии (РИД) по Манчини. Кроме того, иммуноглобулины типов G, А, М определяли с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) по методике, изложенной в руководстве Т.Н. Нго, Т. Ленхоффа (1988).

Кроме иммунологических показателей изучали: общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови.

Биохимические исследования крови включали: определение общего белка в сыворотке крови биуретовой реакцией, фракции белков методом электрофореза, конечных продуктов белкового обмена (мочевины и креатинина) унифицированными методами по цветным реакциям.

Активность альфа-амилазы выявляли унифицированным амилотическим методом с крахмальным субстратом фирмы Линтнер. Об активности альтернативных процессов в клетках патологического очага свидетельствует повышение в сыворотке крови уровня внутриклеточных ферментов, к которым относятся аминотрансферазы. Идентифицировали две аминотрансферазы аспартатаминотрансферазу (АсАТ) и аланинаминотрансферазу (АлАТ).

Проводили изучение коагуляционного гомеостаза (коагулограмма) общепринятыми методами. Исследованы следующие показатели: время кровотечения, протромбиновый индекс, время рекальцификации, протромбиновое время, содержание фибриногена и гепарина в плазме крови, ретракция свертка крови, фибринолитическую активность.

Морфологические методы

Перитонеальную жидкость получали у больных перитонитом в послеоперационном периоде из дренажных трубок в течение трех суток от момента операции. Выпот из брюшной полости брали на исследование во время оперативного вмешательства – лапаротомии. В дальнейшем, в послеоперационном периоде, выпот брали на исследование через дренажные трубки, установленные в брюшную полость во время операции. Такую манипуляцию проводили ежедневно в течение всего периода пребывания дренажей в брюшной полости.

В настоящее время электронная микроскопия является наиболее информативной методикой морфологического исследования, поскольку на одном и том же препарате возможно исследование всех его конструктивных характеристик в широком диапазоне увеличения и на больших площадях.

Полученные от больных мазки перитонеальной жидкости фиксировали спиртом и окрашивали селективным красителем тулоидиновым синим, являющимся специфичным для выявления тучных клеток. Другие препараты окрашивали моноклональными антителами типа PCNA для определения пролиферативной активности популяции лимфоцитов и макрофагов. Часть препаратов готовили для исследования с помощью сканирующей электронной микроскопии нативных препаратов (СЭНП). Для приготовления нативных препаратов перитонеальную жидкость отмывали от крови с помощью гепаринизированной среды 199 и фиксировали перфузией 2,5% раствором глутарового альдегида на среде 199, обрабатывали 1% раствором осмиевой кислоты, обезвоживали в этаноле восходящей концентрации. После этого образцы

замораживали в жидком азоте и раскалывали. После оттаивания в 96% спирте этиловом процесс обезвоживания продолжался, препараты высушивали путем перехода через критическую точку в CO₂ и напыляли золотом или платиной. Анализ препаратов проводили сканирующим электронным микроскопом Phillips PSEM – 500 x со съемкой на коммерческую широкоформатную и узкоформатную пленку.

Метод определения гистамина в отделяемом из брюшной полости.

Индикатором наличия воспалительной реакции с явлениями аутоаллергизации является выделение тучными клетками тканей и базофилами крови медиаторов воспаления, среди которых доступен для определения гистамин (S.J. Galli, 1993).

Содержание гистамина определяли следующим образом. Перитонеальную жидкость наносили на предметное стекло и фиксировали эфиром. Затем мазки обрабатывали люминофором по Фальку-Хиларп в модификации Е.М. Крохиной (1959) и изучали под люминесцентным микроскопом Люмам – ИЗ. Интенсивность свечения измеряли в условных единицах флуоресценции шкалы регистрирующего прибора.

2.6 Микробиологические исследования

Эта часть работы выполнена в соответствии с рекомендациями по лабораторным исследованиям и ГОСТ Р 52623 – 2006, ГОСТ Р ИСО 15189- 2006. Для оценки эффективности комбинированной терапии у части больных перитонитом, вызванным травмами мочеточников и мочевого пузыря, изучали бактериальную обсемененность перитонеальной жидкости и мочи на фоне комбинированной лимфотропной и монооксидом азота терапии и без неё.

Технология «микробиологическое исследование» включает следующие последовательные этапы:

- 1) преаналитический этап: взятие материала для исследования;
- 2) посев материала на питательные среды по схеме;
- 3) культуральное и морфологическое изучение выросших колоний;
- 4) отбор колоний и приготовление препаратов из них, проведение микроскопии;
- 5) пересев отобранных колоний на среды последующей идентификации;
- 6) определение чувствительности выделенных возбудителей к антимикробным препаратам.

1. Преаналитический этап: взятие материала для исследования

Перитонеальную жидкость для исследования получали интраоперационно и в дальнейшем – через дренажные трубки. Забор мочи осуществлялся стерильным катетром в стерильную емкость при поступлении и на 2-е, 4-е, 6-е, 8-е и 10-е сутки лечения.

2. Посев материала на питательные среды по схеме

Посев материала производили на плотные питательные среды - простой агар, 5% кровяной агар и среду Эндо методом секторных посевов, на среду Сабуро – на 1/6-1/8 чашки петлей для определения наличия грибков.

Чашку с питательной средой делили на сектора А, 1,2, 3. Калиброванной петлей диаметром 2 мм емкостью 0,005мл производили посев (30-40 штрихов) в сектор А.

После этого петлю прожигали и производили 4 штриховых посева из сектора А в сектор 1 и аналогичным образом из сектора 1 во 2 и из 2 в 3. Чашки инкубировали при 37⁰С 18-24 час.

3. Культуральное и морфологическое изучение выросших колоний

Для проведения морфологического исследования изучали выросшие колонии на плотной питательной среде визуально и с помощью микроскопа. Оценивали размер, форму, рельеф, цвет, структуру и консистенцию колоний. Отмечали выбранные колонии.

4. Отбор колоний и приготовление препаратов из них

Предметное стекло заранее тщательно протирали марлевым тампоном, смоченным спиртом, а затем до высыхания спирта, сухим тампоном. Маркировали (указывали № культуры, другие обозначения). На стекло наносили каплю изотонического 0,9% раствора хлорида натрия, в которую вносится минимальное количество культуры, взятое петлей с отобранной колонии, и равномерно распределяется по площади стекла. Из жидких субстратов мазок готовится аналогично, исключая изотонический раствор хлорида натрия. Все манипуляции производили у пламени спиртовки. После высыхания мазки фиксировали над пламенем спиртовки (или спиртом, ацетоном, эфиром) и окрашивали по Граму (или др.). Подготовленные препараты исследовали в световом микроскопе при увеличении объектива $\times 90$.

5. Пересев отобранных колоний на среды идентификации

Микроорганизмы, выделенные из биоматериала, с изученной морфологией, определенными культуральными признаками подлежали идентификации (определению родовой и видовой принадлежности) и определению антибиотикорезистентности. Для этих целей использовали чистую культуру и набор тестов.

6. Определение чувствительности выделенных возбудителей к антимикробным препаратам

Для приготовления инокулята использовали 18-20 часовую агаровую или 5-6 часовую бульонную культуру исследуемого микроорганизма. Суспензию или бульонную культуру доводили до мутности стандарта 0,5 Мак Фарланд и разводили еще в 10 раз изотоническим 0,9% раствором хлорида натрия (конечная концентрация $1-2 \times 10^7$ кое/мл). Инокулят вносили в подсушенную чашку в количестве 1 мл и распределяли по поверхности среды покачиванием, избыток удаляли пипеткой. Приоткрытые чашки подсушивали 10-15 мин.

Наложение дисков производили не позднее 15 мин. после инокуляции. Расстояние от края чашки и между дисками с антибиотиками должно быть 15-20

мм, на одну чашку диаметром 100 мм не более 6 дисков. Чашки незамедлительно помещали в термостат и инкубируют при 37⁰С 18-20 часов вверх дном.

После окончания инкубации чашки размещали кверху дном на темную матовую поверхность так, чтобы свет настольной лампы падал под углом в 45⁰. Диаметр зон задержки роста измеряли с точностью до 1 мм, включая диаметр самого диска. Интерпретацию осуществляли с помощью специальных таблиц.

2.7 Определение концентрации антибиотиков в перитонеальной жидкости

Перитонеальную жидкость получали у больных перитонитом, вызванным заболеваниями и травмами мочевых путей, в послеоперационном периоде из дренажных трубок в течение трех суток от момента операции. Полученные от больных мазки перитонеальной жидкости фиксировали спиртом и окрашивали селективным красителем тулоидиновым синим, являющимся самым специфичным для выявления тучных клеток. Другие препараты окрашивали моноклональными антителами типа PCNA для определения пролиферативной активности популяции лимфоцитов и макрофагов. Забор материала (перитонеальной жидкости) проводили до момента извлечения дренажных трубок – в течение трех суток.

2.8 Определение концентрации оксида азота в периферической крови и перитонеальной жидкости

Для определения концентрации оксида азота проводили инкубацию макрофагов в специальных контейнерах, в надосадочной жидкости определяли содержание оксида азота с помощью реактива Грисса в реакции диазотирования, впервые описанной Griess в 1879 г. Метод одноэтапного определения метаболитов оксида азота в сыворотке крови основан на ряде работ (Метельская

В.А., Гуманова Н.Г., 2005) с некоторыми модификациями (Мажитова М.В., 2011). Сущность метода заключается в одновременном восстановлении нитратов в нитриты и реакции диазотирования нитритом сульфаниламида с последующим развитием розовой окраски, интенсивность которой определяется спектрофотометрически при длине волны 540 нм. Оптическую плотность пробы определяли при 540 нм на цитоспектрофотометре «ЛЮМАМ И-3» (Россия). По специальной калибровочной кривой определяли концентрацию оксида азота.

2.9 Клинико-экономический анализ

Клинико-экономический анализ - метод сравнительной оценки качества двух и более методов профилактики, диагностики, лекарственного и нелекарственного лечения на основе комплексного взаимосвязанного учета результатов медицинского вмешательства и затрат на его выполнение. Метод клинико-экономического анализа применима к любым медицинским вмешательствам - лекарственным (фармакоэкономика) и нелекарственным способам лечения, методам диагностики, профилактики и реабилитации - для определения экономической целесообразности их использования. Приказом Министерства Здравоохранения РФ от 27 мая 2002 г. № 163 введен отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения».

В исследовании использованы следующие основные методы клинико-экономического анализа:

Анализ «затраты – эффективность» - тип клинико-экономического анализа, при котором проводили сравнительную оценку результатов и затрат при двух и более вмешательствах, эффективность которых различна, а результаты измеряются в одних и тех же единицах.

Анализ «минимизации затрат» - частный случай анализа «затраты – эффективность», при котором проводили сравнительную оценку двух и более

вмешательств, характеризующихся идентичной эффективностью и безопасностью, но разной стоимостью.

Анализ «затраты – выгода» - тип клинико-экономического анализа, при котором как затраты, так и результаты представлены в денежном выражении. Это дает возможность сравнивать экономическую эффективность различных вмешательств с результатами, выраженными в различных единицах (Воробьев П.А., 2008; Решетников А.В., 2009).

В качестве вспомогательного вида клинико-экономического анализа применялось клинико-экономическое исследование (изучение применения в клинической практике методов диагностики, профилактики, лекарственного и нелекарственного лечения, реабилитации, выполняемое с целью оценки соотношения результатов и связанных с ними затрат).

2.10 Оценка качества жизни

Для определения качества жизни больных в абдоминальной хирургии и влияния способов лечения на этот показатель необходимо было определить условную «норму» общего уровня качества жизни. С этой целью нами были опрошены пациенты, у которых при обследовании не было выявлено патологии органов брюшной полости, уровень качества жизни которых был принят за норму. Уровень качества жизни определяли с помощью вопросника SF – 36 в баллах от 0 до 100.

Шкалы опросника (Medical Outcomes Study-Short Form, сокращенно: MOS SF-36)

1. Physical Functioning (PF) – физическая активность (ФА), отражает степень, в которой здоровье лимитирует выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей);

2. Role-Physical (RP) - влияние физического (РФ) состояния на ролевое функционирование (работу, выполнение будничной деятельности);

3. Bodily Pain (BP) - интенсивность боли (Б) и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома. Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что боль значительно ограничивает активность пациента.

4. General Health (GH) – общее состояние здоровья (ОЗ) - оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения.

5. Vitality (VT) - жизнеспособность (ЖС) подразумевает ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным.

6. Social Functioning (SF) - социальная активность (СА), определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение).

7. Role-Emotional (RE) - влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование (РФ), предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности (включая увеличение затрат времени, уменьшение объема выполненной работы, снижение качества ее выполнения и т. п.).

8. Mental Health (MH) - самооценка психического здоровья (ПЗ), характеризует настроение (наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций).

Все шкалы опросника объединены в два измерения: физический компонент здоровья (1 – 4 шкалы) и психический (5 – 8 шкалы).

Подсчет значений производится по специальным формулам и таблицам, представленным в руководстве к опроснику.

2.11 Методы статистической обработки материала

Анализ информации осуществлялся на персональном компьютере при помощи пакета прикладных программ, предназначенного для решения медико-биологических задач. Для проведения статистического анализа клинического материала на персональном компьютере с помощью системы управления базами данных MS Access из пакета прикладных программ MS Office была разработана специальная база данных с последующим занесением в неё данных из карт кодирования.

В соответствии с решаемыми задачами, использованы следующие методы, реализованные в пакете прикладных программ:

- оценка математического ожидания, дисперсии, медианы, моды, асимметрии, эксцесса, графическое представление распределений (программа 2D);
- дисперсионный анализ (программа 7D);
- корреляционный анализ (программа 8D).

Программа 2D – «Подробное описание данных, включая вычисление частот» - позволила произвести подсчет значений переменных, их частот и накопленных процентов, а также определить следующие одномерные статистики: максимум, минимум, размах, дисперсию, среднее значение, среднее квадратическое отклонение, стандартную ошибку среднего значения, асимметрию, эксцесс и 95% доверительный интервал для среднего значения; построить гистограммы распределения для каждой переменной.

Среднее арифметическое дало возможность:

- оценить уровень распределения в случайной выборке;
- найти достоверный интервал для среднего генеральной совокупности, оставаясь при этом достаточно устойчивой оценкой;
- определить понятие нормы для случайной величины (медицинского параметра) и сопоставить уровни распределения случайной величины в разных выборках или в пределах одной выборки;
- определить тенденции в развитии процесса;

- рассчитать другие оценки распределения, обладая многими положительными свойствами.

Дисперсия, характеризуя вариабельность случайной величины в пределах выборки, позволила сопоставить вариабельность параметров для двух выборок. Кроме того, дисперсия участвует в расчетах для определения других оценок распределения, а также является основной оценкой при проверке гипотез с использованием F-распределения.

Среднее квадратическое отклонение позволило оценить нормальные показатели для медицинских параметров, определить диапазон варьирования значений генеральной совокупности с заданным уровнем вероятности; оно также участвует в расчетах для определения других оценок распределения.

Стандартная ошибка среднего значения дала возможность оценить его доверительный интервал в выборке, а при количестве наблюдений более 100 – среднего значения генеральной совокупности.

Она используется также в расчетах для определения других оценок распределения.

Программа 7D – «Описание групп с помощью гистограммы и анализ дисперсий» - позволила сгруппировать данные, образуя до 10 групп. По каждой переменной печатается гистограмма для каждой группы. Число интервалов в гистограммах может быть задано или вычислено программным путем. Для каждой группы и объединения всех групп вычисляются среднее значение, среднее квадратическое отклонение и коэффициенты корреляций для переменных. Проверяется гипотеза о равенстве средних значений с помощью однофакторного и многофакторного дисперсионных анализов.

Программа дисперсионного анализа дала возможность:

- выявить влияние факторов на исследуемые переменные или, наоборот, вклад изучаемых переменных в дифференциацию состояний;

- оценить это влияние на основе анализа нескольких градаций классификационных переменных;

- сравнить силу влияния факторов на признак;
- оценить тенденцию развития процесса;
- проверить гипотезу о возможности внутреннего расслоения параметра у наблюдаемых объектов в различных условиях при равенстве средних.

Для каждой переменной вычислялось среднее значение, стандартное отклонение и коэффициент вариации. Вычислялась частотная таблица существующих пар переменных, матрица средних значений, корреляционная матрица.

Коэффициент корреляции позволил оценить направление и силу прямолинейной связи между переменными. Знак при коэффициенте корреляции показывает направление связи, а сила или теснота связи оценивается по его градации следующим образом: меньше 0,3 – связь слабая, от 0,3 до 0,7 – средняя и выше 0,7 – сильная.

Данные клинико-инструментальных исследований подвергались статистической обработке по методу Стьюдента. Кроме того, в исследованиях использован пакет прикладных программ Statistica 6,0 фирмы StatSoft и электронные таблицы MS Excel 7.0.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ КОМПЛЕКСНОЙ ЛИМФОТРОПНОЙ И МОНООКСИДОМ АЗОТА ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПЕРИТОНИТОМ, ВЫЗВАННЫМ ТРАВМАМИ МОЧЕТОЧНИКОВ И МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

3.1 Лабораторные показатели у больных с перитонитом, вызванным травмами мочеточников и мочевого пузыря

При поступлении у пациентов отмечены тахикардия, снижение АД, увеличение частоты и снижение глубины дыхания, повышение температуры тела. Клиническая характеристика больных обеих групп при поступлении представлена в таблице 14.

Всем пациентам при поступлении выполнялись клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови (включавший: содержание общего белка, мочевины, креатинина, электролитов, глюкозы, АЛТ, АСТ, билирубина). Помимо этого, производился подсчет лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) по формуле Я. Я. Кальф-Калифа:

Как видно из приведенной таблицы, нормальные показатели крови выявлены у 40,88% (отсутствие лейкоцитоза) больных основной группы, ускорение СОЭ отмечено у 89% основной группы.

Лабораторные исследования основной и группы сравнения были идентичны (выполнялись клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови (включавший: содержание общего белка, мочевины, креатинина, электролитов, глюкозы, АЛТ, АСТ, билирубина).

Таблица 14. Клинические данные у больных при поступлении

Клинический параметр	Основная группа(n=97)		Группа сравнения (n=195)	
	абс.	%.	абс.	%.
Частота сердечных сокращений				
- до 90 в 1 мин.	47	48,5%	103	52,8%
- до 120 в 1 мин.	27	27,8%	51	26,2%
- свыше 120 в 1 мин.	23	23,7%	41	21,0%
Артериальное давление (систолическое)				
- ниже 100 мм Нг	7	7,2%	15	7,7%
- 100 – 120 мм Нг	11	11,3%	33	16,9%
- выше 120 мм Нг	79	81,4%	147	75,4%
Частота дыхания				
- до 16 в 1 мин.	34	35,1%	62	31,8%
- более 16 в 1 мин.	63	64,9%	133	68,2%
Температура тела				
- нормальная	55	56,7%	123	63,1%
- субфебрильная	29	29,9%	53	27,2%
- до 38,5 ⁰ С	7	7,2%	10	5,1%
- выше 38,5 ⁰ С	6	6,2%	9	4,6%

Из приведенной таблицы видно, что нормальные показатели крови выявлены у 31,8% (отсутствие лейкоцитоза) больных группы сравнения, ускорение СОЭ отмечено у 94% группы сравнения.

Таблица 15. Показатели клинического анализа крови у больных при поступлении

Показатель		Основная группа(n=97)		Группа сравнения (n=195)	
		кол-во больных, абс.	кол-во больных, %.	кол-во больных, абс.	кол-во больных, %.
Гемоглобин, (анемия)	- 120 г/л и выше	57	58,8%	112	57,5%
	- 120 – 90 г/л (легкая)	22	22,7%	42	21,5%
	- 90 – 70 г/л (средняя)	12	12,3%	26	13,3%
	- менее 70 г/л (тяжелая)	6	6,2%	15	8,1%
Лейкоциты	- до $10,0 \cdot 10^9/\text{л}$	39	40,2%	62	31,8%
	- $10 – 15 \cdot 10^9/\text{л}$	28	28,9%	89	45,7%
	- $16 – 20 \cdot 10^9/\text{л}$	19	19,9%	27	13,8%
	- более $20 \cdot 10^9/\text{л}$	11	11,3%	17	8,7%
СОЭ, мм/час	- до 20 мм/час	10	10,3%	13	6,7%
	- 21 – 30 мм/час	58	59,8%	103	52,8%
	- 31 – 40 мм/час	22	22,7%	45	23,1%
	- более 40 мм/час	7	7,2%	34	17,4%

При обследовании больных перитонитом, вызванном травмами мочеточников и мочевого пузыря, особое место занимает анализ мочи, в частности, определение гематурии, лейкоцитурии и бактериурии. При обследовании пациентов основной группы лейкоцитурия выявлена в 93,4% случаев, гематурия – в 94,9% случаев. В группе сравнения лейкоцитурия

выявлена в 94,4% случаев, гематурия – в 95,6% случаев. Показатели клинического анализа мочи в основной и группе сравнения представлены в таблице 16.

Таблица 16. Показатели клинического анализа мочи в основной и группе сравнения

Показатель		Основная группа		Группа сравнения	
		Количество больных, абс. (n=97)	Количество больных, %.	Количество больных, абс. (n=195)	Количество больных, %.
Количество лейкоцитов в поле зрения	- до 10	7	7,2%	11	5,7%
	- 10-30	29	29,9%	42	21,5%
	- > 30	61	62,9%	142	72,08%
Количество эритроцитов в поле зрения	- до 10	5	5,1%	9	4,6%
	- 10-30	16	16,5%	25	12,8%
	- > 30	76	78,4%	161	82,6%

Лечение больных перитонитом, вызванным травмами мочеточников и мочевого пузыря, состояло из нескольких этапов. Предоперационная подготовка продолжалась от 2-х до 5-ти часов и была направлена на коррекцию водно-электролитных нарушений и нормализацию деятельности сердечно-сосудистой системы. Кроме того, у больных основной группы проводилось лимфотропное введение амикацина в дозе 15 мкг/кг по описанной выше методике.

Оперативное вмешательство было направлено на выявление и устранение источника перитонита, включая санацию и дренирование брюшной полости. У больных основной группы проводилась обработка брюшной полости (источник перитонита, корень брыжейки, боковые фланки) аппаратом «Плазон - ВП» в режиме стимуляции в течение 7-10 минут. Кроме того, пациентам основной группы проводилась регионарная иммуностимулирующая терапия – введение в корень брыжейки тонкой кишки Полиоксидония в дозе 6 мг. Срединная

лапаротомия выполнена у всех больных основной группы и группы сравнения. Объем вмешательства в обеих группах был одинаковым. Санация брюшной полости проводилась растворами антисептиков. Операция завершалась установкой в брюшную полость 2-4 силиконовых двухпросветных дренажей. При наличии показаний производилась назогастроинтестинальная (НГИИ) интубация тонкой кишки двухпросветным зондом Каньшина Н. Ф.

Комплексная интенсивная терапия больных перитонитом включала:

1. Антибактериальная терапия амикацином. В основной группе – лимфотропно 1 раз в сутки, в группе сравнения – внутривенно 2 раза в сутки;
2. Лечение функциональной недостаточности сердечно-сосудистой системы;
3. Профилактика бронхолегочных осложнений в виде дыхательной гимнастики, введения аэрозолей, ингаляций бронхомуколитиков;
4. Инфузионная детоксикационная терапия;
5. Парентеральное питание;
6. Восстановление моторно-эвакуаторной функции кишечника;
7. Адекватное обезболивание.

Частота сердечных сокращений.

В 1-е сутки наблюдения у больных как основной группы, так и группы сравнения имело место повышение частоты сердечных сокращений. Статистически достоверных различий в первые сутки не было ($p=0,029$).

Таблица 17. Частота сердечных сокращений у больных перитонитом в послеоперационном периоде

Сутки наблюдения	Основная группа (n=97)	Группа сравнения (n=195)
1	123,9±11,86	123,2±14,04
2	116,0±13,68	121,4±15,12
3	110,2±10,80	123,0±16,78
4	98,6±12,28	105,3±16,78
5	82,2±11,65	98,7±17,43
6	79,5±10,14	90,0±13,26
7	77,8±11,88	84,7±12,67
8	74,2±10,96	79,7±15,25

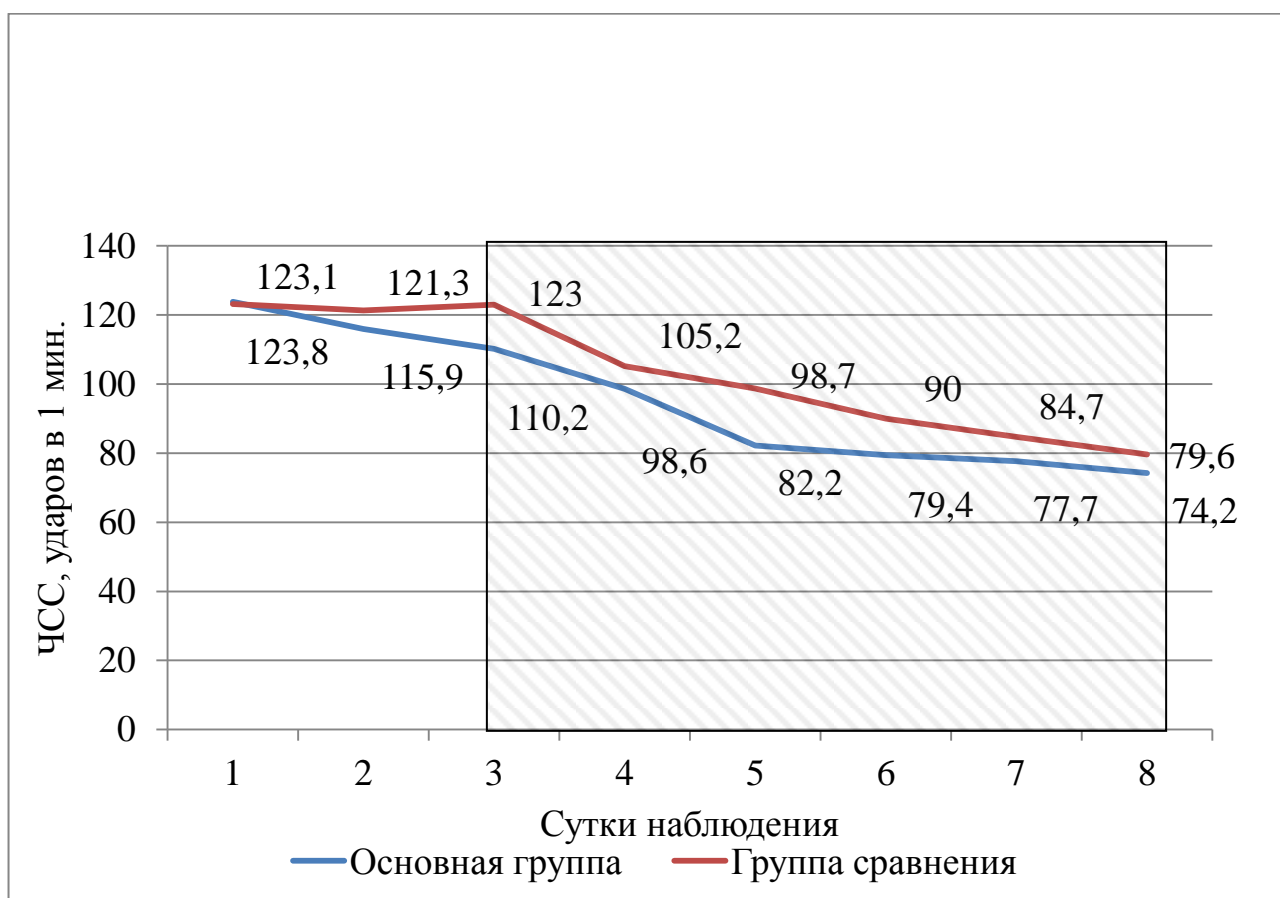


Рис. 9. Динамика частоты сердечных сокращений у больных перитонитом в послеоперационном периоде

В процессе лечения отмечено уменьшение тахикардии, но этот процесс в основной группе уже к 5-м суткам достиг нормальных значений, в то время, как в группе сравнения нормализация частоты сердечных сокращений произошла к 7-8 суткам (Рис. 9).

Статистически значимые различия в частоте сердечных сокращений у пациентов основной и группе сравнения отмечены с третьих суток лечения ($p < 0,001$), и эти различия оставались значимыми на протяжении всех дней наблюдения, до восьмых суток включительно.

Перистальтика кишечника

В основной группе на 2-е сутки у 75 (77,3%) больных аускультативно отмечены единичные, неравномерные перистальтические волны. К третьим суткам послеоперационного периода активная перистальтика кишечника с самостоятельным отхождением стула или газов отмечена у 64 (65,9%) пациента. Полноценная перистальтика с самостоятельным отхождением стула отмечена у 91 (93,8%) больных основной группы к 4-м суткам (Рис. 10). Наличие полноценной перистальтики позволило перейти к энтеральному питанию.

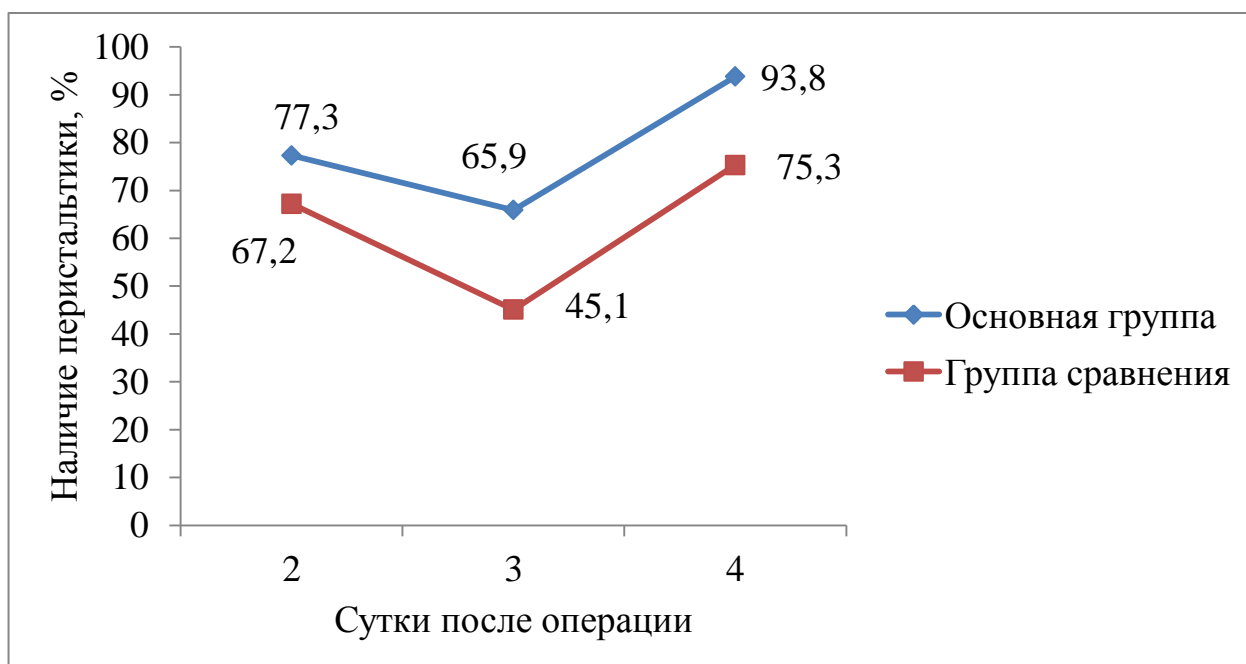


Рис. 10. Восстановление перистальтики кишечника у больных перитонитом в послеоперационном периоде.

В то же время в группе сравнения единичные перистальтические шумы выслушивались у 131 (67,2%) больных. К третьим суткам активная перистальтика с самостоятельным отхождением стула и газов отмечена только у 88 (45,1%), а у остальных пациентов перистальтика расценена как вялая. Восстановление полноценной перистальтики с отхождением стула к 4-м суткам отмечено только у 147 (75,3%) больных. Активная перистальтика с отхождением стула и газов у 186 (95,3%) больных констатирована только к 6-м суткам.

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать вывод, что при проведении лимфотропной антибактериальной терапии на фоне НО-терапии и иммуностимуляции отмечается быстрее нормализация частоты сердечных сокращений и более раннее восстановление перистальтики кишечника, чем на фоне внутривенного введения антибиотика.

Динамика артериального давления, частоты дыхательных движений и температуры тела.

У всех больных основной группы и группы сравнения проанализированы в динамике температура тела, артериальное давление и частота дыхания. Динамика данных клинических исследований отражена в таблице 12.

Систолическое артериальное давление у больных основной группы составило $116,1 \pm 7,6$ мм рт. ст., в послеоперационном периоде отмечено незначительное повышение АД, которое к 10-м суткам достигло $117,7 \pm 20,8$ мм рт. ст., однако при статистической обработке данных, это повышение признано недостоверным. В группе сравнения АД при поступлении составило $124,7 \pm 5,3$ мм рт. ст., на фоне лечения так же отмечалось повышение АД до $123,4 \pm 20,8$ мм рт. ст., но при статистической обработке данных это повышение также признано недостоверным.

Таблица 18. Динамика АД, ЧДД и температуры тела у больных перитонитом ($M_{cp} \pm m$).

Группы больных	сутки наблюдения								
	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Артериальное давление (систолическое, мм рт. ст.)									
Основная группа (n=97)	116,1 ±7,6	118,2 ±5,1	118,9 ±5,4	116,4 ±15,0	116,8 ±15,3	118,0 ±15,4	117,3± 18,1	117,1 ±21,3	117,7 ±20,8
Группа сравнения (n=195)	124,7 ±5,3	126,6 ±5,2	127,8 ±5,3	126,7 ±13,2	128,7 ±13,0	134,3 ±13,1	122,4± 19,5	123,1 ±19,9	123,4 ±20,8
Температура тела (°C)									
Основная группа (n=97)	38,4± 0,3	37,9± 0,4	37,6± 0,1	36,9± 4,5	36,8± 4,5	36,8± 4,5	36,4± 5,4	36,1± 5,4	35,8± 5,3
Группа сравнения (n=195)	38,7± 0,2	38,1± 0,3	37,8± 0,3	37,4± 3,3	37,2± 3,3	37,3± 3,4	36,5± 5,7	36,2± 5,7	36,2± 5,7
Частота дыхательных движений (в 1 мин.)									
Основная группа (n=97)	18,1± 2,4	18,2± 1,9	18,1± 3,5	18,5± 11,9	17,2± 3,7	16,9± 3,5	16,6± 4,0	16,0± 3,5	16,2± 3,4
Группа сравнения (n=195)	19,2± 2,4	19,0± 2,5	19,2± 2,18	18,3± 3,5	18,9± 13,0	18,0± 2,2	17,6± 4,0	17,0± 3,5	17,4± 8,8

Частота дыхательных движений (ЧДД) у больных основной группы при поступлении составляла $18,1 \pm 2,4$ в 1 мин., в послеоперационном периоде отмечено некоторое снижение частоты дыхательных движений до $16,2 \pm 3,4$ в 1 мин., но при статистической обработке это снижение оказалось недостоверным. В группе сравнения частота дыхательных движений составила $19,2 \pm 2,4$ в 1 мин.,

которая постепенно достигла нормальных значений ($17,4 \pm 8,8$ в 1 мин.), но при статистической обработке, это снижение оказалось недостоверным (Таблица 18).

В основной группе в послеоперационном периоде отмечена температура тела $38,4 \pm 0,3^{\circ}\text{C}$, которая на фоне лечения нормализовалась к 6-м суткам. В группе сравнения отмечалась гипертермия до $38,7 \pm 0,2^{\circ}\text{C}$, однако темп её снижения был достоверно меньше, чем в группе сравнения (Рис. 11). Со вторых по шестые сутки отмечена статистически достоверная разница температуры тела у больных основной и группы сравнения ($p < 0,05$). С седьмых суток лечения статистически достоверных различий температуры тела не отмечается.

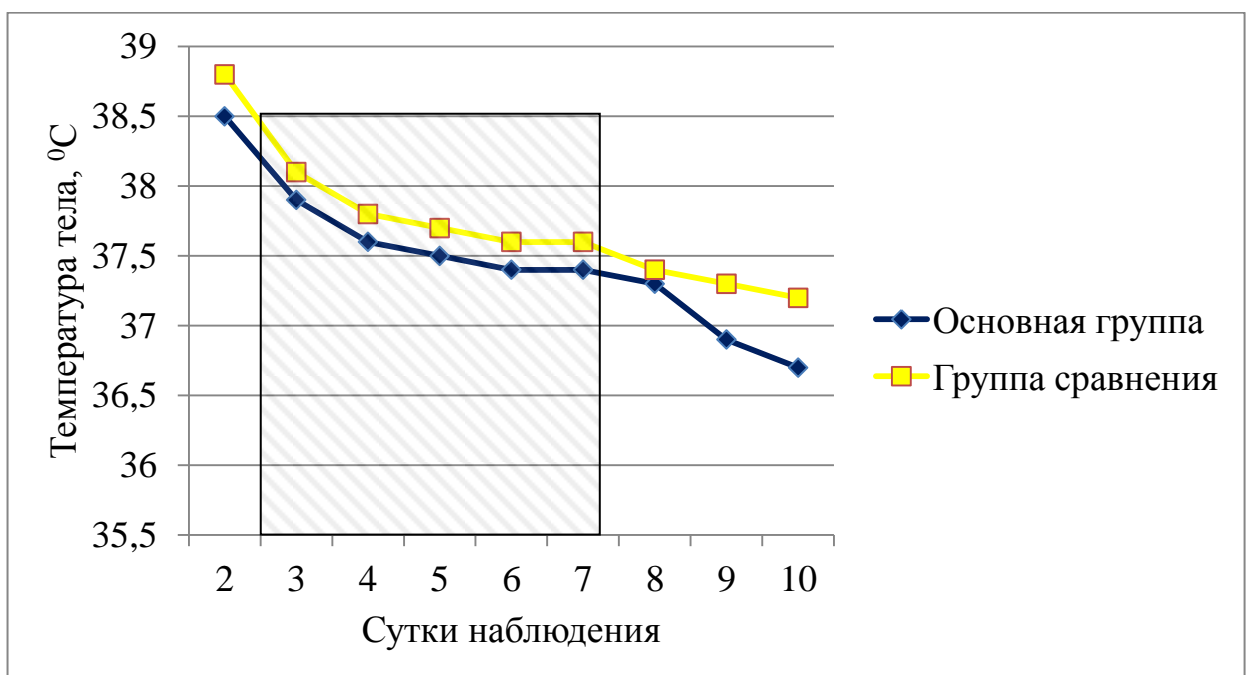


Рис. 11. Динамика температуры тела у больных перитонитом ($p < 0,05$)

Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ)

Таблица 19. Динамика снижения ЛИИ у больных перитонитом

Группа больных	Сутки наблюдений								
	1	2	3	4	5	6	7	8	
Основная группа (n=97)	6,8± 0,40	5,2± 0,32	3,0± 0,21	1,7± 0,13	1,0± 0,04	1,0± 0,03	1,0± 0,03	1,0± 0,03	1,0± 0,01
Группа сравнения (n=195)	7,0± 0,36	5,7± 0,02	4,4± 0,03	3,7± 0,11	2,9± 0,03	2,3± 0,04	1,7± 0,07	1,0± 0,03	

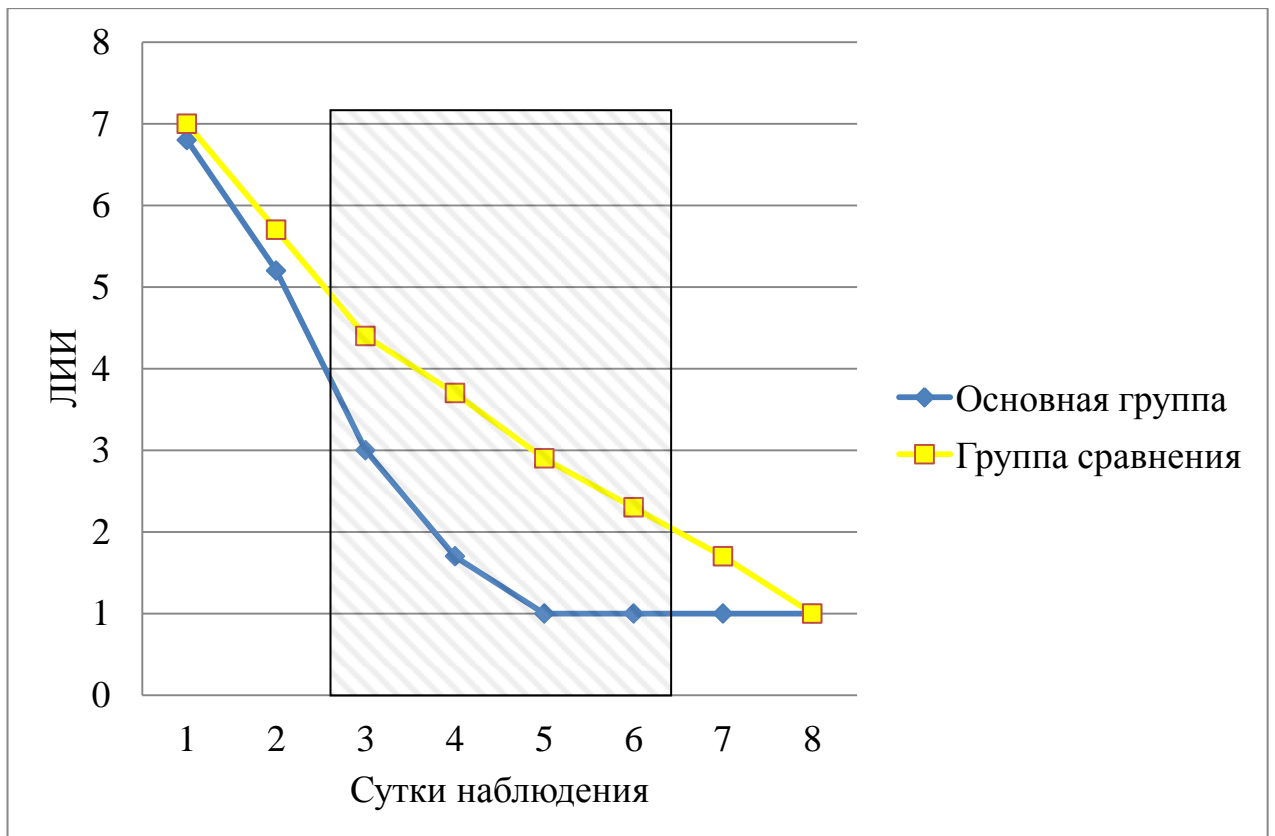


Рис. 12. Динамика изменений лейкоцитарного индекса интоксикации у больных перитонитом

В основной группе больных на 1-е сутки отмечено повышение ЛИИ до $6,8 \pm 0,40$. В течение первых трех суток отмечено значительное снижение ЛИИ до нормальных значений к пятым суткам.

В группе сравнения также отмечалось повышение ЛИИ до $7,0 \pm 0,36$, который нормализовался к восьмым суткам.

Статистически достоверные различия уровня ЛИИ отмечены в период с третьих по седьмые сутки ($p < 0,05$). Снижение ЛИИ в группе сравнения происходило медленней, темп снижения был достоверно ниже, чем в основной группе. Нормализация ЛИИ в основной группе произошла лишь к восьмым суткам (таблица 19, Рис. 12).

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать вывод, что при проведении лимфотропной антибактериальной терапии на фоне НО-терапии и иммуностимуляции отмечается быстрее нормализация лейкоцитарной реакции крови, чем на фоне внутривенного введения антибиотика ($p < 0,001$ с третьих суток).

Оценка функционального состояния печени.

У больных основной и группы сравнения изучен белковый обмен. В обеих группах в первые сутки наблюдения уровень общего белка крови был в пределах нормальных величин ($p < 0,05$).

В послеоперационном периоде отмечено снижение уровня общего белка в обеих группах, статистически достоверных различий не выявлено.

У больных обеих групп изучена динамика белковых фракций. Снижение уровня альбуминов сыворотки крови в первые сутки отмечено в обеих группах больных. Тенденция к снижению уровня альбуминов сыворотки сохранилась в послеоперационном периоде, при этом в статистически достоверных различий в обеих группах выявлено не было.

Таблица 20. Динамика содержания общего белка в крови у больных перитонитом, г/л

Группа больных	Сутки наблюдений				
	1	3	5	7	10
Основная группа (n=97)	68,8±0,4	63,1±0,3	56,5±0,7	56,3±0,6	58,0±0,9
Группа сравнения (n=195)	72,2±2,8	60,1±0,3	57,0±0,4	56,7±0,3	59,5±0,2

Значительные потери альбуминов сыворотки наблюдались на 3-и сутки послеоперационного периода. К седьмым суткам наблюдения отмечено нарастание уровня альбумина сыворотки в обеих группах больных. Динамика уровня альбуминов в сыворотке крови у больных основной группы и группы сравнения отражена в таблице 21.

Была изучена динамика изменения уровня α -глобулинов у больных обеих групп. В первые сутки послеоперационного периода отмечен рост α_1 -глобулинов по сравнению с нормальными показателями ($p < 0,05$). В дальнейшем отмечено значительное повышение α_1 -глобулинов в обеих группах, причем к пятым суткам уровень α_1 -глобулинов в группе сравнения достоверно превышал показатели в основной группе. К седьмым суткам отмечена нормализация уровня α_1 -глобулинов в основной группе ($p < 0,05$), в то время как в группе сравнения этот показатель был еще снижен ($p < 0,05$).

Содержание α_2 -глобулинов в сыворотке крови больных обеих групп на первые сутки значительно превышал нормальные показатели.

К третьим суткам послеоперационного периода отмечено максимальное повышение уровня α_2 -глобулинов, одинаковое в обеих группах ($p < 0,05$). Начиная с пятых суток, отмечена тенденция к снижению уровня α_2 -глобулинов в обеих группах больных, при этом уровень α_2 -глобулинов в группе сравнения превышал

нормальные показатели. Более быстрое снижение уровня α_2 -глобулинов в основной группе больных подтверждает как противовоспалительный эффект лимфотропной терапии, так и её благоприятное воздействие на функциональную способность печени.

Таблица 21. Динамика белковых фракций у больных перитонитом

Белковая фракция	Нормальные значения	Группы больных	Сутки наблюдения			
			1	3	5	7
Альбумины	50-70%	ОГ (n=97)	58,0 ±3,9	52,5 ±4,5	51,2 ±6,4	54,2 ±7,5
		ГС (n=195)	56,7 ±4,2	51,5 ±3,9	48,3 ±5,4	50,5 ±7,4
α_1 -глобулины	3-6%	ОГ (n=97)	9,7 ±0,7	10,4 ±1,1	8,1 ±0,8*	6,7 ±1,1
		ГС (n=195)	9,8 ±0,8	12,7 ±1,2	12,1 ±1,4*	10,0 ±1,4
α_2 -глобулины	9-15%	ОГ (n=97)	15,2 ±1,7	16,0 ±1,6	12,6 ±1,5	11,1 ±1,8
		ГС (n=195)	15,7 ±1,6	17,2 ±1,9	15,0 ±1,8	14,4 ±2,1
Альбумин-глобулиновый коэффициент	1,2 – 2,0	ОГ (n=97)	1,12 ±0,09	1,08 ±0,11	0,99 ±0,08	1,67 ±0,50
		ГС (n=195)	1,15 ±0,11	1,10 ±0,15	0,99 ±0,08	0,98 ±0,12

В обеих группах пациентов на первые сутки отмечено выраженное снижение альбумин-глобулинового коэффициента. На третьи сутки снижение альбумин-глобулинового коэффициента достигло максимальных величин в обеих группах, при этом различия между основной группой и группой сравнения признаны недостоверными.

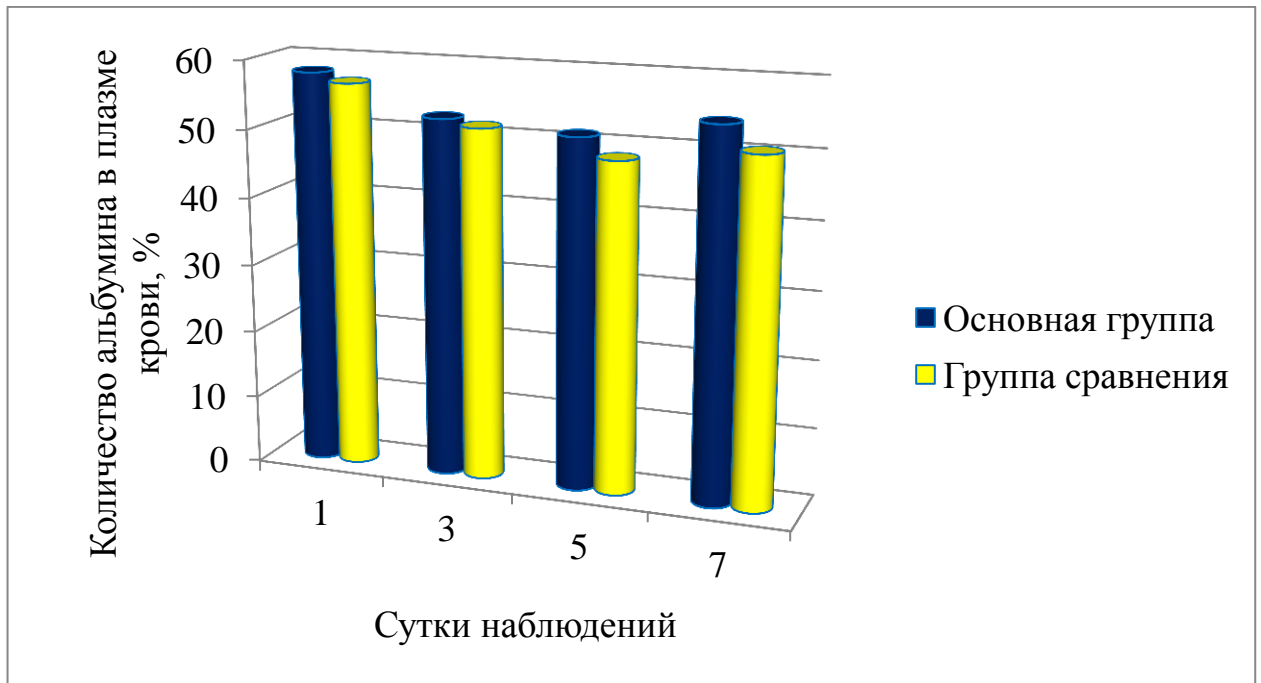
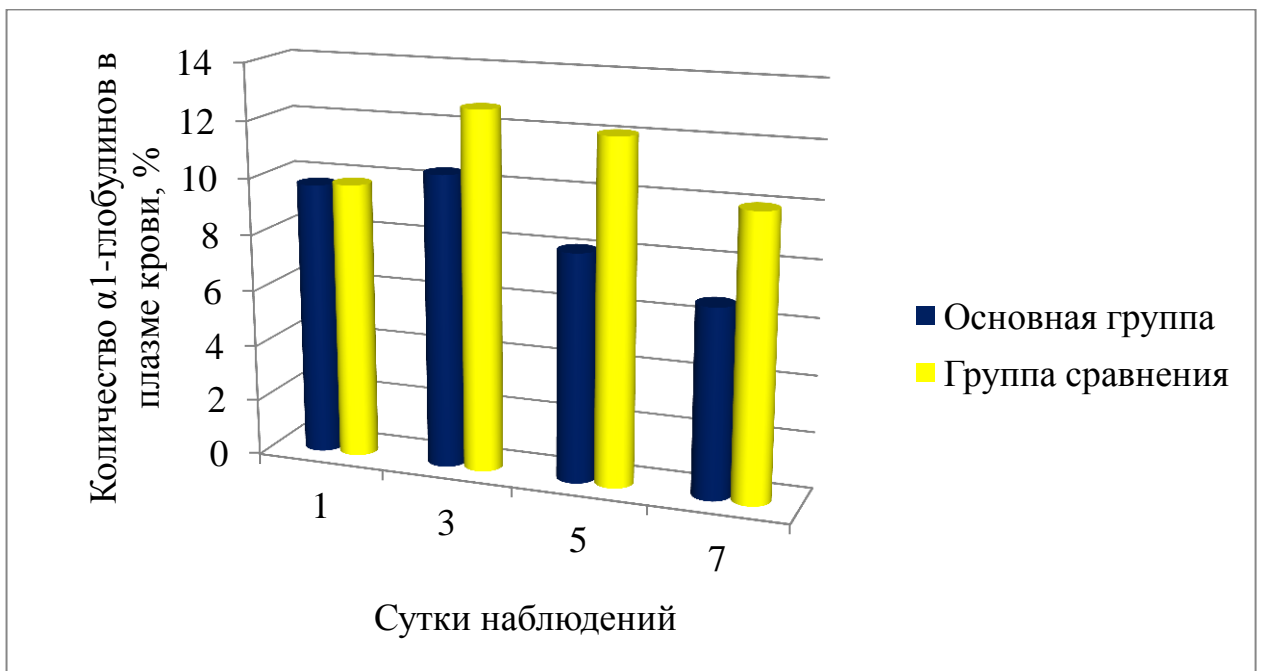


Рис. 13. Динамика изменений альбумина крови

Рис. 14. Динамика изменений α_1 -глобулинов крови

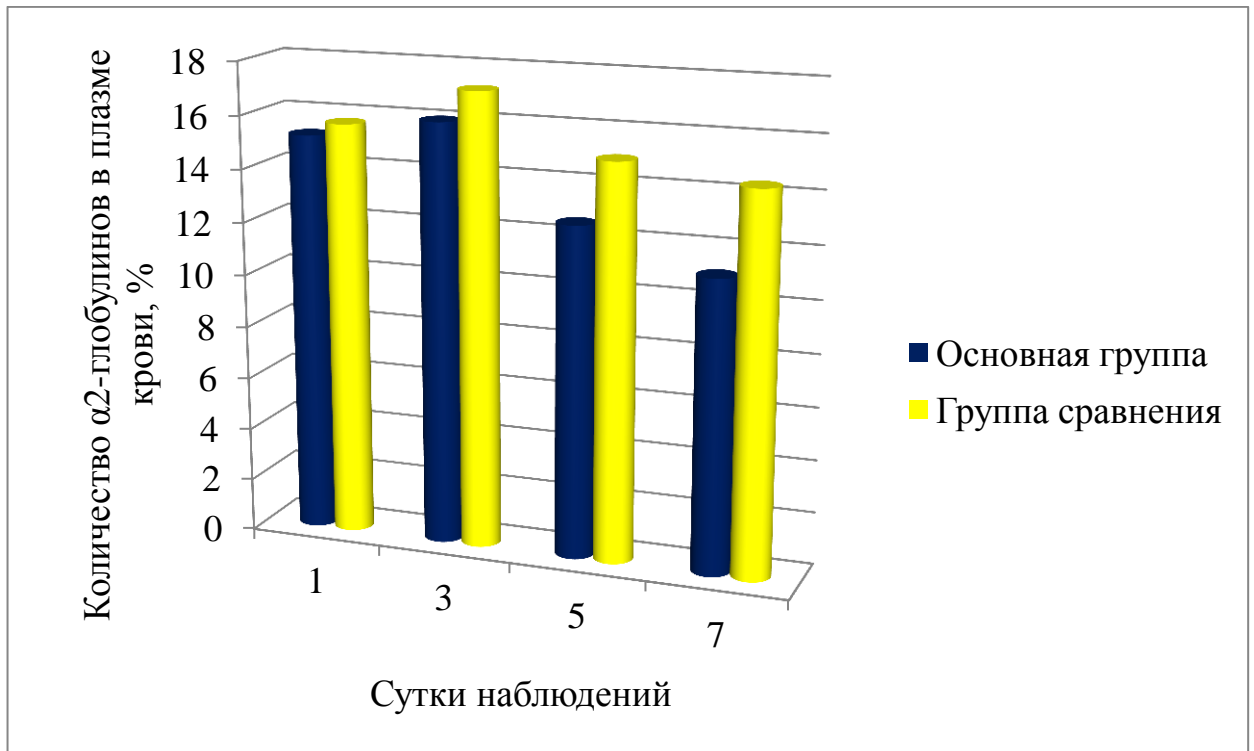
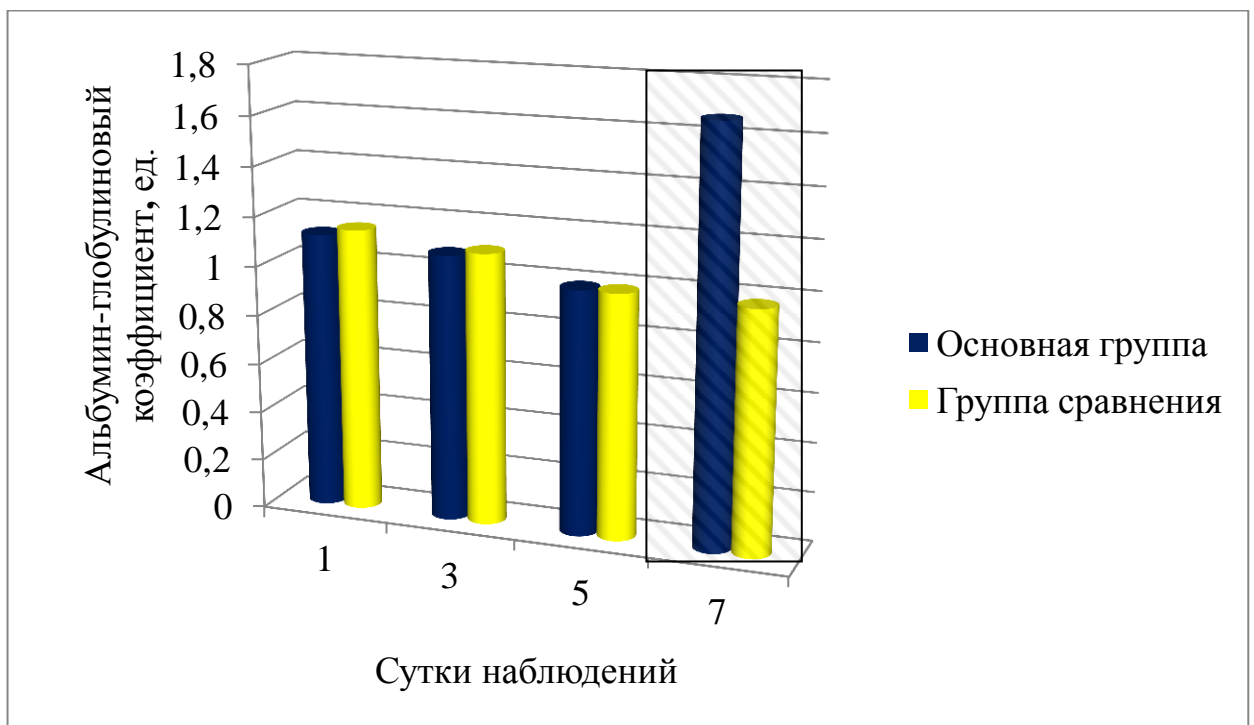
Рис. 15. Динамика изменений α_2 -глобулинов крови

Рис. 16. Динамика изменений альбумин-глобулинового коэффициента

С седьмых суток отмечается тенденция к повышению альбумин-глобулинового коэффициента в основной группе и это повышение явилось статистически достоверным ($p < 0,001$) (таблица 19, Рис. 16).

Из полученных данных по динамике белкового обмена можно сделать вывод, что лимфотропная антибиотикотерапия на фоне НО-терапии и иммуностимуляции оказывает положительное влияние на белковую функцию печени, сопровождается меньшей потерей альбуминов, более быстрым восстановлением уровня α -глобулинов и более быстрой нормализацией альбумин-глобулинового коэффициента.

Помимо белкового обмена изучена динамика трансаминаз у больных перитонитом, вызванным травмами мочеточников и мочевого пузыря, в целях оценки эффективности лимфотропной терапии.

В основной группе в 1-е сутки наблюдения отмечено повышение активности АСТ до $48,7 \pm 2,8$ Ед/л, при этом её активность существенно не отличалась от показателей в группе сравнения. На третьи и пятые сутки послеоперационного периода активность АСТ в обеих группах уменьшилась, но в группе сравнения — это снижение происходило медленнее, чем в основной. С третьих по пятые сутки отмечены статистически достоверные различия в активности АСТ ($p < 0,05$). Нормализация активности АСТ в основной группе достигнута к седьмым суткам, при этом в группе сравнения активность данного фермента оставалась повышенной.

Повышение АЛТ в первые сутки отмечено в основной и группе сравнения. Постепенное снижение активности АЛТ отмечено на третьи и пятые сутки в обеих группах больных, но в группе сравнения снижение активности АЛТ происходит медленнее, чем в основной и эти различия достоверны ($p < 0,05$). К седьмым суткам наблюдения активность АЛТ в основной группе нормализовалась, в то время как в группе сравнения активность данного фермента оставалась повышенной (Таблица 22).

Таблица 22. Динамика активности АСТ и АЛТ у больных перитонитом.

Фермент	Нормальные значения	Группы больных	Сутки наблюдения			
			1	3	5	7
АСТ	7-40 Ед/л	ОГ (n=97)	48,7 ±2,8	43,8 ±2,2	41,0 ±4,9	36,3 ±5,1
		ГС (n=195)	51,2 ±3,7	47,1 ±4,0	42,7 ±4,7	39,2 ±1,2
АЛТ	0-26 Ед/л	ОГ (n=97)	48,1 ±1,4	36,0 ±2,5	30,9 ±4,1	24,0 ±4,5
		ГС (n=195)	45,4 ±6,2	40,0 ±4,1	36,2 ±4,7	29,6 ±4,4

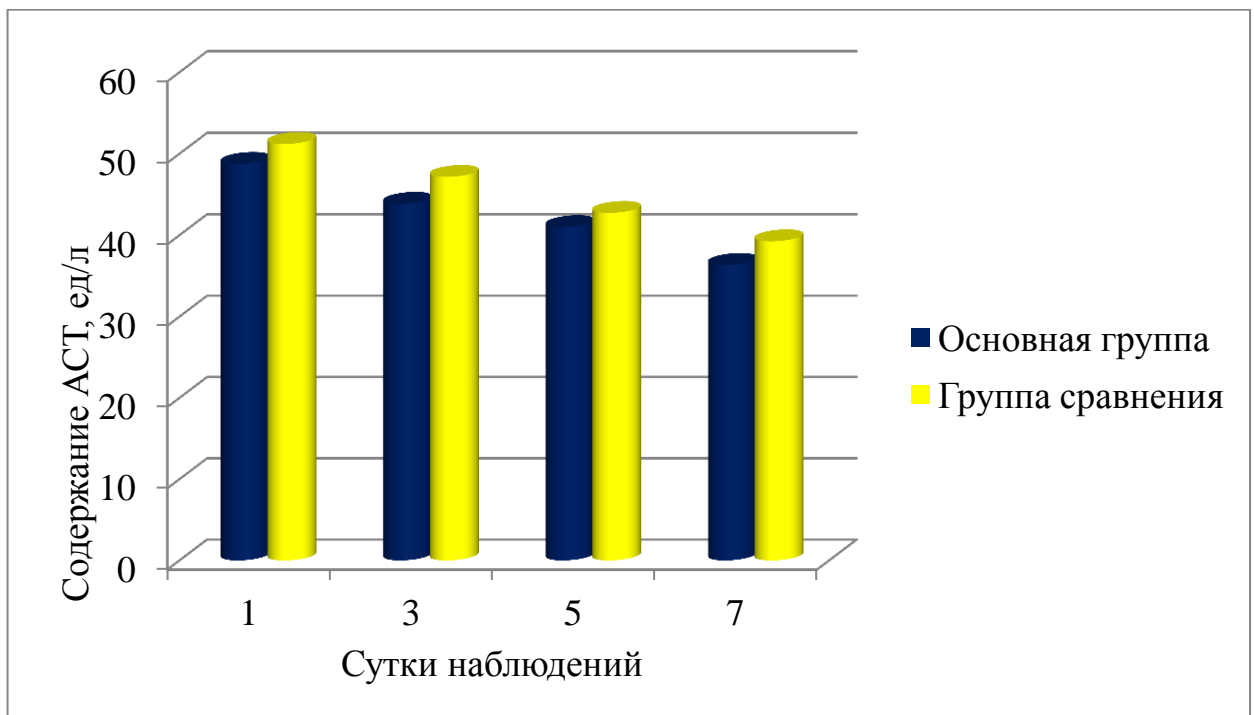


Рис. 17. Динамика изменений активности АСТ

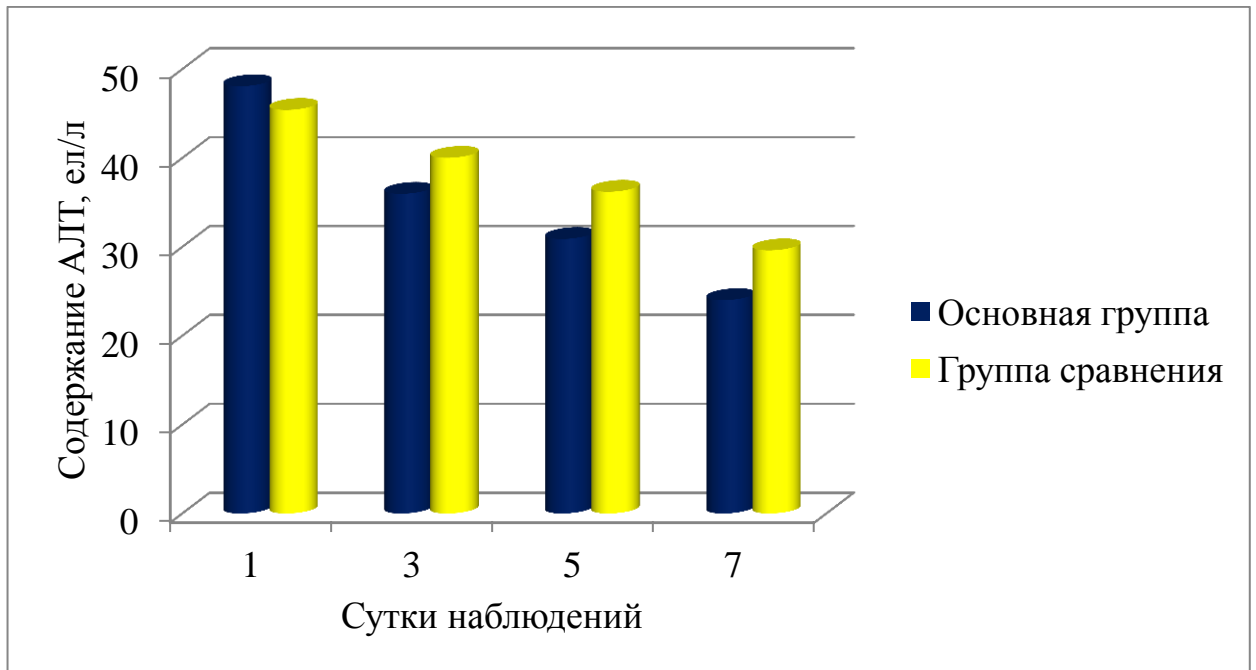


Рис. 18. Динамика изменений активности АЛТ

Более значительное повышение АЛТ по сравнению с АСТ подтверждает тезис о том, что активность АЛТ – более ранний и наиболее чувствительный показатель цитолиза гепатоцитов при воспалительной реакции в брюшной полости.

Таблица 23. Изменения активности щелочной фосфатазы у больных перитонитом

Нормальные значения	Группы больных	Сутки наблюдения					
		1	2	3	4	5	6
30-120 Ед/л	ОГ (n=97)	100,8	169,0	224,8	249,0	155,5	85,1
		±6,30	±5,14	±4,27	±21,59	±13,7	±10,56
	ГС (n=195)	95,3	150,7	267,3	290,7	234,4	162,3
		±4,93	±3,81	±4,68	±26,42	±21,50	±14,97

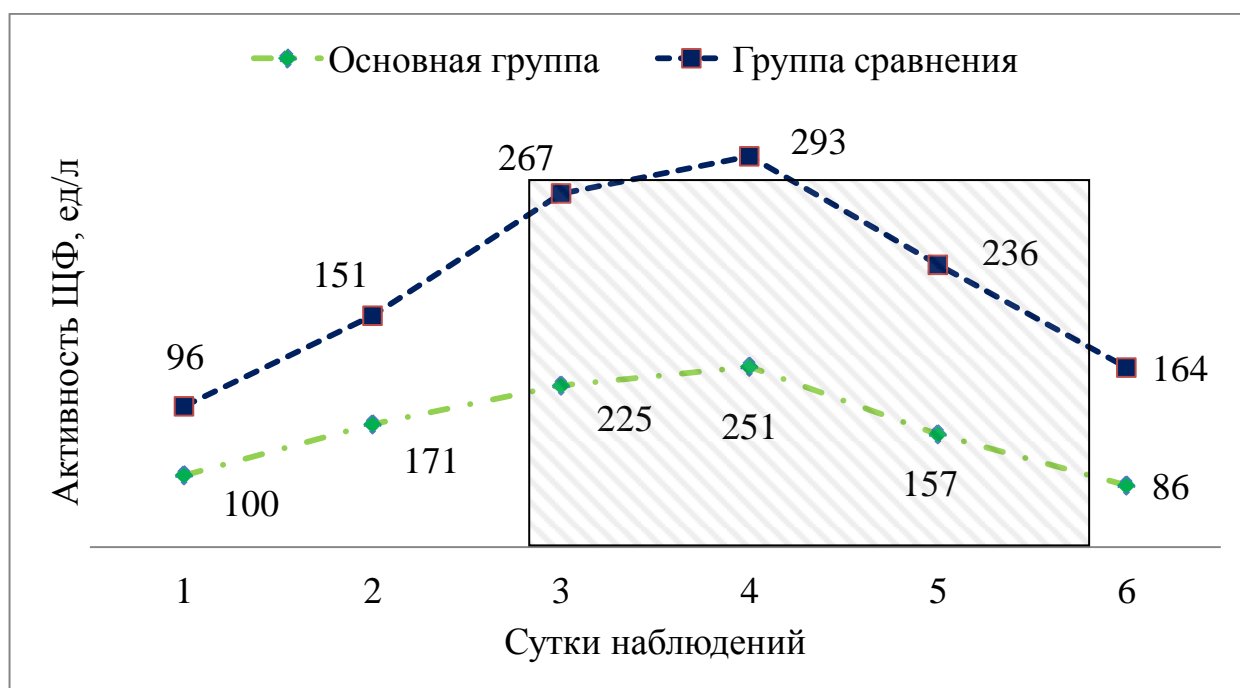


Рис. 19. Динамика изменений активности ЩФ.

Активность сывороточной щелочной фосфатазы (ЩФ) в первые сутки в основной и группе сравнения не превышала нормальные показатели, и различия не были статистически достоверными (Рис. 19). Пик активности ЩФ отмечен на третьей и четвертые сутки послеоперационного периода, при этом активность фермента в группе сравнения была выше, чем в основной ($p < 0,05$). На шестые сутки наблюдения у больных основной группы отмечено снижение активности ЩФ до нормального уровня, в то время как в группе сравнения активность данного фермента оставалась повышенной ($p < 0,001$).

Таким образом, лимфотропное введение антибиотиков на фоне NO-терапии и иммуностимуляции, по сравнению с внутривенным введением у больных перитонитом, вызванным травмами мочеточников и мочевого пузыря, приводит к более быстрому прекращению дистрофических процессов в печени, что сопровождается более быстрой нормализацией активности щелочной фосфатазы.

Уровень прокальцитонина (ПКТ) в сыворотке крови определяли на первые, третьи и седьмые сутки после операции с помощью полуколичественного

иммунохроматографического анализа «Прокальцитонин Экспресс-Тест» (BRAHMS PCT-Q). Как известно, активированные бактериальными эндотоксинами или противовоспалительными цитокинами макрофаги являются основными продуцентами ПКТ.

Таблица 24. Динамика уровня прокальцитонина у пациентов ОГ (n=97).

Сроки исследования	ПКТ < 0,5	ПКТ ≥ 0,5	ПКТ ≥ 2,0	ПКТ ≥ 10
1 сутки после операции	-	9,2%	78,1%	12,7%
3 сутки после операции	3,6%	21,1%	47,7%	27,6%
7 сутки после операции	17,5%	49,1%	14,3%	19,1%

Таблица 25. Динамика уровня прокальцитонина у пациентов ГС (n=195).

Сроки исследования	ПКТ < 0,5	ПКТ ≥ 0,5	ПКТ ≥ 2,0	ПКТ ≥ 10
1 сутки после операции	-	8,1%	80,6%	11,3%
3 сутки после операции	4,2%	18,9%	45,2%	31,7%
7 сутки после операции	19,6%	50,8%	12,1%	17,5%

В первые сутки после операции у всех больных отмечалось повышение ПКТ более 0,5 нг/мл. Повышение ПКТ более 2,0 нг/мл отмечено у 90,8% больных ОГ и 91,9% ГС. В динамике, к третьим суткам после операции, показатели ПКТ оставались высокими и превышали 2,0 нг/мл, составляя 75,3% в ОГ и 76,9 в ГС. Нормальные показатели ПКТ к третьим суткам регистрировались в 3,6% ОГ и 4,2% ГС. В дальнейшем отмечена положительная динамика в виде нормализации

уровня ПКТ у 17,5% ОГ и 19,9% больных ГС. Статистически значимых различий между группами и внутри групп не выявлено.

Представляет интерес оценка динамики С-реактивного белка (СРБ) как маркера активности системного воспалительного ответа.

Таблица 26. Динамика СРБ (мг/л) у пациентов ОГ и ГС

Сутки наблюдения	Группы	
	ОГ	ГС
1-е	37,5±12,3	36,1±9,6
2-е	58,0±8,2	67,8±11,3
3-и	64,4±9,7	72,5±15,3
4-е	52,2±14,4	68,6±13,4
5-е	45,3±7,8	55,9±10,7
6-е	40,1±8,9	49,7±14,1
7-е	37,7±4,1	42,4±9,8
8-е	31,3±11,2	40,3±12,7
9-е	22,2±6,5	36,2±9,2

В 1-е сутки отмечено повышение СРБ как в ОГ, так и в ГС. В течение первых трех суток отмечено значительное повышение СРБ, который достиг пика к третьим суткам. В дальнейшем, отмечено постепенное снижение СРБ.

Статистически достоверные различия уровня СРБ отмечены в период со вторых по девятые сутки ($p < 0,05$). Снижение СРБ в группе сравнения происходило медленней, темп снижения был достоверно ниже, чем в основной группе (таблица 26, Рис. 20).

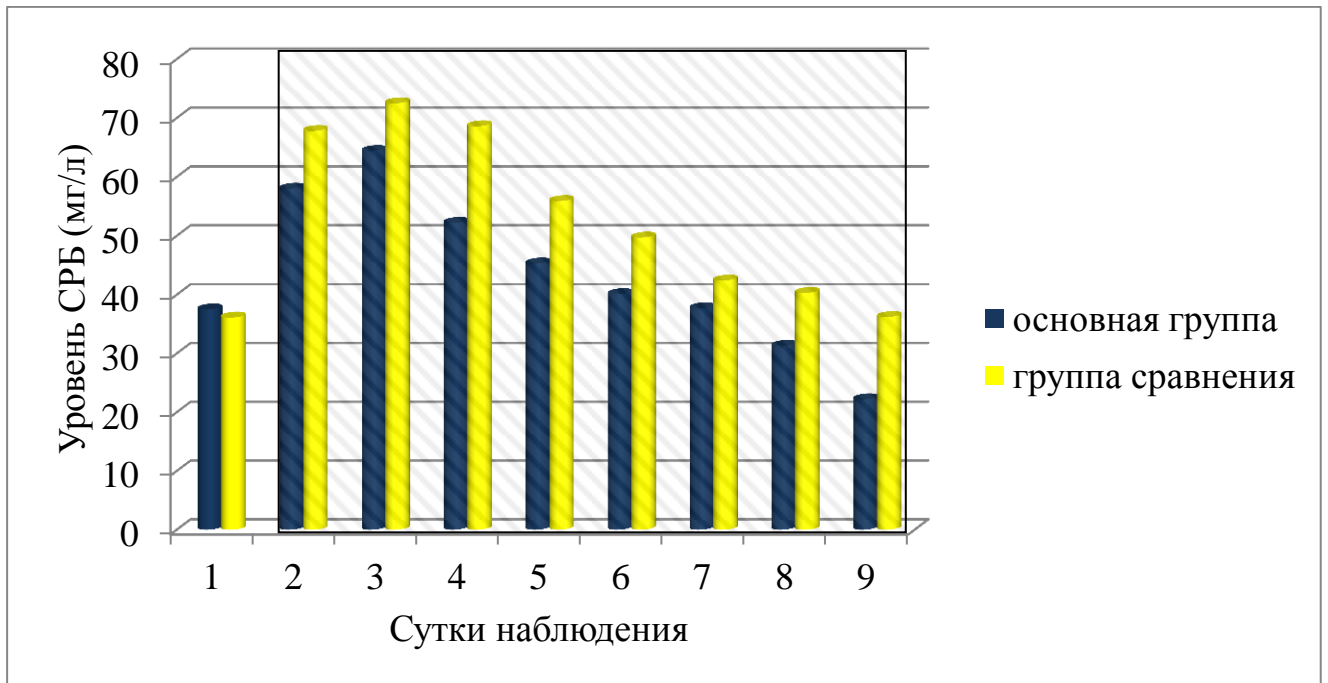


Рис. 20. Динамика С-реактивного белка в сравниваемых группах

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать вывод, что при проведении лимфотропной антибактериальной терапии на фоне NO-терапии и иммуностимуляции отмечается быстрее нормализация СРБ, чем на фоне внутривенного введения антибиотика ($p < 0,001$ с третьих суток).

Характер осложнений и объем выполненных реопераций у пациентов основной группы и группы сравнения представлены в таблице 27.

Релапаротомии выполнены в основной группе у 8 (8,2%) пациентов, а в группе сравнения у 27 (13,8%), и эти различия статистически достоверные ($p < 0,05$). Абсцессы брюшной полости отмечены у 3 (1,5%) пациентов группы сравнения, а у пациентов основной группы их не отмечено. Нагноения послеоперационных ран выявлены у 17 (8,7%) пациентов группы сравнения, а у пациентов основной группы – 3 (3,1%) и эти различия статистически достоверные ($p < 0,05$). Статистически достоверные различия ($p < 0,05$) выявлены и в общем количестве осложнений: 55 (28,2%) в ГС и 13 (13,4%) в ОГ.

Таблица 27. Характер осложнений и объём выполненных реопераций у пациентов основной группы и группы сравнения

Операции	Количество больных			
	ГС (n=195)		ОГ (n=97)	
	абс.	%	абс.	%
Релапаротомия по требованию	27	13,8	8	8,2
Абсцесс брюшной полости	3	1,5	0	0,0
Эвентрация	4	2,1	1	1,0
Спаечная кишечная непроходимость	4	2,1	1	1,0
Нагноение раны	17	8,7	3	3,1
Итого	55	28,2	13	13,4

Проведенный анализ исходов выявил, что в группе сравнения летальность составила 17,4%, а в основной группе – 10,2% (Рис. 21) и эти различия оказались статистически достоверными ($p < 0,05$).

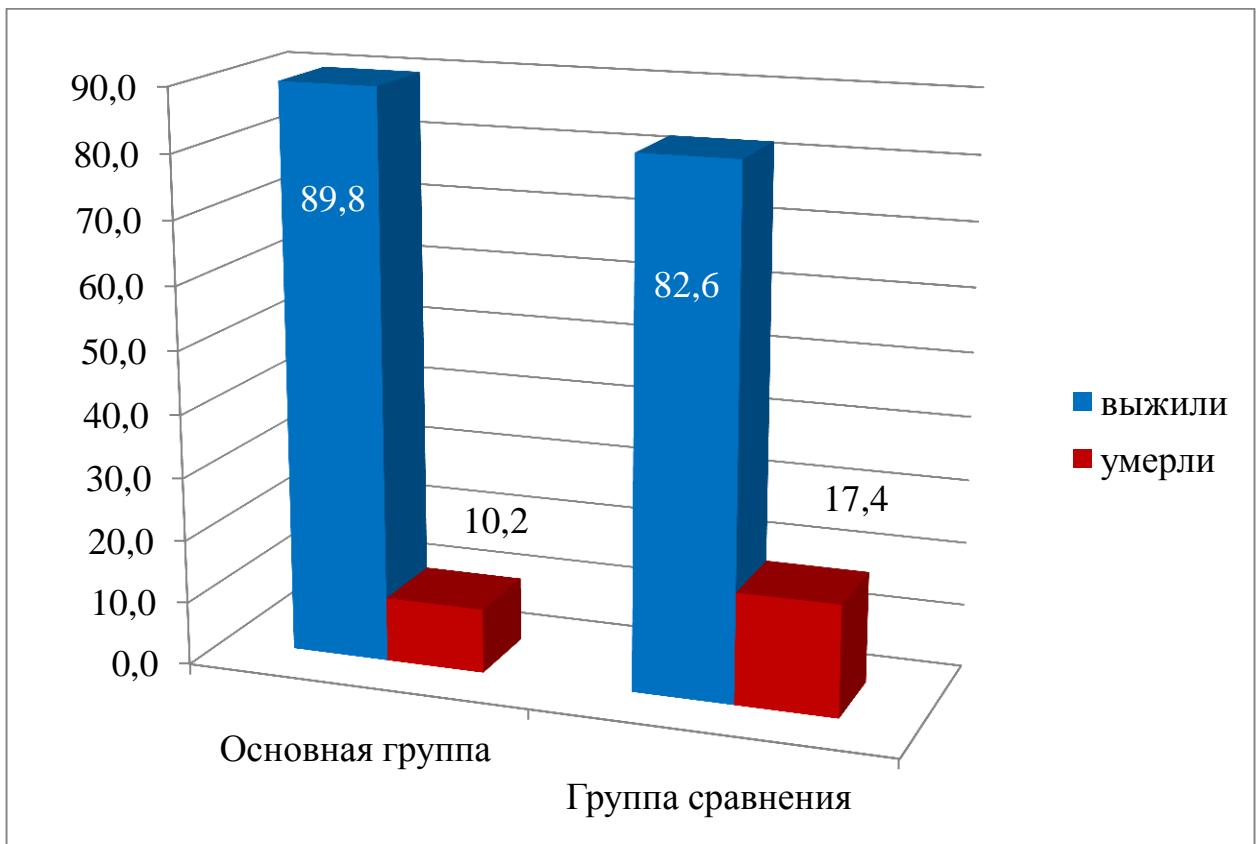


Рис. 21. Летальность у пациентов обеих групп.

Проведенный анализ летальности внутри групп по полу статистически достоверных различий в летальности у мужчин и женщин не выявил. Сроки наступления летального исхода представлены в таблице 28.

Таблица 28. Срок наступления летального исхода

Срок наступления летального исхода	Основная группа (n=97)		Группа сравнения (n=195)	
	абс.	%	абс.	%
1 – 5 сутки	1	1,0	2	1,0
6 – 10 сутки	3	3,1	5	2,6
11 – 15 сутки	2	2,0	8	4,1
Позднее 16-ти суток	4	4,1	19	9,7
ИТОГО	10	10,2	34	17,4

Причиной летального исхода в обеих группах явилась прогрессирующая полиорганная недостаточность.

У пациентов обеих групп проводился мониторинг внутрибрюшного давления (ВБД) и абдоминального перфузионного давления (АПД). Ранее установлена статистически значимая корреляционная связь между уровнем ВБГ, частотой развития полиорганной недостаточности и тяжестью состояния пациентов по шкале APACHE II, SOFA (Багдасарова Е.А., 2010; Зубрицкий В.Ф., 2010; Стойко Ю.М., 2011).

Согласно рекомендациям Всемирного общества по изучению ВБГ (WSACS), у пациентов исследуемых групп имелись противопоказания к измерению внутрипузырного давления, такие как повреждение мочевого пузыря, его сдавление гематомой или опухолью. В связи с чем, проводилось измерение внутрижелудочного давления (Гельфанд Б.Р., 2015; Malbrain M., 2006). Для определения ВБД использовали непрямой метод через желудок. Измерение давления в желудке проводили через специальный желудочный зонд (SiMON IAP

Probe), подключенный к аппарату CiMON (Pulsion Medical Systems, Германия). Для этого в полость желудка вводили желудочный зонд, снабжённый баллончиком на конце, который подключался к измерительному прибору. После автоматической калибровки прибор отображает внутрижелудочное давление, которое эквивалентно внутрибрюшному (Таблица 29). При этом ВБД исследовали каждые 8 часов, если оно было ниже 15 мм рт. ст., и каждые 4 часа при ВБД выше 15 мм рт. ст. АПД определяли как разницу между средним артериальным (САД) и ВБД (АПД=САД-ВБД). САД определяли как сумму одного систолического артериального давления (СД) и двух диастолических артериальных давления (ДД) деленную на три (САД=(ДД+ДД+СД) / 3).

Таблица 29. Распределение больных по степени внутрибрюшной гипертензии в первые сутки после оперативного вмешательства

Степень ВБГ	ОГ (n=91)		ГС (n=187)	
	абс.	%	абс.	%
I	52	57,1	91	48,7
II	33	36,3	72	38,5
III	6	6,6	17	9,1
IV	0	0,0	7	3,7
ВСЕГО	91	100,0	187	100,0

Для оценки ВБГ нами использовалась классификация D. Meldrum et al., согласно которой: I степень ВБГ — ВБД составляет 10–15 мм рт. ст., II степень — 16–25 мм рт. ст., III степень — ВБД 25–35 мм рт. ст. и IV степень — ВБД более 35 мм рт. ст. (Meldrum D., 1997).

В первые дни послеоперационного периода у пациентов обеих групп отмечалась ВБГ второй степени с максимальным нарастание уровня ВБД к третьим суткам ($22,4 \pm 5,2$ мм рт. ст.). При этом уровень АПД оставался низким, достигая минимальных значений ($61,0 \pm 8,7$ мм рт. ст.) также к 4 послеоперационному дню. На фоне проводимого лечения, к 5 суткам у 98,0% случаев ОГ и 94,4% случаев ГС отмечается постепенный регресс ВБГ и улучшение показателей АПД. У 11 (5,6%) пациентов ОГ развились различные

осложнения (эвентрация – 4, абсцесс брюшной полости – 3, ранняя спаечная непроходимость – 1), потребовавшие повторного оперативного лечения. У 2 (2,0%) пациентов ГС данные осложнения были представлены эвентрацией – 1 и ранней спаечной непроходимостью – 1.

К 7 суткам после операции показатели ВБД и АД достигли нормальных значений во всех группах.

Таким образом, для своевременного прогнозирования развития синдрома ВБГ у пациентов с перитонитом целесообразно измерение уровня ВБД и его мониторинг в динамике. Установлено, что перитонит, вызванный повреждением мочеточников и мочевого пузыря в 5,6% случаев сопровождается повышением ВБД.

3.2 Фармакокинетика амикацина в перитонеальной жидкости у пациентов на фоне комплексной лимфотропной и монооксидом азота терапии

Фармакокинетика - раздел фармакологии, изучающий скорости процессов поступления, распределения, биотрансформации и выведения лекарственных веществ из организма. Движение препарата в организме принято изображать в виде фармакокинетической кривой, представляющей собой зависимость концентрации лекарственного средства (или его метаболита) в плазме крови от времени после введения лекарственного средства (Кукес В.Г., 2009).

Исследована фармакокинетика амикацина в перитонеальной жидкости при его лимфотропном введении на фоне воздействия монооксида азота. Результаты проведенного исследования представлены в таблице 30.

Анализ полученных данных показал, что после внутривенного введения антибиотика на фоне NO-терапии концентрация амикацина в перитонеальной жидкости больных перитонитом, вызванным травмами мочеточников и мочевого

пузыря, через 3 часа от момента введения составила $5,8 \pm 0,4$ мг/мл. Через 6 часов – $0,9 \pm 0,1$ мг/мл. Через 9 часов препарат в перитонеальной жидкости не обнаружен.

Таблица 30. Концентрация амикацина в перитонеальной жидкости (мг/мл)

Метод введения / время после введения, час.	Внутривенное введение	Лимфотропное введение + NO-терапия
1	$16,2 \pm 0,5$	$2,9 \pm 0,7$
3	$5,8 \pm 0,4$	$5,1 \pm 0,4$
6	$0,9 \pm 0,1$	$8,8 \pm 0,9$
9	0	$7,0 \pm 0,3$
12	0	$4,6 \pm 0,3$
18	0	$3,0 \pm 0,1$
24	0	$2,1 \pm 0,3$

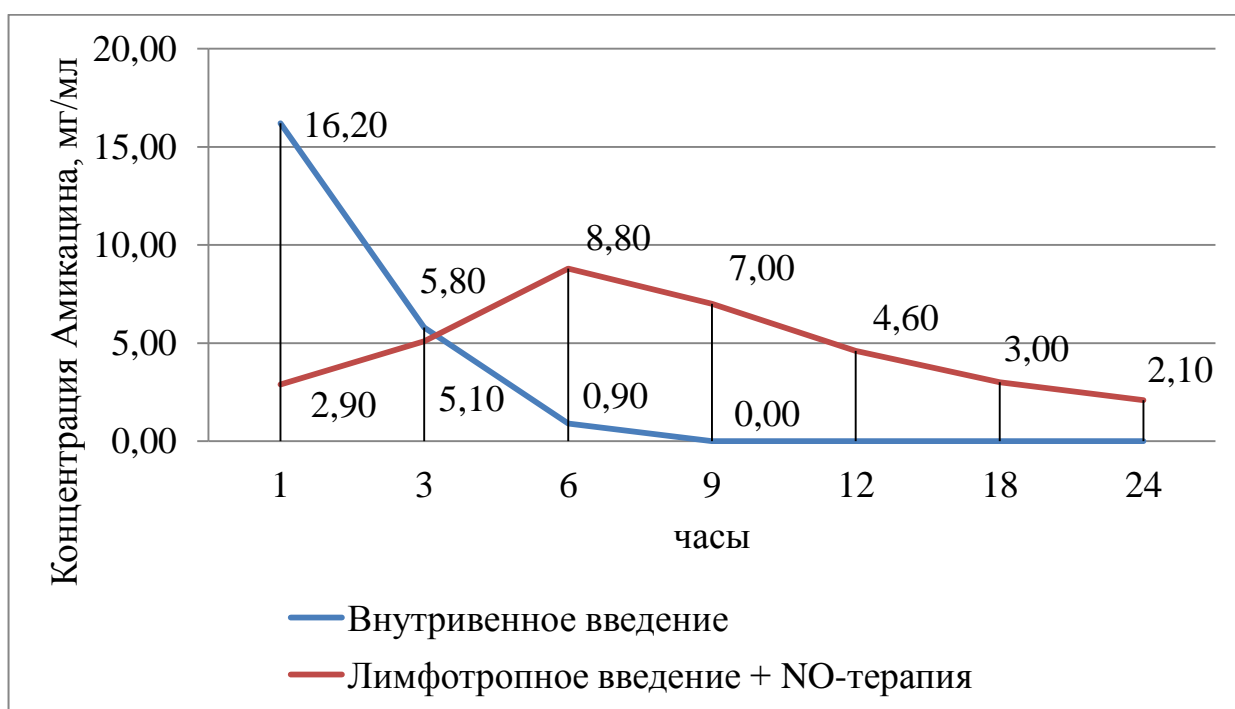


Рис. 22. Концентрация амикацина в перитонеальной жидкости

При лимфотропном введении через 3 часа концентрация амикацина в перитонеальной жидкости составила $5,1 \pm 0,4$ мг/мл. Через 6 часов – $8,8 \pm 0,9$ мг/мл;

через 9 часов – $7,0 \pm 0,3$ мг/мл; через 12 часов – $4,6 \pm 0,3$ мг/мл; через 18 часов – $3,0 \pm 0,1$ мг/мл; через 24 часа – $2,1 \pm 0,3$ мг/мл. Таким образом, наивысшая концентрация препарата при лимфотропном его введении определялась через 6 часов. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составил 12 часов. Общая площадь фармакокинетической кривой составила 24 часа.

Пик концентрации амикацина наблюдается к 6 часу от момента введения. Такое содержание антибиотика сохраняется до 12 часов исследования, и только затем его концентрация постепенно снижается (Рис. 22).

В послеоперационном периоде NO-терапия проводилась через малый просвет двухканальной дренажной трубки, установленной в брюшной полости потоком охлажденного NO один раз в сутки.

Изложенное свидетельствует о том, что лимфотропное введение амикацина сопряжено с пролонгированной его циркуляцией в перитонеальной жидкости. Несмотря на то, что максимальное содержание антибиотика при внутривенном введении выше (почти в 2 раза), быстрая его элиминация оставляет пациента без нужной защиты от бактериальной интервенции. В свою очередь лимфотропное введение антибиотика на фоне обработки брюшной полости экзогенным монооксидом азота накладывает позитивный отпечаток на фармакокинетические характеристики амикацина. Важнейшей среди них является значительная «задержка» медикаментозного средства в перитонеальной жидкости, что пролонгирует распределение антибиотика в организме в терапевтической концентрации.

3.3 Морфологические исследования клеток перитонеальной жидкости у пациентов с перитонитом на фоне комплексной лимфотропной и монооксидом азота терапии

Париетальная и висцеральная брюшина и большой сальник, представляющий собой дубликатуру брюшины, между двумя листками которой

содержатся жир и сосуды, рассматриваются вместе как единый орган (Healy J.C., 1998; Carobianco A., 2017; Van Baal JO et al., 2017).

По данным различных авторов, общая протяженность брюшинного покрова составляет 17 182 см², что почти равно поверхности человеческого тела (17 502 см²). По данным В.В. Банина (2000) в течение часа из брюшной полости может всасываться жидкость, масса которой составляет от 3 до 8% общей массы человека.

В процессе исследования брюшины при перитоните, вызванном повреждениями мочеточников и мочевого пузыря, взятой в ходе оперативного вмешательства, использованы следующие методы:

СЭМ – сканирующая электронная микроскопия,

СЭМ НП – сканирующая электронная микроскопия нативных препаратов,

СЭМ КП – сканирующая электронная микроскопия коррозионных препаратов,

СЭМ ИП – сканирующая электронная микроскопия импрегнированных препаратов.

Эти исследования касались в основном мезотелия брюшины. Для исследования системы лимфоциркуляции использовали методы интерстициальной инъекции массы Герота и СЭМ КП. Для визуализации кровеносного русла использовали метод диффузного пропитывания тканей растворами на основе массы Герота и смолами. Изучение лимфатических узлов проводили с помощью СЭМ НП.

На полученных препаратах мезотелий представлен одноклеточным плоским эпителием с большим количеством «пор» на стыках клеток. При этом границы клеток фрагментированы (Рис. 23), а в других участках заметно обнажение соединительной ткани и участки мезотелия с большим количеством белковых преципитатов, эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов (Рис. 24, 25, 26).

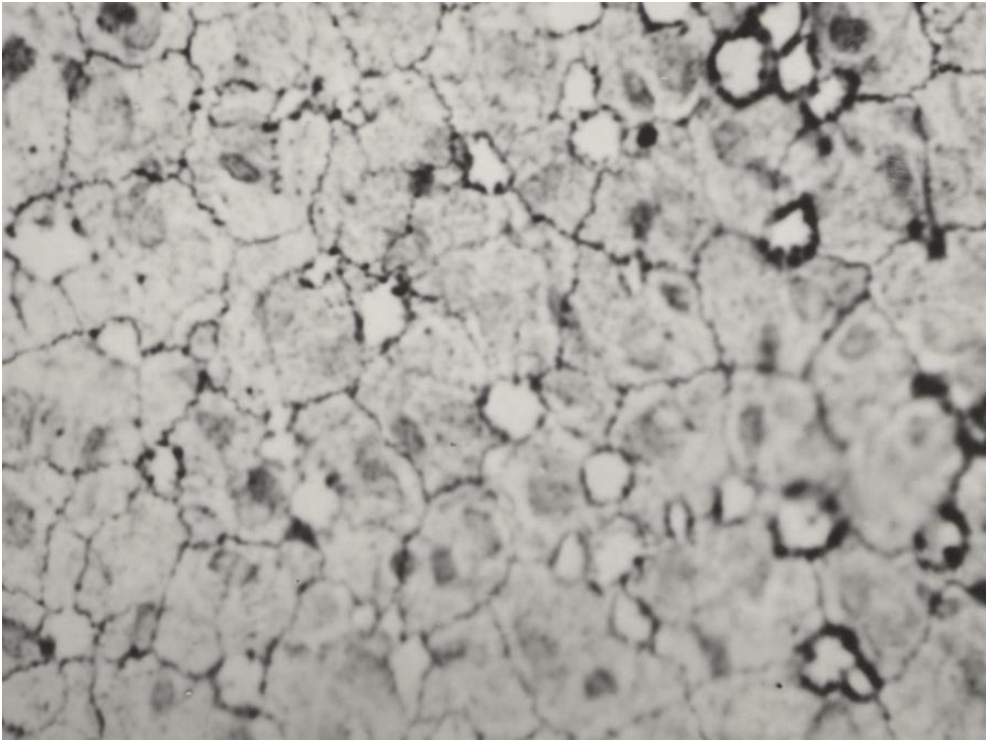


Рис. 23. СЭМ ИП, х200. Большое количество «пор» на стыках клеток

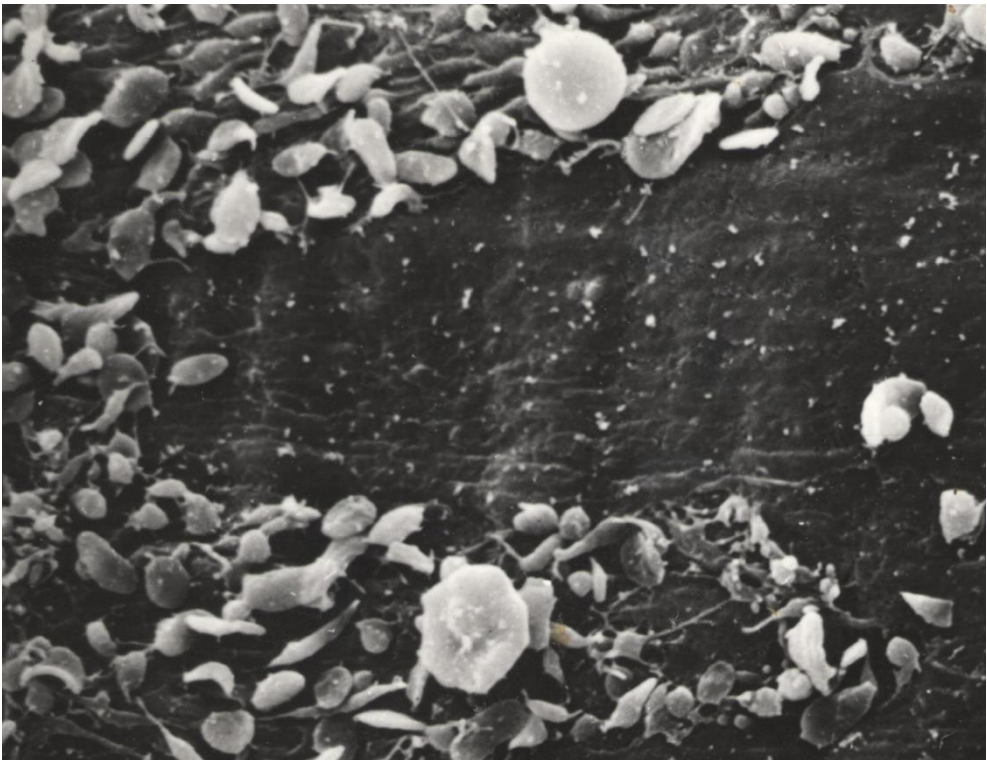


Рис. 24. СЭМ НП, х340. Обнажение соединительной ткани и участки мезотелия с большим количеством белковых преципитатов, эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов



Рис. 25. СЭМ НП, х280. Обнажение соединительной ткани и участки мезотелия с большим количеством белковых преципитатов, эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов



Рис. 26. СЭМ НП, х320. Обнажение соединительной ткани и участки мезотелия с большим количеством белковых преципитатов, эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов.

При окраске азур-эозином выявлены ядра мезотелиальных клеток, частично разрушенные с инфильтрацией лейкоцитами (Рис. 27А, 27Б).

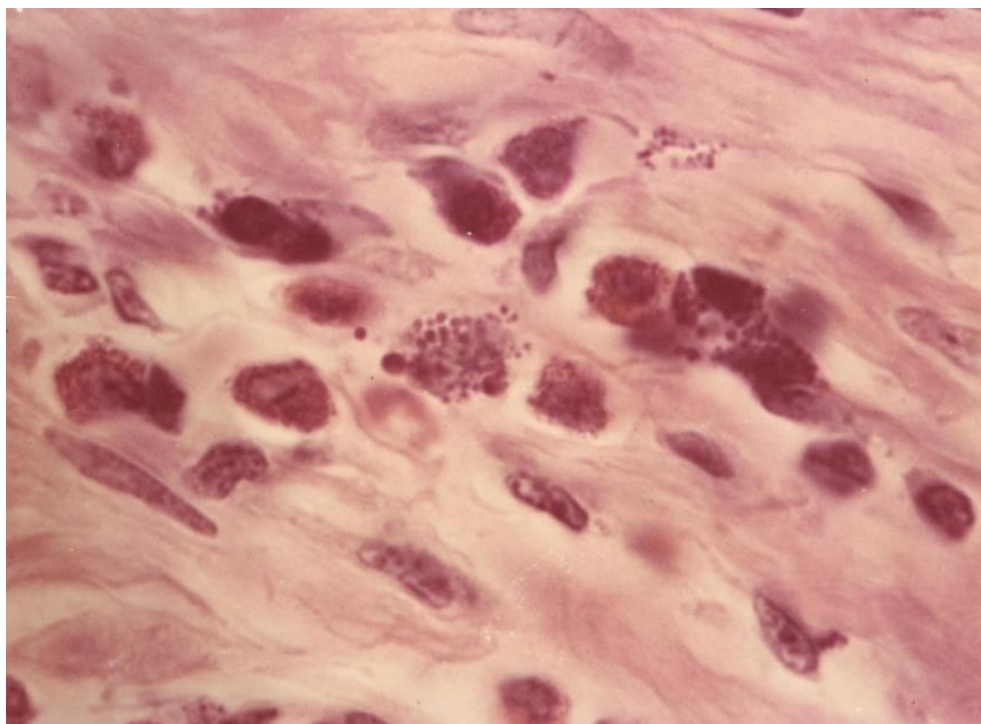


Рис.27А, x120 Окраска мезотелия азур-эозином. Выявлены ядра мезотелиальных клеток, частично разрушенные с инфильтрацией лейкоцитами

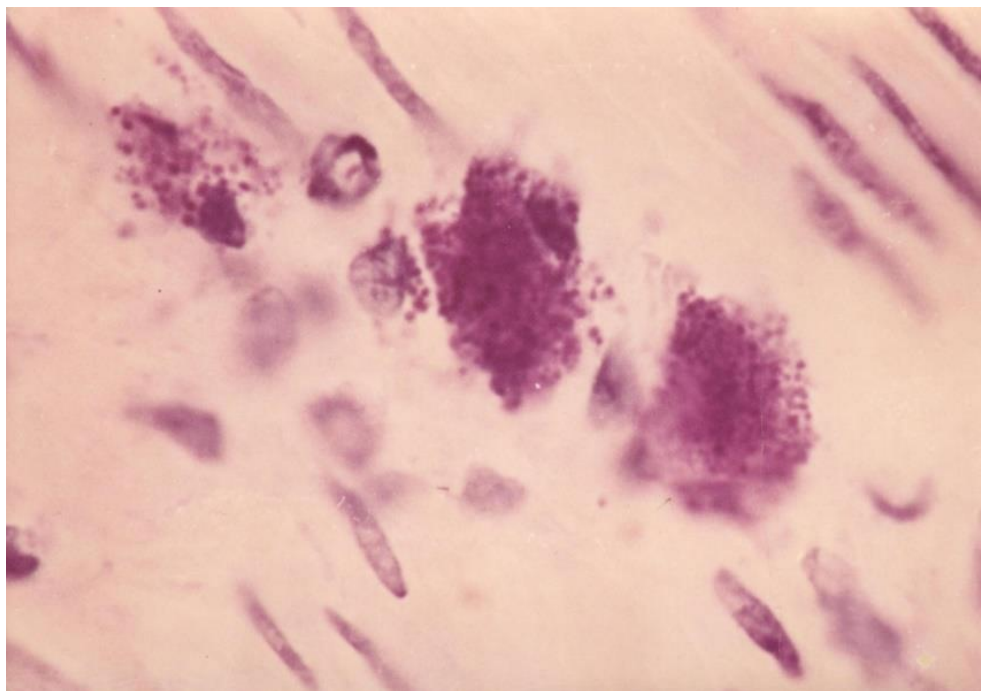


Рис. 27Б, x180 Окраска мезотелия азур-эозином. Выявлены ядра мезотелиальных клеток, частично разрушенные с инфильтрацией лейкоцитами

Исследование микроциркуляторного русла показало полнокровие венулярного отдела с редукцией капиллярного звена. Подобные изменения при перитоните отмечены и другими авторами (Мирзоев Х.М., 2013; Мизиев И.А., 2017; Суздальцев И.В., 2017).

При исследовании СЭМ КП кровеносных микрососудов брюшины заметно обилие экстравазатов и редукция капиллярного звена микроциркуляторного русла (Рис. 28).

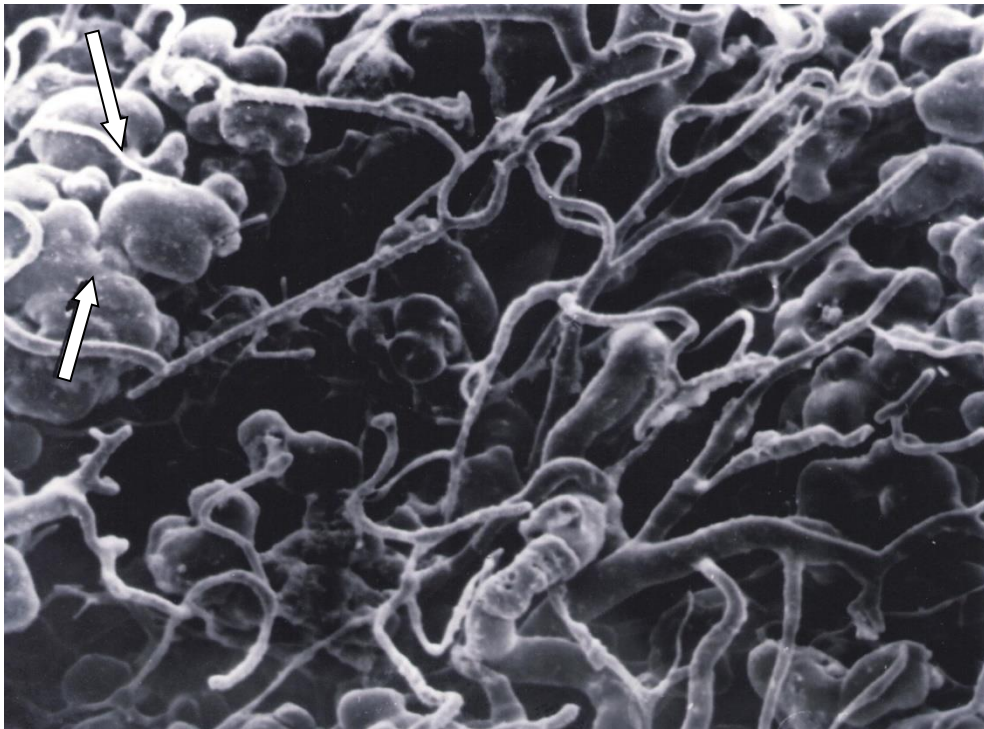


Рис. 28. СЭМ КП, x150. Обилие экстравазатов (↑) и редукция капиллярного звена микроциркуляторного русла.

В лимфатическом русле брюшины при интерстициальных инъекциях массы Герота выявлено, что на отдельных участках лимфатические сосуды дилатированы, в других участках отмечается полная редукция лимфатического русла, которая коснулась капилляров и отводящих лимфатических сосудов (Рис. 29, 30).

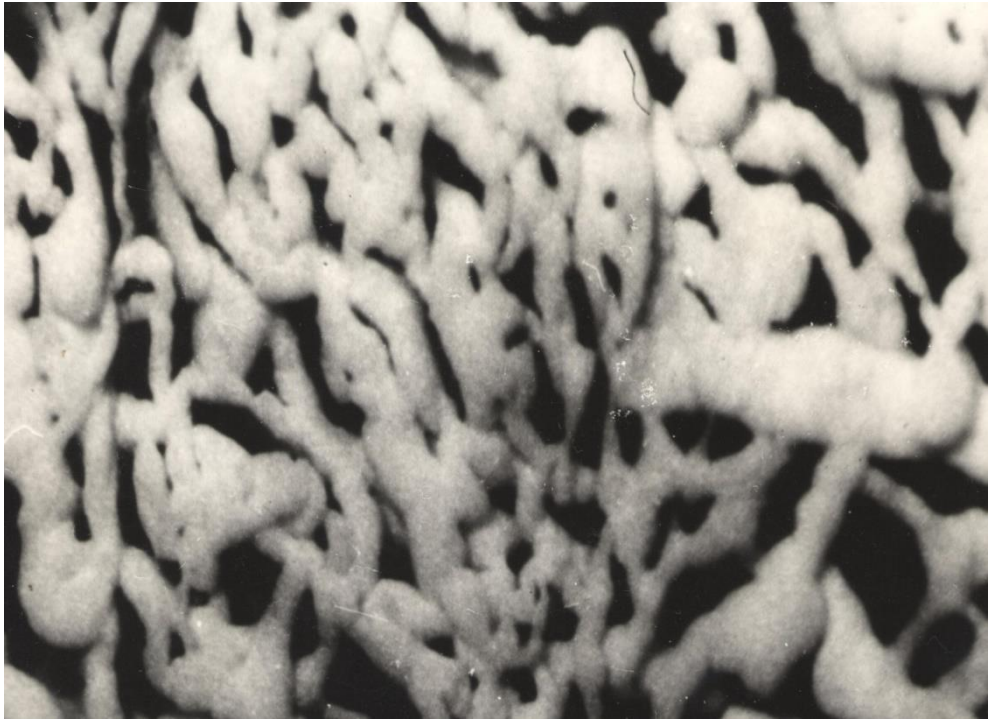


Рис. 29. Интерстициальная инъекция массы Герота, х40. Лимфатические сосуды дилатированы.

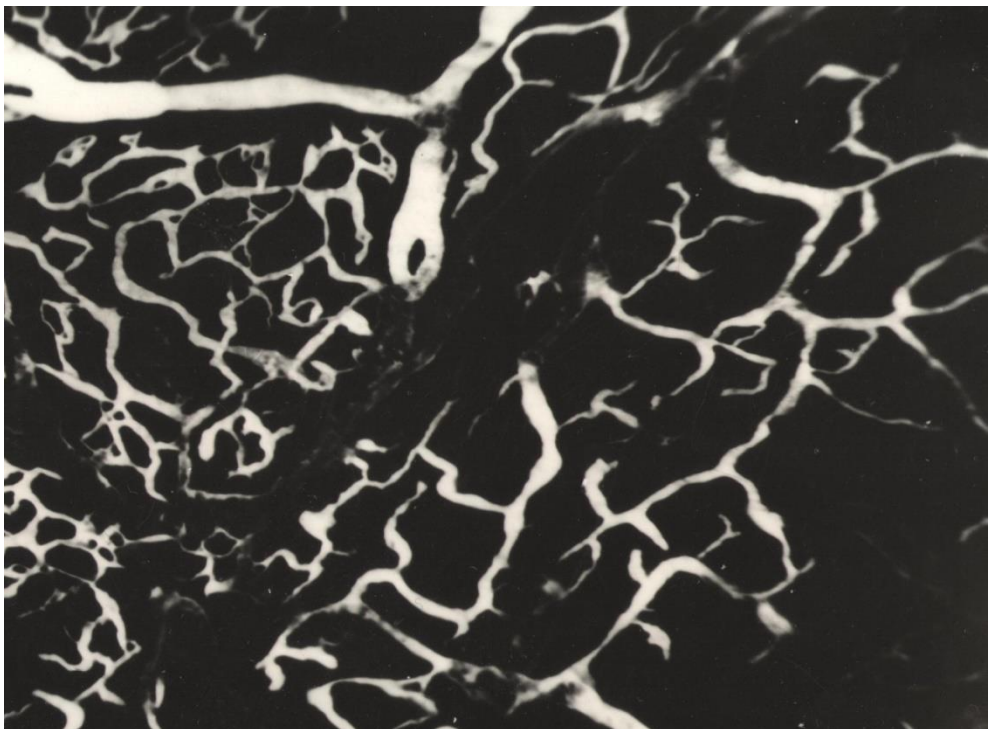


Рис. 30. Интерстициальная инъекция массы Герота, х40. Редукция лимфатических сосудов.

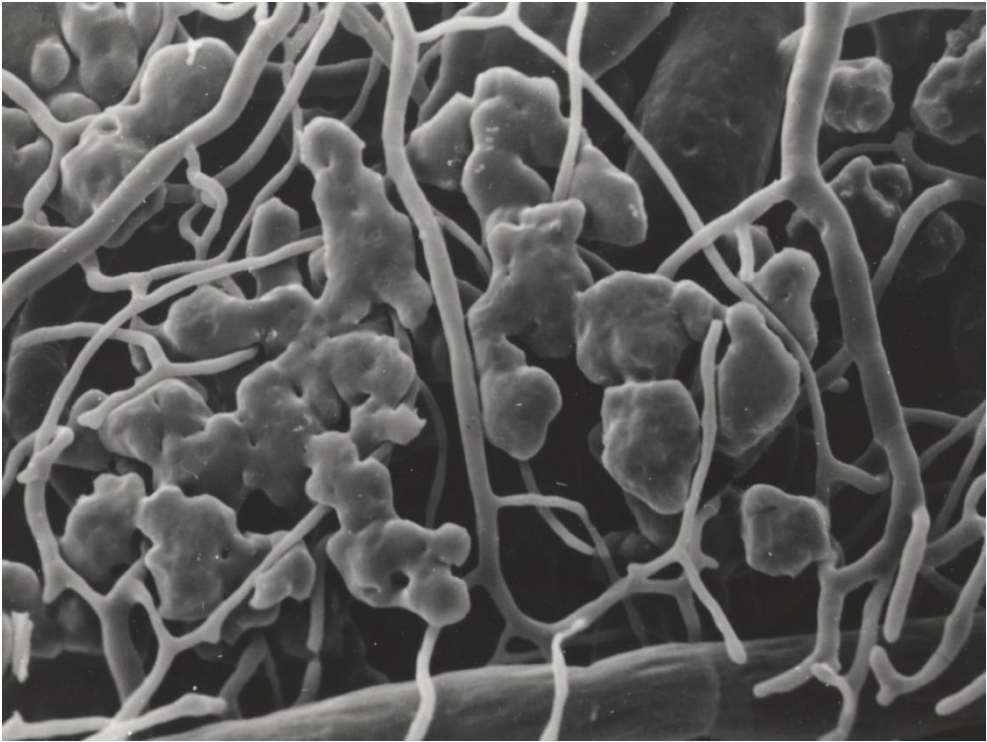


Рис. 31. СЭМ КП, х180. Обилие экстравазатов на стенках кровеносных сосудов

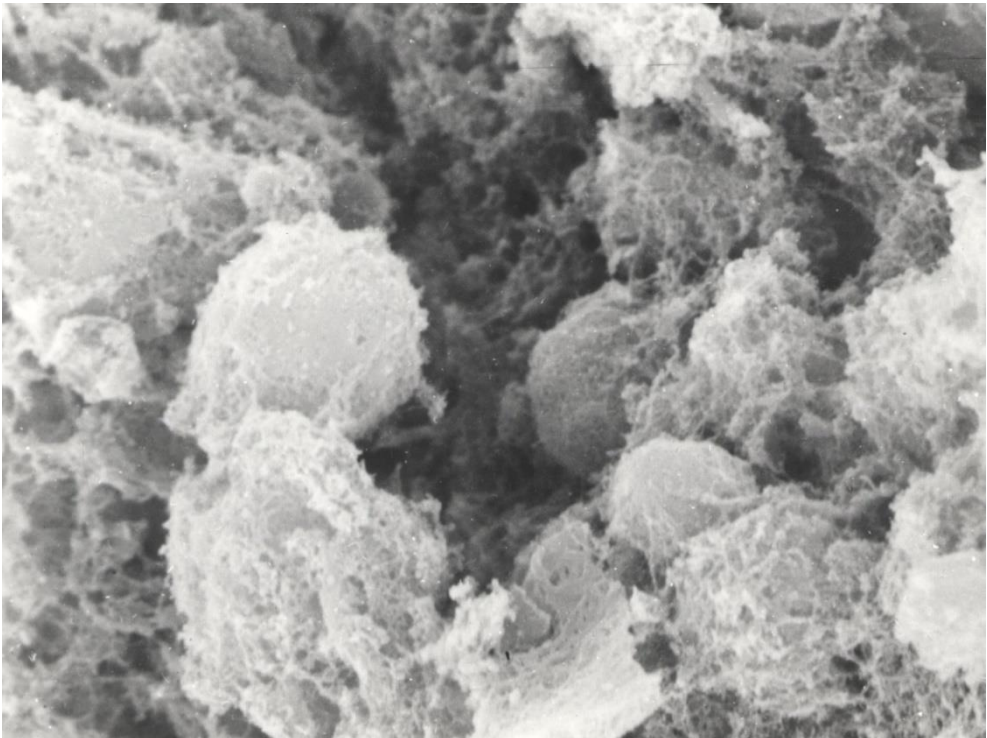


Рис. 32. СЭМ НП, х450. обилие белкового налета на эритроцитах

При исследовании лимфатических узлов брыжейки с помощью СЭМ КП также наблюдали обилие экстравазатов на стенках кровеносных сосудов (Рис. 31). Определяется обилие белкового налета на эритроцитах (Рис. 32).

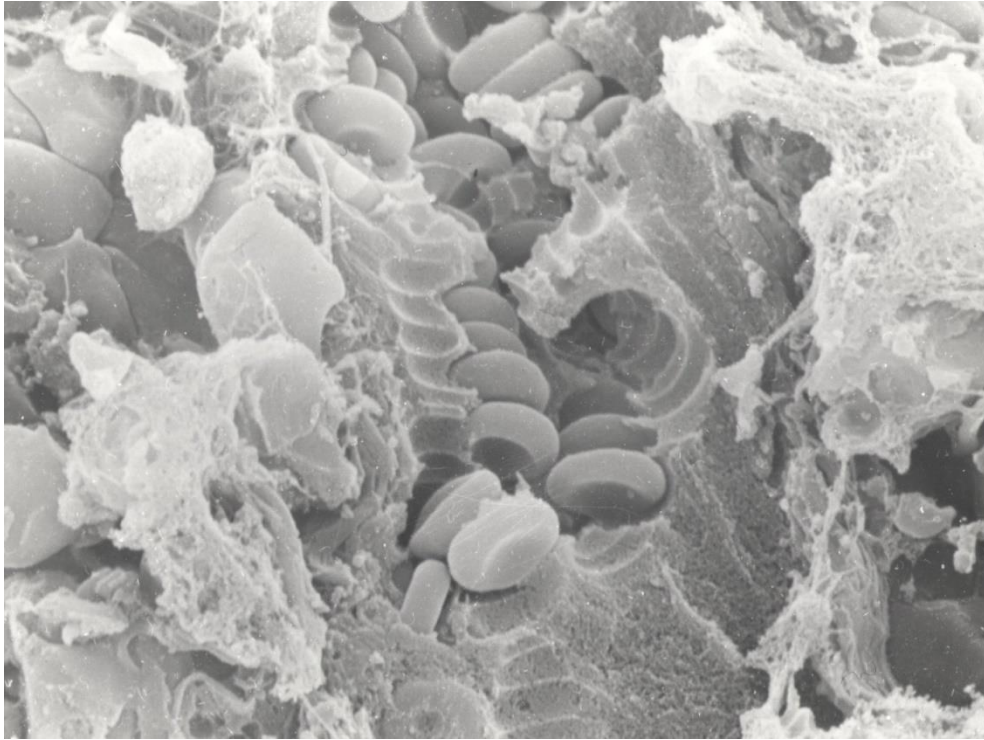


Рис. 33. СЭМ НП, х380. Стаз крови в капиллярах лимфатических узлов

При исследовании лимфатических узлов брыжейки с помощью СЭМ НП выявлен стаз крови в капиллярах лимфатических узлов – сладж-феномен (Рис. 33). В синусах лимфатических узлов определяется клеточный детрит (Рис. 34). Расширение микрососудов приводит к замедлению в них кровотока, сладж-феномену, стазам и как следствие – к циркуляторной гипоксии, ведущей также к дистрофическим и некротическим изменениям в тканях, лежащим в основе их функциональной недостаточности.

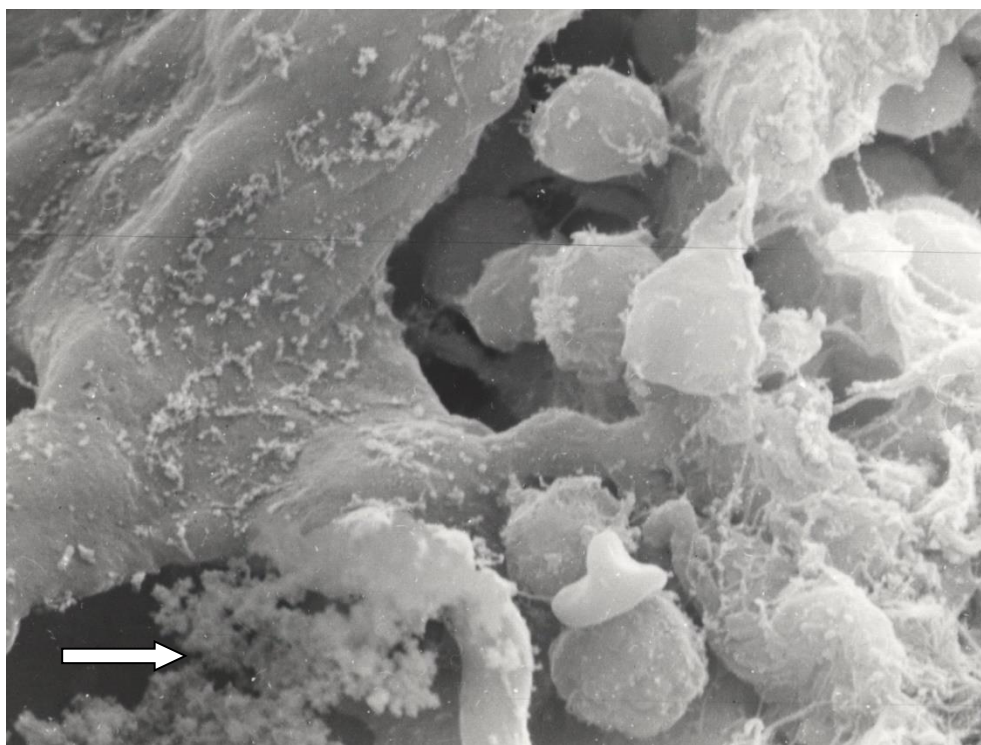


Рис. 34. СЭМ НП, х400. Клеточный детрит (↑) в синусах лимфатических узлов.

Отмечается повреждение кровеносных микрососудов, в виде практически полной редукции капиллярных сетей брюшины, резком полнокровии венулярного аппарата системы микроциркуляции, изменении их стенок в виде гофрированности.

Непосредственным следствием повышения проницаемости микрососудов является генерализованный мембраногенный отек тканей, который ведет к увеличению расстояния между капиллярами и питаемыми ими клетками, а, следовательно, к ухудшению газообмена в тканях и гипоксии, что проявляется их дистрофическими и некротическими изменениями. Обращает на себя внимание полное нарушение системы микроциркуляции в виде отдельных несвязанных между собой фрагментов модуля гемомикроциркуляторного русла, нарушение целостности стенок микрососудов, о чем свидетельствовало появление экстравазатов.

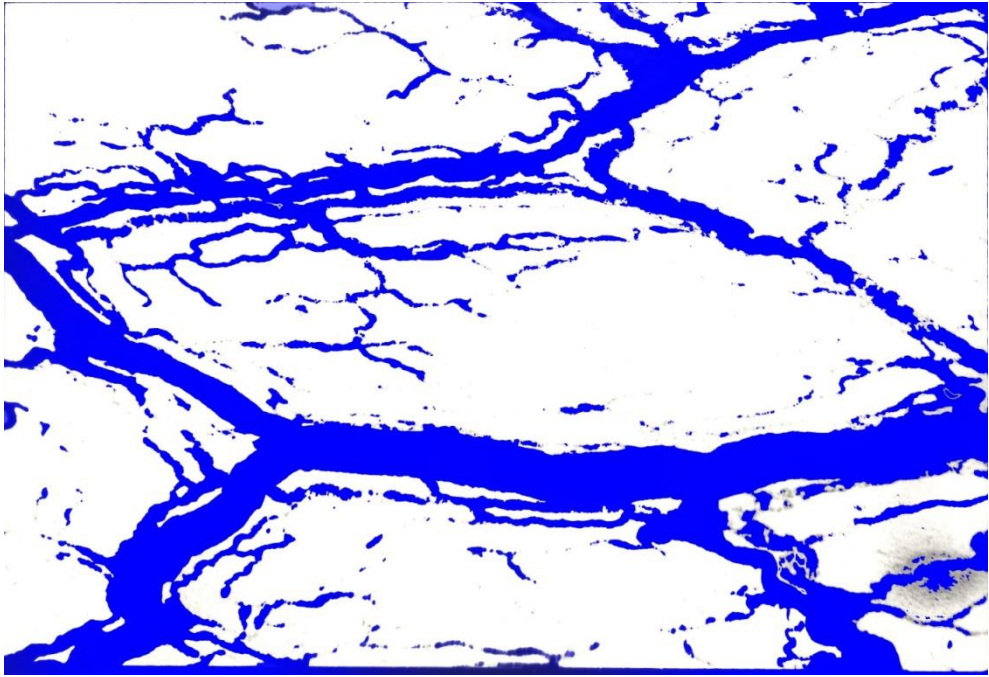


Рис. 35. Наливка массой Герота, х40. Гемоциркуляторное русло брюшины. Полнокровие венулярного отдела системы микроциркуляции, редукция капилляров

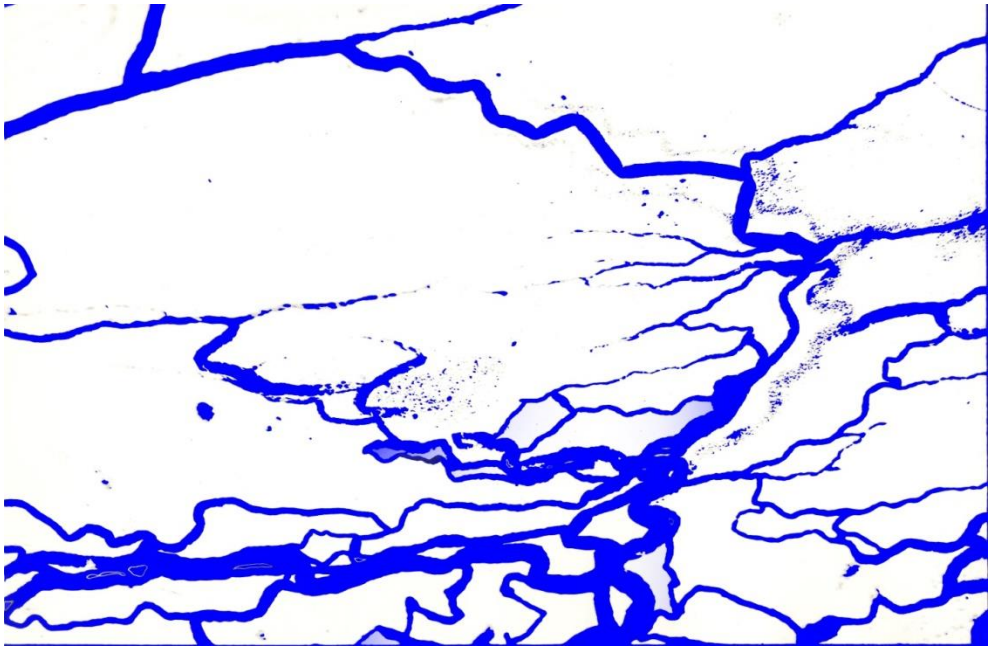


Рис. 36. Наливка массой Герота, х40. Гемоциркуляторное русло брюшины. Спазм артериол и прекапилляров с редукцией капиллярного русла

При изучении гемоциркуляторного русла брюшины в условиях перитонита выявляется полнокровие веноулярного отдела системы микроциркуляции, редукция капилляров (Рис. 35). Отмечается спазм артериол и прекапилляров с редукцией капиллярного русла (Рис. 36).

Таким образом, при гистологическом исследовании брюшины на фоне перитонита, вызванного повреждениями мочеточников и мочевого пузыря, нами обнаружена деструкция мезотелия вплоть до полной десквамации с обнажением подлежащих тканей, обильным налипанием тромбоцитов и белковых преципитатов к неповрежденным тканям брюшины, что снижает эффективность её функций.

Исследование микроциркуляции так же выявило гемодинамические нарушения, ведущие к местной гипоксии и отеку тканей, что в комплексе снижает функциональную активность брюшины, как дренажной системы брюшной полости.

В лимфоузлах брыжейки отмечаются нарушения кровоснабжения по типу стаза, застой лимфы, наличие клеточного детрита в просвете синусов, изменения структуры лимфоцитов по типу дегенеративных изменений, что ведет к нарушению местных иммунных реакций.

При исследовании перитонеальной жидкости выявлены следующие клеточные элементы: макрофаги, эритроциты, мезотелиоциты, единичные сегментоядерные лейкоциты и лимфоциты (Сомова М.М., 2007, 2009). Клеточные элементы перитонеальной жидкости были, в основном, представлены макрофагами. В популяции перитонеальных макрофагов идентифицировались два типа клеток: секреторный и фагоцитирующий. В секреторном типе макрофагов определялась хорошо развитая гранулярная эндоплазматическая сеть и большое количество окаймленных мембранами белковых включений. Известно, что секреторные макрофаги способны синтезировать до сотни разного рода белковых стимуляторов клеточной дифференцировки и апоптоза.

Фагоцитирующий тип макрофагов характеризовался развитой системой гранулярной эндоплазматической сети, присутствием лизосом и клазматозом (отшнуровкой фрагментов цитоплазмы). В фагосомах этих клеток определялись средней электронной плотности массы, идентичные белковым структурам. Очевидно, что фагоцитирующие макрофаги принимают активное участие в утилизации клеточного детрита, в том числе и разрушенных эритроцитов. В то же время обилие в препаратах разрушенных эритроцитов и бесструктурных конгломератов говорит о неэффективной их утилизации фагоцитирующими макрофагами. Оба типа макрофагов взаимодействуют друг с другом посредством межклеточных контактов, пиноцитозных и окаймленных пузырьков. Среди популяции макрофагов встречались малодифференцированные клетки (с относительно крупными ядрами и небольшим количеством цитоплазмы, умеренно развитыми органеллами, возможно, это молодые формы макрофагов) и мезотелиоциты с признаками интенсивного микропиноцитоза.

Описанная выше картина соответствует раздраженному состоянию перитонеальных макрофагов, а большое количество секреторных макрофагов свидетельствует об их регуляторной паракринной роли. Присутствие слущенных мезотелиоцитов с просветленной цитоплазмой и признаками пиноцитоза и макрофагов указывает на наличие местного воспалительного процесса (Сомова М.М., 2007, 2009).

Тучные клетки (лаброциты, тканевые базофилы) представляют собой фактически одноклеточные железы внутренней секреции, поскольку абсорбируют в свою цитоплазму биологически активные вещества, которые покоятся в ней в виде гранул. При патологии (воспалительный процесс) эти клетки дегранулируют, выбрасывая в окружающую ткань или жидкость (перитонеальную жидкость) активные вещества, которые способствуют возникновению регенераторных процессов. После разрешения воспалительного процесса эти клетки вновь обогащаются биоaminaми (дофамин, серотонин, гистамин, гепарин).

Наше исследование клеток перитонеальной жидкости, в том числе тучных, показало, что в первые сутки в обеих группах тучные клетки (перитонеальные лаброциты) в основном находились в состоянии дегрануляции, и фактически цитоплазма их была пустая, то есть не содержала гранул с биологически активными веществами (дофамин, гистамин, гепарин, серотонин).

Ко вторым суткам после операции гистологическая картина у пациентов группы сравнения оставалась без изменений. В основной группе заметно увеличение в клеточной популяции тучных клеток в стадии депонирования, при этом, к третьим суткам количество депонирующих клеток значительно преобладало над дегранулирующими, чего не наблюдалось у больных группы сравнения.

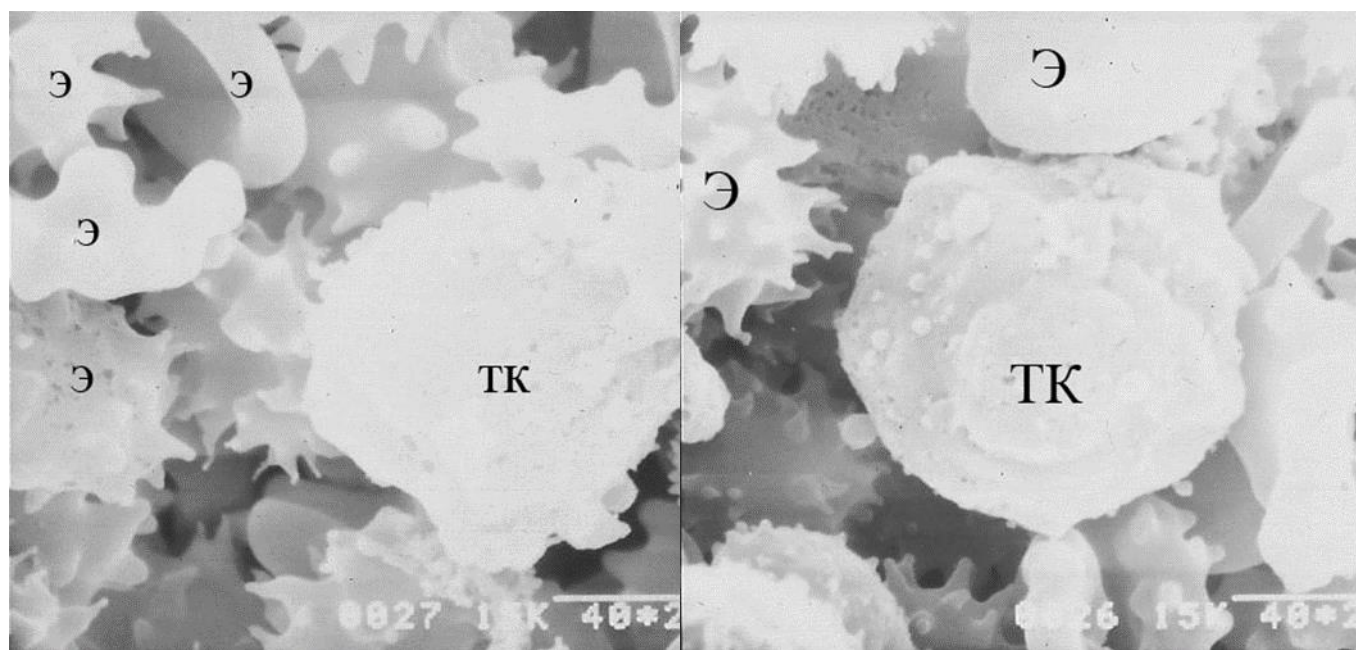


Рис. 37. Клетки перитонеальной жидкости, взятые до начала лечения (в ходе операции, до применения NO- и лимфотропной терапии). На данном препарате показаны полностью дегранулирующие тучные клетки и различные формы видоизмененных эритроцитов (эхиноциты, сфероциты), как результат эндотоксикоза (Э – эритроцит, ТК – тучная клетка). СЭМ НП x 4800.

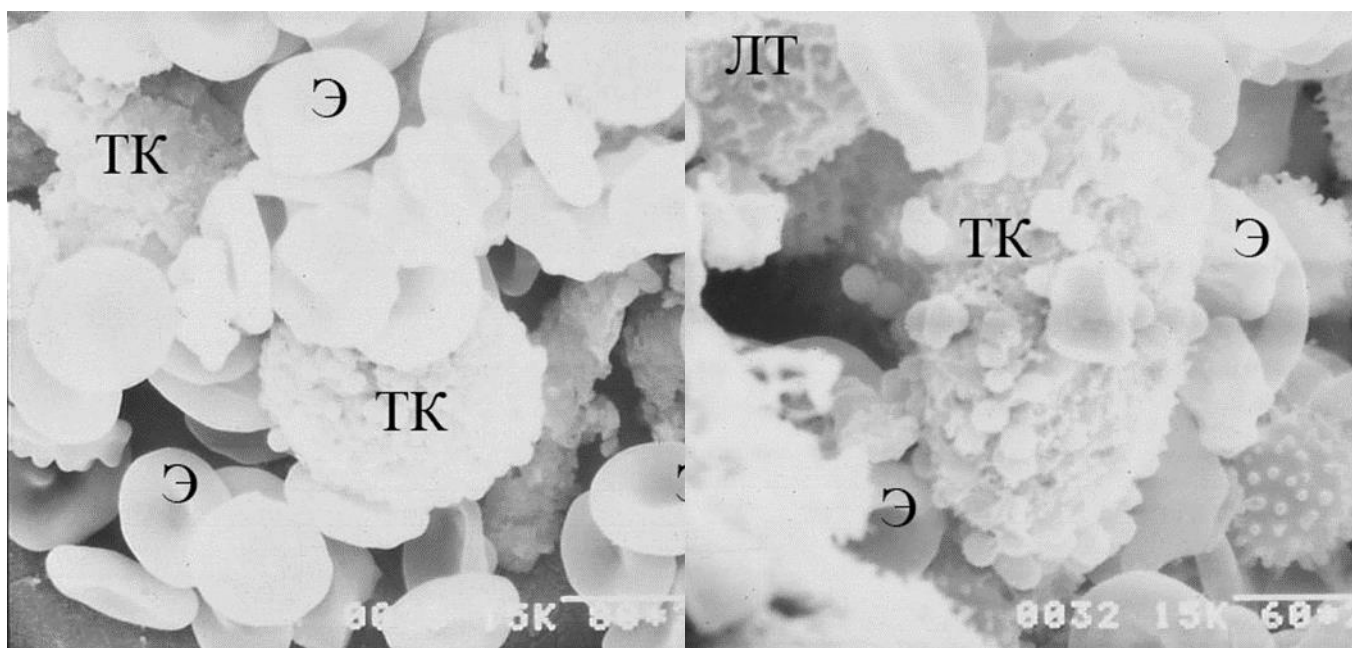


Рис. 38. Клетки перитонеальной жидкости, взятые из дренажных трубок на третьи сутки после комплексной NO- и лимфотропной терапии. Заметно депонирование биологически активных ингредиентов (биоаминов) в тучных клетках, отсутствие патологических форм эритроцитов и обилие лимфоцитов (Э – эритроцит, ТК – тучная клетка, ЛТ – лимфоцит). СЭМ НП x 4800

При изучении пролиферации лимфоцитов и макрофагов в перитонеальной жидкости выявлено присутствие как «малых активных» лимфоцитов, так и «больших» лимфобластов и макрофагов. В первые сутки у обеих групп отмечено нарастание пролиферативной активности, которое во основной группе к третьим суткам была значительно выше, чем в группе сравнения. Данные морфометрические критерии перитонеальной жидкости отражают состояние местного иммунного статуса и изменяются в зависимости от методов лечения и от проводимой в послеоперационном периоде терапии.

Пролиферативная активность макрофагов, полученных интраоперационно у больных с перитонитом основной группы и группы сравнения, отличий не имела и составила $8,4 \pm 1,4$. К третьим суткам пролиферативная активность макрофагов в основной группе составила $18,0 \pm 1,5$. При этом в группе сравнения она оставалась практически на начальном уровне и составила $12,9 \pm 1,7$ и эти различия

статистически достоверны ($p < 0,05$). Таким образом, прямое воздействие NO на брюшину привело к увеличению пролиферативной активности макрофагов в 1,85 раза.

Таблица 31. Пролиферативная активность макрофагов

Группа пациентов	Сутки наблюдений	
	Интраоперационно	3
Основная группа (n=97)	8,4±1,5	18,0±1,5
Группа сравнения (n=195)	8,3±1,4	9,7±1,2

На третьи сутки различия достоверны ($p < 0,05$).

Таблица 32. Пролиферативная активность лимфоцитов

Группа пациентов	Сутки наблюдений	
	Интраоперационно	3
Основная группа (n=97)	11,5±1,3	21,2±1,9
Группа сравнения (n=195)	11,4±2,1	12,9±1,7

На третьи сутки различия достоверны ($p < 0,05$).

Пролиферативная активность лимфоцитов, полученных интраоперационно у больных с перитонитом основной группы и группы сравнения, отличий не имела и составила 11,5±2,0. К третьим суткам пролиферативная активность лимфоцитов в основной группе составила 21,2±2,0. При этом в группе сравнения она оставалась практически на начальном уровне и составила 12,9±1,7 и эти различия статистически достоверны ($p < 0,05$). Таким образом, прямое воздействие NO на брюшину привело к увеличению пролиферативной активности лимфоцитов в 1,64 раза.

3.4 Бактериологические исследования перитонеальной жидкости у пациентов с перитонитом, вызванным повреждениями мочеточников и мочевого пузыря

Всем пациентам обеих групп производился забор содержимого из брюшной полости для выполнения бактериологических посевов – определения возбудителей и чувствительности их к антибиотикам. Виды и частота выявленных микроорганизмов представлены в таблице 33.

Как видно из таблицы, при перитоните, вызванном травмами мочеточников и мочевого пузыря, из перитонеального экссудата высевается как грамположительная (73,0%), так и грамотрицательная флора (27,0%). Основные возбудители – *Escherichia coli* (31,4%), грамположительные микробные ассоциации (23,4%), *Streptococcus faecalis* (19,7%), *Proteus vulgaris* (16,9%), что соответствует данным литературы (Гостищев В.К., 2017; Агзамова М.Н., 2018).

В целях проведения рациональной антибактериальной терапии изучена антибиотикограмма перитонеального экссудата у всех больных.

Наиболее часто встречающиеся в перитонеальном экссудате микроорганизмы при перитоните оказались чувствительны к амикацину, гентамицину сульфату, клафорану, канамицину сульфату и цефазолину.

Данные по чувствительности микроорганизмов к антибиотикам представлены в таблице 34.

Таблица 33. Вид и частота выявления микроорганизмов в перитонеальном экссудате

Виды микроорганизмов	Основная группа (n=97)		Группа сравнения (n=195)	
	абс.	%	абс.	%
Грамотрицательные				
<i>Escherichia coli</i>	30	30,9	58	29,7
<i>Proteus vulgaris</i>	11	11,3	33	16,9
<i>Proteus mirabilis</i>	5	5,2	14	7,2
Микробные ассоциации	29	29,9	40	20,5
Грамположительные				
<i>Streptococcus faecalis</i>	16	16,5	37	19,0
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	2,1	7	3,6
Микробные ассоциации	3	3,1	6	3,1
Отсутствие роста	1	1,0	0	0,0

Таблица 34. Чувствительность к антибиотикам микроорганизмов перитонеального экссудата, выявленных у больных перитонитом (в %)

Антибактериальный препарат	Escherichia coli	Proteus vulgaris	Streptococcus faecalis	микробные ассоциации
Амикацин	76,8	68,2	71,4	79,6
Пенициллин	19,1	9,2	0	13,1
Стрептомицин	35,6	23,7	17,7	16,9
Тетрациклин	41,8	25,1	13,4	16,8
Оксациллин	39,5	23,9	7,3	21,3
Ампициллин	73,3	27,3	11,9	25,1
Канамицин	45,6	31,6	25,5	50,2
Гентамицин	73,4	67,2	67,3	78,5
Цефазолин	42,1	29,3	21,2	57,6
Клафоран	51,7	37,8	23,8	56,8

В послеоперационном периоде посев отделяемого из брюшной полости проводился у всех больных в течение всего периода пребывания дренажей в брюшной полости – на 1-е, 2-е, 3-и и 4-е сутки. Обычно, дренажные трубки убирали на 4-е сутки. При выполнении посевов определяли степень обсемененности отделяемого. Интраоперационно степень обсемененности выше 10^5 микробных тел в 1 мл отмечена у 92 (94,8%) пациентов ОГ и 181 (92,8%) пациентов ГС. На первые сутки степень обсемененности выше 10^5 микробных тел в 1 мл отмечена у 55 (56,7%) больных основной группы и у 139 (71,3%) больных группы сравнения. Такая разница в бактериальной обсемененности перитонеального экссудата, вероятнее всего, обусловлена проведением обработки брюшной полости аппаратом «Плазон - ВП» в режиме стимуляции у больных основной группы. На вторые сутки показатель бактериальной обсемененности выше 10^5 микробных тел составил 24,8% и 48,2%, соответственно, на третьи

сутки – 0% и 12,1%, соответственно. На 4-е сутки степень бактериальной обсемененности выше 10^5 микробных тел в 1 мл не выявлена у пациентов обеих групп (Рис. 39).

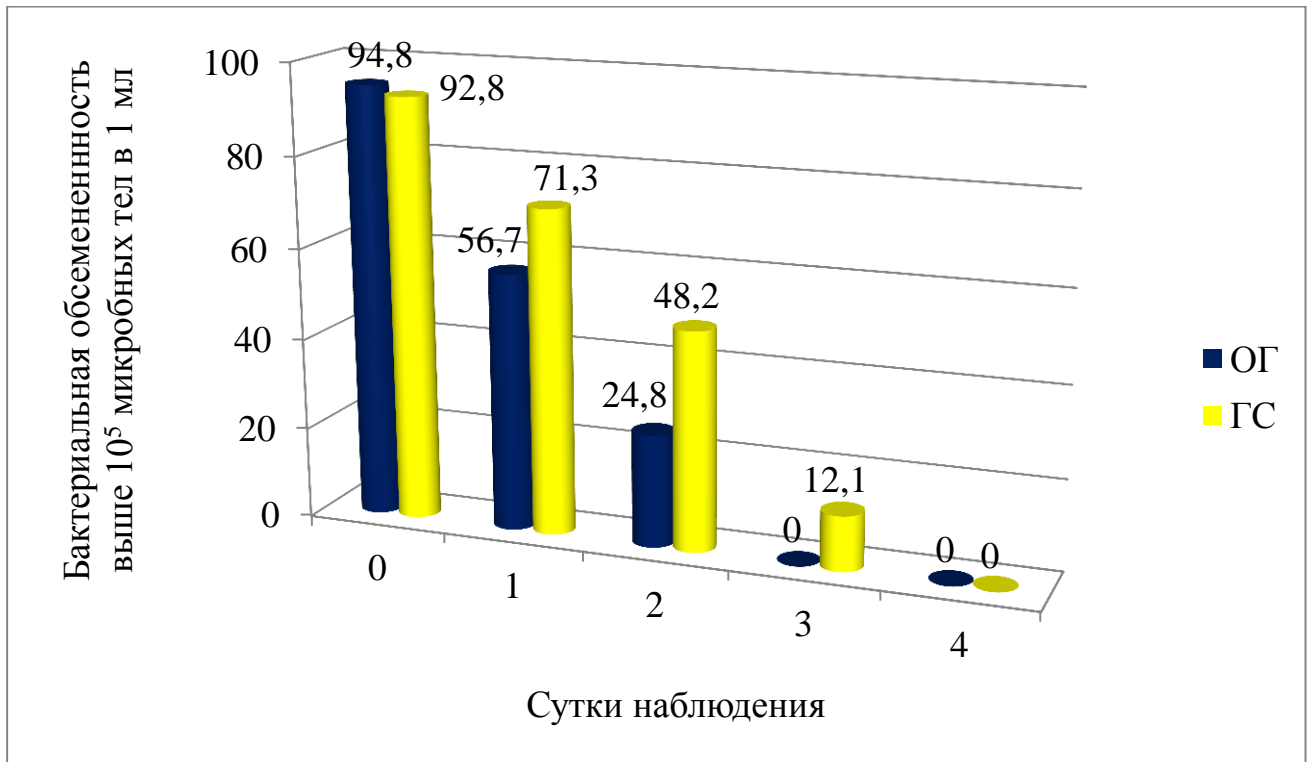


Рис. 39. Снижение обсемененности отделяемого из брюшной полости на фоне лечения

Таким образом, лимфотропное введение антибиотиков на фоне NO-терапии и иммуностимуляции, по сравнению с внутривенным введением у больных перитонитом, вызванным травмами мочеточников и мочевого пузыря, степень обсемененности отделяемого из брюшной полости нормализуется быстрее, чем при внутривенном введении антибиотиков.

3.5 Бактериологические исследования мочи у пациентов с перитонитом

Всем пациентам обеих групп производилось бактериологическое исследование мочи сразу после операции и в дальнейшем, через каждые 2 суток до получения отрицательных результатов посева.

Таблица 35. Вид и частота выявления микроорганизмов в моче

Виды микроорганизмов	Основная группа (n=97)		Группа сравнения (n=195)	
	абс.	%	абс.	%
Грамотрицательные				
<i>Escherichia coli</i>	41	42,3	80	41,0
<i>Proteus vulgaris</i>	10	10,3	26	13,3
<i>Proteus mirabilis</i>	2	2,1	15	7,7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9	9,3	21	10,8
Микробные ассоциации	6	6,2	14	7,2
Грамположительные				
<i>Staphylococcus aureus</i>	11	11,3	9	4,6
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	13	13,4	25	12,8
Микробные ассоциации	2	2,1	3	1,5
Отсутствие роста	3	3,1	2	1,0

При перитоните, вызванном травмами мочеточников и мочевого пузыря, из мочи высеивается преимущественно грамотрицательная флора (Таблица 35). Основные возбудители – *Escherichia coli* (42,3%), *Staphylococcus epidermidis* (13,4%), *Proteus vulgaris* (13,3%).

Для контроля за правильностью назначения антибактериальной терапии изучалась антибиотикограмма мочи у всех больных.

Таблица 36. Чувствительность к антибиотикам микроорганизмов мочи, выявленных у больных перитонитом (в %)

Антибактериальный препарат	Escherichia coli	Proteus vulgaris	Staphylococcus epidermidis
Амикацин	77,3	65,8	68,2
Пенициллин	13,2	9,7	6,8
Стрептомицин	33,7	25,1	15,1
Тетрациклин	39,5	29,2	19,2
Оксациллин	41,4	21,6	11,2
Ампициллин	41,6	25,4	12,4
Канамицин	45,7	27,3	27,4
Гентамицин	75,8	63,7	61,8
Цефазолин	40,1	23,8	33,4
Клафоран	55,7	34,6	29,2

Наиболее часто встречающиеся микроорганизмы в моче оказались чувствительны к амикацину, гентамицину сульфату, клафорану, канамицину сульфату и цефазолину.

Таблица 37. Степень бактериальной обсемененности не выше 10^5 микробных тел в 1 мл мочи (абс.).

Сутки наблюдения / группа	2	4	6	8	10
Основная группа (n=97)	31	54	72	84	91
Группа сравнения (n=195)	41	67	101	141	177

Посевы мочи выполнялись на 2-е, 4-е, 6-е, 8-е и 10-е сутки. При этом определяли степень обсемененности мочи. На вторые сутки степень обсемененности не выше 10^5 микробных тел в 1 мл отмечена у 31 (32,1%) основной и 41 (21,0%) больных группы сравнения (Рис. 40). На четвертые сутки

этот показатель составил 55,5% и 34,3%, соответственно. В среднем, на четвертые сутки выполнялось удаление уретрального катетера. На 6-е сутки степень обсемененности составила 73,7 и 52,0%, соответственно. В среднем, на 8-9 сутки проводилось удаление эпицистостомического дренажа. На 8-е сутки степень обсемененности составила 86,1 и 72,2%, соответственно. К десятым суткам показатели обсемененности в обеих группах сравнялись и составили около 90% (94,2 и 90,7, соответственно).

Степень бактериальной обсемененности мочи в основной группе, в период со вторых по восьмые сутки была значительно ниже и это различие статистически значимо ($p < 0,05$). Таким образом, применение лимфотропного введения антибиотиков на фоне NO-терапии и иммуностимуляции, по сравнению с внутривенным введением у больных с перитонитом, вызванным травмами мочеточников и мочевого пузыря, позволяет снизить бактериальную обсемененность мочи в более ранние сроки, чем при внутривенном введении антибиотика.

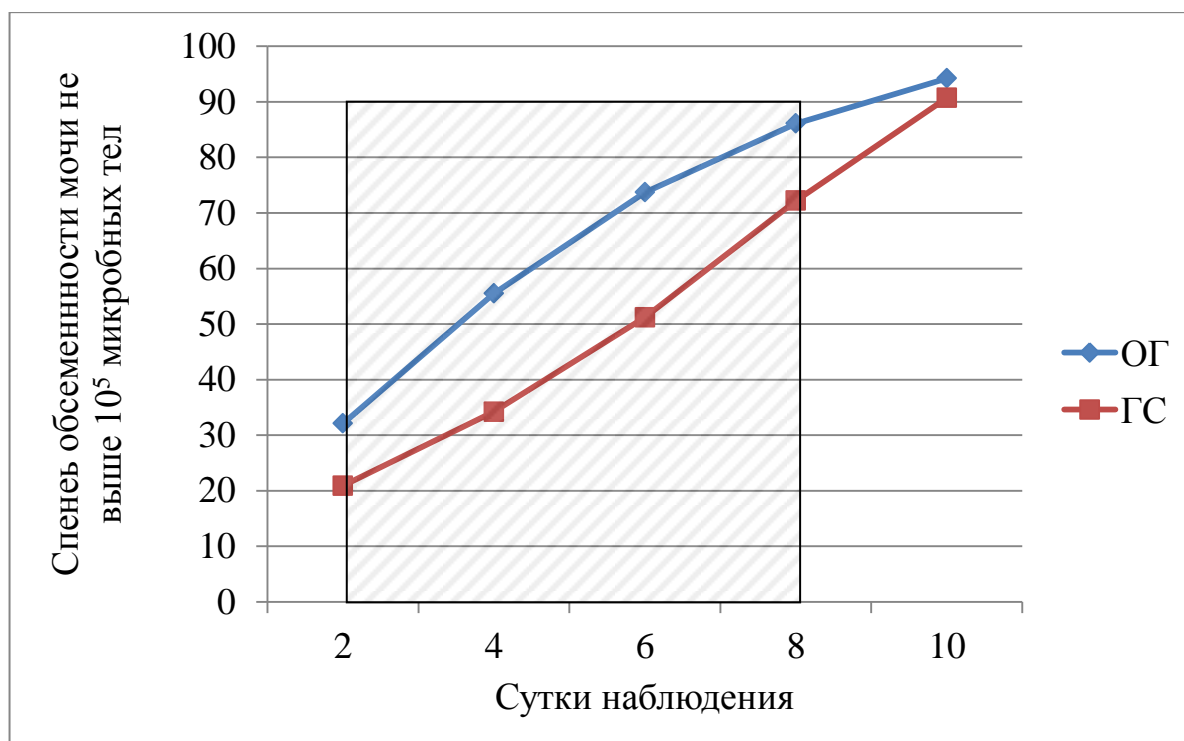


Рис. 40. Снижение бактериальной обсемененности мочи на фоне лечения

3.6 Иммунологические исследования у пациентов с перитонитом

Забор крови из вены для иммунологических исследований производили на через 3, 5, 7 и 14 сутки от начала лечения. Исследовали количество зрелых Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-супрессоров, иммунорегуляторный индекс (ИРИ), НК-клеток, и зрелых В-лимфоцитов, а также содержание иммуноглобулинов классов G, M, A. и низкомолекулярных иммунных комплексов (ЦИК) по рекомендациям А.В. Караулова (1999).

Таблица 38. Показатели клеточных факторов иммунной защиты у больных основной группы до и после иммуномодулирующей лимфотропной терапии (n=97)

Показатель	Нормальные значения	До лечения	Через 7 суток	Через 14 суток
Т-общие зрелые	60-80%	42,9±3,8	50,9±6,8	65,2±14,4
Т-супрессоры	25-30%	19,08±1,2	24,8±3,4	26,5±6,1
Т-хелперы	35-45%	15,45±1,4	29,2±3,8	42,5±9,4
ИРИ	1,5 – 1,9ед.	0,78±0,07	0,98±0,12	1,83±0,45
НК	12 – 17%	10,4±0,9	11,69±1,66	12,69±2,85
В-лимфоциты зрелые	6 – 12%	18,5±0,8	13,93±1,88	10,38±2,36

Как видно из таблиц 38 и 39, уровень Т-супрессоров, Т-хелперов и ИРИ до начала лечения был значительно ниже нормальных показателей и на одном уровне в обеих сравниваемых группах. Через 7 суток после начала лечения в обеих группах отмечается общее увеличение показателей клеточного иммунитета. Однако, если у пациентов, получавших иммуномодулирующую терапию, показатели Т-супрессоров, Т-хелперов и ИРИ практически достигли нижней границы нормы, то в группе сравнения эти показатели еще далеки от желаемого

результата. Через 14 суток после начала лечения показатели Т-супрессоров, Т-хелперов и ИРИ достигли нормальных величин у пациентов, получавших иммуномодулирующую терапию. В то же время в группе сравнения показатели клеточного иммунитета еще не достигли даже нижней границы нормальных значений.

Таблица 39. Показатели клеточных факторов иммунной защиты у больных группы сравнения без иммуномодулирующей терапии (n=195)

Показатель	Нормальные значения	До лечения	Через 7 суток	Через 14 суток
Т-общие зрелые	60-80%	42,9±3,6	49,2±6,6	51,5±11,7
Т-супрессоры	25-30%	19,1±1,2	19,9±2,9	24,0±5,5
Т-хелперы	35-45%	15,5±1,4	20,7±2,9	29,4±6,8
ИРИ	1,5 – 1,9ед.	0,78±0,07	0,82±0,08	1,02±0,83
NK	12 – 17%	10,4±0,9	10,7±1,7	10,7±2,6
В-лимфоциты зрелые	6 – 12%	18,5±0,8	15,4±2,3	14,4±3,4

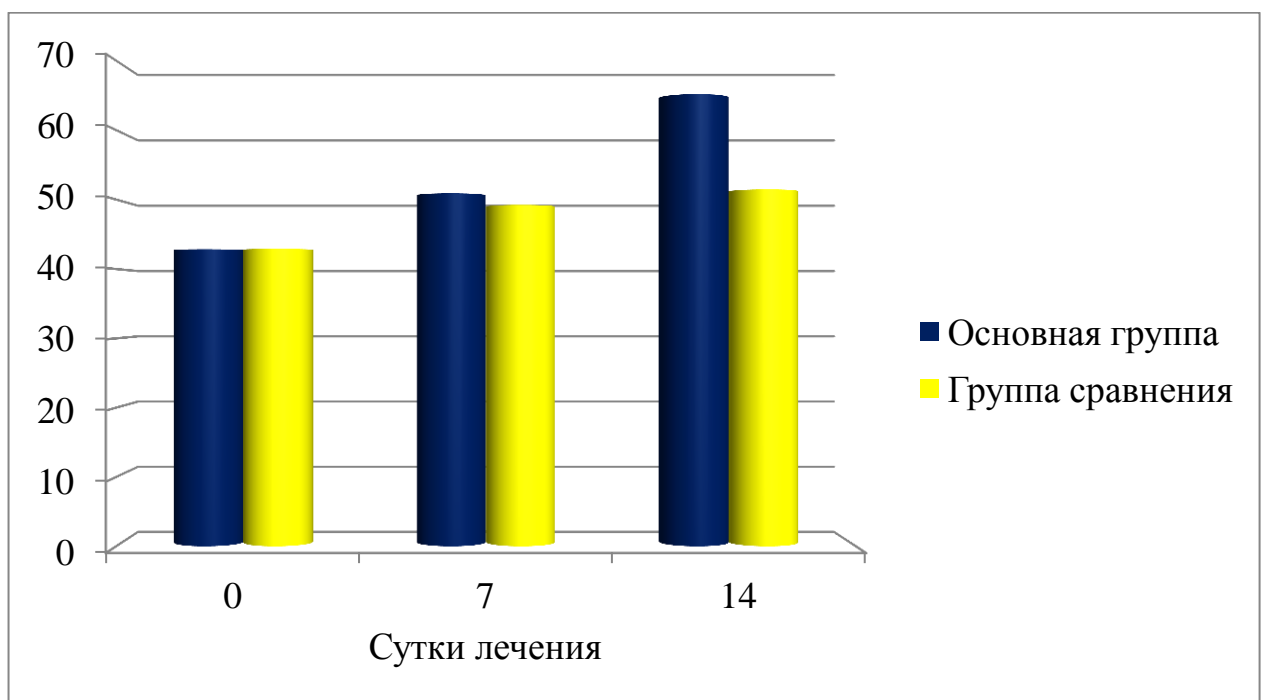


Рис. 41. Динамика изменений Т-общих зрелых на фоне лечения

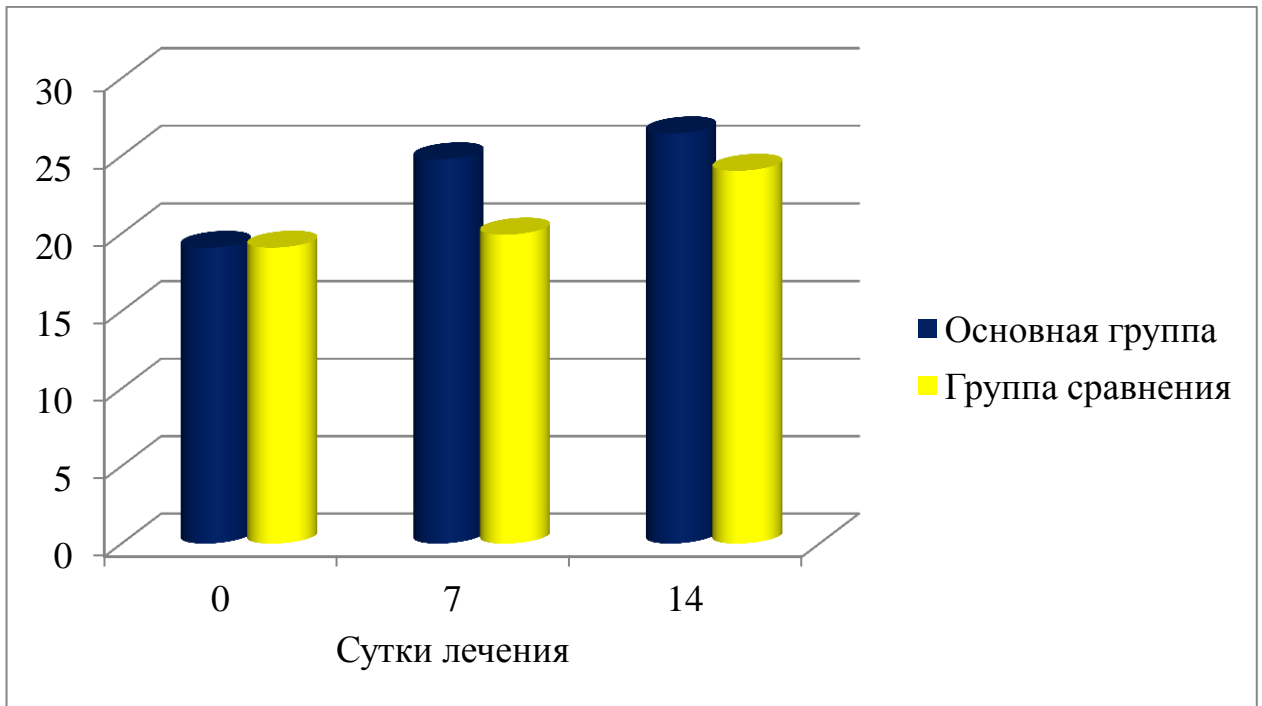


Рис. 42. Динамика изменений Т-супрессоров на фоне лечения

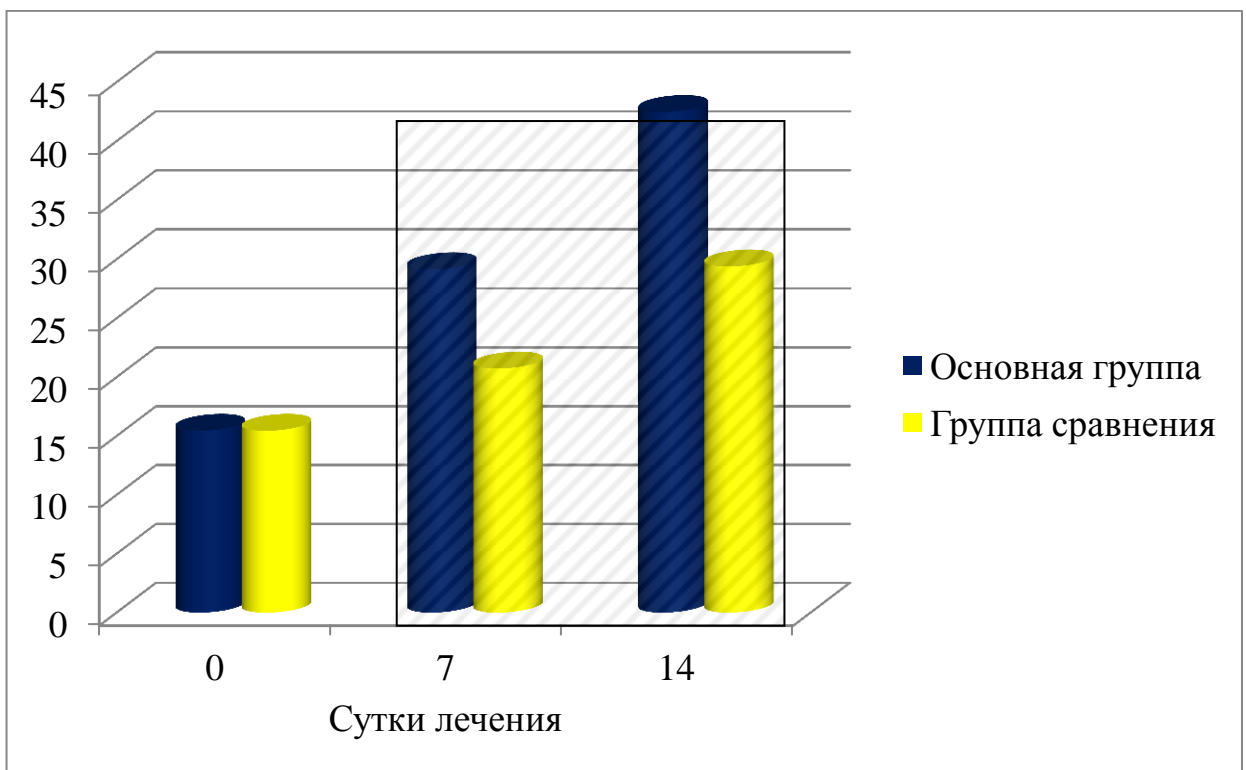


Рис. 43. Динамика изменений Т-хелперов на фоне лечения

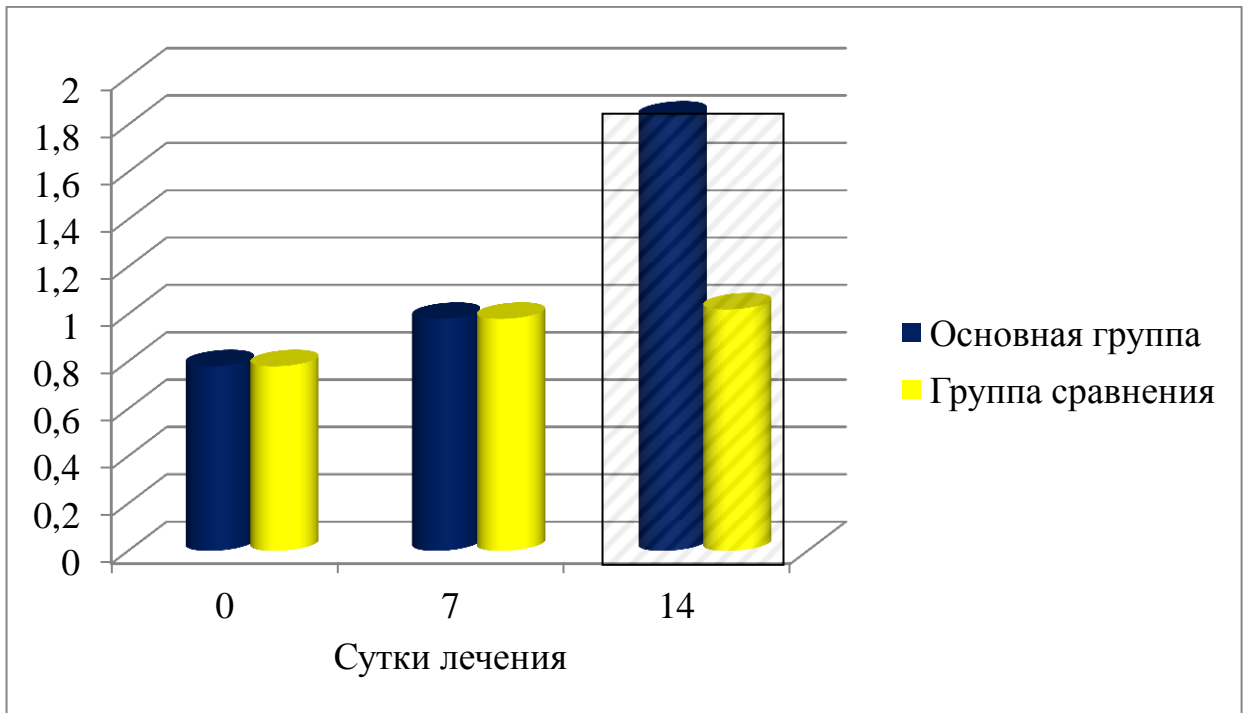


Рис. 44. Динамика изменений ИРИ на фоне лечения

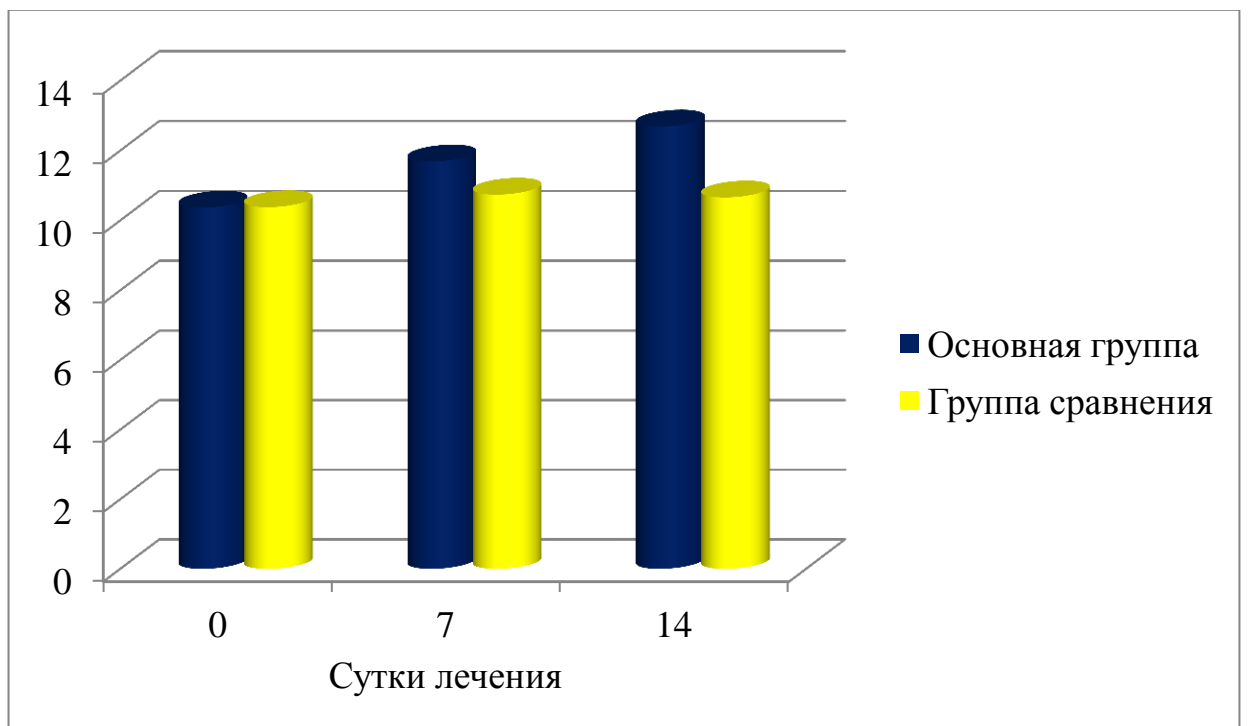


Рис. 45. Динамика изменений НК-клеток на фоне лечения

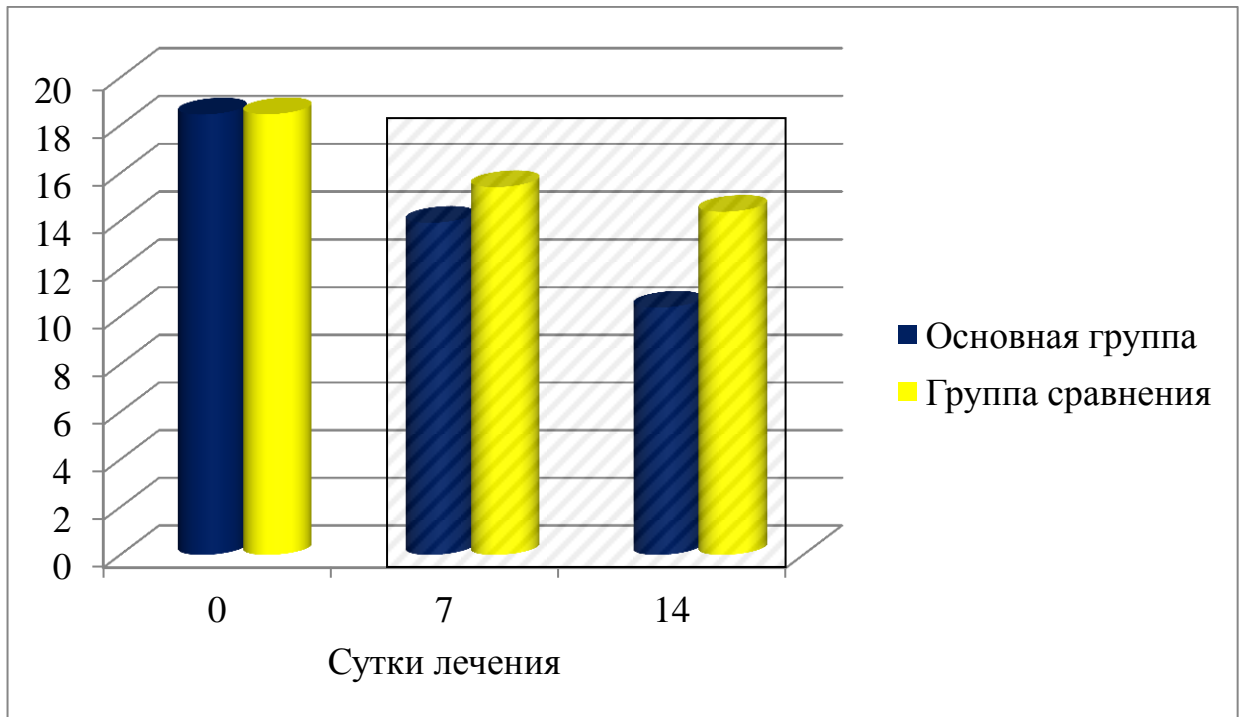


Рис. 46. Динамика изменений В-лимфоцитов зрелых на фоне лечения

Морфометрические показатели клеточных популяций перитонеальной жидкости могут отражать динамику изменений в системе местного иммунитета и позволяют прогнозировать течение послеоперационного периода (Быкова О.А., 2002; Ярмолинская М.И., 2009; Вторенко В.И., 2017).

Таблица 40. Гуморальные факторы иммунитета у больных основной группы на фоне иммуномодулирующей терапии (n=97)

Показатель	Нормальные значения	До лечения	Через 7 суток после курса лечения	Через 14 суток после курса лечения
IgG	12-14 г/л	17,3±0,7	15,8±2,3	13,5±3,0
IgM	1,3-1,7 г/л	0,60±0,03	0,98±0,12	0,95±0,20
IgA	2,1-2,9 г/л	4,90±0,06	2,90±0,36	2,86±0,61
ЦИК низкомолекулярный	500-600 ЕД	736,5±17,7	689,5±7,3	591,6±11,0

В таблицах 40 и 41 отражена динамика изменений гуморальных факторов иммунитета у больных перитонитом, вызванном травмами мочеточников и мочевого пузыря, на фоне иммуномодулирующей терапии и без таковой.

Как видно из приведенных данных, восстановление гуморальных факторов иммунитета на фоне иммуномодулирующей терапии происходит в более короткие сроки.

Таблица 41. Гуморальные факторы иммунитета у больных группы сравнения без иммуномодулирующей терапии (n=195)

Показатель	Нормальные значения	До лечения	Через 7 суток	Через 14 суток
IgG	12-14 г/л	17,3±0,7	16,4±2,473	14,7±0,9
IgM	1,3-1,7 г/л	0,60±0,05	0,97±0,14	0,94±0,22
IgA	2,1-2,9 г/л	4,90±0,12	3,90±0,56	2,8±0,67
ЦИК низкомолекулярный	500-600 ЕД	736,0±17,5	719,0±6,7	630±9,5

У пациентов основной группы IgG составили: до лечения – 17,3±0,7г/л; к 7-м суткам – 15,8±2,3г/л; на 14-е сутки – 13,5±3,0г/л. IgM составили: до лечения – 0,6±0,03г/л; к 7-м суткам – 0,98±0,12г/л; на 14-е сутки – 0,95±0,20г/л. IgA составили: до лечения – 4,9±0,106г/л; к 7-м суткам – 2,9±0,36г/л; на 14-е сутки – 2,86±0,61г/л. ЦИК составили: до лечения – 736,5±17,7 ЕД; к 7-м суткам – 689,5±7,3 ЕД; на 14-е сутки – 591±10,9 ЕД.

В группе сравнения IgG составили: до лечения – 17,3±0,65г/л; к 7-м суткам – 16,4±2,4г/л; на 14-е сутки – 14,7±0,9г/л. IgM составили: до лечения – 0,6±0,05г/л; к 7-м суткам – 0,97±0,05г/л; на 14-е сутки – 0,94±0,2г/л. IgA составили: до лечения – 4,9±0,2г/л; к 7-м суткам – 3,9±0,6г/л; на 14-е сутки – 2,8±0,7г/л. ЦИК составили: до лечения – 736±17,5 ЕД; к 7-м суткам – 719,0±6,7 ЕД; на 14-е сутки – 630±9,5 ЕД.

Различия в уровне IgG были статистически достоверны только на 7-е сутки. В тоже время имелась статистически достоверная разница ($p < 0,05$) между уровнями IgM, IgA и ЦИК на 7-е и 14-е сутки лечения.

Таким образом, можно констатировать факт положительного влияния комплексной лимфотропной и монооксидом азота терапии на показатели клеточного и гуморального иммунитета.

3.7 Определение уровня гистамина в перитонеальной жидкости у пациентов с перитонитом

Одним из медиаторов воспаления является гистамин, который сосредоточен в тучных клетках. Тучные клетки депонируют биологически активные ингредиенты (гепарин, гистамин, серотонин), а в момент возникновения воспалительной реакции, путем дегрануляции, освобождают биогенные амины, которые свободно мигрируют на поверхность слизистых оболочек (М.М. Dale, J.C. Foreman, 1998). Следовательно, большой интерес представляет исследование медиаторов воспаления, в первую очередь гистамина, при различных модификациях комплексной терапии, что позволяет судить об эффективности применяемого лечения (Есипов А.В., 2008; Вторенко Д.В., 2012).

Доказано, что показатели содержания гистамина могут служить критерием эффективности лимфотропной и NO-терапии при профилактике воспалительных процессов (Выренков Ю.Е., 2011).

Данный критерий может быть использован в клинических условиях, как показатель эффективности выбора метода лечения.

В нашей работе, до лечения, у пациентов обеих групп, содержание гистамина составило $17,2 \pm 0,9$. На фоне лечения, уже с первых суток, отмечено снижение уровня гистамина в обеих группах, причем уровень гистамина у пациентов основной группы был значительно ниже, чем у пациентов группы сравнения. Та же тенденция прослеживается к третьим и пятым суткам. При этом уровень

гистамина в первые, третьи и пятые сутки в основной группе был достоверно ниже ($p < 0,05$), чем в группе сравнения. К пятым суткам уровень гистамина у пациентов основной группы составил $3,4 \pm 0,8$, что близко к контрольным показателям, поскольку в норме количество гистамина колеблется от 1 до 2 ед.

Таблица 42 Динамика изменений уровня гистамина в перитонеальной жидкости

Группа больных	Сутки наблюдений			
	Интраоперационно	1	3	5
Основная группа (n=97)	$17,2 \pm 0,9$	$11,1 \pm 0,9$	$6,1 \pm 0,9$	$3,482 \pm 0,8$
Группа сравнения (n=195)	$17,2 \pm 0,9$	$16,6 \pm 1,1$	$14,1 \pm 1,7$	$9,2 \pm 1,072$

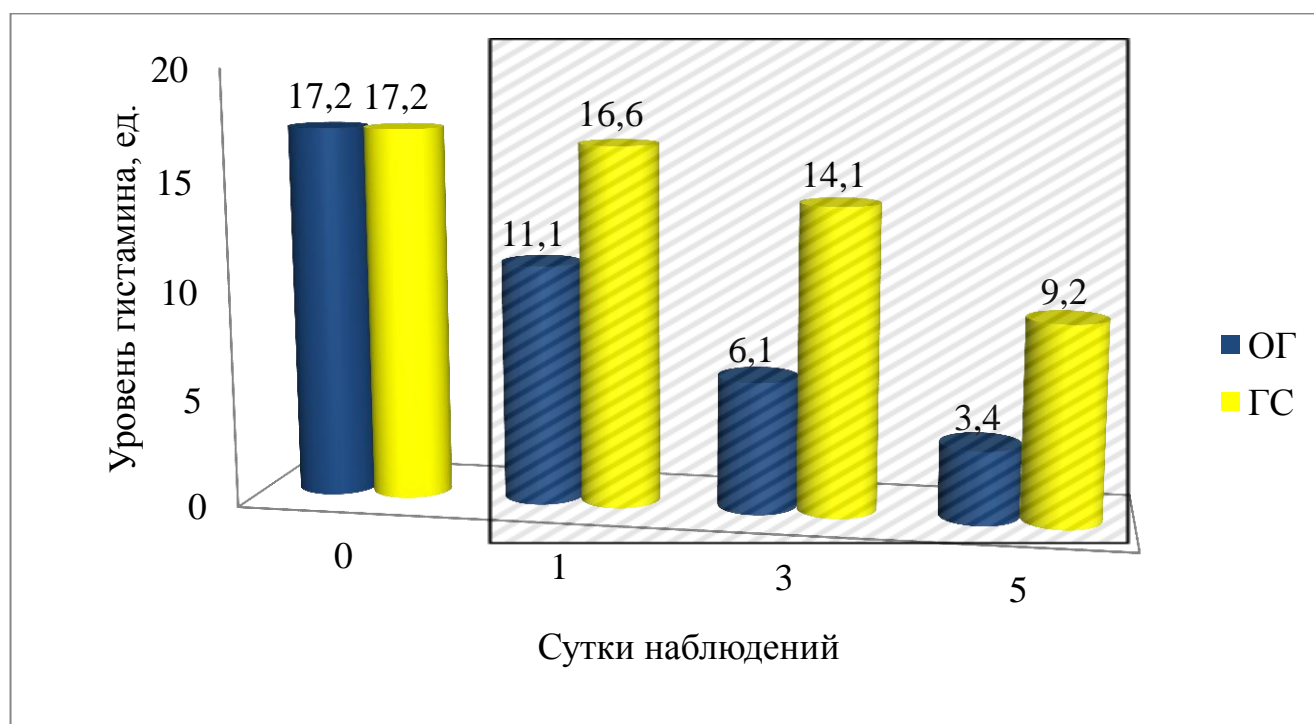


Рис. 47. Динамика изменений уровня гистамина в перитонеальной жидкости в основной группе и группе сравнения.

Клиническое наблюдение:

Пациент К., 1963г.р. (ист.бол. №6037-12). Жалобы при поступлении: на боли во всех отделах живота, дискомфорт от уретрального катетера, общую слабость.

Анамнез заболевания: поступил спустя 32 часа от начала заболевания, с его слов заболел 21.06.2012 ночью, в 04-00, когда проснулся от тупых ноющих болей во всех отделах живота. Накануне употреблял алкоголь. Отмечал отсутствие мочеиспускания с вечера 20.06.2012, позывов на мочеиспускание не было. Факт травмы отрицает. 21.06.2012 г. обратился в поликлинику г. Звенигорода, урологом пациенту установлен уретральный катетер, со слов, постепенно выделилось около 1 л мочи с геморрагическим компонентом. От предложенной госпитализации больной отказался. В связи с сохранением болей самостоятельно обратился в 1 филиал ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. Госпитализирован в 1 ХО с диагнозом: перитонит неясной этиологии.

Общий анализ крови от 22.06.2012: лейкоциты $16,4 \times 10^9$ /л, эритроциты $5,26 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 157 г/л, гематокрит 48,6 %.

Общий анализ мочи от 22.06.2012: эритроциты покрывают все поле зрения, белок до 0,15 г/л, лейкоциты +++.

УЗИ почек, предстательной железы, брюшной полости от 22.06.2012: в правой подвздошной области трубчатая структура около 4,5 см, толщиной до 0,65 см, с несколько утолщенной до 0,2 см стенкой, с гипоэхогенным содержимым. Свободной жидкости в брюшной полости нет.

Биохимический анализ крови от 22.06.2012: общ. белок - 77 г/л, глюкоза - 9,6 ммоль/л, общ. билирубин - 30,1, АЛТ - 46, креатинин - 166, амилаза - 18 г/л.

Электролиты крови от 22.06.2012: в пределах нормы.

Предоперационная подготовка включала лимфотропное введение амикацина в дозе 5 мкг/кг. Время от момента поступления (диагностика и предоперационная подготовка) до начала операции составило 4 часа 35 минут. Время операции: 1 час 55 мин.

На операции: при ревизии брюшной полости имеется светло-желтый прозрачный выпот больше в малом тазу. Взят на посев. Гнойного выпота в брюшной полости нет. При осмотре червеобразный отросток без патологии - не изменен, не утолщен, голубовато-розового цвета, брыжжейка не утолщена. Выполнен осмотр тонкой кишки от связки Трейтца - без патологии. Выполнена ревизия печени, селезенки – размеры не увеличены, поверхность однородная, гладкая. Желчный пузырь частично опорожнен, стенки не утолщены, в просвете камни не определяются. Ободочная кишка осмотрена на всем протяжении – без патологии. В левой подвздошной области определяется прозрачный желтый выпот с элементами фибрина, сальник частично припаян к париетальной брюшине. При дальнейшей ревизии в дне мочевого пузыря визуализирован внутрибрюшной дугообразный линейный разрыв длиной до 5 см, в просвете визуализируется катетер Фолея (уретральный), через дефект в стенке мочевого пузыря в брюшную полость и обратно свободно поступает моча. Края мочевого пузыря частично с наложениями фибрина, стенки пузыря несколько утолщены. Внебрюшинно выделена передняя стенка мочевого пузыря. После наложения провизорных швов через все слои на стенку мочевого пузыря, последний вскрыт электрокоагуляцией – гемостаз сухо. Через отдельный прокол в передней брюшной стенке по нижнесрединной линии на 2 см выше лонного сочленения выполнена эпицистостомия катетером Фолея 20 Сн (15 мл). Двухрядным швом восстановлена целостность мочевого пузыря. Контроль на герметичность (100 мл фурацилина) – поступления мочи в брюшную полость не выявлено. Брюшная полость промыта до чистых вод 6 л фурацилина с диоксидином. В малый таз через отдельный прокол в правой подвздошной области на 2 см выше и впереди от передней верхней наружной ости подвздошной кости установлена 2-х просветная дренажная трубка, фиксирована к коже. Брюшина ушита. Наложены швы на переднюю брюшную стенку через все слои. Швы на кожу. Асептическая наклейка

Окончательный диагноз: закрытая травма мочевого пузыря. Внутривнутрибрюшинный разрыв мочевого пузыря, осложненный разлитым серозно-фибринозным перитонитом.



Рис. 48. Ретроградная урография. Определяется выход контрастного вещества за пределы мочевого пузыря.

Послеоперационный период протекал без особенностей и осложнений. Проводилась лимфотропная антибактериальная терапия амикацином, иммуномодулирующая терапия полиоксидонием, обработка брюшной полости через большие просветы дренажных трубок потоком холодной плазмы с помощью аппарата «Плазон - ВП» по 8 минут ежедневно (до удаления дренажей). Выписан на десятые сутки по выздоровлению.

Клиническое наблюдение:

Пациент Д., 1981г.р. (ист.бол. №2530-13). Жалобы при поступлении: на боли во всех отделах живота, затрудненное мочеиспускание, примесь крови в моче, общую слабость.

Анамнез заболевания: за два дня до поступления был избит, получил несколько ударов в область живота. Сознания не терял, за медицинской помощью не обращался. На следующий день отметил боли в животе, затрудненное мочеиспускание, примесь крови в моче. В связи с сохранением болей самостоятельно обратился в 1 филиал ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. Госпитализирован в 1 ХО с диагнозом: закрытая травма живота, перитонит.

При осмотре частота дыхания 22 в 1 минуту, температура тела 37,7⁰С, пульс 100 в 1 минуту, АД по монитору 135 и 86 мм рт. ст. Язык сухой, обложен белым налетом, живот напряжен, в акте дыхания не участвует, симптом Щеткина-Блюмберга положительный. Принято решение о срочном оперативном вмешательстве (лапаротомия) с интраоперационным определением причины перитонита и объема оперативного вмешательства. Общий анализ крови при поступлении: лейкоциты - $19,1 \times 10^9$ /л, эритроциты - $4,96 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин - 138 г/л, гематокрит - 42,4 %.

Общий анализ мочи при поступлении: эритроциты покрывают все поле зрения, белок до 0,28 г/л, лейкоциты +++.

Электролиты крови при поступлении: в пределах нормы.

Предоперационная подготовка включала лимфотропное введение амикацина в дозе 5 мкг/кг, инфузионную терапию (0,9% изотонический раствор натрия хлорида - 400,0 и раствор глюкозы 5% - 400,0). Время от момента поступления (диагностика и предоперационная подготовка) до начала операции составило 3 часа 20 минут. Время операции: 1 час 10 мин.

На операции: при ревизии в брюшной полости около 600 мл светло-желтого прозрачного выпота, больше в малом тазу. Взят на посев. Гнойного выпота в брюшной полости нет. Печень, селезенка – без патологии. Ободочная

кишка осмотрена на всем протяжении – без патологии. При дальнейшей ревизии в области верхушки мочевого пузыря выявлен внутрибрюшной линейный разрыв длиной до 4,5 см, через дефект в стенке мочевого пузыря в брюшную полость и обратно свободно поступает моча.

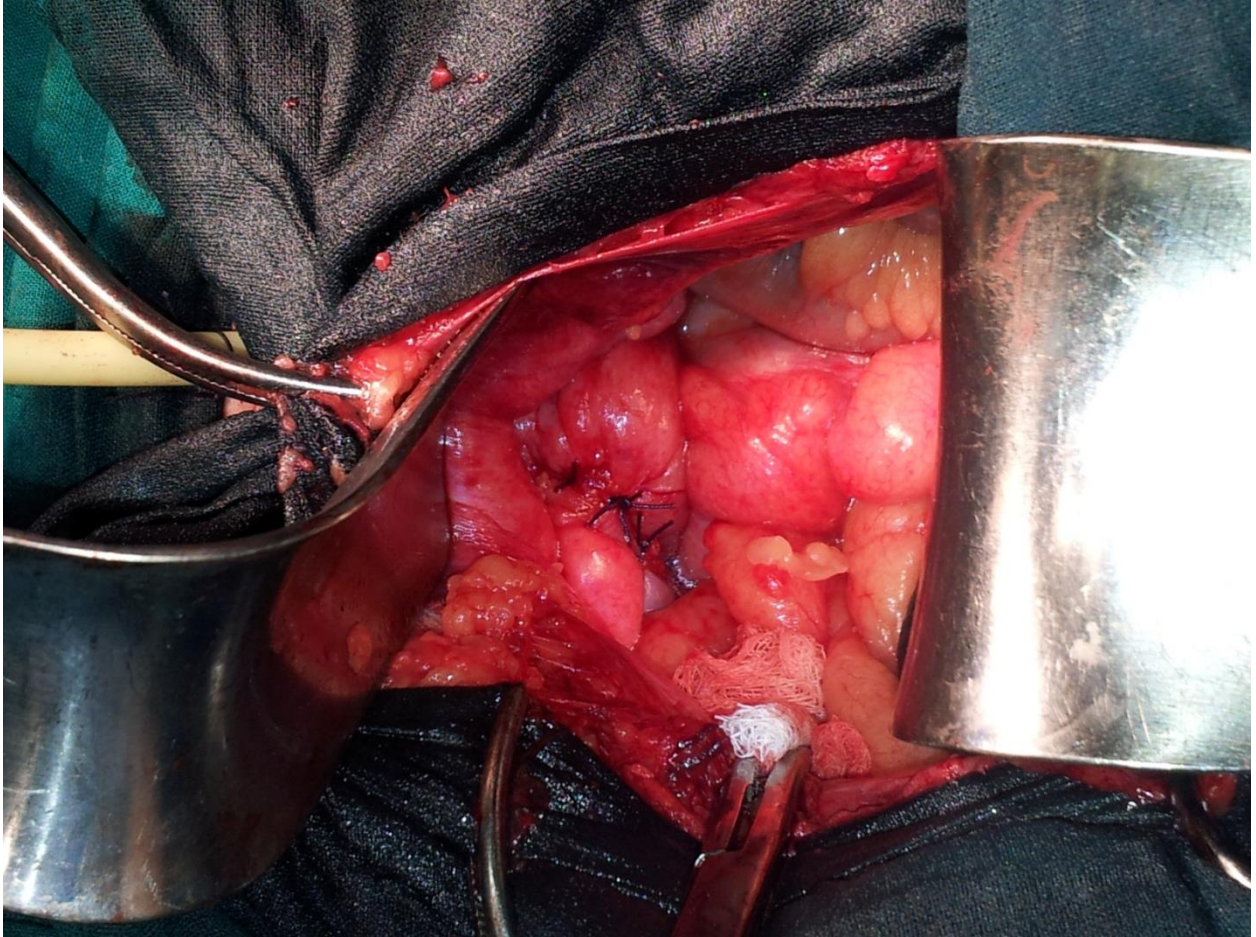


Рис. 49. Второй ряд швов на мочевом пузыре. Видна эпицистостомическая трубка.

Края мочевого пузыря частично с наложениями фибрина, стенки пузыря несколько утолщены. Двухрядным швом восстановлена целостность мочевого пузыря, выполнена цистостомия. Контроль на герметичность (100 мл фурацилина) – поступления мочи в брюшную полость не выявлено. Брюшная полость промыта до чистых вод 8 л фурацилина с диоксидином. Выполнена назогастроинтестинальная интубация тонкой кишки двухпросветным зондом. В

малый таз, правый и левый боковые каналы через отдельные проколы в правой и левой подвздошной области установлены три 2-х просветные дренажные трубки, фиксированы к коже. Послойный шов раны, швы на кожу. Асептическая наклейка. На первые сутки после операции температура тела до 38,4⁰С, снижение лейкоцитоза до 17,2x10⁹/л, пульс 96 ударов в минуту, сброс по НГИИ до 700 мл застойного кишечного содержимого, аускультативно выслушивались единичные перистальтические шумы. По дренажам из брюшной полости до 400 мл серозного отделяемого. Выполнен посев мочи – выявлена E. coli. На третьи сутки после операции температура тела до 37,0⁰С, снижение лейкоцитоза до 13,5x10⁹/л, пульс 90 ударов в минуту, сброса по НГИИ не наблюдается, аускультативно выслушиваются неравномерные, вялые перитонеальные шумы, отмечено самостоятельное отхождение газов. По дренажам из брюшной полости – сухо, дренажные трубки из правого и левого бокового каналов удалены, оставлена дренажная трубка в малом тазу. Послеоперационный период протекал без особенностей и осложнений. Проводилась лимфотропная антибактериальная терапия амикацином, иммуномодулирующая терапия полиоксидонием, обработка брюшной полости через большие просветы дренажных трубок потоком холодной плазмы с помощью аппарата «Плазон - ВП» по 8 минут ежедневно (до удаления дренажей). Энтеральное питание смесью Нутризон 1 л через НГИИ начато с 4-х суток. Дренаж из малого таза удален на четвертые сутки, назогастроинтестинальный зонд удален на шестые сутки, эпицистостомический дренаж удален на 9-е сутки. При выписке (на 14-е сутки): нормотермия, лейкоциты крови до 9,2x10⁹/л, посев мочи стерилен, в общем анализе мочи выявлены лейкоциты до 10 в поле зрения, эритроциты – 2-4 в поле зрения. Выздоровление.

Клиническое наблюдение:

Пациент Х., 1948 г.р. (ист.бол. №14239). Жалобы при поступлении: на наличие эпицистостомы, чувство дискомфорта внизу живота, рези при мочеиспускании.

Анамнез заболевания: Длительное время наблюдается урологом поликлиники по поводу: С-г предстательной железы T1cN0M0. Радикальная простатэктомия 25.10.2012 г. Эректильная дисфункция. Операция протезирование полового члена в 2013 г. Острая задержка мочи от 01.04.2016 г. Острая почечная недостаточность. Получает комбинированную терапию (тамсулозин, финастерид). Около 3 суток отмечает прогрессирующее ухудшение качества мочеиспускания, по поводу чего 14.09.2016 г консультирован урологом поликлиники, диагностирована острая задержка мочи, выполнена однократная катетеризация мочевого пузыря, эвакуировано до 2000 мл мочи. Направлен на стационарное лечение, госпитализирован в 7 урологическое отделение ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого» МО РФ 14.09.2015г по неотложным показаниям.

При осмотре частота дыхания до 20 в 1 минуту, температура тела 37,2⁰С, пульс 96 в 1 минуту, АД по монитору 140 и 96 мм рт. ст. Язык влажный, обложен белым налетом, живот напряжен, в акте дыхания не участвует, симптом Щеткина-Блюмберга сомнительный.

Общий анализ крови при поступлении: лейкоциты - $13,2 \times 10^9$ /л, эритроциты - $4,55 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин - 145 г/л, гематокрит - 41,1 %. Общий анализ мочи при поступлении: эритроциты покрывают все поле зрения, белок до 0,28 г/л, лейкоциты +++.

Электролиты крови при поступлении: в пределах нормы.

В отделении выполнена катетеризация мочевого пузыря при поступлении пациента, эвакуировано до 1700 мл прозрачной мочи без патологических примесей. В динамике отмечено снижение уровня креатинина крови. 15.09.2015г отмечено отсутствие мочи по уретральному катетеру, выраженные изменения электролитов крови и кислотно-щелочного баланса по анализам крови, что

потребовало выполнить размещение пациента для дальнейшего лечения на базе хирургической реанимации, где в связи с выраженным напряженным асцитом пациенту выполнен троакарный лапароцентез.

За 2 суток нахождения в реанимационном отделении по дренажу из брюшной полости эвакуировано более 22 л жидкости. Диурез составлял 2500-1800 мл по уретральному катетеру. 17.09.2015 г. за сутки отмечено отсутствие мочи по уретральному катетеру на фоне продолжающегося снижения уровня креатинина крови. В связи с чем принято решение о выполнении цистографии. По результатам цистографии отмечено наличие дефекта левой задне-боковой стенки мочевого пузыря. Выполнена уретроцистоскопия и диагностирована перфоративная язва мочевого пузыря. Разлитой серозный перитонит.

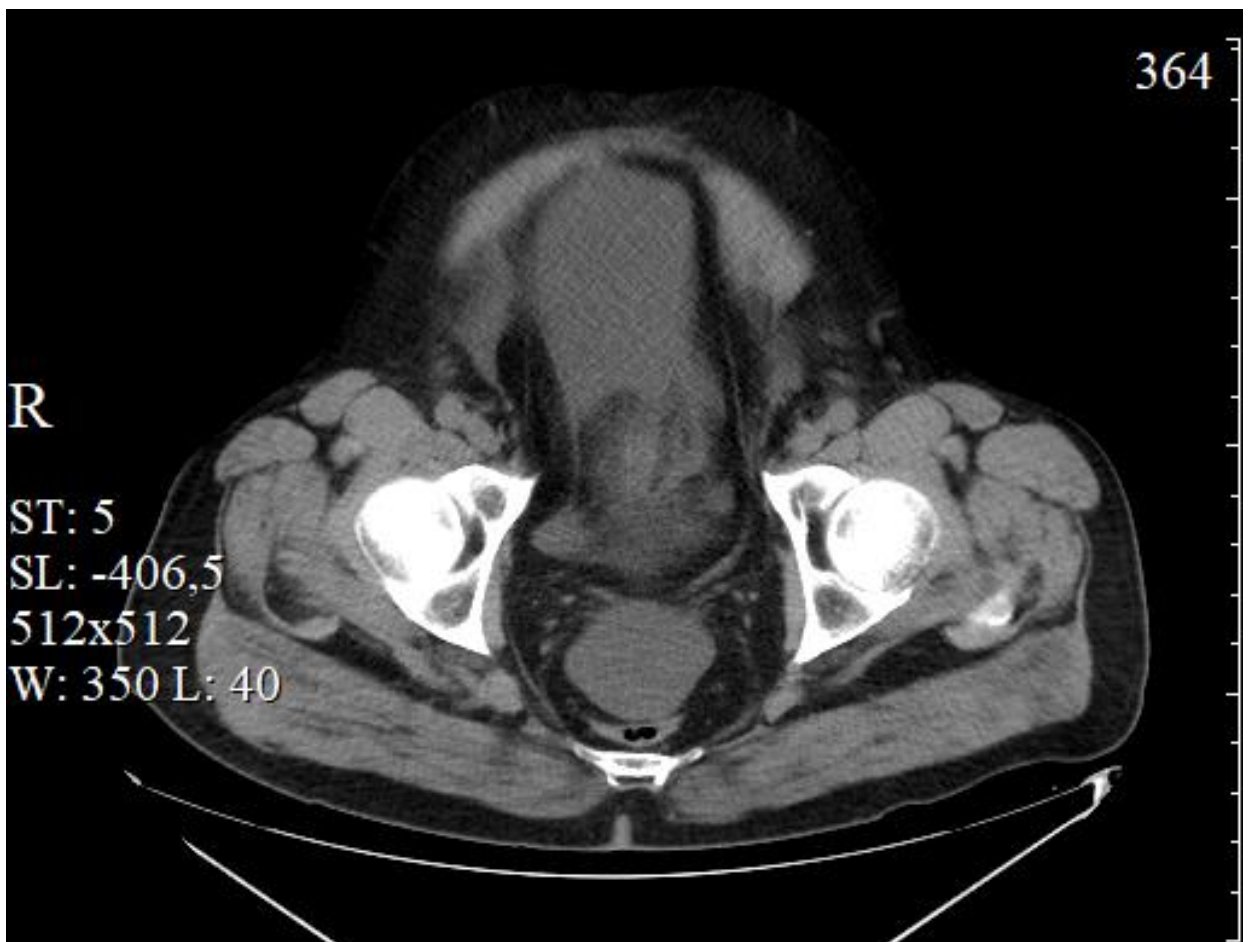


Рис. 50. КТ-картина выхода жидкости за пределы мочевого пузыря.

Принято решение о срочном оперативном вмешательстве (лапаротомия). Предоперационная подготовка включала лимфотропное введение амикацина в дозе 5 мкг/кг, инфузионную терапию (0,9% изотонический раствор натрия хлорида – 400 мл и раствор глюкозы 5% - 400 мл). Время от момента поступления (диагностика и предоперационная подготовка) до начала операции составило 2 часа 10 минут. Время операции: 1 час 50 мин.

На операции: при ревизии в брюшной полости около 1600 мл светло-желтого прозрачного выпота, в малом тазу, межпетельно, под печенью и селезенкой. Взят на посев. Гнойного выпота в брюшной полости нет. Выполнена ревизия брюшной полости: Печень, селезенка – без патологии. Ободочная кишка осмотрена на всем протяжении – без патологии. При дальнейшей ревизии в области задне-боковой стенки мочевого пузыря выявлен внутрибрюшной линейный разрыв длиной до 2 см, через дефект в стенке мочевого пузыря в брюшную полость и обратно свободно поступает моча. Края мочевого пузыря частично с наложениями фибрина, стенки пузыря несколько утолщены. Двухрядным швом восстановлена целостность мочевого пузыря, выполнена цистостомия. Контроль на герметичность (100 мл фурацилина) – поступления мочи в брюшную полость не выявлено. Брюшная полость промыта до чистых вод 8 л фурацилина с диоксидином. В малый таз, правый и левый боковые каналы через отдельные проколы в правой и левой подвздошной области установлены три 2-х просветные дренажные трубки, фиксированы к коже. Послойный шов раны, швы на кожу. Асептическая наклейка.

На первые сутки после операции температура тела до 36,7⁰С, снижение лейкоцитоза до 10,2x10⁹/л, пульс 86 ударов в минуту, Аускультативно выслушивались единичные перистальтические шумы. По дренажам из брюшной полости до 300 мл серозного отделяемого. На третьи сутки по дренажам из брюшной полости – сухо, дренажные трубки удалены. Послеоперационный период протекал без особенностей и осложнений. Проводилась лимфотропная антибактериальная терапия амикацином, иммуномодулирующая терапия

полиоксидонием, обработка брюшной полости через большие просветы дренажных трубок потоком холодной плазмы с помощью аппарата «Плазон - ВП» по 8 минут ежедневно (до удаления дренажей). Энтеральное питание смесью Нутризон 1 л начато со 2-х суток. При выписке (на 12-е сутки): нормотермия, лейкоциты крови до $8,2 \times 10^9$ /л, посев мочи стерилен, в общем анализе мочи выявлены лейкоциты до 4-6-8 в поле зрения, эритроциты – 2-4 в поле зрения. Выздоровление.

3.8 Концентрация оксида азота в периферической крови и перитонеальной жидкости у пациентов с перитонитом, вызванным травмами мочеточников и мочевого пузыря на фоне комплексной лимфотропной и монооксидом азота терапии.

Проанализированы результаты лечения двух групп больных. Пациентам основной группы проводилась обработка брюшной полости монооксидом азота интраоперационно и в последующие трое суток через дренажные трубки. Пациенты группы сравнения такой терапии не получали.

Результаты исследований свидетельствуют, что воздействие на брюшину монооксидом азота вызывает значительный рост продукции оксида азота фагоцитов в периферической крови. Таким образом, при воздействии на брюшину монооксидом азота происходит усиление активации фагоцитов периферической крови и, как следствие, ускорение продукции активных форм кислорода, что способствует ускоренной регенерации клеток брюшины. По мере прохождения стадии воспаления, гранулоциты погибают, что ведет к увеличению активных лейкоцитов (моноцитов, макрофагов и лимфоцитов), которые активируют переход воспалительного процесса на стадию грануляции и пролиферации. Оксид азота способствует усилению биологической активности (вазодилатация микрососудов и снижение адгезивных свойств лейкоцитов и тромбоцитов), что

обуславливает улучшение микроциркуляции. Также оксид азота участвует в формировании микрососудов и пролиферативной активности фибробластов. Результаты исследования уровня продукции оксида азота фагоцитами представлены в таблице 43.

Таблица 43. Уровень продукции оксида азота моноцитами периферической крови в основной группе и группе сравнения

Группы пациентов	Сутки лечения		
	1	5	10
Основная группа	2,1±1,3	6,8±1,1	11,2±2,4
Группа сравнения	1,1±0,6	0,6±0,2	4,1±1,9

Из таблицы видно, что изменение параметров уровня продукции оксида азота моноцитами у пациентов группы сравнения к 10-м суткам изменился незначительно и тенденция к его увеличению была не значительной.

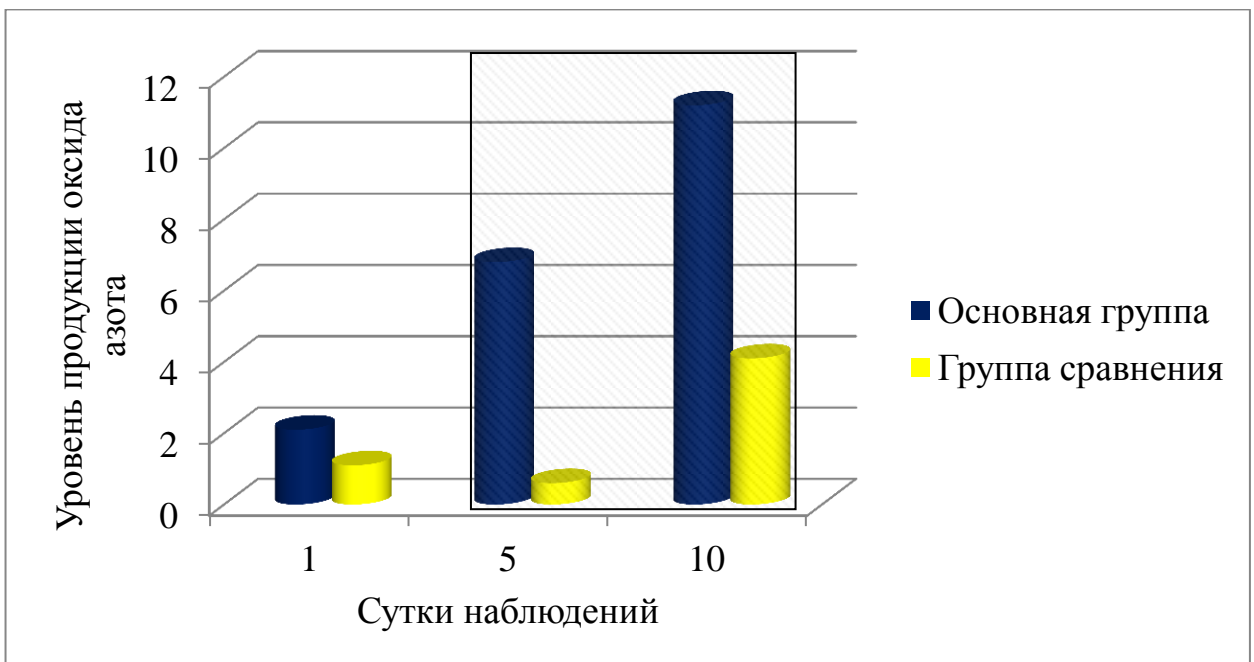


Рис. 51. Динамика уровня продукции оксида азота моноцитами периферической крови.

У пациентов основной группы, получавших комбинированную лимфотропную и монооксидом азота терапию, к 5-м суткам продукция оксида азота увеличилась более чем в 3 раза. Указанные различия были статистически достоверны ($p < 0,05$) на 5-е и 10-е сутки лечения.

Таблица 44. Уровень продукции оксида азота макрофагами перитонеальной жидкости в основной группе и группе сравнения

Группы пациентов	Сутки лечения		
	1	2	3
Основная группа	5,4±2,5	8,9±1,7	16,2±1,8
Группа сравнения	1,8±0,8	2,2±0,6	4,7±0,7

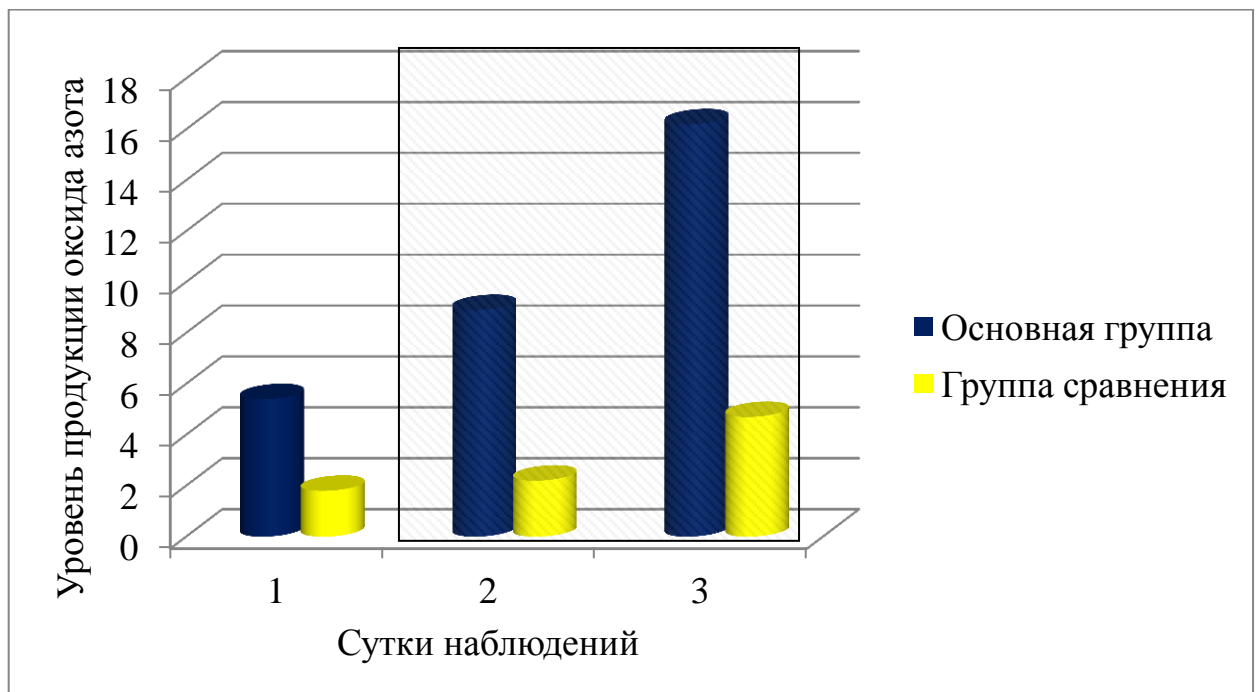


Рис. 52. Динамика уровня продукции оксида азота макрофагами перитонеальной жидкости.

Из таблицы видно, что у пациентов основной группы и группы сравнения отмечается увеличение продукции оксида азота макрофагами перитонеальной жидкости. Однако темп роста продукции оксида азота у пациентов основной

группы был выше почти в 4 раза, и эти различия статистически достоверны ($p < 0,05$) для каждого из дней измерений.

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что у пациентов основной группы, получавших комбинированную лимфотропную и монооксидом азота терапию, продукция активных форм кислорода и оксида азота моноцитами периферической крови и макрофагами перитонеальной жидкости была повышенной, что привело к усилению образования цитокинов и факторов роста, подавлению эндотоксинов и улучшению микроциркуляции крови в брюшине, что в итоге привело к ускорению процессов регенерации.

Анализ клинических данных показал, что применение комплексной лимфотропной и монооксидом азота терапии приводит к скорейшей нормализации артериального давления, частоты сердечных сокращений и температуры тела, появлению перистальтики со вторых суток, снижению ЛИИ с третьих суток, снижению СРБ со вторых суток, пролонгации действия антибиотика и увеличению площади его фармакокинетической кривой, увеличению активности макрофагов и лимфоцитов перитонеальной жидкости, снижению бактериальной обсемененности перитонеальной жидкости и мочи, повышению клеточного и гуморального иммунитета, снижению уровня гистамина в перитонеальной жидкости, увеличению выработки оксида азота макрофагами перитонеальной жидкости, уменьшению количества осложнений и релапаротомий, снижению общей летальности.

Таким образом, применение комплексной лимфотропной и монооксидом азота терапии в лечении больных перитонитом, вызванным травмами мочеточников и мочевого пузыря, показало хорошие клинические результаты в виде более быстрого перехода от деструктивных к репаративным процессам.

ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Формирование цен на медицинские услуги в лечебном учреждении проводилось в соответствии с требованиями Приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 декабря 2012 г. № 1631н «Об утверждении Порядка определения цен (тарифов) на медицинские услуги, предоставляемые медицинскими организациями, являющимися бюджетными и казенными государственными учреждениями, находящимися в ведении Министерства здравоохранения Российской Федерации» и Приказа Министра обороны Российской Федерации от 6 сентября 2011 г. № 1575 «Об утверждении Порядка определения платы для физических и юридических лиц за услуги (работы), относящиеся к основным видам деятельности федеральных бюджетных учреждений, находящихся в ведении Министерства обороны Российской Федерации, оказываемые им сверх установленного государственного задания, а также в случаях, определенных федеральными законами, в пределах установленного государственного задания».

4.1 Расчет стоимости использования аппаратов «Плазон - ВП» и «Лимфа-Э» для коммерческого применения.

Рассчитаем стоимость работы аппарата «Плазон - ВП» в течение одной минуты. Для этого необходимо рассчитать оплату труда, начисления на оплату труда, стоимость медикаментов и прочих расходных материалов, амортизацию и прочие расходы.

1. Оплата труда вычисляется по формуле:

$$OT = C / (D \times E) \times (t / 60) \times (1 + K_y) \times (1 + K_d),$$

где:

C – годовой фонд заработной платы врача хирурга (для нашей клиники составляет 478516,25 руб.);

D – годовой бюджет рабочего времени. Годовой бюджет рабочего времени рассчитывается с учетом продолжительности рабочей недели (39 часов для нашей клиники) и продолжительности основного (28 дней) и дополнительного (12 дней) отпуска врача-хирурга. Для врача-хирурга нашей клиники годовой бюджет рабочего времени составляет 1610 часов;

E – коэффициент использования рабочего времени. Является стандартным и составляет 0,923;

t – время услуги в минутах, $t/60$ – время услуги в часах; при расчете за один час, $t=1$.

K_y – коэффициент заработной платы общеучрежденческого персонала. Рассчитывается индивидуально, для каждого ЛПУ.

$K_y = \text{Зарплата общеучрежденческого персонала} / \text{Зарплата основного персонала}$.

$K_y = 1,35$ (для нашей клиники).

K_d – коэффициент дополнительной заработной платы. Рассчитывается индивидуально, для каждого ЛПУ.

$K_d = \text{Дополнительная зарплата} / \text{Зарплата всего персонала}$.

$K_d = 0,12$ (для нашей клиники).

Имеющаяся формула, при подставлении значений, приобретет следующий вид:

$$OT = 478516,25 / (1610 \times 0,923) \times (1) \times (1 + 1,35) \times (1 + 0,12) = 478516,25 / 1486,03 \times 1 \times 2,35 \times 1,12 = 478516,25 / 3911,23 = 122,34 \text{ руб.}$$

Таким образом, оплата труда за 1 час работы аппаратов «Плазон - ВП» и «Лимфа-Э» составит 122 рубля 34 копейки.

2. Для расчета начислений на оплату труда (НОТ) используется постоянный коэффициент, равный 0,302.

$$НОТ = 122,34 \times 0,302 = 36,95 \text{ руб.}$$

Таким образом, начисления на оплату труда за 1 час работы аппарата «Плазон - ВП» и «Лимфа-Э» составит 36 рублей 95 копеек.

3. Медикаменты и прочие расходные материалы.

Для работы аппарата «Плазон - ВП» необходим спирт этиловый 70% в объеме 100 мл в месяц. Стоимость спирта этилового 70% во флаконах по 100 мл (по данным Государственного реестра предельных отпускных цен Министерства здравоохранения Российской Федерации составляет 20 рублей 77 копеек). Для расчета стоимости расхода спирта этилового 70% на 1 час работы аппарата нами приняты за константу время работы аппарата в день (1 час) и количество дней работы аппарата в месяц (30 дней). Получаем формулу:

$$M = 20,77 / 1 \times 30 = 0,69 \text{ руб.}$$

Таким образом, стоимость расходных медикаментов на 1 час работы аппарата «Плазон - ВП» составляет 0 рублей 69 копеек.

4. Амортизация оборудования.

Для расчета амортизации нам необходимо знать время работы аппарата в сутки, количество суток работы, месячная норма износа, срок полезного использования. Нами принято время работы аппарата – 60 минут в сутки (1 час), 30 суток в месяц. Данные о сроке полезного использования и месячной норме износа нами получены из ОКОФ. ОКОФ – Общероссийский классификатор основных фондов (Разработан Всероссийским научно-исследовательским институтом классификации, терминологии и информации по стандартизации и качеству (ВНИИКИ) Госстандарта России, Центром по экономическим классификациям. Принят и введен в действие Постановлением Госстандарта России от 26 декабря 1994 г. № 359. Издание (апрель 2002 г.) с Изменением № 1, опубликованным в ИУС 9-98. ОК 013-94)

По данным ОКОФ для аппарата «Плазон - ВП» срок полезного использования составляет 72 месяца (6 лет) и месячная норма износа составляет 1,389% (100%/72 мес. = 1,389 % в месяц). Стоимость аппарата «Плазон - ВП» (на момент приобретения – 2009 г.) составила 169600рублей.

$$A = (Ст \times Изн/100)/(Т \times Др \times 60),$$

где:

Ст – стоимость аппарата (169600руб);

Изн – процент износа в месяц (1,389);

T – время работы в часах (60 минут = 1 час);

Др – количество дней работы в месяц (30);

При подстановке всех данных получим:

$$A = (169600 \times 1,389 / 100) / (1 \times 30) = 2355,74 / 30 = 78,52 \text{ руб.}$$

Таким образом, амортизация аппарата «Плазон - ВП» за 60 минут работы в течение 30 суток составляет 78 рублей 52 копейки.

5. Прочие расходы (непрямые затраты).

Прямые расходы ЛПУ складываются из оплаты труда, отчислений на оплату труда, расходов на медикаменты и амортизации оборудования. Для подсчета прочих (непрямых или косвенных) расходов используется коэффициент накладных, рассчитываемый индивидуально для каждого ЛПУ.

$$IC = (OT + HOT + M + A) \times K_n,$$

где:

IC – indirect cost – прочие расходы (непрямые затраты);

OT – оплата труда;

HOT – начисления на оплату труда;

M – медикаменты и расходные материалы;

A – амортизация оборудования

K_n – коэффициент накладных. Для нашей клиники составляет 1,3.

Получаем следующий расчет:

$$IC = (122,34 + 36,95 + 0,69 + 78,52) \times 1,3 = 238,5 \times 1,3 = 310,05 \text{ руб.}$$

6. Стоимость услуги

Стоимость услуги состоит из прямых и непрямых затрат.

$$TC = DC + IC$$

где:

TC – total cost – общие затраты;

DC – direct cost – прямые затраты;

IC – indirect cost – непрямые затраты

$$DC = OT + HOT + M + A = 122,34 + 36,95 + 0,69 + 78,52 = 238,5 \text{ руб.}$$

$$TC = 310,05 + 238,5 = 548,55 \text{ руб.}$$

Таким образом, медицинская услуга в виде обработки аппаратом «Плазон - ВП» за 1 час работы в течение 30 суток составляет 548 рублей 55 копеек.

Для получения стоимости работы аппарата в течение одной минуты за один день, полученную сумму 548,55 необходимо разделить на 30 (суток) и 60 (минут в часе). $TC = 548,55 / 30 \times 60 = 0,31 \text{ руб.}$

Для расчета стоимости работы аппарата «Лимфа-Э» можно воспользоваться данными, полученными при расчете стоимости работы аппарата «Плазон - ВП» с учетом особенностей работы аппарата «Лимфа-Э». Оплата труда, начисления на оплату труда, медикаменты и расходные материалы будут одинаковы.

1. Амортизация оборудования.

Для расчета амортизации нам необходимо знать время работы аппарата в сутки, количество суток работы, месячная норма износа, срок полезного использования. Нами принято время работы аппарата – 4 часа в сутки, 30 суток в месяц. Данные о сроке полезного использования и месячной норме износа нами получены из ОКОФ. По данным ОКОФ для аппарата «Лимфа-Э» срок полезного использования составляет 84 месяца (7 лет) и месячная норма износа составляет 1,389% ($100\% / 84 \text{ мес.} = 1,19\% \text{ в месяц}$). Стоимость аппарата «Лимфа-Э» (на момент приобретения – 2014 г) составила 35700 рублей.

$$A = (Ст \times \text{Изн} / 100) / (Т \times \text{Др}),$$

где:

Ст – стоимость аппарата (357000руб);

Изн – процент износа в месяц (1,19);

Т – время работы в часах (1 час);

Др – количество дней работы в месяц (30).

При подстановке всех данных получим:

$$A = (35700 \times 1,19 / 100) / (1 \times 30) = 424,83 / 30 = 14,16 \text{ руб.}$$

Таким образом, амортизация аппарата «Лимфа-Э» за 60 минут работы в течение 30 суток составит 14 рублей 16 копеек.

2. Прочие расходы

$$IC = (OT + HOT + M + A) \times K_n,$$

где:

IC – indirect cost – прочие расходы (непрямые затраты);

OT – оплата труда;

HOT – начисления на оплату труда;

M – медикаменты и расходные материалы;

A – амортизация оборудования;

K_n – коэффициент накладных. Для нашей клиники составляет 1,3.

Получаем следующий расчет:

$$IC = (122,34 + 36,95 + 0,69 + 14,16) \times 1,3 = 174,14 \times 1,3 = 226,38 \text{ руб.}$$

3. Стоимость услуги

Стоимость услуги состоит из прямых и непрямых затрат.

$$TC = DC + IC,$$

где:

TC – total cost – общие затраты;

DC – direct cost – прямые затраты;

IC – indirect cost – непрямые затраты.

$$DC = OT + HOT + M + A = 122,34 + 36,95 + 0,69 + 14,16 = 174,14 \text{ руб.}$$

$$TC = 226,34 + 174,14 = 400,52 \text{ руб.}$$

Таким образом, медицинская услуга в виде 1 часа работы в течение 30 суток аппарата «Лимфа-Э» составляет 400 рублей 52 копейки.

Для получения стоимости работы аппарата в течение одного часа за один день полученную сумму 400,52 необходимо разделить на 30 (суток).

$$TC = 400,52 / 30 = 13,35 \text{ руб.}$$

Получив данные о стоимости работы аппаратов «Лимфа-Э» и «Плазон - ВП», можно рассчитать общие затраты на лечение одного пациента с ежедневным

использованием лимфотропной терапии и обработки аппаратом «Плазон - ВП» с точки зрения коммерческой организации.

Рассчитаем стоимость применения аппаратов «Плазон - ВП» и «Лимфа-Э» на курс лечения исходя из следующих данных: один сеанс НО-терапии составляет 5 минут, проводится по одному сеансу в течение пяти дней; лимфотропная терапия проводилась по 1 сеансу в сутки, в течение 7 суток. Стоимость и частота применения медицинских услуг представлены в таблице 45.

Таблица 45. Стоимость и частота применения медицинских услуг

№ п/п	Наименование услуги	Стоимость за единицу	Частота использования
1	Использование аппарата «Плазон - ВП», 5 минут в сутки	0,31 руб. x 5	5
2	Использование аппарата «Лимфа-Э», по 1 часу в сутки	13,35 руб.	7

Получив данные о стоимости работы аппаратов «Лимфа-Э» и «Плазон - ВП», можно рассчитать общие затраты на лечение одного пациента с ежедневным использованием лимфотропной терапии и обработки аппаратом «Плазон - ВП» с точки зрения коммерческой организации.

Для аппарата «Плазон - ВП»:

$$0,31 \times 5 \times 5 = 7,75 \text{ руб.}$$

Для аппарата «Лимфа-Э»

$$13,35 \times 7 = 93,45 \text{ руб.}$$

Общая стоимость использования аппаратов «Плазон - ВП» и «Лимфа-Э» на курс лечения составит: $7,75 + 93,45 = 101,2$ руб.

4.2 ABC – анализ затрат

Для проведения ABC-анализа необходимо определить все используемые медицинские технологии. Перечень медицинских технологий представлен в таблице 46. В приведенной таблице указаны базовые цены на основные медицинские технологии (рассчитаны на основании Приказа МЗ МО от 8 февраля 2013 г. №123 «Об утверждении порядка определения цен (тарифов) на медицинские услуги, предоставляемые бюджетными и казенными государственными учреждениями здравоохранения Московской области»). Для проведения ABC - анализа необходимо произвести совокупный расчет стоимости каждой технологии. Так, проведение лапаротомии невозможно без эндотрахеального наркоза. Следовательно, совокупная стоимость оперативного вмешательства будет состоять из стоимости самой процедуры, плюс стоимость проведения эндотрахеального наркоза. При расчете совокупной стоимости лечения перитонита (с точки зрения коммерческой организации) с использованием аппаратов «Плазон - ВП» и «Лимфа-Э» необходимо учесть проведение обработки брюшной полости аппаратом «Плазон - ВП», лимфотропное введение антибиотика и использование пневмокомпрессии аппаратом «Лимфа-Э». В настоящее время в соответствии со статьей 256 главы 25 части 2 Налогового кодекса РФ имущество бюджетных учреждений не подлежит амортизации (в ред. ФЗ от 29.05.2002 № 57-ФЗ), то есть стоимость использования аппаратов «Плазон - ВП» и «Лимфа-Э» фактически включена в стоимость одного койко-дня пребывания в ЛПУ. Именно в данной ситуации необходимо рассмотреть стоимость применения данных технологий как с позиции экономических интересов отдельного учреждения (страховой организации), так и с позиции пациента, оплачивающего услугу.

Таблица 46. Используемые медицинские технологии с позиции страховой организации*

№ п/п	Наименование медицинской технологии	Цена, руб.
1	Обзорный снимок брюшной полости	850
2	Определение альфа-амилазы в моче	200
3	Определение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам и другим препаратам	600
4	Комплекс исследований предоперационный для экстренного больного:** - регистрация электрокардиограммы, расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных; - исследование общего анализа крови, определение основных групп крови; определение резус принадлежности;	500
		300
5	Общий (клинический) анализ крови	300
6	Анализ крови биохимический общетерапевтический (АЛТ, АСТ, общий белок, общий билирубин, амилаза, креатинин, мочевины, глюкоза) = 240 руб. за 1 параметр	1920
7	Анализ мочи общий	300
8	Комплексное ультразвуковое исследование внутренних органов - осмотр брюшной полости; - печень + желчный пузырь;	2500

	- селезенка; - осмотр забрюшинного пространства; - почки; - поджелудочная железа	
9	Коагулограмма	750
10	Анестезиологическое пособие	4000, каждый последующий час - 2000
11	Санация и дренирование брюшной полости при перитоните	9 300
12	Использование аппарата «Плазон - ВП»	7,75***
13	Использование аппарата «Лимфа-Э»	93,45

* Стандарт 3.21.216.0.6 острый перитонит. Приказ МЗ МО от 15 мая 2013г № 509 «Об установлении региональных стандартов медицинской помощи».

**Приказ Минздрава России от 28.10.2013н № 794н «О внесении изменений в Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 27.12.2011г. № 1664н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг»».

***Стоимость работы аппарата «Плазон-ВП» в течение 5 минут.

Совокупная стоимость использованных медицинских технологий представлена в таблице 47. Следующим этапом ABC - анализа проведено ранжирование медицинских технологий от наиболее затратных к наименее затратным. При этом наиболее затратные технологии объединены в группу, на которую приходится 80,0% всех издержек (группа “А”). Вторая группа – группа “В” – это менее затратные технологии, на долю которых приходится 15,% всех издержек. Наименее затратные технологии – 5,0% всех издержек – составляют группу “С”.

Таблица 47. Совокупная стоимость использованных медицинских технологий

№ п/п	Наименование медицинской технологии	Цена, руб.
11	Санация и дренирование брюшной полости при перитонитах	9300
10	Анестезиологическое пособие	4000
8	Комплексное ультразвуковое исследование	2500
6	Анализ крови биохимический общетерапевтический	1920
1	Обзорный снимок брюшной полости	850
4	Комплекс исследований предоперационный для экстренного больного	800
9	Коагулограмма	750
3	Определение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам и другим препаратам	600
5	Общий (клинический) анализ крови	300
7	Анализ мочи общий	300
2	Определение альфа-амилазы в моче	200
13	Использование аппарата «Лимфа-Э»	93,45
12	Использование аппарата «Плазон - ВП»	7,75

Из представленной таблицы видно, что общая стоимость лечебно-диагностический мероприятий при поступлении пациента с перитонитом, вызванном травмами мочеточников и мочевого пузыря, составила 20821, 20 руб. При этом в группу «А» входят: санация и дренирование брюшной полости, анестезиологическое пособие, комплексное ультразвуковое исследование. В группу «С» входят: общий клинический анализ крови, анализ мочи общий,

определение альфа-амилазы в моче, использование аппарата «Лимфа-Э», использование аппарата «Плазон - ВП» (таблица 47, Рис. 53).

№ п/п	Наименование медицинской технологии	Цена, руб.	группа затрат
11	Санация и дренирование брюшной полости при перитонитах	9 300,00 Р	А
10	Анестезиологическое пособие	4 000,00 Р	
8	Комплексное ультразвуковое исследование	2 500,00 Р	
6	Анализ крови биохимический общетерапевтический	1 920,00 Р	В
1	Обзорный снимок брюшной полости	850,00 Р	
4	Комплекс исследований предоперационный для экстренного больного	800,00 Р	
9	Коагулограмма	750,00 Р	
3	Определение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам и другим препаратам	600,00 Р	
5	Общий (клинический) анализ крови	300,00 Р	С
7	Анализ мочи общий	300,00 Р	
2	Определение альфа-амилазы в моче	200,00 Р	
13	Использование аппарата «Лимфа-Э»	93,45 Р	
12	Использование аппарата «Плазон - ВП»	7,75 Р	

Рис. 53. Совокупная стоимость использованных медицинских технологий

ABC - анализ является основанием для поиска снижения затрат на медицинские технологии. Исходя из результатов проведенного ABC - анализа, наиболее рациональным является снижение затрат за счет технологий группы «А», а медицинские технологии группы «С» являются наименее затратными технологиями и на стоимость лечения влияния не оказывают.

Таким образом, на основании проведенного ABC - анализа можно сделать вывод, что использование аппаратов «Лимфа-Э» и «Плазон - ВП» на стоимость лечения существенного влияния не оказывают.

4.3 Анализ «минимизации затрат»

Для лечения больных перитонитом, вызванным травмами мочеточников и мочевого пузыря, использованы две медицинские технологии, имеющие примерно одинаковую эффективность (выздоровление пациента), но различную стоимость.

Для проведения анализа «минимизации затрат» необходимо сравнить эффект от применения медицинских технологий. В нашем исследовании эффектом является койко-день, проведенный пациентом после применения медицинской технологии, если дополнительные вмешательства не проводились. При практически одинаковой эффективности использованных медицинских технологий, сроки пребывания пациентов в стационаре после применения различных медицинских технологий существенно различались. Среднее количество койко-дней, проведенных пациентами после применения медицинских технологий, представлены в таблице 48, в которой видно, что наибольшее количество дней в стационаре проводят пациенты группы сравнения. Наименьшее количество дней в стационаре провели пациенты основной группы, получавших комплексную NO- и лимфотропную терапию.

Таблица 48. Количество койко-дней после применения медицинских технологий

№ п/п	Наименование медицинской технологии	Количество койко-дней (среднее)	Частота
1	Основная группа	18,9±7,8	97
2	Группа сравнения	24,8±10,3	195

Средний койко-день в основной группе составил $18,9 \pm 7,8$ (медиана – 17,0; мода – 19,0) а у пациентов группы сравнения – $24,8 \pm 10,3$ (медиана – 23,0; мода – 20,0).

Долю экономии от сокращения периода пребывания больного в стационаре (Э_x) определяют по формуле:

$$\text{Э}_x = K \times (X_x - X_y),$$

где K — средняя стоимость одного койко-дня пребывания больного в соответствующем отделении стационара (3 750,0 рублей/сутки);

X_x и X_y — среднее количество койко-дней пребывания в стационаре в расчете на лечение одного случая заболевания в базовом и предлагаемом вариантах.

Доля экономии (Э_x) составит:

$\text{Э}_x = 3\,750,0 \times (24,8 - 18,9) = 3\,750,0 \times 5,9 = 22\,125,00$ рублей (на лечение одного случая).

Экономия (на все случаи лечения):

$$21\,900,00 \times 97 = 2\,124\,300,00 \text{ руб.}$$

Таким образом, возможно значительное снижение затрат ЛПУ на лечение одного пациента с перитонитом, вызванным повреждением мочеточников и мочевого пузыря, за счет применения комплексной NO- и лимфотропной терапии, приводящей к снижению количества дней пребывания больного в стационаре.

4.4 Анализ «затраты - эффективность»

Метод «затраты – эффективность» является основным в клинико-экономическом анализе. Этот метод используется в тех случаях, когда, например, при лечении (диагностике) одного заболевания двумя медицинскими технологиями (способами лечения или диагностики) с различной степенью эффективности достигается одна и та же лечебная цель. Данный метод используют для любых альтернатив, имеющих качественно общие результаты (Решетников А.В., 2009).

Соотношение затраты/выгода при использовании NO- и лимфотропной терапии вместо «классической» схемы лечения определяется по формуле (Решетников А.В., 2009):

$$B = C_{m1} / C_{m2},$$

где B – выгода;

C_{m1} – затраты на медицинскую технологию 1;

C_{m2} – затраты на медицинскую технологию 2.

$$B = 93000 / 70976,2 = 1,3$$

Таким образом, использование NO- и лимфотропной терапии в 1,3 раза экономически выгоднее использования «классической» схемы лечения.

Другой вариант анализа предполагает расчет затрат и коэффициента эффективности лечебных действий по каждому из альтернативных способов лечения по формуле:

$$K_{c/e} = TC/E,$$

где $K_{c/e}$ – коэффициент эффективности (выраженный относительной величиной качественный показатель, характеризующий достигнутый уровень экономической эффективности, например, суммы экономии от снижения себестоимости);

TC – total cost – общая сумма затрат на лечение;

Е – эффект лечения (процент вылеченных пациентов от общего числа обратившихся за медицинской помощью при данной нозологии).

Летальность в основной группе составила 10,2%, а в группе сравнения – 17,4%. Соответственно, эффективность лечения составила 89,8% в основной группе и 82,6% – в группе сравнения.

Общую сумму затрат на лечение в основной группе и группе сравнения можно рассчитать по количеству дней пребывания больного на койке и стоимости одного койко-дня с добавлением стоимости использования аппаратов. Средний койко-день в основной группе составил 18,9 в группе сравнения – 24,8. Стоимость одного койко-дня для нашей клиники составляет 3750 руб. (по состоянию на сентябрь 2014 г).

$$TC_{\text{осн}} = 18,9 \times 3750 + 7,75 + 93,45 = 70976,2 \text{ руб.}$$

$$TC_{\text{контр}} = 24,8 \times 3750 = 93000,0 \text{ руб.}$$

Рассчитаем коэффициент эффективности:

$$K_{\text{осн}} = 89,8 / 70976,2 = 0,001265$$

$$K_{\text{контр}} = 82,6 / 93000,0 = 0,000888$$

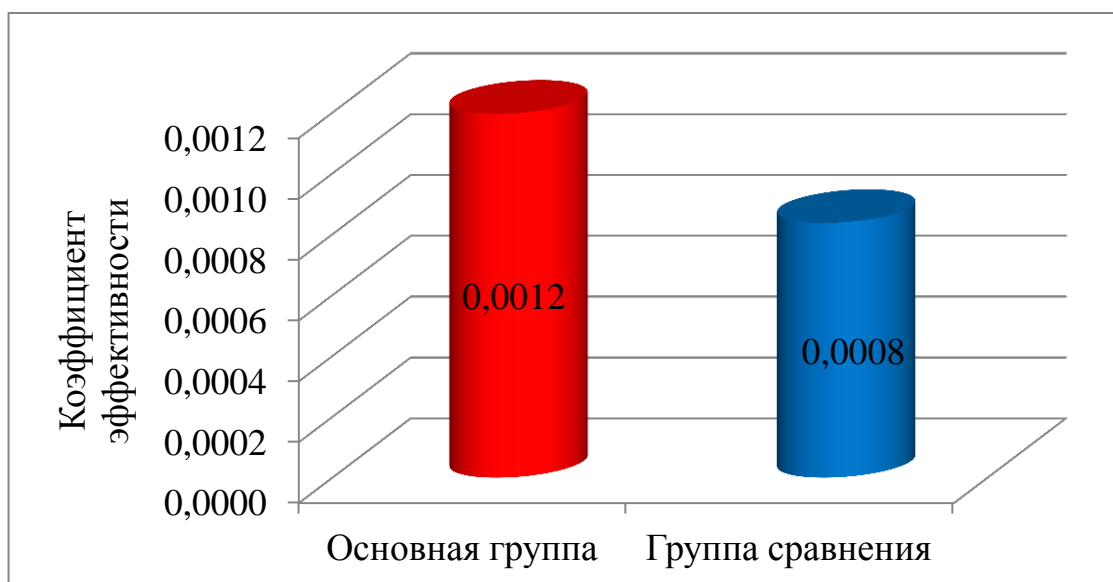


Рис. 54. Коэффициенты эффективности проведенного лечения

Таким образом, $K_{\text{осн}} > K_{\text{контр}}$. Следовательно, методика лечения, применявшаяся в основной группе, эффективнее, чем методика, применявшаяся в группе сравнения.

Рассчитаем СЕА – показатель приращения эффективности затрат, показывающий сколько стоит достижение одной дополнительной единицы эффективности.

$$\text{СЕА} = \text{ТС}_{\text{осн}} - \text{ТС}_{\text{конт}} / E_{\text{осн}} - E_{\text{конт}}$$

$\text{СЕА} = 93000,0 - 70976,2 / 89,8 - 82,6 = 22032,8 / 7,2 = 3060,11$ рублей на единицу эффективности.

Таким образом, для достижения одного и того же эффекта (выздоровление пациента) с использованием классических методов лечения, ЛПУ вынуждено дополнительно затратить 3060,11 руб. для достижения еще одной единицы эффективности.

ГЛАВА 5. ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ПЕРИТОНИТОМ, ВЫЗВАННЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ МОЧЕТОЧНИКОВ И МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ НА ФОНЕ КОМПЛЕКСНОЙ ЛИМФОТРОПНОЙ И МОНООКСИДОМ АЗОТА ТЕРАПИИ

5.1 Оценка качества жизни

В работе мы применили современную концепцию исследования качества жизни (КЖ) в абдоминальной хирургии.

Для проведения исследования использовали стандартизированный русифицированный опросник SF-36, который разработан на базе опросника MOS 36-Item Short-Form Health Survey (MOS SF-36), созданного в The Health Institute, New England Medical Center (Бостон, США). Опросник MOS SF-36 является наиболее распространенным и широко применяемым как в популяционных исследованиях, так и в специальных исследованиях качества жизни (Новик А.А., 2009; Ware J.E., 1992, 1993, 1994).

Нами проводилось два измерения КЖ по опроснику SF-36: через 1 и 3 месяца после операции.

Проведен анализ КЖ в каждой группе (основная группа и группа сравнения), то есть динамика внутри групп.

Из представленной диаграммы (Рис. 55) видно, как изменялось КЖ у пациентов основной группы по всем параметрам в динамике после операции. Отмечается стойкая положительная динамика. Кроме того, проведено сравнение по Т-критерию Стьюдента для трех измерений и выявлено, что все изменения достоверны ($p < 0,001$).

Таким образом, внутри основной группы прослеживается четкая положительная динамика по всем критериям КЖ.

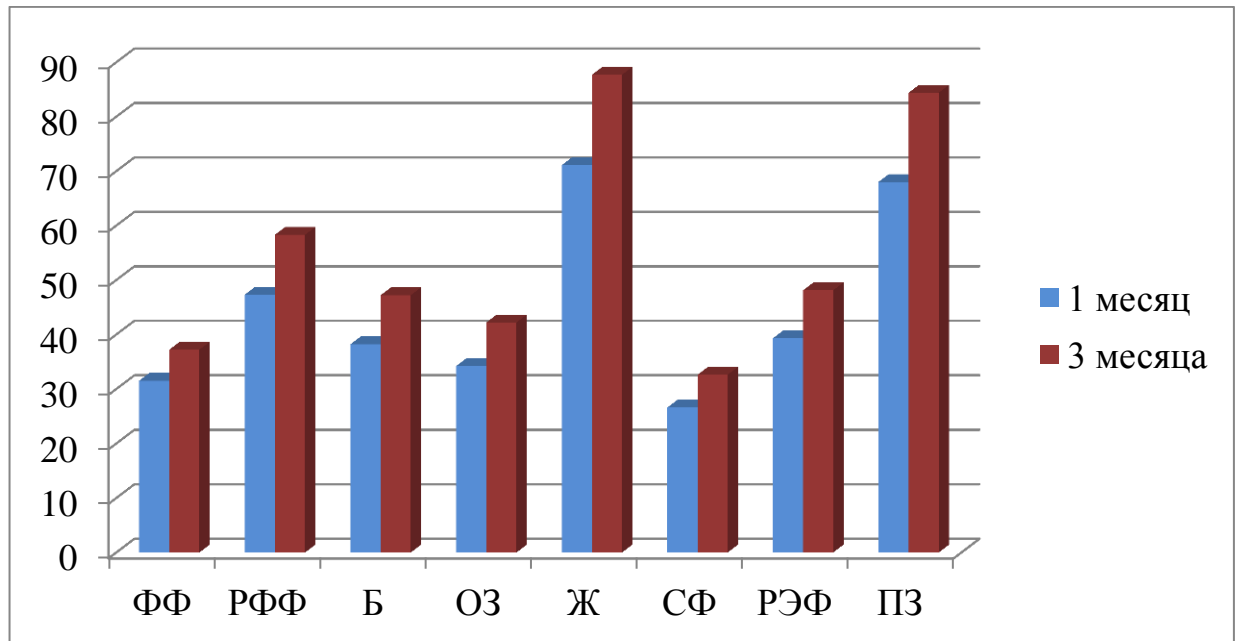


Рис. 55. Динамика качества жизни в основной группе через 1 и 3 месяца после операции

Также исследована динамика КЖ и в группе сравнения.

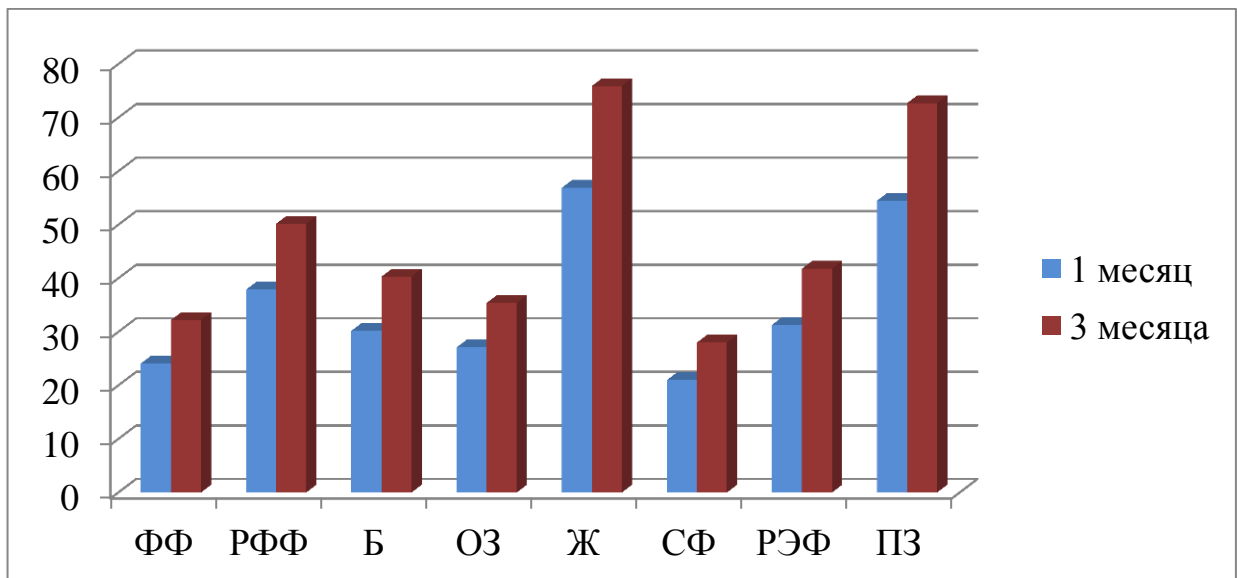


Рис. 56. Динамика качества жизни в группе сравнения через 1 и 3 месяца после операции

Из представленной диаграммы видно (Рис. 56), как изменялось КЖ у пациентов группы сравнения по всем параметрам в динамике после операции. Отмечается стойкая положительная динамика. Кроме того, проведено сравнение по Т-критерию Стьюдента для трех измерений и выявлено, что все изменения достоверны ($p < 0,001$).

Таким образом, внутри группы сравнения прослеживается четкая положительная динамика по всем критериям КЖ.

Результаты исследования КЖ у пациентов через 1 месяц после операции представлены в таблице (Таблица 49). Показатели КЖ в основной группе выше, чем группе сравнения по всем признакам, и эти различия статистически значимы ($p < 0,001$).

Таблица 49. Показатели качества жизни через 1 месяц после операции

	Основная группа	Группа сравнения
ФФ	30,0±4,4	24,1±3,4
РФФ	47,3±3,3	37,9±2,5
Б	38,2±4,8	30,2±3,9
ОЗ	34,2±5,2	27,1±3,9
Ж	71,1±0,8	56,9±0,6
СФ	26,6±3,2	21,0±12,7
РЭФ	39,3±2,2	31,3±1,7
ПЗ	68,0±3,6	54,5±2,8

Результаты исследования КЖ у пациентов через 3 месяца после операции показали положительную динамику как в основной группе, так и в группе сравнения (Таблица 50).

Таблица 50. Показатели качества жизни через 3 месяца после операции

	Основная группа	Группа сравнения
ФФ	37,2±5,0	32,2±4,6
РФФ	58,3±3,6	50,2±3,1
Б	47,2±6,2	40,3±5,2
ОЗ	42,2±6,2	35,4±5,2
Ж	87,7±1,0	75,9±0,9
СФ	32,6±4,3	28,0±13,4
РЭФ	48,1±2,7	41,8±2,2
ПЗ	84,4±4,6	72,7±3,7

Результаты полученных исследований КЖ через 1 месяц у пациентов обеих групп представлены на лепестковой диаграмме (Рис. 57).

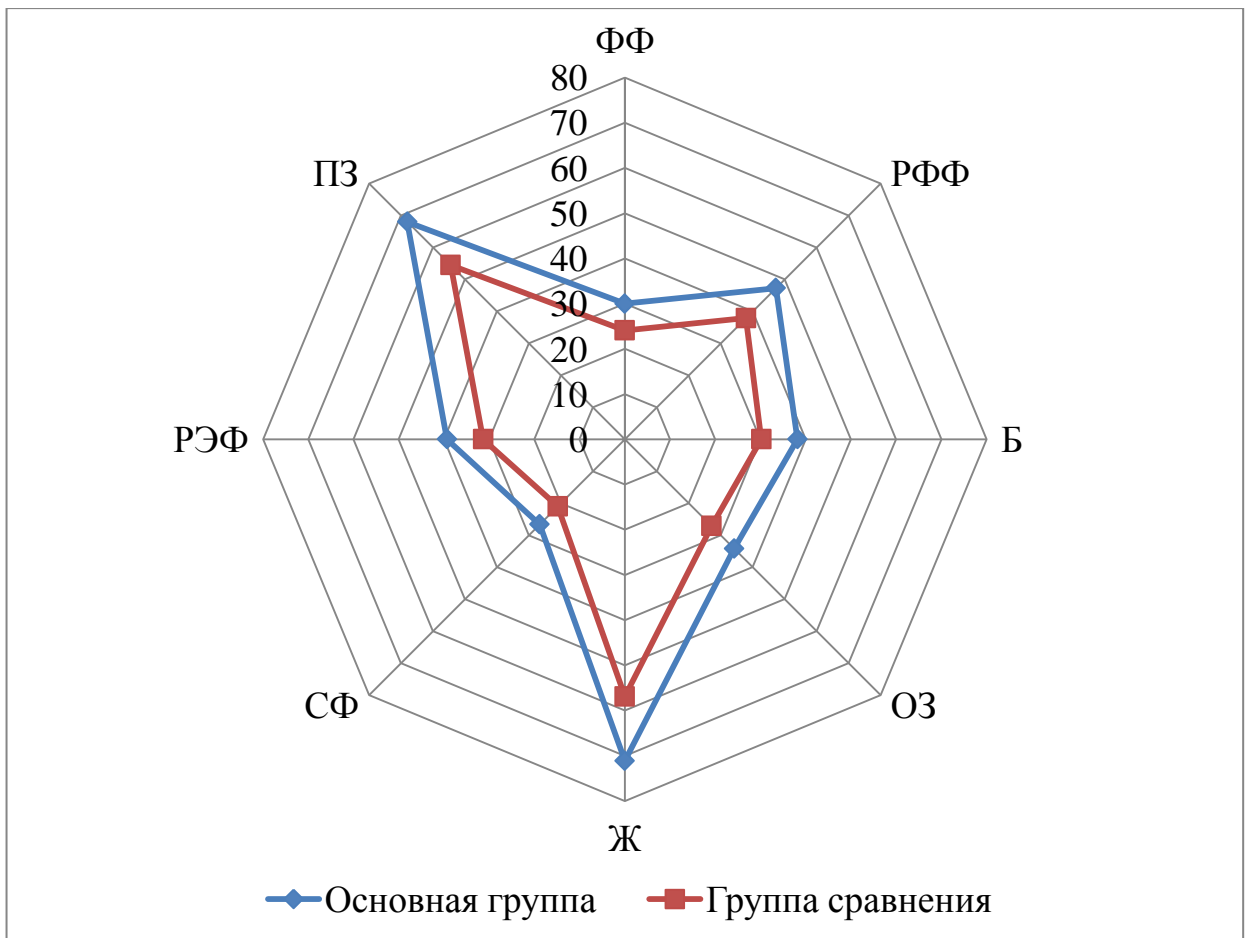


Рис. 57. Показатели качества жизни через 1 месяц после операции

Диаграмма (Рис. 57) наглядно отображает КЖ в обеих группах и более высокие показатели в основной группе.

Через 3 месяца после операции отмечена статистически значимая положительная динамика показателей КЖ как в основной, так и в группе сравнения ($p < 0,05$). В то же время показатели КЖ в основной группе были выше чем, в группе сравнения по всем признакам, и эти различия были статистически значимы ($p < 0,001$).

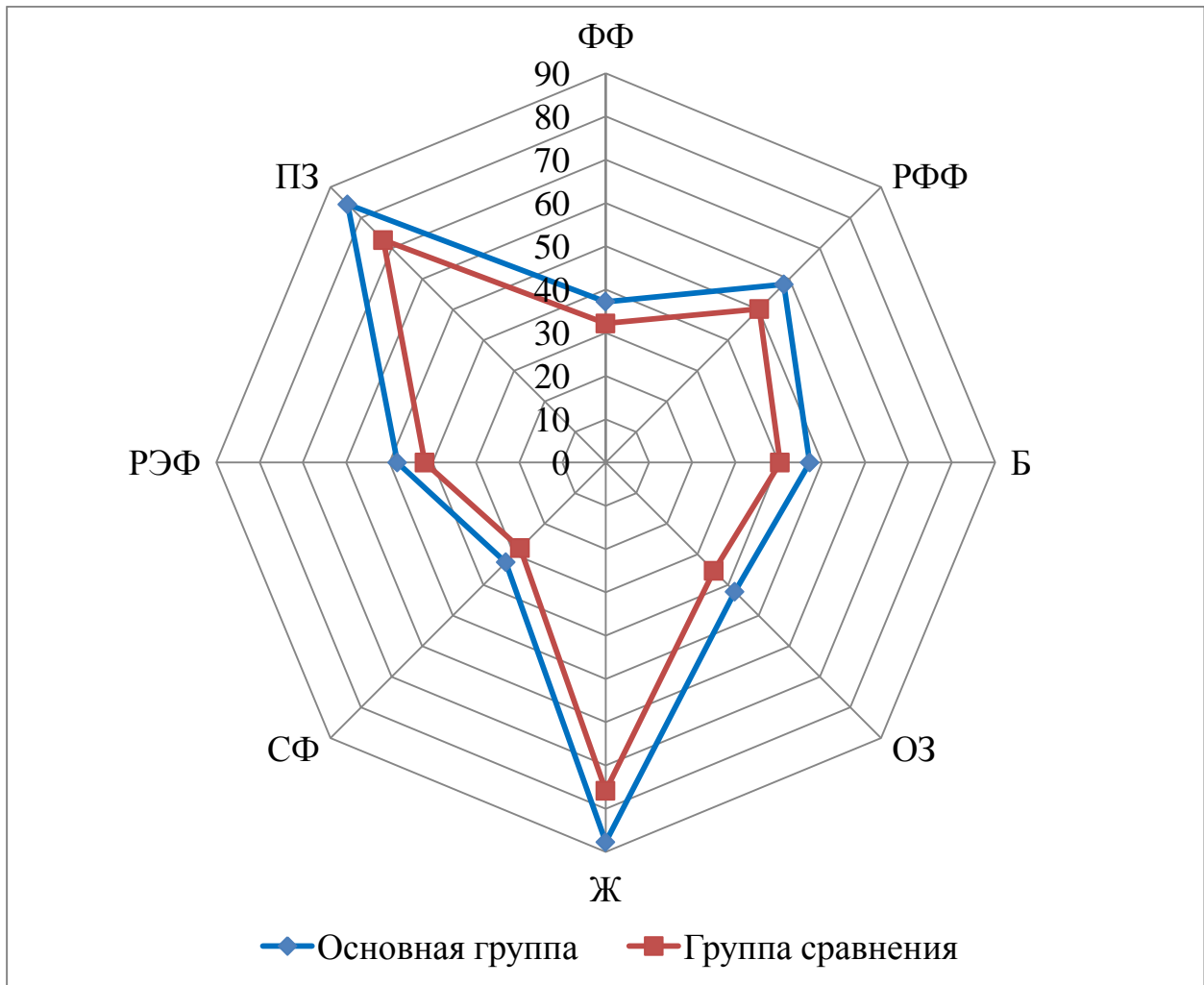


Рис. 58. Показатели качества жизни через 3 месяца после операции

Диаграмма (Рис. 58) наглядно отображает улучшение КЖ по всем критериям в обеих группах и более высокие показатели в основной группе.

Для проверки гипотез о наличии статистической значимости отличий в группах был применен метод парных сравнений с использованием критериев Стьюдента. Рассчитывали точное значение p (различия считали достоверными при $p < 0,05$).

При сравнении признаков КЖ в основной группе и группе сравнения выявлено, что через 1 и 3 месяца КЖ у пациентов основной группы достоверно лучше, чем у пациентов группы сравнения.

Таким образом, проведенное исследование КЖ по опроснику MOS SF-36 у пациентов с перитонитом, вызванным травмами мочеточников и мочевого

пузыря, показало ожидаемое улучшение КЖ на фоне лечения как в основной группе, так и в группе сравнения. В то же время динамика улучшения показателей КЖ у пациентов основной группы была более быстрой и достоверно выше, чем у пациентов группы сравнения.

5.2 Оценка болевого синдрома по шкале ВАШ

Визуальная аналоговая шкала (ВАШ) – это метод субъективной оценки боли, который заключается в том, что пациента просят отметить на неградуированной линии длиной 10 см точку, которая соответствует степени выраженности боли. Левая граница линии соответствует определению «боли нет», правая - «худшая боль, какую можно себе представить». Как правило, используется бумажная, картонная или пластмассовая линейка длиной 10 см (Huskisson E.C., 1974).

С обратной стороны линейки нанесены сантиметровые деления, по которым врач отмечает полученное значение и заносит в лист наблюдения. К безусловным преимуществам этой шкалы относятся ее простота и удобство.

Также с целью оценки интенсивности боли можно использовать и модифицированную ВАШ, в которой интенсивность боли определяется различными оттенками цветов. Результаты оценки болевого синдрома по ВАШ представлены в таблице 51.

Таблица 51. Результаты исследования болевого синдрома по ВАШ

	Поступление	2-е сутки	5-е сутки
Основная группа	7,4±1,2	5,4±1,2*	2,9±1,4*
Группа сравнения	7,4±1,2	6,8±1,6*	4,5±1,8*

Недостатком ВАШ является ее одномерность, т. е. по этой шкале больной отмечает лишь интенсивность боли. Эмоциональная составляющая болевого синдрома вносит существенные погрешности в показатель ВАШ.

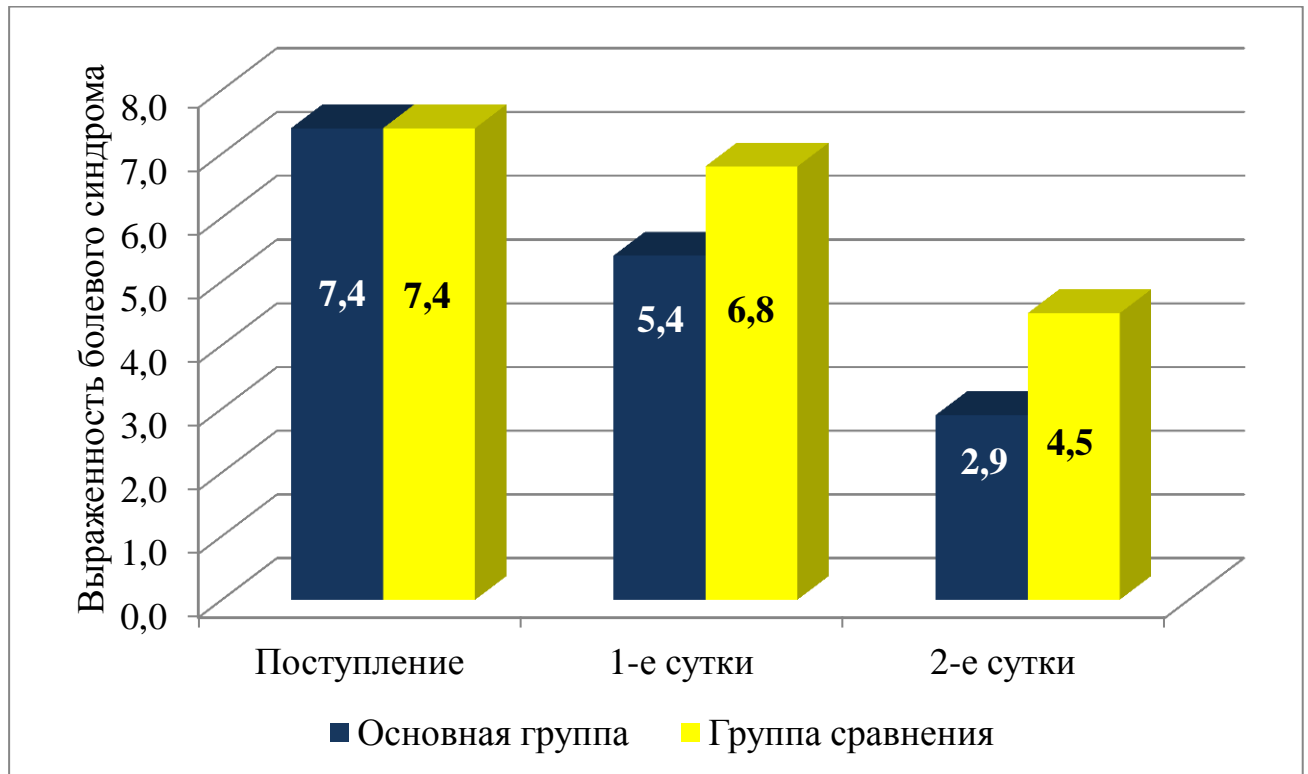


Рис. 59. Оценка болевого синдрома по ВАШ

Для проверки гипотез о наличии статистической значимости отличий в группах был применен метод парных сравнений с использованием критериев Стьюдента. Рассчитывали точное значение p (различия считали достоверными при $p < 0,05$).

Из представленной диаграммы (Рис. 59) видно, что болевой синдром при поступлении в обеих группах был одинаковым. Со вторых суток отмечается снижение болевого синдрома у пациентов обеих групп, однако у пациентов основной группы болевой синдром менее выражен, и эти различия статистически достоверны ($p < 0,05$). На пятые сутки продолжается общая тенденция снижения болевого синдрома. В то же время у пациентов основной группы болевой синдром

остаётся менее выраженным чем у пациентов группы сравнения и эти различия статистически достоверны ($p < 0,05$).

Таким образом, выявлено статистически достоверное снижение интенсивности болевого синдрома у пациентов, получавших комбинированную лимфотропную и монооксидом азота терапию. Вероятнее всего, за счёт анальгезирующего действия монооксида азота, обусловленного быстрым снижением уровня нейромедиаторов (дофамин, гистамин, серотонин).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение больных перитонитом различной этиологии, несмотря на активные вмешательства врачей, остается проблемой современной хирургии и имеет глубокие исторические корни.

Летальность у этой категории пациентов за последние несколько десятилетий не имеет существенной тенденции к снижению и остается в пределах 10 - 90%, широкий размах которой определяется различными этиологическими причинами, формой и распространенностью острого перитонита, фазой клинического течения, наличием или отсутствием инфекционно-токсического шока, а также возрастом, полом и сопутствующей патологией у больных.

Основу лечения распространенного перитонита составляет хирургическое вмешательство, направленное на устранение источника перитонита и подавление инфекции в процессе операции и в послеоперационном периоде. В ряде случаев невозможно добиться полноценной санации брюшной полости с помощью единственной операции. Общеизвестно, что программные санации брюшной полости являются достаточно эффективным методом хирургического лечения тяжелых форм распространенного гнойного перитонита.

В результате различных иммунологических исследований, выполненных за последние десятилетия, установлено, что вследствие многократной хирургической агрессии в ходе выполнения программных санаций брюшной полости у больных тяжелыми формами распространенного гнойного перитонита развивается выраженный вторичный иммунодефицит, снижаются регенераторные способности тканей.

Экстракорпоральные методы детоксикации, широко используемые в лечении перитонита, также оказывают иммуносупрессивное действие на гуморальный и клеточные звенья иммунитета. Своевременная коррекция возникающего иммунодефицита является важнейшим компонентом лечения перитонита.

Установлено, что успешный результат лечения разлитого гнойного перитонита лишь на 15 - 20% зависит от эффективности антибактериальной терапии, а остальные 80% связаны с адекватной хирургической тактикой, в том числе, полноценной санацией брюшной полости.

Само по себе оперативное вмешательство не может полностью прекратить те сложные патоморфологические процессы в брюшине, нарушения функций желудочно-кишечного тракта, которые создают условия для углубления процессов деструкции во многих системах жизнеобеспечения организма и неминуемо ведут к полиорганной недостаточности. Поэтому, в настоящее время успех лечения перитонита определяют адекватная хирургическая тактика, рациональная антибактериальная терапия, борьба с эндогенной интоксикацией, иммуносупрессией и комплексная интенсивная терапия. В отношении хирургической тактики большинство современных исследователей имеют схожие принципиальные позиции, но продолжается поиск методов и технологий лечения перитонита, способных привести не только к снижению летальности и числа релапаротомий, но и к улучшению качества жизни пациентов.

Современные методы терапии перитонита предполагают эндолимфатическое введение антибиотиков, осуществляемое путем катетеризации лимфатического сосуда на стопе. Однако, в связи с тем, что эндолимфатическое введение антибиотиков подразумевает проведение микрохирургической операции – катетеризации лимфатического сосуда, был предложен и апробирован метод лимфотропного введения лекарственных средств.

Относительно новым методом в хирургии можно считать применение экзогенного монооксида азота, оказывающего антимикробное действие, вызывающего стимуляцию макрофагов и индукцию цитокинов, Т-лимфоцитов и ряда иммуноглобулинов, взаимодействием с кислородными радикалами, воздействием на микроциркуляцию, цитотоксическим или цитопротективным действием, благодаря этому может выступать в качестве одного из эффекторов

системы клеточного иммунитета, т.е. обеспечивать защиту организма от бактериальной и злокачественной инвазии. Эффективность применения монооксида азота доказана в работах по лечению огнестрельных ранений конечностей и профилактике осложнений после операций на органах брюшной полости. В целом эффект от применения монооксида азота при перитоните изучен недостаточно.

В настоящее время остаётся малоизученным вопрос о взаимодействии лимфотропной терапии и NO-терапии.

В своей работе мы поставили задачи изучить вопрос о взаимодействии лимфотропной терапии и монооксидом азота терапии, используя для этого клинические, биохимические, бактериологические, морфологические, иммунологические, клинико-экономические исследования и оценку качества жизни, а также разработать методику лечения этой патологии, способную не только ускорить сроки течения заболевания и снизить летальность, но и значительно улучшить качество жизни пациентов.

В нашем исследовании в основную группу вошли 97 пациентов с перитонитом, вызванным травмами мочеточников и мочевого пузыря, у которых кроме общепринятых методов лечения применяли комплексную лимфотропную и NO-терапию. Группу сравнения составили 195 человек, которым для лечения перитонита, вызванного травмами мочеточников и мочевого пузыря, применяли только общепринятые методики.

В основной группе перитонит I степени тяжести по МИП отмечен у 13,1% пациентов; II степени тяжести – 61,3%; III степени тяжести – 25,6%. В группе сравнения перитонит I степени тяжести отмечен у 8,1% пациентов; II степень тяжести – 62,1%; III степени тяжести – 29,8%. Среднее значение МИП в основной группе составило $25,5 \pm 7,4$, в группе сравнения – $27,1 \pm 6$. Статистически достоверных различий между группами не выявлено.

Причинами перитонита в основной группе явились: закрытая травма живота с внутрибрюшинным разрывом мочевого пузыря – 82 (59,9%), перфорация

мочевого пузыря инструментом – 12 (8,8%), самопроизвольный внутрибрюшинный разрыв мочевого пузыря вследствие гангренозного цистита – 18 (13,1%), самопроизвольный внутрибрюшинный разрыв мочевого пузыря вследствие распада опухоли мочевого пузыря – 14 (10,2%), пионефроз с перфорацией в брюшную полость – 5 (3,7%), интраоперационное повреждение мочеточника – 6 (4,4%).

Причинами перитонита в группе сравнения явились: закрытая травма живота с внутрибрюшинным разрывом мочевого пузыря – 169 (68,2%), перфорация мочевого пузыря инструментом – 18 (7,3%), самопроизвольный внутрибрюшинный разрыв мочевого пузыря вследствие гангренозного цистита – 23 (9,3%), самопроизвольный внутрибрюшинный разрыв мочевого пузыря вследствие распада опухоли мочевого пузыря – 21 (8,5%), пионефроз с перфорацией в брюшную полость – 8 (3,2%), интраоперационное повреждение мочеточника – 9 (3,6%).

подавляющее число пациентов – лица трудоспособного возраста: от 21 до 60 лет – 86,1% в основной группе и 77,8% в группе сравнения. В основной группе мужчины трудоспособного возраста составили 65,0%, женщины трудоспособного возраста – 24,1%. В группе сравнения мужчины трудоспособного возраста составили 61,7%, женщины трудоспособного возраста – 24,2%.

Возраст пациентов колебался от 19 до 73 лет. Средний возраст пациентов составил: в основной группе $39,6 \pm 14,0$, в группе сравнения – $40,8 \pm 15,2$. Статистически значимых различий по возрасту между группами не выявлено.

При поступлении всем пациентам выполнялись клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, глюкоза, общий белок, билирубин, АСТ, АЛТ, амилаза), электролиты, ВСК, ДК, коагулограмма, группа крови и резусная принадлежность. Всем пациентам выполнялся расчет лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ).

Инструментальные исследования обеих групп не отличались и включали в себя обзорную рентгенографию живота, ультразвуковое исследование органов

брюшной полости и забрюшинного пространства (УЗИ), восходящую (ретроградную) цистографию.

В 13 (9,5%) случаях в основной группе и 22 (8,9%) случаях в группе сравнения причина перитонита установлена интраоперационно, когда анамнестически или по состоянию больных выяснить причину перитонита не представлялось возможным.

В лечении пациентов с перитонитом, вызванным травмами мочеточников и мочевого пузыря, кроме общепринятых методов лечения применяли комплексную лимфотропную и NO-терапию.

После установки предварительного диагноза проводили предоперационную подготовку, которая включала в себя лимфотропное введение антибиотика.

Мы использовали методику комплексной лимфотропной и монооксидом азота терапии (Приоритетная справка № 2017127606 от 01.08.2017) и осуществляли её следующим образом. Под кожу здорового бедра пациента на границе верхней и средней ее трети по внутренней поверхности вводили раствор подогретого до 40⁰С 0,9% изотонического раствора натрия хлорида с избранным лекарственным препаратом (амикацин в дозе 5 мкг/кг) с помощью набора разового пользования. После введения иглы (длина 6-8 см, диаметр просвета 1 мм) в подкожную клетчатку, убеждались, что проколота кожа и из иглы не выделяется кровь. Иглу фиксировали лейкопластырем и соединяли с заполненной системой для переливания жидкостей. Сосуд, содержащий переливаемую жидкость, укрепляли на стойке на высоте 70-90 см.

После окончания подкожного введения жидкости приступали ко второму этапу. На всю конечность надевали чистый хлопчатобумажный чулок (колготки, пеленки), а на него 8-ми секционную манжету (сапог) от автоматической пневмокомпрессионной установки типа «Лимфа – Э». Пневмокомпрессию осуществляли в режиме «нарастающая волна», при котором давление в манжетах создается последовательно, начиная с дистальной и заканчивая проксимальной

секцией. Параметры работы задавали следующие: давление в манжетах 40-90 мм рт. ст., длительность цикла 10-30 секунд, продолжительность сеанса 30-40 минут.

Противопоказаниями к использованию предлагаемого способа введения лекарственных препаратов являлись тромбозы нижних конечностей, воспалительные процессы на нижних конечностях, лимфедема, декомпенсированная сердечная недостаточность, индивидуальная непереносимость антибиотиков.

В ходе проведения лимфотропной терапии нами зафиксировано три осложнения (2,2%). В двух случаях (1,5%) наблюдалась инфильтрация в зоне введения антибиотика, а в одном случае (0,7%) – аллергическая реакция по типу крапивницы. Пациенты с инфильтратами по внутренней поверхности бедра были переведены на внутримышечное введение антибиотика, пациенту с аллергической реакцией была проведена смена антибиотика. Все эти пациенты исключены из исследования.

После проведения лапаротомии, устранения источника перитонита, промывания брюшной полости растворами антисептиков и осушения её проводили обработку брюшной полости монооксидом азота.

Аппарат «Плазон - ВП» приводился в первый режим работы (А), с помощью стимулятора–генератора NO с расстояния 7–8 см (концентрация NO ~700 ppm на оси потока) сканирующими движениями плазматрона со скоростью перемещения его рабочей части относительно поверхности брюшины 0,5 – 1 см/с (общее время экспозиции до 15 минут, обрабатываемая площадь до 350 см²). При этом обрабатывались: передняя поверхность желудка, печени и селезёнки, остатки сальника, петли кишки и естественные «карманы» брюшины, являющиеся местами скопления перитонеального экссудата (пространство под печенью, правый и левый латеральный карманы, полость таза). Обращали внимание на обработку, в первую очередь, участков с наиболее выраженной воспалительной реакцией, скопления гноя и наложений фибрина.

При этом следует отметить, что при обработке «карманов» брюшины NO-СГП распределяется по всей поверхности брюшины, на значительно большей площади, чем площадь поперечного сечения этого потока на выходе из плазматрона (за счёт диффузии и аэродинамической конвекции). Поэтому происходит обработка даже тех площадей брюшины, на которые непосредственно не направлен поток. Помимо временных параметров, визуальным критерием достаточности обработки брюшины являлось образование на ней своеобразной «дегидратационной плёнки», выражающейся в лёгком «потускнении» поверхности, но при этом мы старались избегать её полного высыхания. После проведения обработки брюшной полости монооксидом азота операция заканчивается установкой двухпросветных дренажей и закрытием брюшной полости.

В послеоперационном периоде выполнялась NO-терапия брюшной полости. Она заключалась в подведении NO-СГП со скоростью 2 л/мин. через малый просвет двухпросветных дренажей при экспозиции 3 минуты на каждый дренаж 1 раз в сутки. Длительность терапии составила до трёх суток – до момента удаления дренажей. Отвод газовой смеси из брюшной полости осуществлялся параллельно через большой просвет двухпросветного дренажа и остальные дренажи брюшной полости самопроизвольно под действием внутрибрюшного давления.

Для обработки брюшной полости в послеоперационном периоде (Приоритетная справка № 2017147203 от 29.12.2017) аппарат «Плазон - ВП» приводился во второй режим работы (Б). Для этого любой манипулятор вставлялся в гнездо встроенного охладителя, и подача NO-содержащего газового потока осуществлялась через силиконовую трубку с установленным на ней металлическим наконечником длиной 100 или 200мм, с диаметром выходного канала 0,7 мм (состояние аппарата «Б»).

Клинические исследования показали статистически значимые различия в частоте сердечных сокращений у пациентов основной группы и группе сравнения с третьих суток лечения и эти различия оставались значимыми на протяжении

всех дней наблюдения, до восьмых суток включительно. Кроме того, отмечается более раннее восстановление перистальтики кишечника, чем на фоне внутривенного введения антибиотика. Со вторых по шестые сутки отмечена статистически достоверная разница температуры тела у больных основной группы и группы сравнения. С седьмых суток лечения статистически достоверных различий температуры тела не отмечается. При проведении лимфотропной антибактериальной терапии на фоне NO-терапии и иммуностимуляции выявлена быстрее нормализация лейкоцитарной реакции крови, чем на фоне внутривенного введения антибиотика ($p < 0,001$ с третьих суток). Статистически достоверные различия уровня ЛИИ отмечены в период с третьих по седьмые сутки. Снижение ЛИИ в группе сравнения происходило медленнее, темп снижения был достоверно ниже, чем в основной группе.

Проведенный анализ исходов выявил, что в группе сравнения летальность составила 17,7%, а в основной группе – 10,2%, и эти различия оказались статистически достоверными ($p < 0,05$). Проведенный анализ летальности внутри групп по полу статистически достоверных различий в летальности у мужчин и женщин не выявил.

Проанализированы сроки наступления летальных исходов. В первые пять суток после операции в основной группе умер 1 пациент, а в группе сравнения – 2, что составило 0,7% и 0,8% летальности в группах. В период с 6-х по 10-е сутки в основной группе умерло 3 пациента, а в группе сравнения – 7, что составило 2,2% и 2,8% летальности в группах. В период с 11-х по 15-е сутки в основной группе умерло 4 пациента, а в группе сравнения – 10, что составило 2,9% и 4,0% летальности в группах. Позднее 16-ти суток в основной группе умерло 6 пациентов, а в группе сравнения – 24, что составило 4,4% и 9,7% летальности в группах.

Причинами летального исхода в основной группе явились: пионефроз с перфорацией в брюшную полость (1,5%), самопроизвольный внутрибрюшинный разрыв мочевого пузыря вследствие гангренозного цистита (3,7%), закрытая

травма живота с внутрибрюшинным разрывом мочевого пузыря (1,5%), самопроизвольный внутрибрюшинный разрыв мочевого пузыря вследствие распада опухоли мочевого пузыря (3,7%). Причинами летального исхода в группе сравнения явились: пиелонефроз с перфорацией в брюшную полость (0,8%), самопроизвольный внутрибрюшинный разрыв мочевого пузыря вследствие гангренозного цистита (2,0%), закрытая травма живота с внутрибрюшинным разрывом мочевого пузыря (11,3%), самопроизвольный внутрибрюшинный разрыв мочевого пузыря вследствие распада опухоли мочевого пузыря (3,2%).

Средний койко-день у пациентов основной группы составил $18,9 \pm 7,8$ (медиана 17), а у пациентов группы сравнения – $24,8 \pm 10,3$ (медиана 23). Различия в длительности пребывания пациента на койке были статистически достоверны ($p < 0,05$).

Биохимические исследования показали, что лимфотропная антибиотикотерапия на фоне NO-терапии и иммуностимуляции сопровождается меньшей потерей альбуминов, более быстрым восстановлением уровня α -глобулинов и более быстрой нормализацией альбумин-глобулинового коэффициента, приводит к более быстрому прекращению дистрофических процессов в печени, что сопровождается более быстрой нормализацией активности щелочной фосфатазы, а также более быстрой ликвидацией гиперферментемии.

Бактериологические исследования показали, что при перитоните, вызванном травмами мочеточников и мочевого пузыря, из перитонеального экссудата высеивается как грамположительная (73%), так и грамотрицательная флора (27%). Основные возбудители – *Escherichia coli* (31,4%), грамположительные микробные ассоциации (23,4%), *Streptococcus faecalis* (19,7%), *Proteus vulgaris* (16,9%). В целях проведения рациональной антибактериальной терапии, изучена антибиотикограмма перитонеального экссудата у всех больных в основной группе и группе сравнения.

Наиболее часто встречающиеся в перитонеальном экссудате микроорганизмы при перитоните оказались чувствительны к амикацину, гентамицину сульфату, клафорану, канамицину сульфату и цефазолину.

В послеоперационном периоде посев отделяемого из брюшной полости проводился у всех больных обеих групп в течение всего периода пребывания дренажей в брюшной полости. Обычно дренажные трубки убирали на 4-е сутки. При выполнении посевов определяли степень обсемененности отделяемого. На первые сутки степень обсемененности не выше 10^5 микробных тел в 1 мл отмечена у 59 (43,1%) больных основной группы и у 71 (28,6%) больных группы сравнения. Такая разница в бактериальной обсемененности перитонеального экссудата была обусловлена проведением обработки брюшной полости аппаратом «Плазон - ВП» в режиме стимуляции у больных основной группы. На вторые сутки показатель бактериальной обсемененности составил 75,2% и 52,0%, соответственно, на третьи сутки – 100% и 87,9%, соответственно. На 4-е сутки показатель в обеих группах составил 100%.

Таким образом, лимфотропное введение антибиотиков на фоне NO-терапии и иммуностимуляции, по сравнению с внутривенным введением у больных перитонитом, вызванным травмами мочеточников и мочевого пузыря, степень обсемененности отделяемого из брюшной полости нормализуется быстрее, чем при внутривенном введении антибиотиков.

Степень бактериальной обсемененности мочи в основной группе, в период со вторых по восьмые сутки была значительно ниже, и это различие статистически значимо. Таким образом, применение лимфотропного введения антибиотиков на фоне NO-терапии и иммуностимуляции, по сравнению с внутривенным введением у больных перитонитом, вызванным травмами мочеточников и мочевого пузыря, позволяет снизить бактериальную обсемененность мочи в более ранние сроки, чем при внутривенном введении антибиотика.

Морфологические исследования клеток перитонеальной жидкости показали, что в первые сутки у обеих групп больных тучные клетки (перитонеальные макроциты) в основном находились в состоянии дегрануляции и фактически цитоплазма их была пустая, то есть не содержала гранул с биологически активными веществами. Ко вторым суткам после операции гистологическая картина у больных группы сравнения оставалась без изменений. В основной группе, получавшей лимфотропную антибактериальную и монооксидом азота терапию, заметно увеличение в клеточной популяции тучных клеток в стадии депонирования, при чем к третьим суткам количество депонирующих клеток значительно преобладало над дегранулирующими, этого не наблюдалось у больных группы сравнения.

Иммунологические исследования показали, что уровень Т-супрессоров, Т-хелперов и ИРИ до начала лечения был значительно ниже нормальных показателей и на одном уровне в обеих сравниваемых группах. Через 7 суток после начала лечения в обеих группах отмечается общее увеличение показателей клеточного иммунитета. Однако, если у пациентов, получавших иммуномодулирующую терапию, показатели Т-супрессоров, Т-хелперов и ИРИ практически достигли нижней границы нормы, то в группе сравнения эти показатели еще далеки от желаемого результата. Через 14 суток после начала лечения показатели Т-супрессоров, Т-хелперов и ИРИ достигли нормальных величин у пациентов, получавших иммуномодулирующую терапию. В то же время в группе сравнения показатели клеточного иммунитета еще не достигли даже нижней границы нормальных значений. Таким образом, восстановление гуморальных и клеточных факторов иммунитета на фоне иммуномодулирующей, лимфотропной и монооксидом азота терапии происходит в более короткие сроки.

Изучение фармакокинетики амикацина в перитонеальной жидкости показало, что лимфотропное введение амикацина сопряжено с пролонгированной его циркуляцией в перитонеальной жидкости.

Нами была исследована фармакокинетика амикацина в перитонеальной жидкости при его лимфотропном введении фоне воздействия монооксида азота. Пик концентрации амикацина при лимфотропном введении наблюдался к 6 часу от момента введения. Такое содержание антибиотика сохранялось до 12 часов исследования, и только затем его концентрация постепенно снижалась. Полученные данные свидетельствуют, что лимфотропное введение амикацина на фоне воздействия монооксида азота сопряжено с пролонгированной его циркуляцией в перитонеальной жидкости.

На фоне лечения, уже с первых суток отмечено снижение уровня гистамина в обеих группах, причем уровень гистамина у пациентов основной группы был значительно ниже, чем у пациентов группы сравнения. Та же тенденция прослеживается к третьим и пятым суткам. При этом уровень гистамина в первые, третьи и пятые сутки основной группе был достоверно ниже, чем в группе сравнения. К пятым суткам уровень гистамина у пациентов основной группы приблизился к нормальным значениям.

Изучен уровень продукции оксида азота моноцитами периферической крови и макрофагами перитонеальной жидкости. У пациентов основной группы, получавших комбинированную лимфотропную и монооксидом азота терапию, к 5-м суткам продукция оксида азота в крови увеличилась более чем в 3 раза. Указанные различия были статистически достоверны ($p < 0,05$) на 5-е и 10-е сутки лечения.

Увеличение продукции оксида азота макрофагами перитонеальной жидкости отмечено у пациентов основной группы и группы сравнения. Однако темп роста продукции оксида азота у пациентов основной группы был выше почти в 4 раза, и эти различия статистически достоверны ($p < 0,05$) для каждого из дней измерений.

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что у пациентов основной группы, получавших комбинированную лимфотропную и монооксидом азота терапию, продукция активных форм кислорода и оксида азота моноцитами

периферической крови и макрофагами перитонеальной жидкости была повышенной, что привело к усилению образования цитокинов и факторов роста, подавлению эндотоксинов и улучшению микроциркуляции крови в брюшине, что в итоге привело к ускорению процессов регенерации.

Проведенный клинико-экономический анализ применения лимфотропной и монооксидом азота терапии позволил рассчитать стоимость применения аппаратов «Плазон - ВП» и «Лимфа-Э» как за одну процедуру, так и за курс лечения одного пациента. Медицинская услуга в виде обработки аппаратом «Плазон - ВП» за 1 минуту работы составляет 0,31 руб. Медицинская услуга в виде 1 часа работы аппарата «Лимфа-Э» составляет 13,35 руб. Общая стоимость использования аппаратов «Плазон - ВП» и «Лимфа-Э» на курс лечения одного пациента составляет 101,2 руб.

Проведенный АВС - анализ показал, что применение аппаратов «Плазон - ВП» и «Лимфа-Э» относится к группе «С». Технологии группы «С» являются наименее затратными технологиями (5% всех издержек) и на стоимость лечения влияния не оказывают.

Анализ «минимизации затрат» показал, что возможно значительное снижение затрат ЛПУ на лечение одного пациента с перитонитом за счет применения комплексной NO- и лимфотропной терапии, приводящей к снижению количества дней пребывания пациента в стационаре. Доля экономии от сокращения периода пребывания больного в стационаре составляет 22 125,00 рублей (на лечение одного случая). Экономия (на все случаи лечения) составляет 3 031 125,00 руб.

Анализ «затраты - эффективность» показал, что использование NO- и лимфотропной терапии в 1,3 раза экономически выгоднее использования «классической» схемы лечения.

Анализ «затраты - эффективность» показал, что для достижения одного и того же эффекта (выздоровление пациента) с использованием классических

методов лечения, ЛПУ вынуждено дополнительно затратить 2937,70 руб. для достижения еще одной единицы эффективности.

Проведенное исследование качества жизни в основной группе и группе сравнения по опроснику MOS SF-36 у пациентов с перитонитом, вызванным травмами мочеточников и мочевого пузыря, показало ожидаемое улучшение качества жизни на фоне лечения как в основной группе, так и в группе сравнения. Результаты исследования качества жизни у пациентов на третьи сутки после операции показали положительную динамику как в основной, так и в группе сравнения. При этом отмечена статистически значимая положительная динамика как в основной группе, так и в группе сравнения ($p < 0,05$). В то же время показатели качества жизни в основной группе были выше чем в группе сравнения по всем признакам, и эти различия были статистически значимы ($p < 0,001$). Результаты исследования качества жизни у пациентов на шестые сутки после операции показали продолженную положительную динамику как в основной группе, так и в группе сравнения. При этом отмечена статистически значимая положительная динамика показателей КЖ как в основной, так и в группе сравнения ($p < 0,05$). В то же время показатели качества жизни в основной группе были выше чем, в группе сравнения по всем признакам, и эти различия были статистически значимы ($p < 0,001$).

Оценка болевого синдрома по шкале ВАШ показала, что болевой синдром при поступлении в обеих группах был одинаковым. Со вторых суток отмечается снижение болевого синдрома у пациентов обеих групп, однако, у пациентов основной группы болевой синдром менее выражен и эти различия статистически достоверны. На пятые сутки продолжается общая тенденция снижения болевого синдрома. В то же время у пациентов основной группы болевой синдром остается менее выраженным, чем у пациентов группы сравнения и эти различия статистически достоверны.

Полученные нами результаты проведенных исследований и клинического применения лимфотропной и монооксидом азота терапии в лечении больных

перитонитом, вызванным травмами мочеточников и мочевого пузыря, показали обоснованность и эффективность метода, простоту применения, клиническую и экономическую эффективность и позволили рекомендовать его для широкого применения.

ВЫВОДЫ

1. Проведение комплексного лечения больных перитонитом, вызванным травмами мочеточников и мочевого пузыря, с включением лимфотропной антибактериальной и монооксидом азота терапии привело к уменьшению количества послеоперационных осложнений на 14,8% и снижению летальности с 17,4 до 10,3%.
2. Лимфотропное введение амикацина на фоне обработки брюшной полости монооксидом азота достигает максимальной концентрации антибиотика 8,8 мг/мл в течение шести часов от начала введения и сохраняет рабочую концентрацию антибиотика (2,1 мг/мл) в перитонеальной жидкости на срок до 24-х часов.
3. В результате обработки брюшной полости монооксидом азота на фоне лимфотропной антибиотикотерапии после хирургической санации брюшной полости происходит повышение пролиферативной активности макрофагов и лимфоцитов, что приводит к значимому снижению бактериальной обсемененности перитонеальной жидкости с первых суток лечения.
4. Комплексная лимфотропная и монооксидом азота терапия ведёт к нормализации уровня гистамина к пятым суткам лечения, увеличению уровня продукции монооксида азота в моноцитах периферической крови в три раза, а в макрофагах перитонеальной жидкости – в четыре раза, что позволяет быстро купировать воспалительный процесс в брюшной полости.
5. Показатели клеточного и гуморального иммунитета на фоне комплексной терапии у больных перитонитом достигают нормальных значений к седьмым суткам, а в группе сравнения – только к четырнадцатым.

6. Применение комплексной лимфотропной и монооксидом азота терапией в 1,3 раза экономически выгоднее, чем использование «классической» схемы лечения больных перитонитом.
7. Показатели качества жизни пациентов на фоне комплексной лимфотропной и монооксидом азота терапии выше, чем при традиционном лечении.
8. Доказана клиническая эффективность комбинированной лимфотропной и монооксидом азота терапии в виде снижения летальности, уменьшения количества осложнений и койко-дня, увеличения экономической эффективности, улучшения качества жизни пациентов и уменьшения болевого синдрома в послеоперационном периоде.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для эффективного лечения пациентов с перитонитом, вызванным травмами мочевых путей, необходимо использовать методику комплексной лимфотропной и монооксидом азота терапии.

2. Дополнять предоперационную подготовку лимфотропным введением амикацина (15 мкг/кг) в 250 мл теплого 0,9% изотонического раствора натрия хлорида в подкожную клетчатку над широкой фасцией бедра по его медиальной поверхности на границе нижней и средней третей с последующим лимфомассажем аппаратом «Лимфа-Э» в режиме бегущей волны и давлением манжеты 40-90 мм рт. ст., длительность цикла 10-30 сек, продолжительность сеанса 40 минут;

3. Интраоперационно, после устранения источника перитонита и промывания брюшной полости растворами антисептиков, проводить её обработку монооксидом азота сканирующими движениями плазматрона со скоростью перемещения его рабочей части относительно поверхности брюшины 0,5 – 1 см/с.

4. В послеоперационном периоде продолжить лимфотропное введение амикацина и обработку брюшной полости монооксидом азота, переводя аппарат «Плазон - ВП» во второй режим работы и осуществляя подачу NO-содержащего газового потока со скоростью 2 л/мин через малый просвет двухпросветных дренажей при экспозиции 3 мин.

5. Лимфотропное введение амикацина необходимо проводить ежедневно, один раз в сутки.

6. Обработку брюшной полости охлажденным монооксидом азота через малый просвет двухпросветных дренажей при экспозиции 3 мин проводить ежедневно, один раз в сутки, до удаления дренажей.

7. Для улучшения качества жизни и уменьшения интенсивности болевого синдрома необходимо использовать комплексную лимфотропную и монооксидом азота терапию с первых суток лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абакумов, М.М. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости / М.М. Абакумов, В.В. Андрияшкин, В.Г. Бреусенко и др. – М.: Триада-Х, 2004. – 640с.
2. Абакумова, О.А. Хирургия острого живота: Руководство. – 2-е изд. / О.А. Абакумова, В.С. Афончиков, С.Ф. Багненко и др. – СПб.: ЭЛБИ, 2009. – 511с.
3. Абдурахманов, Ю.Х. Качество жизни больных послеоперационной вентральной грыжей в отдаленном периоде / Ю.Х. Абдурахманов, В.К. Попович, С.Р. Добровольский // Хирургия. – 2010 - №7. – С. 32-36.
4. Авдоненко, А.Л. Комбинированная экстракорпоральная детоксикация в комплексном лечении абдоминального сепсиса / А.Л. Авдовенко, И.А. Наумов, Т.А. Титаренко // Перитонит от А до Я: Материалы 9 Всерос. конф. общих хирургов с междунар. участием. – Ярославль, 2016. – С. 59-61.
5. Авраменко, Е.А. Влияние амикацина на сократительную активность лимфатических сосудов в норме и при экспериментальном перитоните / Е.А. Авраменко, А.А. Егорова, С.Г. Петунов, Р.В. Чеминава // Ученые записки СПб мед. ун-та, 2010 – Т.17, №1 – С.38-40.
6. Авраменко, Е.А. Дифференцированный подход к выбору цефалоспоринов для лимфотропного введения / Е.А. Авраменко, Р.В. Чеминава, Г.Ю. Юкина // Вестн. лимфологии. – 2013. - №3. – С.18.
7. Авраменко, Е.А. Влияние цефтриаксона на сократительную активность мезентериальных лимфангионов и структуру лимфатических узлов крысы при перитоните / Е.А. Авраменко, С.Г. Петунов, Р.В. Чеминава, и др. // Перитонит от А до Я: Материалы 9 Всерос. конф. общих хирургов с междунар. участием. – Ярославль, 2016. – С. 64-65.

8. Агзамова, М.Н. Изучение микробной флоры при перитонитах / М.Н. Агзамова, З.З. Тухтамурод, И.А. Акрамова и др. // Молодой ученый. – 2018. – №1, ч.1. – С.33-34.
9. Айталиев, А.Ш. Гипербарическая оксигенация в терапии перитонитов / А.Ш. Айталиев, А.О. Момынкулов, В.А. Крючков и др. // Мед. вестн. Сев. Кавказа. – 2009. – №1. – С.60-61.
10. Александров, В.П. Лимфотропный способ введения антибиотиков при лечении больных хроническим простатитом / В.П. Александров, В.В. Михайличенко, А.В. Печерский // Урология и нефрология. – 1998. – №5. – С.22–24.
11. Алексеев, С.А. Формулы иммунных нарушений при распространенном перитоните / С.А. Алексеев, Д.А. Черношей, В.В. Руденок, и др. // Перитонит от А до Я (Всерос. школа): Материалы 9 Всерос. конф. общих хирургов с междунар. участием. – Ярославль, 2016. – С. 73-76.
12. Алексеев, С.А. Экспресс-оценка клеточного иммунитета у пациентов распространенным перитонитом / С.А. Алексеев, Л.П. Титов, Д.А. Черношей и др. // Перитонит от А до Я (Всерос. школа): Материалы 9 Всерос. конф. общих хирургов с междунар. участием. – Ярославль, 2016. – С. 67-70.
13. Аллазов, С.А. Повреждения почек и мочевыводящих путей / С.А. Аллазов // Урология. – 2012. – № 6. – С.110-112.
14. Алленов, С.Н. Иммунологические аспекты применения полиоксидония в комплексной терапии осложненного урогенитального хламидиоза / С.Н. Алленов, О.Л. Иванов // Рос. журн. кожных и венерических болезней. – 2002. – № 2. – С. 58–61.
15. Аникеев, А.А. Иммунологические аспекты комплексной коррекции нарушений иммунного статуса при остром разлитом перитоните методами лимфотропной терапии в эксперименте / А.А. Аникеев, М.С. Любарский,

- М.Г. Пустоветова и др. // Бюл. сиб. отд-ния Рос. акад. мед. наук. – 2012. – Т. 32, № 4. – С. 5-10.
16. Аникеев, А.А. Экспериментальная оценка эффективности различных схем лечения больных с острым перитонитом / А.А. Аникеев, И.Р. Валеев, М.С. Любарский и др. // Вестн. Новосиб. ун-та. Серия: Биология, клин. медицина. – 2012. – Т. 10, № 1. – С. 42-48.
17. Анисимов, А.Ю. Иммунотерапия ронколейкином в комплексном лечении больных абдоминальным сепсисом: Пособие для врачей / А. Ю. Анисимов. – Казань: Б.и. 2004. – 28с.
18. Атаманов, В.В. Несостоятельность кишечных швов при вторичном перитоните — основная причина третичного перитонита / В.В. Атаманов, М.С. Любарский, А.В. Юданов и др. // Медицина и образование в Сибири. – 2013. – №4. – С.68.
19. Багдасаров, В.В. Лапаростомия – способ дренирования при тяжелых формах распространенного перитонита / В.В. Багдасаров, Е.А. Багдасарова, О.А. Симонян, Н.О. Гавашелашвили // Перитонит от А до Я: Материалы 9 Всерос. конф. общих хирургов с междунар. участием. – Ярославль, 2016. – С. 97-98.
20. Багдасарова, Е.А. Прогностическое значение интраабдоминальной гипертензии при перитоните / Е.А. Багдасарова, В.В. Багдасаров, А.И. Чернооков и др. // Моск. Хирург. журн. – 2010 – Т.12, №2. – С.39-44.
21. Багненко, С.Ф. Основные принципы диагностики и лечения тяжелой сочетанной травмы / С.Ф. Багненко, А.С. Ермолов, В.В. Стожаров и др. // Скорая помощь. – 2008. – Т.9, №3. – С. 3-10.
22. Багненко, С.Ф. Фармакологическая коррекция метаболических нарушений при разлитом перитоните: Пособие для врачей / С.Ф. Багненко, Н.Б. Горбачев, В.П. Амагыров и др. – СПб: Б.и. – 2007. – 20 с.
23. Байчоров, Э.Х. Эволюция хирургических доступов при санации брюшной полости при перитоните / Э.Х. Байчоров, Р.З. Макушкин, Б.Б. Хациев, Ш.И.

- Гусейнов // Перитонит от А до Я (Всерос. школа): Материалы 9 Всерос. конф. общих хирургов с междунар. участием. – Ярославль, 2016. – С. 104-105.
24. Безмозгин, Б.Г. Метод NPWT в комплексном лечении распространенного перитонита колоректального генеза / Б.Г. Безмозгин, О.В. Бабков, Д.А. Суров, И.П. Ястребов // Перитонит от А до Я: Материалы 9 Всерос. конф. общих хирургов с междунар. участием. – Ярославль, 2016. – С. 112-113.
25. Бейнарович, К.В. Монооксид азота и озон в комплексном лечении распространенного перитонита / К.В. Бейнарович, С.А. Касумьян, А.Д. Леянов и др. // Биорадикалы и антиоксиданты. – 2016. – Т.3, №3. – С.195-198.
26. Белик, Б.М. Эффективность внутрипортальной озонотерапии в коррекции функциональной недостаточности печени при распространенном перитоните / Б.М. Белик, С.Ю. Ефанов, И.В. Дударев и др. // Перитонит от А до Я: Материалы 9 Всерос. конф. общих хирургов с междунар. участием. – Ярославль, 2016. – С. 117-119.
27. Белужников, А.Б. Коррекция синдрома эндогенной интоксикации при распространенном перитоните с использованием лимфотропных технологий / А.Б. Белужников, М.С. Любарский, В.В. Нимаев // Бюл. Сиб. отд-ния Рос. акад. мед. наук. – 2008. – Т.28, №5. – С.67–71.
28. Белужников, А.Б. Лимфотропные технологии в лечении пациентов с перфоративной язвой, осложненной перитонитом / А.Б. Белужников, М.С. Любарский, В.В. Нимаев и др. // Третий съезд хирургов Сибири и Дальнего Востока. – Томск, 2009. – С.6–7.
29. Бисекенова, А.Л. Характеристика антибиотикорезистентных штаммов грамотрицательных бактерий, выделенных от пациентов отделений гнойной хирургии / А.Л. Бисекенова, Б.А. Рамазанова, Д.А. Адамбеков и др. // Вестн. Кирг. мед. акад. – 2017. - №4. – С.24-31.

30. Бичун, А.Б. Основные закономерности течения раннего периода травматической болезни у детей в возрасте 2-5 лет / А.Б. Бичун, С.А. Селезнев // Скорая мед. помощь. – 2002. - №1. – С. 43-45.
31. Божкова, С.А. Клинико-экономическая эффективность использования фосфомицина и ванкомицина для импрегнации спейсеров при хирургическом лечении пациентов с перипротезной инфекцией / С.А. Божкова, А.Р. Касимова, А.М. Борисов, В.А. Артюх, В.Н. Ливенцов // Забайк. мед. вестн. – 2017 – №2. – С.122-131.
32. Бородин, Ю.И. / Ред. Лимфатическая система сердца – М.: Б.и., 2005. – 185 с.
33. Бородин, Ю.И. / Ред. Проблемы лимфангиологии. – Новосибирск.: Манускрипт, 2010. – 402с.
34. Брежнев, В.П. Качество жизни больных с ущемленными пахово-мошоночными грыжами больших размеров // В.П. Брежнев, Е.Н. Василенко, С.И. Бондаренко и др. // Вестн. нац. медико-хирург. центра. – 2017. – Т.12, №3. – С.60-61.
35. Брехов, Е.И. Лимфотропная терапия. Возможности и перспективы в клинической практике / Е.И. Брехов, Д.М. Ягудаев, А.С. Саидов // Хирург. практика. – 2014. – №1. – С.20-25.
36. Брискин, Б.С. Защитно-адаптивные механизмы при перитоните и возможности фармакологической коррекции их нарушений / Б.С. Брискин, Н.Н. Хачатрян, З.И. Савченко // 1-й Московский международный конгресс хирургов: Тез. докл. – М., 1995. – С.80-81.
37. Брискин, Б.С. Иммунные нарушения и иммунокоррекция при интраабдоминальной инфекции. / Б.С. Брискин, Н.Н. Хачатрян, З.И. Савченко // Consilium med., прилож. Хирургия. – 2004. – Т.6, №2. – С.24-27.
38. Бутаков, А.А. Применение полиоксидония при генерализованных формах хирургической-инфекции / А.А. Бутаков, М.Ю. Потютко // Механизм

- действия и клиническое применение отечественного иммуномодулятора полиоксидония. – М., 2001. – С.74-76.
39. Бушма, К.М. К вопросу о нефротоксичности аминогликозидов / К.М. Бушма, В.В. Спас, И.А. Шاپель и др. // Новости хирургии. – 2009. – Т. 17, № 1. – С. 157-162.
40. Буянов, В.М. Лекарственное насыщение лимфатической системы. / В.М. Буянов, К.Ю. Данилов, А.П. Радзиховский // Киев: Наук. думка, 1991. – 133с.
41. Быкова, О.А. Видеоэндолапароскопическая параметральная иммунотерапия в комплексном лечении острых воспалительных заболеваний придатков матки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.А. Быкова. – М., 2002. – 22с.
42. Вешкурцева, И.М. Терапия перитонитов у детей: фармако-экономический анализ / И.М. Вешкурцева, Г.Г. Межевич, В.П. Чевжик и др. // Мед. наука и образование Урала. – 2016. - № 3. – С.87-89.
43. Винник, Ю.С. Озонотерапия в комплексном лечении разлитого гнойного перитонита / Ю.С. Винник, С.В. Якимов, Н.М. Маркелова и др. // Перитонит от А до Я: Материалы 9 Всерос. конф. общих хирургов с междунар. участием. – Ярославль, 2016. – С. 174-177.
44. Винницкий, Л.И. Актуальная проблема современной хирургии – коррекция иммунных нарушений у хирургических больных / Л.И. Винницкий, К.А. Бунятян, Е.В. Инвиева // Аллергология и иммунология. – 2007. – Т. 8, №2. – С. 203-204.
45. Волков, А.Н. Комплексная лимфатическая и NO-терапия у больных хроническим циститом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. / А.Н. Волков. – М., 2010. – 22с.
46. Вон, С.А. Оценка качества жизни больных доброкачественными заболеваниями щитовидной железы, как критерий эффективности хирургического лечения / С.А. Вон, П.С. Ветшев, А.А. Новик и др. // Вестн. нац. медико-хирург. центра. – 2009. - Т.4, № 2. – С.84-87.

47. Воробьев, П.А. Клинико-экономический анализ. 3-е изд., доп. с прилож. / П.А. Воробьев, М.В. Авксентьева, О.В. Борисенко и др. – М.: Ньюдиамед, 2008. – 778с.
48. Вторенко, В.И. Лимфогенные методы в комплексном лечении перитонита / В.И. Вторенко // Проблемы лимфологии и количественной патологии. - М., 1997. – С.17-19.
49. Вторенко В.И. Клинико-экспериментальное обоснование применения лимфогенных методов в комплексном лечении перитонита: Автореф. ... дис. д-ра. мед. наук / В.И. Вторенко. – М., 2002. – 64с.
50. Вторенко, В.И. Восстановление специфической иммунной защиты при лимфогенных методах терапии перитонита / В.И. Вторенко, С.Ю. Городов, М.Ю. Богодаров // Вестн. лимфологии. – 2007. – №3. – С.17-23.
51. Вторенко, В.И. Лимфогенные методы и монооксид азота в лечении перитонитов / В.И. Вторенко, А.В. Есипов, В.В. Бояринцев // Моск. хирург. журн. – 2017. – №6. – С.25-28.
52. Вторенко Д.В. Лимфотропная и экзогенная монооксидазотная терапия в комплексном лечении угревой болезни. Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д.В. Вторенко. – М., 2012. – 24с.
53. Вторенко, Д.В. Исследование гистамина и показателей гуморального иммунитета в слюне у больных угревой болезнью при различных методиках лечения / Д.В. Вторенко, В.И. Москаленко, В.К. Шишло // Моск. хирург. журн. – 2012. – №1. – С.22-25.
54. Выренков, Ю.Е. Прямая эндолимфатическая терапия острых воспалительных заболеваний органов брюшной полости / Ю.Е. Выренков // Новое в лимфологии: Клиника, теория, эксперимент. – М., 1993. - С.35-36.
55. Выренков, Ю.Е. Лимфогенная терапия воспалительных заболеваний органов брюшной полости / Ю.Е. Выренков, З.А. Шевхужев / Тез. доклада I съезда лимфологов России. – М., 2003. – С.80.

56. Выренков, Ю.Е. Применение лимфологических методов в хирургии и интенсивной терапии: Учебно-метод. пособие. / Ю.Е. Выренков, В.И. Вторенко, З.А. Шевхужев и др. – Краснодар: Б.и., 2007. – 61 с.
57. Выренков, Ю.Е. Комплексная NO- и лимфатическая терапия в клинической практике / Ю.Е. Выренков, А.В. Есипов, В.И. Москаленко и др. – М.: Москов. учебники. Сидипресс, 2011. – 286с.
58. Выренков, Ю.Е. Роль лимфатической системы в патогенезе воспалительных процессов. Методы лимфатической терапии / Ю.Е. Выренков, В.И. Москаленко, В.В. Москаленко и др. // Вестн. лимфологии. – 2014. - №2. – С.4-8.
59. Выренков, Ю.Е. Эндолимфатическое введение препаратов при лечении гнойно-воспалительных заболеваний // Ю.Е. Выренков, С.И. Катаев, В.В. Харитонов и др. / Вестн. Иван. мед. акад. 2015. – Т.20, №4. – С.57-63.
60. Гаврилик, Б.Л. Современные принципы антибактериальной терапии деструктивных форм аппендицита, холецистита и панкреатита/ Б.Л. Гаврилик, А.В. Шинтарь, В.В. Олешкевич и др. // Актуальные проблемы медицины. – Гродно, 2016. – С.105-107.
61. Гаджиев, Н. Дж. Влияние озонированного физиологического раствора на микробную флору при распространенных перитонитах / Н.Дж. Гаджиев // Здоровье - основа человеческого потенциала: Проблемы и пути их решения. – 2011. – Т.6, №1. – С.134-135.
62. Гаин, Ю.М. Иммунный статус при перитоните и пути его патогенетической коррекции: Руководство для врачей. / Ю.М. Гаин – Минск: Юнипресс, 2001. – 256с.
63. Гамзатов, Х.А. Оценка цитокинового статуса больных острым перитонитом / Х.А. Гамзатов, С.М. Лазарев, И.А. Мелендин и др. // Перитонит от А до Я: Материалы 9 Всерос. конф. общих хирургов с междунар. участием. – Ярославль, 2016. – С. 186-187.

64. Гардашов, Н.Т. Диагностика и хирургическое лечение послеоперационного желчного перитонита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.Т. Гардашов. – М., 2017. – 27с.
65. Гельфанд, Б.Р., Синдром абдоминальной гипертензии: состояние проблемы / Б.Р. Гельфанд, Д.Н. Проценко, П.В. Подачин и др. / Медицина неотложных состояний. 2015. – №7. – с. 41-50.
66. Говоров, В.В. Особенности раннего госпитального периода при дорожно-транспортной травме / В.В. Говоров, В.В. Мамонтов, Н.В. Говорова и др. // Политравма. – 2010. – №4. – с.10-16.
67. Гольбрайх, В.А. Эндолимфатическая терапия в комплексном лечении больных с гнойно-воспалительными заболеваниями органов брюшной полости. Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / В.А. Гольбрайх. – М., 1998. – 34с.
68. Гостищев, В.К. Использование NO-содержащего газового потока в лечении гнойных ран / В.К. Гостищев, К.В. Липатов, А.Б. Шехтер // NO-терапия: Теоретические аспекты, клинический опыт и проблемы применения экзогенного оксида азота в медицине. – М., 2001. – С. 79–82.
69. Гостищев, В.К. Место и возможность лапаростомии и этапных санаций брюшной полости при лечении больных с распространенным гнойным перитонитом / В.К. Гостищев, В.И. Хрупкин, А.Н. Афанасьев и др. // Материалы городской научно-практической конференции. – М., 2012. – С.25-27.
70. Гостищев, В.К. Метаболическая иммунокорректирующая терапия при экспериментальном распространенном гнойном перитоните // В.К. Гостищев, В.А. Косинец, Е.А. Матусевич и др. / Эксперим. и клин. фармакология. – 2012. – Т.75, №2. – С.42-46.
71. Гостищев, В.К. Роль фаготерапии в лечении гнойного перитонита / В.К. Гостищев, М.А. Войнов, К.В. Липатов и др. // Перитонит от А до Я:

- Материалы 9 Всерос. конф. общих хирургов с междунар. участием. – Ярославль, 2016. – С.203-205.
72. Григорьян, А.С. Применение нового биологического фактора –экзогенного оксида азота при хирургическом лечении пародонтита / А.С. Григорьян, А.И. Грудянов, О.А. Фролова и др. // Стоматология. – 2001. – Т. 80, № 1. – С. 80-83.
73. Гундорова, Р.А. Влияние газового потока, содержащего оксид азота, на структуры глазного яблока (эксперим. исслед.) / Р.А. Гундорова, Н.Б. Чеснокова, А.Б. Шехтер и др. // Вестн. офтальмологии. – 2001. – Т.117, №4. – С.29-32.
74. Гурьев, Г.С. Лимфотропная и NO-терапия в профилактике раневой инфекции. / Г.С. Гурьев, А.В. Лисовский, В.И. Москаленко и др. // Бюл. нац. центра сердечно-сосуд хирургии. – 2010. – Т.11, №3. – С.72.
75. Дербенев, В.А. Внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК) в послеоперационном лечении перитонита / В.А. Дербенев, Р.Д. Мустафаев, Г.В. Тихов // Перитонит от А до Я: Материалы 9 Всерос. конф. общих хирургов с междунар. участием. – Ярославль, 2016. – С.225-228.
76. Деревянко, Т.И. Применение препарата Полиоксидоний при лечении женщин с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями нижних отделов мочевых путей / Т.И. Деревянко, Э.В. Рыжкова, С.А. Толчанов // Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология. – 2012. – №2. – С.12-15.
77. Джафаров, Ч.М. Влияние озонированного перфторана на показатели иммунного статуса и цитокинового профиля при распространенных перитонитах / Ч.М. Джафаров, И.А. Абдуллаев // Цитокины и воспаление. – 2013. – Т.12, №4. – с. 87-91.
78. Джумабаев, Э.С. Третичный перитонит: превентивная региональная лимфотропно-клеточная терапия / Э.С. Джумабаев, С.Б. Акбарова, Ж.Б.

- Равзатов и др. // Перитонит от А до Я: Материалы 9 Всерос. конф. общих хирургов с междунар. участием. – Ярославль, 2016. – С.228-230.
79. Дибиров, М.Д. Энтеральная и экстракорпоральная детоксикация при перитонеальном эндотоксикозе / М.Д. Дибиров, А.И. Исаев, А.Б. Джаджиев // Перитонит от А до Я: Материалы 9 Всерос. конф. общих хирургов с междунар. участием. – Ярославль, 2016. – С.233-235.
80. Довлатян, А.А. Травма органов мочеполовой системы. Клиника, диагностика, тактика лечения: Руководство для врачей / А.А. Довлатян. – М.: Бином, 2012. – 279с.
81. Евдокимов, В.В. Новый лимфологический способ иммунокоррекции в абдоминальной хирургии / В.В. Евдокимов, Н.Ю. Уколова, А.И. Марченко и др. // Тез. докладов I съезда лимфологов России. – М., 2003. С.84.
82. Евстифеева, Е.А. Качество жизни больных хирургического профиля в динамике выздоровления / Е.А. Евстифеева, С.И. Филиппченкова, С.П. Холодин // Вестн. нац. медико-хирург. центра. – 2017. – Т.12, №3, прилож. – С.61-64.
83. Ермолов, А.С. Лечение перитонита при острых заболеваниях и травме органов брюшной полости / А.С. Ермолов, А.В. Жиганов, П.А. Ярцев и др. // Неотложная мед. помощь. – 2012. – №3. – С.60-63.
84. Ерюхин, И.А. Абдоминальная хирургическая инфекция: Современное состояние и ближайшее будущее в решении актуальной клинической проблемы. / И.А. Ерюхин, С.Ф. Багненко, Е.Г. Григорьев и др. // Инфекции в хирургии. – 2007. – Т.5, №1. – С.6-11.
85. Есипов, А.В. Гистамин – как показатель эффективности антибактериальной терапии / А.В. Есипов, А.Д. Коридзе, А.Н. Волков и др. – Красногорск, 2008. – С.113-114.
86. Есипов, А.В. Концепция качества жизни пациентов с заболеваниями мочеполовой системы / Есипов А.В. – М.: Мед. служба ВВС, 2005. – 127с.

- 87.Есипов, В.К. Пробиотики в лечении синдрома кишечной недостаточности при распространенном перитоните / В.К. Есипов // Перитонит от А до Я: Материалы 9 Всерос. конф. общих хирургов с междунар. участием. – Ярославль, 2016. – С.243-245.
- 88.Ефименко, Н.А. Иммунопатогенез и концепция современной иммунотерапии перитонита у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой живота / Н.А. Ефименко, В.Е. Розанов, А.И. Болотников – М: Авто-граф, 2008. – 302с.
- 89.Ефименко, Н.А. Руководство по клинической лимфологии / Н.А. Ефименко, Н.Е. Чернеховская, Ю.Е. Выренков – М.: Б.и., 2001. – 160с.
- 90.Ефименко, Н.А. Руководство по применению аппарата «Плазон» в хирургической практике. / Н.А. Ефименко. – М.: Б.и., 2003. – 96с.
- 91.Забродский, А.Н. Лечение осложнений мочеполовой системы при позвоночно-спинномозговой травме лимфотропной терапией и монооксидом азота. Автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.Н. Забродский. – М., 2011. – 23с.
- 92.Завада, Н.В. Хирургический сепсис: учебное пособие / Н.В. Завада, Ю.М. Гаин, С.А. Алексеев. – Минск: Новое знание, 2003. – 237с.
- 93.Земляной, В.П. Улучшение отдаленных результатов лечения распространенного перитонита / В.П. Земляной, И.И. Борсак, Б.П. Филенко, П.А. Котков // Перитонит от А до Я: Материалы 9 Всерос. конф. общих хирургов с междунар. участием. – Ярославль, 2016. – С.248-251.
- 94.Зубарева, Н.А. Лабораторная диагностика повреждений мочевыводящих путей / Н.А. Зубарева, Д.Ю. Соснин // Урология. – 2013. – №5. – С.21-23.
- 95.Зубрицкий, В.Ф. Оценка уровня внутрибрюшного давления при выборе хирургической тактики у больных острой толстокишечной непроходимостью / В.Ф. Зубрицкий, М.В. Забелин, К.А. Покровский и др. // Моск. хирург. журн. – 2010. – Т.11, №1. – С.37-40.

- 96.Зуев, В.К. Комплексная лимфотропная и NO-терапия гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей в полевых условиях / В.К. Зуев, В.А. Мусаилов, В.В. Москаленко // Воен.-мед. журн. – 2017. – Т.338, №6. – С.72-73.
- 97.Израилов, Р.Е. Иммунотерапия галавитом в комплексном послеоперационном лечении больных с распространенными формами перитонита. Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Р.Е. Израилов. – М., 2003. – 22с.
- 98.Ионова, Т.И. (составитель) Путь познания долог, жизнь коротка. Воспоминания о Андрее Аркадьевиче Новике / Т.И. Ионова. – СПб.: Б.и., 2012. – 340с.
- 99.Ионова, Т.И. Новые направления исследования качества жизни в отечественном здравоохранении / Т.И. Ионова // Вестн. нац. медико-хирург. центра. – 2017. – Т.12, №3, прилож. – С.9.
100. Кавалерский, Г.Е. Лимфогенные методы в травматологии и ортопедии / Г.Е. Кавалерский, Н.Е. Чернеховская, В.К. Шишло. – М.: Эко-Пресс, 2011. – 160с.
101. Казенко, Н.И. Применение препарата Полиоксидоний в терапии хронического пиелонефрита на фоне мочекаменной болезни / Н.И. Казенко, С.В. Хилькевич // Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология. – 2011. – Т. 42, №4. – С.28-33.
102. Караулов А.В. Клиническая иммунология / А.В. Караулов. – М: Медицина, 2008. – 602с.
103. Касумьян, С.А. Эндовидеохирургические технологии в диагностике и лечении ургентной абдоминальной патологии / С.А. Касумьян, А.Ю. Некрасов, А.В. Сергеев // Смоленск: Б.и., 2006. – 144 с.
104. Кемеров, С.В. Новые аспекты патогенеза и лечения острого распространенного гнойного перитонита. Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / С.В. Кемеров. – Томск, 2004. – 49с.

105. Козлов, В.К. Иммунопатогенез и цитокиноterapia хирургического сепсиса: Пособие для врачей. – СПб.: Ясный свет, 2002. – 48с.
106. Козлов, В.К. Сепсис: Этиология, патогенез, концепция современной иммунотерапии. –2-е. изд. / В.К. Козлов. – СПб.: Диалект, 2008. – 296с.
107. Колобов, С.В. Местная иммунотерапия в хирургической клинике: Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / С.В. Колобов. – М., 2001. - 38с.
108. Комяков, Б.К. Урологические осложнения лапароскопических операций в гинекологии / Б.К. Комяков, Б.Г. Гулиев, С.Я. Дорофеев и др. // Актуальные проблемы акушерства и гинекологии. – 2006. – Т.55, спец.вып. – С.124.
109. Коржевский, А.И. Клинико-экономический анализ стоимости терапии послеоперационных осложнений и минимизации затрат с помощью методики озонированного искусственного кровообращения / А.И. Коржевский, С.В. Кононова // Мед. альманах. – 2008. – №5. – С.33-34.
110. Корженевский, А.А. Клинико-иммунологические критерии оценки эффективности применения иммуномодуляторов в комплексной терапии гнойно-септических заболеваний: Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / А.А. Корженевский. – М., 2009. – 48с.
111. Коровин, А.Я. Иммунотерапия в комплексном лечении некротизирующего панкреатита, осложненного перитонитом / А.Я. Коровин, С.А. Залесный, В.А. Кулиш и др. // Кубан. науч. мед. вестник. 2011. – №4. – С.124-127.
112. Корчагин, Е.П. Опыт прямой антероградной эндолимфатической терапии в лечении послеоперационного пареза кишечника при распространенном перитоните / Е.П. Корчагин, А.О. Миминошвили, К.В. Коцубанов и др. // Укр. журн. хирургии. – 2011. – №1. – С.109–112.
113. Косинец, В.А. Иммунорегулирующие свойства реамберина в комплексном лечении распространенного гнойного перитонита / В.А. Косинец // Хирургия. – 2013. – №7. – С.29-32.

114. Костюченко, К.В. Хирургическая тактика при распространенном перитоните и прогноз его исходов / К.В. Костюченко, В.В. Рыбачков // Рос. мед. журн. – 2005. – № 3. – С.34–36.
115. Крысанов, И.С. Клинико-экономический анализ применения препаратов эритропоэтина для терапии анемии у взрослых больных, получающих заместительную терапию терминальной хронической болезни почек / И.С. Крысанов, В.Ю. Ермакова, Л.Б. Васькова, М.В. Тяпкина // Тихоокеан. мед. журн. – 2019. – Т.57, №1. – С.50-56.
116. Кукес, В.Г. / Ред. Клиническая фармакология. 4-е изд., перераб. и доп. – М.: Гэотар-Мед, 2013. – 1052с.
117. Курманова, Г.М. Эффективность рекомбинантного интерлейкина-2 в комплексном лечении хронического остеомиелита / Г.М. Курманова, М.Н. Омарова, Б.А. Жанкин и др. // Мед. иммунология. – 2004. – Т.6, №3/5. – С.453-454.
118. Лазарев, С.М. Роль цитокинов в развитии и лечении перитонита /С.М. Лазарев, Х.А. Гамзатов // Вестн. хирургии. – 2008. – Т.167, №5. – С.109-113.
119. Ларичев, А.Б. NO-терапия и лимфотропная антибиотикопрофилактика в предупреждении раневой инфекции (методическое пособие для врачей) / А.Б. Ларичев, А.В. Лисовский, В.К. Шишло. – Ярославль: Аверс-Плюс, 2010. – 37с.
120. Ларичев, А.Б. Возможности экзогенного монооксида азота в предупреждении послеоперационной раневой инфекции / А.Б. Ларичев, В.К. Шишло, А.В. Лисовский и др. // Хирургия. – 2011. – №7. – С.31-35.
121. Ларичев, А.Б. Приоритеты эндовидеохирургии в лечении распространённого гнойного перитонита с субкомпенсированной полиорганной дисфункцией / А.Б. Ларичев, Е.Ж. Покровский // Вестн. хирургии. – 2014. – Т.173. №1. – С.89-92.
122. Латышева, Т.В. Целесообразно ли использование иммуномодулятора Полиоксидоний® в комплексном лечении больных хирургического

- профиля? / Т.В. Латышева // Consilium Med. Прилож. Хирургия. – 2014. – №2. – С.55-59.
123. Лебедев, М.А. Хирургическое лечение ятрогенных повреждений мочевыводящих путей и их осложнений: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.А. Лебедев. – СПб., 2006. – 26с.
124. Лелянов, А.Д. Первый опыт использования монооксида азота и озона в комплексном лечении распространенного перитонита / А.Д. Лелянов, К.В. Бейнарович, М.А. Челомбитько и др. // Мед. альманах. – 2013. – №3. – С.112-113.
125. Лисовский, А.В. Превентивные возможности экзогенного монооксида азота и лимфотропной антибиотикопрофилактики в плановой абдоминальной хирургии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.В. Лисовский. – Ярославль, 2010. – 22с.
126. Лопаткин, Н.А. Рациональная фармакотерапия в урологии / Н.А. Лопаткин, Т.С. Перепанова, Ю.Г. Аляев и др. – М.: Литтерра, – 2015. – 446с.
127. Лопаткин, Н.А. Урология: Учебник для мед. вузов. / Н.А. Лопаткин, А.Г. Пугачев, О.И. Аполихин и др. – Изд. 6-е, перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2005. – 519с.
128. Лохвицкий, С.В. Клиническая фармакокинетика канамицина при эндолимфатической терапии перитонита / С.В. Лохвицкий, В.Г. Клепацкий, А.Е. Гуляев // Антибиотики и химиотерапия. – 1992. – Т.37, №4. – С.34-36.
129. Лукьяненко, Е.В. Использование NO – содержащих воздушно – плазменных потоков в комплексном лечении перитонита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.В. Лукьяненко. – М., 2006. – 22с.
130. Лукьянова, Л.Д. Фармакологическая коррекция митохондриальной дисфункции при гипоксии / Л.Д. Лукьянова // Проблемы гипоксии — молекулярные, физиологические и медицинские аспекты. – М., 2004. – С.456-487.

131. Лусс, Л.В. Полиоксидоний – современный препарат для эффективной иммуностропной терапии заболеваний, протекающих с дисфункциями иммунной системы / Л.В. Лусс // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – Т.20, №1. – С.16-22.
132. Луцевич, О.Э. Лапароскопия при разлитом перитоните: назад в будущее? / О.Э. Луцевич, В.П. Ланцаков, С.М. Бегоулов, Ю.А. Прохоров // Перитонит от А до Я: Материалы 9 Всерос. конф. общих хирургов с междунар. участием. – Ярославль, 2016. – С. 310-312.
133. Макушкин, Р.З. Отдаленные результаты и качество жизни у пациентов после лечения распространенного перитонита / Р.З. Макушкин, Б.Б. Хациев, Ш.Ш. Гадаев и др. // Вестн. новых мед. технологий. – 2009. – Т.16, №4. – С.210-212.
134. Макушкин, Р.З. Повторные хирургические вмешательства при распространенном гнойном перитоните / Р.З. Макушкин, Э.Х. Байчоров, Б.Б. Хациев и др. // Хирургия. – 2009. – №11. – С.18-22.
135. Малыгин, А.Н. Хирургическое лечение повреждений мочевых путей при оперативных вмешательствах на органах брюшной полости и малого таза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.Н. Малыгин – Казань, 2010. – 22с.
136. Мальцев, П.А. Использование монооксида азота в хирургическом лечении абсцессов и флегмон мягких тканей головы и шеи / П.А. Мальцев, В.В. Дарвин // Урал. мед. журн. – 2008. – №3. – С.104-108.
137. Манько, В.М. Иммуномодуляция: история, тенденции развития, современное состояние и перспективы / В.М. Манько, Р.В. Петров, Р.М. Хайтов // Иммунология. – 2002. – Т.23, №3. – С.132-138.
138. Мартюшев, А.В. Эндолимфатическая антибиотикотерапия в комплексном лечении перитонита, обусловленного заболеваниями и повреждениями органов мочевой системы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.В. Мартюшев. – М., 1999. – 25с.

139. Матвеев, Д.В. Нарушение метаболизма при перитоните: Гемодинамика или клетка? / Д.В. Матвеев, Н.А. Сергеева, Б.Р. Гельфанд // Сов. медицина. – 1991. – №8. – С.3-8.
140. Мелконян, А.Г. Эффекты физиотерапевтического воздействия оксида азота в комплексном лечении острого орхоэпидидимита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.Г. Мелконян. – М., 2015. – 24с.
141. Мержвинский, И.А. Роль лимфатической системы в патогенезе и лечении сепсиса: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / И.А. Мержвинский. – М., 2012. – 35с.
142. Мизиев, И.А. Динамика морфогистологических изменений в брюшной полости при этапном лечении распространенного перитонита / И.А. Мизиев, А.Д. Асланов, Р.А. Ахкубеков и др. // Эндоскоп. хирургия. – 2017. – Т.23, №4. – С.51-56.
143. Мирзоев, Х.М. Морфология микрососудистого русла большого сальника собаки в норме и при перитоните в условиях плоскогорья / Х.М. Мирзоев, Р.Х. Зокиров, А.Х. Пулатов и др. // Науч.-практ. журн. – 2013. – №1. – С.28-30.
144. Москаленко, В.И. Методы лимфатической и НО-терапии при лечении обширных повреждений мягких тканей / В.И. Москаленко, Г.С. Гурьев, В.К. Шишло // Вестн. лимфологии. – 2009. – №4. – С.37-43.
145. Муминов, С. Патогенез и лечение желчного перитонита / С. Муминов, К.М. Курбонов // Здоровоохранение Таджикистана. 2015. – №4. – С.36-41.
146. Мурашова, Л.А. Качество жизни больных с эрозивно-язвенным поражением гастродуоденальной зоны / Л.А. Мурашова, С.И. Филиппченкова, Е.А. Евстифеева и др. // Вестн. нац. медико-хирург. центра – 2017. – Т.12, №3, прилож. – С.32-34.
147. Мустафаев, Р.Д. Фотодинамическая терапия в лечении перитонита / Р.Д. Мустафаев, В.А. Дербенев, Г.В. Тихов // Перитонит от А до Я:

- Материалы 9 Всерос. конф. общих хирургов с междунар. участием. – Ярославль, 2016. – С.334-336.
148. Мустафакулов, И.Б. Результаты хирургического лечения повреждения мочевого пузыря при сочетанной травме живота / И.Б. Мустафакулов, Ф.Ч. Махмудов, Х.К. Карабаев // Акад. журн. Зап. Сибири. – 2013. – Т.9, № 4. – С.58-59.
149. Нагибина, Ю.В. Оценка качества жизни как актуальная проблема медико-социальной значимости / Ю.В. Нагибина, Л.А. Захарова // Вестн. нац. медико-хирург. центра. – 2017. – Т.12, №3, прилож. – С.117-118.
150. Нестеров, А.А. Значение физико-химических методов мониторинга внутрибрюшного давления в лечении перитонита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.А. Нестеров. – М. 2018. – 24с.
151. Никитина, Т.П. Современные подходы к интерпретации данных качества жизни в педиатрии: От научных исследований к клинической практике / Т.П. Никитина, Т.И. Ионова // Вестн. нац. медико-хирург. центра. – 2017. – Т.12, №3, прилож. – С.78-81.
152. Новик А.А. Исследование качества жизни в педиатрии / А.А. Новик, Т.И. Ионова. – М.: Б.и., 2013. – 136с.
153. Новик, А.А. Инструменты оценки качества жизни и симптомов в детской онкологии и онкогематологии / А.А. Новик, Т.И. Ионова, Т.П. Никитина // Вестн. межнац. центра исследования качества жизни. – 2011. – №17-18. – С.83-86.
154. Новик, А.А. Качество жизни больных гемобластозами в различные сроки после трансплантации костного мозга/стволовых кроветворных клеток / А.А. Новик, Т.И. Ионова, Т.П. Никитина и др. // Вестн. межнац. центра исследования качества жизни. – 2010. – №15-16. – С.12-22.
155. Новик, А.А. Оценки, данные пациентом, при проведении трансплантации костного мозга/стволовых кроветворных клеток / А.А.

- Новик, Т.И. Ионова, С.А. Калядина // Вестн. межнац. центра исследования качества жизни. – 2011. – №17-18. – С.87-94.
156. Новик, А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 3 изд. / А.А. Новик, Т.И. Ионова. – М.: Б.И., 2012. – 528с.
157. Новикова, О.М. Эндолимфатическая лекарственная терапия в комплексном лечении аппендикулярного инфильтрата: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. / О.М. Новикова. – М., 2007, – 23с.
158. Оболенский, В.Н. Метод локального отрицательного давления в комплексном лечении перитонита: Вакуум вакуум-ассистированная лапаростома / В.Н. Оболенский, А.А. Ермолов // Перитонит от А до Я: Материалы 9 Всерос. конф. общих хирургов с междунар. участием. – Ярославль, 2016. – С.341-342.
159. Ользеев И.С. Экзогенный монооксид азота в лечении флегмонозно-гангренозной рожи: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. / И.С. Ользеев. – М., 2004 – 22с.
160. Останин, А.А. Эффективность цитокинотерапии ронколейкином в комплексном лечении хирургических инфекций: Пособие для врачей / А.А. Останин, Е.Р. Черных. – СПб.: Б.и., 2002. – 28с.
161. Панченков, Р.Т. Фармакокинетика ампициллина в лимфе и крови при острых воспалительных заболеваниях органов брюшной полости / Р.Т. Панченков, А.М. Маршак, И.С. Макаренков и др. // Антибиотики. –1979. – Т.24, №8. – С.623-626.
162. Переяслов, А.А. Антибактериальная терапия больных с острой абдоминальной патологией / А.А. Переяслов, Т.М. Иванкив // Мед. новости. – 2008. – №7. – С.77-78.
163. Петров, Р.В. Полиоксидоний – иммуномодулятор последнего поколения: Итоги трехлетнего клинического применения / Р.В. Петров, Р.М. Хаитов, А.В. Некрасов и др. // Аллергия, астма и клин. иммунология. – 1999. – № 3. – С.3-6.

164. Петров, Р.В. Полиоксидоний: Механизм действия и клиническое применение // Р.В. Петров, Р.М. Хаитов, А.В. Некрасов и др. / Мед. Иммунология. – 2000. – Т.2, №3. – С.271-278.
165. Пинегин, Б.В. Иммуномодулятор полиоксидоний: Механизмы действия и аспекты клинического применения / Б.В Пинегин, А.В. Некрасов, Р.М. Хаитов // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т.3, №3. – С.41-47.
166. Пинегин, Б.В. Полиоксидоний: Новые данные о клиническом применении / Б.В. Пинегин, А.В. Некрасов// Аллергология и иммунология. – 2006. – Т.7, №3. – С.434-435.
167. Плешаков, В.П. Осложнения непрямой лимфотропной терапии у больных с гнойными ранами / В.П. Плешаков, И.О. Майборodin, В.В. Павлов // Хирургия. – 1999. – №2. – С.37-39.
168. Подосенкова, Т.В. Морфофункциональная характеристика брыжеечных лимфатических узлов при экспериментальном иммунодефиците и перитоните: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.В. Подосенкова. – М., 2006. – 18с.
169. Покровский, Е.Ж. Анализ причин летальных исходов при распространенном перитоните / Е.Ж. Покровский // Вестн. Иван. мед. акад. – 2012. – Т.17, №1. – С.29-32.
170. Поляков, А.А. Диагностика и лечение повреждений мочевого пузыря в условиях муниципальной многопрофильной больницы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук /А.А. Поляков. – М., 2005. – 22с.
171. Постников, С.С. Токсическое действие антибиотиков / С.С. Постников // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2006. – №2. – С.43-47.
172. Потехин, К.В. Анализ использования различных способов хирургического лечения при распространенном гнойном перитоните / К.В. Потехин, Я.М. Лещинин, А.И. Баранов // Альманах ин-та хирургии. – 2018. – №1. – С.714-715.

173. Программа SKAT (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации / Под ред. С.В. Яковлева, Н.И. Брико, С.В. Сидоренко, Д.Н. Проценко – М.: Перо, 2018. – 156с.
174. Прудков М.И. / Ред. Неотложная хирургия. Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи населению Уральского федерального округа. – Екатеринбург: Артикул, 2013. – 88с.
175. Пустий, С.А. Экспериментальное обоснование использования монооксид азота-содержащих газовых потоков в комплексном лечении перитонита / С.А. Пустий, С.А. Погосян, А.В. Мусаелян, и др. // Вестн. молодого ученого. – 2014. – №3-4. – С.33-35.
176. Рагимов, Р.М. Применение озонированного перфторана в комплексном лечении острых перитонитов и профилактике послеоперационных осложнений: Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / Р.М. Рагимов. – Махачкала, 2010. – 41с.
177. Рашидов, М.М. Опыт лечения больных с повреждением почек и мочевого пузыря при сочетанной травме / М.М. Рашидов, Р.Н. Ахмедов, К.Дж. Максумов и др. // Вестн. неотложной и восстановит. хирургии. –2016. – Т.1, № 3. – С.421-429.
178. Реброва, О.Ю. Научное обоснование эффективности медицинских технологий // Мед. технологии. Оценка и выбор. 2011. – №1. – С.9-13.
179. Решетников, А.В. Применение клинико-экономического анализа в медицине: Учебное пособие / А.В. Решетников, Н.Г. Шамшурина, В.М. Алексеева и др. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 168с.
180. Роцин, Ю.В. Методологические подходы к освоению лапароскопической коррекции ятрогенных повреждений мочеточника // Медико-социальные проблемы семьи. – 2013. – Т.18, № 2. – С.111-115.

181. Рык, А.А. Искусственное питание в лечении больных с распространенным перитонитом / А.А. Рык, А.В. Гришин, А.В. Водясов // Лечение перитонита и его осложнений. – М., 2012. – С.17-25.
182. Савельев, В.С. Абдоминальная хирургическая инфекция / В.С. Савельев, Б.Р. Гельфанд. – М.: Боргес, 2011. – 98 с.
183. Савельев, В.С. Инфекция в абдоминальной хирургии: Настоящее и будущее проблемы / В.С. Савельев, Б.Р. Гельфанд // Вестн. хирургии. – 1990. – Т.144, №6. – С.3-7.
184. Савельев, В.С. Перитонит / В.С. Савельев, Б.Р. Гельфанд, М.И. Филимонов. – М.: Литтерра – 2006. – 206с.
185. Савельев, В.С. Перитонит / В.С. Савельев, В.П. Подачин, А.И. Кириенко // Клиническая хирургия. Национальное руководство: в 3 т. – М., 2013. – Т.2. – С.434-478.
186. Савельев, В.С. Хирургическое лечение перитонита. / В.С. Савельев, М.И. Филимонов, И.А. Ерюхин и др. // Инфекции в хирургии. – 2007. – Т.5, №2. – С.7-10.
187. Савельев, В.С. Хирургическое лечение сепсиса / В.С. Савельев, И.А. Ерюхин, С.Ф. Багненко и др.// Сепсис: Классификация. Этиопатогенез. Клинико-диагностическая концепция и лечение. – М., 2010. – С.52-67.
188. Сакиев М.А. Лимфогенные методы в комплексном лечении огнестрельных ранений брюшной полости: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. / М.А. Сакиев. – М., 2008. – 25с.
189. Сарап, П.В. Метаболическая иммунокоррекция в лечении больных распространенным перитонитом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / П.В. Сарап. – Красноярск, 2003. 23с.
190. Свидерская, Л.Н. ABC/VEN анализ как метод оценки эффективности затрат на лекарственные средства / Л.Н. Свидерская, Д.С. Каскаева // Врач-аспирант. – 2011. – Т.49, №6. – С.65-70.

191. Селезнев, С.А. / Ред. Травматическая болезнь и ее осложнения. – СПб.: Политехника, 2004. – 414 с.
192. Семак, М.В. Проблемы лечения хронического послеоперационного остеомиелита конечностей в условиях гнойно-септического отделения многопрофильного стационара и пути их решения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.В. Семак. – СПб., 2014. – 18с.
193. Семченко, Л.Ю. Влияние электрогидравлической обработки толстой кишки высоковольтным импульсным электрическим разрядом на уровень эндотоксикоза при разлитом перитоните (эксперим. исслед.) / Л.Ю. Семченко, В.Г. Стефановский, В.Н. Харитонов и др. // Омский науч. вестн. – 2002. – S21. – С.75-77.
194. Симбирцев А.С. / Ред. Справочник по иммунотерапии для практического врача. – СПб.: Диалог. 2002. – 473с.
195. Синенченко, Г.И. Эндолимфатическая лекарственная терапия острых воспалительных заболеваний в неотложной абдоминальной хирургии / Г.И. Синенченко, С.И. Перегудов, А.Н. Тулупов. – СПб.: Дмитрий Буланин, 2014. – 160с.
196. Соловьев, И.А. Применение NPWT-терапии в комплексном лечении гнойно -септических осложнений у больных местнораспространенным раком органов малого таза / И.А. Соловьев, А.Е. Демко, Д.А. Суров и др. // Перитонит от А до Я: Материалы 9 Всерос. конф. общих хирургов с междунар. участием. – Ярославль, 2016. – С.419-421.
197. Сонова, М.М. Клинико-морфологические, молекулярно-биологические и лечебные факторы генитального эндометриоза: Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / М.М. Сонова. – М.: 2009. – 52с.
198. Сонова, М.М. Роль макрофагов перитонеальной жидкости при наружном генитальном эндометриозе / М.М. Сонова, А.А. Осипова // Материалы 9 Всерос. науч. форума «Мать и дитя». – М., 2007. – С.521-522.

199. Сорока, И.В. Выбор метода дренирования верхних мочевыводящих путей при ятрогенном повреждении мочеточника / И.В. Сорока, Г.Ш. Шанава, Е.В. Новиков и др. // Журн. акушерства и женских болезней. – 2009. – Т.58, вып. 5. – С.46-47.
200. Стойко, Ю.М. Диагностика и лечение синдрома внутрибрюшной гипертензии при закрытой травме живота / Ю.М. Стойко, В.Ф. Зубрицкий, М.В. Забелин и др. // Вестн. нац. медико-хирург. центра. – 2011. – Т.6, № 1. – С.45-47.
201. Стойко, Ю.М. Мониторинг параметров качества жизни и симптомов у больных после традиционной и лапароскопической аппендэктомии // Ю.М. Стойко, А.А. Новик, А.Л. Левчук и др. / Вестн. нац. медико-хирург. центра. – 2010. – Т.5, № 2. – С.38-43.
202. Стяжкина, С.Н. Перитонит в современной абдоминальной хирургии / С.Н. Стяжкина, И.А. Овечкина, Л.Ч. Шакирова и др. // Intern. Sci. Rev. – 2017. – №4. – С.98-102.
203. Суздальцев, И.В. Динамика показателей воспалительного процесса язвенно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы при применении экзогенного монооксида азота и внутриартериальной терапии / И.В. Суздальцев, П.Ш. Ионов, Е.В. Печёнкин, И.А. Полапин // Современ. пробл. науки и образования. – 2018. – №6. – С.76-79.
204. Суздальцев, И.В. Морфологические изменения брюшины при различных способах санации брюшной полости у больных распространенным гнойным перитонитом / И.В. Суздальцев, А.Г. Бондаренко, В.Н. Демьянова и др. // Перитонит от А до Я: Материалы 9 Всерос. конф. общих хирургов с междунар. участием. – Ярославль, 2016. – С.437-439.
205. Суздальцев, И.В. Результаты применения видеолапароскопических вмешательств у больных с местным перитонитом / И.В. Суздальцев, А.Г. Бондаренко, Ю.Ю. Пыхтин, В.Н. Демьянова // Харизма моей хирургии:

- материалы Всерос. конф. с междунар. участием, посвящ. 160-летию ГБКУЗ ЯО «Городская больница имени Н.А. Семашко». – 2018. – с.261-264.
206. Суковатых, Б.С. Применение иммобилизованных форм гипохлорита натрия в геле карбоксиметилцеллюлозы в комплексном лечении распространенного перитонита / Б.С. Суковатых, Ю.Ю. Блинков, С.А. Ештокин и др. // Хирургия. – 2009. – №11. – С.14-17.
207. Султанова, Е.А. Применение препарата полиоксидоний в лечении урологических заболеваний // Е.А. Султанова, Е.В. Шпоть // Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология. – 2013. – Т. 37, №4. – С.28-35.
208. Султанова, Е.А. Применение препарата полиоксидоний в лечении хронического простатита / Е.А. Султанова, Е.В. Шпоть // Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология. – 2014. – Т. 41, №4. – С.4-9.
209. Сычев, И.Н. Клинико-экономический анализ антибактериальных препаратов, применяемых в хирургической практике / И.Н. Сычев, Г.Г. Кетова // Мед. наука и образование Урала. – 2007. – Т.8, № 6. – С.115-118.
210. Тимраз Х.М. Особенности диагностики и лечения больных с повреждениями мочевого пузыря различного генеза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Х.М. Тимраз. – Саратов, 2006, – 24с.
211. Токарева, Ю.В. Качество жизни у детей, перенесших перитонит / Токарева Ю.В., Новикова Л.Б. // Мед. вестн. Башкортостана. – 2011. – Т.6, №5. – с.62-64.
212. Толмачева, С.Р. Качество жизни подростков с заболеваниями органов кровообращения / С.Р. Толмачева // Вестн. нац. медико-хирург. центра. – 2017. – Т.12, №3, прилож. – С.47.
213. Томнюк, Н.Д. Перитонит, как одна из основных причин летальных исходов / Н.Д. Томнюк, Е.П. Данилина, А.Н. Черных и др. // Современ. наукоемкие технологии. – 2010. – № 10. – С. 81-84.
214. Уколова Н.Ю. Параперитонеальная иммунотерапия при перитоните: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.Ю. Уколова. – М., 2000. – 21с.

215. Усольцева, Е.Н. Качество жизни женщин города Челябинска при патологическом климактерическом периоде по сравнению с популяционными данными / Е.Н. Усольцева, Т.И. Ионова // Вестн. нац. медико-хирург. центра. – 2017. – Т.12, №3, прилож. – С.51-52.
216. Усупбаев, А.Ч. Способы хирургической коррекции послеоперационных повреждений мочеточников и мочевого пузыря / А.Ч. Усупбаев, У.К. Кулукеев, В.Н. Евсюков и др. // Вестн. Кирг. мед. акад. – 2017. – №3. – С.177-181.
217. Федотова, Е.Н. Патогенетическое обоснование регионарной забрюшинной лимфогенной антибиотикотерапии при перитоните / Е.Н. Федотова, И.Л. Черниченко, К.В. Семенов // Вестн. Новгород. ун-та. – 2013. – Т.71, №1. – С.114-115.
218. Филиппов, С.И. Современные технологии в комплексном лечении распространенного перитонита / С.И. Филиппов, С.И. Яжик, К.А. Низовой и др. // Перитонит от А до Я: Материалы 9 Всерос. конф. общих хирургов с междунар. участием. – Ярославль, 2016. – С.462-465.
219. Филиппченкова, С.И. Качество жизни женщин с привычной невынашиваемостью беременности / С.И. Филиппченкова, Е.А. Евстифеева, Л.А. Мурашова и др. // Вестн. нац. медико-хирург. центра. – 2017. – Т.12, №3, прилож. – С.100-103.
220. Хайруллин, Р.Н. Оценка качества жизни пациентов, перенесших оперативное вмешательство кардиохирургического и нейрохирургического профилей / Р.Н. Хайруллин, И.В. Хуснутдинова, Е.В. Жаркова и др. // Вестн. нац. медико-хирург. центра. – 2017. – Т.12, №3, прилож. – С.68-71.
221. Хаитов, Р.М. Современные иммуномодуляторы: Основные принципы их применения / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Иммунология. – 2000. – Т.21, № 5. – С. 4-7.

222. Хачатрян, Н.Н. Стратегия лечения перитонита в условиях нарастающей микробной резистентности / Н.Н. Хачатрян, М.Д. Дибиров, Г.С. Карсотьян и др. // Альманах ин-та хирургии. – 2018. – №1. – С.169-170.
223. Цейтлин, Г.Я. Качество жизни детей с онкологическими заболеваниями после окончания специального лечения и их родителей / Г.Я. Цейтлин, М.Е. Кокорева, И.Д. Бородина и др. // Вестн. нац. медико-хирург. центра. – 2017. – Т.12, №3, прилож. – С.15-18.
224. Чернеховская, Н.Е. Лимфатическая терапия в практической медицине / Н.Е. Чернеховская, В.К. Шишло, В.Г. Андреев и др. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 136с.
225. Черных, Е.В. Цитокин-зависимые механизмы Т-клеточных дисфункций при хирургическом сепсисе / Е.Р. Черных, Е.В. Курганова, В.В. Сеньюкова и др. // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т.4, №2. – С.45-53.
226. Чикаев, В.Ф. Современные принципы диагностики и лечения повреждений мочевого пузыря при сочетанной травме / В.Ф. Чикаев, И.Ф. Ахтямов, Р.А. Ибрагимов // Практ. медицина. – 2011. – №7. – С.154-156.
227. Чирков, А.Н. Возможности электрохимической детоксикации и антибактериальной терапии в комплексном лечении перитонита / А.Н. Чирков, В.В. Рыбачков, И.А. Тюзиков и др. // Сборник тезисов хирургия. М., – 2000. – С.473-474.
228. Чирков, А.Н. Непрямая электрохимическая детоксикация в комплексном лечении мочевого перитонита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.Н. Чирков. – Ярославль, 2002. – 22с.
229. Чомаева, А.А. Комплексная лимфотропная и монооксидом азота терапия в профилактике гнойно-воспалительных осложнений у больных острым калькулезным холециститом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.А. Чомаева. – М., 2007. – 20с.

230. Шанава, Г.Ш. Диагностика и лечение осложнений сочетанных травм почек в различных периодах травматической болезни: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Г.Ш. Шанава. – СПб., 2011. – 21с.
231. Шевхужев, З.А. Эндолимфатическая лекарственная терапия в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний органов брюшной полости: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / З.А. Шевхужев. – М., 2002. – 42с.
232. Шевченко, Ю.Л. Качество жизни пациентов с морбидным ожирением до и после хирургического лечения / Ю.Л. Шевченко, Н.М. Кузин, Ю.Б. Майорова и др. // *Анналы хирургии*. – 2006. – №2. – С.62-64.
233. Шевченко, Ю.Л. Исследование качества жизни в кардиологии / Ю.Л. Шевченко, А.А. Новик, В.П. Тюрин и др. // *Вестн. межнац. центра исследования качества жизни*. – 2008. – №11-12. – С.4-14.
234. Шевченко, Ю.Л. Качество жизни до трансплантации как фактор прогноза у больных злокачественными лимфомами при проведении аутологичной трансплантации кроветворных стволовых клеток / Ю.Л. Шевченко, Д.А. Федоренко, В.Я. Мельниченко и др. // *Онкогематология*. – 2014. – №1. – С.19-24.
235. Шевченко, Ю.Л. Острый перитонит / Ю.Л. Шевченко, В.А. Батрашов, С.В. Бруслик и др. // *Частная хирургия*. – М., 2017. – Т.1. – С.606-628.
236. Шеменкова, В.С. Оценка качества жизни у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией / В.С. Шеменкова, Н.А. Шостак, А.А. Клименко и др. // *Вестн. нац. медико-хирург. центра*. – 2017. – Т.12, №3, прилож. – С.56-57.
237. Шибаяев, А.Н. Результаты лечения стриктур передней уретры: оценки данные пациентами / А.Н. Шибаяев, В.В. Базаев, Ю.В. Павлова // *Вестн. нац. медико-хирург. центра*. – 2017. – Т.12, №3, прилож. – С.72-76.
238. Шляпников, С.А. Выбор антибактериальной терапии при интраабдоминальных инфекциях, вызванных грам (-) микроорганизмами /

- С.А. Шляпников, Н.Р. Насер // Перитонит от А до Я: Материалы 9 Всерос. конф. общих хирургов с междунар. участием. – Ярославль, 2016. – С.499-501.
239. Шпоть, Е.В. Применение иммуномодулятора полиоксидоний при хронических воспалительных заболеваниях мочеполовых органов / Е.В. Шпоть, Е.А. Султанова // Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология. – 2012. – Т.43, №5. – С.14-21.
240. Щеголев, А.А. Между двух огней: Лечение тяжелых форм распространенного гнойного перитонита / А.А. Щеголев, Р.С. Товмасян, А.Ю. Чевокин и др. // Альманах ин-та хирургии. – 2018. – №1, – С.270.
241. Ягудина, Р.И. Методологические основы анализа «затраты-эффективность» / Р.И. Ягудина, В.Г. Серпик, И.В. Сороковиков // Фармакоэкономика: Теория и практика. – 2014. – Т.2, №2. – С.23-27.
242. Ягудина, Р.И. Методология анализа «затраты –эффективность» при проведении фармакоэкономических исследований / Р.И. Ягудина, А.Ю. Куликов, И.А. Метелкин // Фармакоэкономика. Современ. фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2012. – Т.5, №4. – С.3-8.
243. Ягудина, Р.И. Основы фармакоэкономического анализа / Р.И. Ягудина, Р.С. Скулкова // Ведомости науч. центра экспертизы средств мед. применения. – 2011. – №2. – С.56-59.
244. Яковлев, С.В. Антимикробная профилактика перитонита / С.В. Яковлев, Р.С. Козлов, Е.Б. Гельфанд и др.// Инфекции в хирургии. – 2007. – Т.5, №4. – С.10-14.
245. Ярема, В.И. Лечение сепсиса с точки зрения лимфатического патогенеза / В.И. Ярема, О.В. Гришина, М.В. Вацик и др. – М.: Либри плюс, 2013. – 237с.
246. Ярема, В.И. Хирургические подходы к лечению сепсиса с точки зрения лимфатического патогенеза: Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / В.И. Ярема. – М., 2009. – 39с.

247. Ярема, И.В. Метод лекарственного насыщения лимфатической системы / И.В. Ярема, И.А. Мерзвинский, В.К. Шишло и др. // Хирургия. – 1999. – №1. – С.14-16.
248. Ярмолинская, М.И. Генитальный эндометриоз: Влияние гормональных, иммунологических и генетических факторов на развитие, особенности течения и выбор терапии: Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. / М.И. Ярмолинская. – СПб., 2009 – 40с.
249. Agarwal N. Peritonitis: 10 years' experience in a single surgical unit / N. Agarwal, S. Saha, A. Srivastava et al. // Trop. Gastroenterol. – 2007. – Vol.28, N3. – P.117-20.
250. Al-Awadi K. Iatrogenic ureteric injuries: Incidence, aetiological factors and the effect of early management on subsequent outcome / K. Al-Awadi, E.O. Kehinde, A. Al-Hunayan et al. // Intern. Urol. Nephrol. – 2005. – Vol.37, N2. – P.235-41.
251. Anderson S.E. Aminoglycoside heteroresistance in *Acinetobacter baumannii* / S.E. Anderson, E.X. Sherman, D.S. Weiss et al. // mSphere. – 2018. – Vol.37, N4 [электронный ресурс]. S.E. Anderson // Aminoglycoside heteroresistance in *Acinetobacter baumannii*. – 2018. – Vol.37, N4 – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6094062/>
252. Angriman I. Health related quality of life after surgery for colonic diverticular disease / I. Angriman, M. Scarpa, C. Ruffolo et al. // World J. Gastroenterol. – 2010. – Vol.19, N32. – P.4013-4018.
253. Ariane P. Smith, Amelie Bazinet, Daniel Liberman. Iatrogenic ureteral injury after gynecological surgery // Can. Urol. Assoc. J. – 2019. – Vol.13. – P.51–55.
254. Asafo-Adjei K. Urinary tract infections among bladder outlet obstruction patients in accra, Ghana: Aetiology, antibiotic resistance, and risk factors / K. Asafo-Adjei, J.E. Mensah, A.K. Labi et al. // Diseases. – 2018. – Vol.6, N3. – P.65.

255. Baniel J. The management of penetrating trauma to the urinary tract / J. Baniel, M. Schein // *J. Amer. Coll. Surg.* – 1994. – Vol.178, N4. – P.417-425.
256. Capobianco A. The peritoneum: Healing, immunity, and diseases / A. Capobianco, L. Cottone, A. Monno et al. // *J. Pathol.* – 2017. – Vol.243, N2. – P.137-147.
257. Carlos K.B. Nitric oxide, health and disease. / C.K.B. Ferrari, A. Honorio-Franca, E.L. Franca // *Appl. Biomed.* – 2009. – Vol.7. – P.163-173.
258. Carraro A. Health-related quality of life outcomes after cholecystectomy / A. Carraro, D.E. Mazloum, F. Bihl // *World J. Gastroenterol.* – 2011. Vol. 17, N45. – P.4945-4951.
259. Chang A.Y. Benefit-cost analysis in disease control priorities / A.Y. Chang, S. Horton, D.T. Jamison et al. – Washington: S.n., 2017. – Ch. 9. – 33p.
260. Choi I. The new era of the lymphatic system: no longer secondary to the blood vascular system / I. Choi, S. Lee, Y.K. Hong // *Cold Spring. Harb. Perspect.* – 2012. – Vol.2, N4. – P.1-23.
261. Chong K.T. Prophylactic administration of interleukin-2 protects mice from lethal challenge with Gram-negative bacteria / K.T. Chong // *Infect. Immunol.* – 1987. – Vol.55, N3. – P.668–673.
262. Claxton K. Methods for the Estimation of the National Institute for Health and Care Excellence Cost-Effectiveness Threshold / K. Claxton, S. Martin, M. Soares at al. // *Health Technol. Assessment.* – 2015. – Vol.19, N14. [Электронный ресурс]. К. Claxton // *Methods for the Estimation of the National Institute for Health and Care Excellence Cost-Effectiveness Threshold.* – 2015. – Vol.19, N14. – Режим доступа: <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta19140#/full-report>
263. Dale M.M. / Ed. *Textbook of immunopharmacology* – 2 ed. Blackwell: Sci. Publ., 1989. – 384p.

264. Das A. A cost analysis of long term antibiotic prophylaxis for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis / A.A. Das / Amer. J. Gastroenterol. – 1998. – Vol.93, N10. – P.1895-900.
265. Dokleštic S.K. Secondary peritonitis - evaluation of 204 cases and literature review / S.K. Dokleštic, D.D. Bajec, R.V. Djukic et al. // J. Med. Life. – 2014. – Vol.7, N2. – P.132-138.
266. Durrani S.N. Ureteral trauma during open surgery: Aetiology, presentation and management / S.N. Durrani, A. Rehman, S Khan et al. // J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad. – 2013. – Vol.25, N3-4. – P.86-89.
267. Fujimoto M. Experimental study on the effect of various types of peritonitis and elevation of intra-abdominal pressure on endotoxin absorption / M. Fujimoto // J. Jap. Surg. Soc. – 1989. – Vol. 90, N12. – P.1989–1999.
268. Genne D. Treatment of secondary peritonitis: is a less expensive broad-spectrum antibiotic as effective as a carbapenem? / D. Genne, A. Menetrey, A. Jaquet et al. // Dig. Surg. – 2003. – Vol.20, N5. – P. 415–420.
269. Havrlentova L. Omentum majus and milky spots as an important part of the immune system /L. Havrlentova, H. Faistova, M. Mazur et al. // Roz. Chir. – 2017. – Vol.96, N9. – P.383-386.
270. He Y.C. Passageway for recirculating lymphocytes in lymph node of the rat / Y.C. He, C.L. Yang, L.S. Shin et al. // Lymphology. – 1988, – Vol.21, N4, – P.239-241.
271. Healy J.C. The peritoneum, mesenteries and omenta: Normal anatomy and pathological processes / J.C. Healy, R.H. Reznick // Europ. Radiol. – 1998. – Vol.8, N6. – P.886-900.
272. Heel K.A. Peritoneal defences and peritoneum-associated lymphoid tissue / K.A Heel., J.C. Hall // Brit. J. Surg. 1996. – Vol.83. – P.1031-1036.
273. Hema K.R. Techniques for performing caesarean section /K.R. Hema, R. Johanson // Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2001. – Vol.15, N1. – P.17–47.

274. Heyland D.K. Frequency and methodologic rigor of quality-of-life assessments in the critical care literature / D.K. Heyland, G. Guyatt, D.J. Cook et al. // *Crit. Care Med.* – 1998. – Vol.26. – P.591-598.
275. Holzheimer R.G. Re-operation for complicated secondary peritonitis - how to identify patients at risk for persistent sepsis / R.G. Holzheimer, B. Gathof // *Europ. J. Med. Res.* – 2003. – Vol.8. – P.125.
276. Huskisson E.C. Measurement of pain /E.C. Huskisson // *Lancet.* – 1974. Vol.2, N7889. – P.1127-1131.
277. Inadomi J. Cost-analysis of prophylactic antibiotics in spontaneous bacterial peritonitis / J. Inadomi, A. Sonnenberg // *Gastroenterology.* – 1997. Vol.113, N4. – P.1289-1294.
278. Jansen J.P. Cost-effectiveness evaluation of ertapenem versus piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intraabdominal infections accounting for antibiotic resistance / J.P. Jansen, R. Kumar, Y. Carmeli // *Value Health.* – 2009. – Vol.12, N2. – P.234-244.
279. Khan S. Comparative study of three antimicrobial drugs protocol (Ceftriaxone, Gentamicin/Amikacin and Metronidazole) versus two antimicrobial drugs protocol (Ceftriaxone and Metronidazole) in cases of intra-abdominal sepsis /S. Khan, D.K. Gupta, D.N. Khan // *Kathmandu Univ. Med. J.* – 2005. – Vol.3, N1. – P.55-63.
280. Kitrey N.D. Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов. / N.D. Kitrey, N. Djakovic, M. Gonsalves и др. – М.: Медфорум, 2016. – Вып.2. – 468с.
281. Klap J. Aetiology and management of iatrogenic injury of the ureter: A review / J. Klap, V. Phe, E. Chartier-Kastler et al. // *Prog. Urol.* – 2012. Vol.22, N15. – P.913-919.
282. Kong J.P. Lower urinary tract injuries following blunt trauma: a review of contemporary management / J.P. Kong, M.F. Bultitude, P. Royce et al. // *Rev. Urol.* – 2011. – Vol.13, N3. – P.119-130.

283. Kuti J.L. Defining the potency of amikacin against *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter baumannii* derived from Chinese hospitals using CLSI and inhalation-based breakpoints. / J.L. Kuti, Q. Wang, H. Chen et al. // *Infect. Drug Resist.* – 2018. – Vol.11. – P.783-790.
284. Lincoln J. Nitric oxide in health and disease / J. Lincoln, C.H.V. Hoyle, G. Burnstock. – Cambridge: Univ. press, 1997. – 363p.
285. Maddaus M.A. The biology of peritonitis and implications for treatment / M.A. Maddaus, D. Ahrenholz, R.L. Simmons // *Surg. Clin. North Amer.* –1988. – Vol.68, N2. – P.431–443.
286. Maillard N. A cost-minimization analysis in minimally invasive spine surgery using a national cost scale method / N. Maillard, K. Buffenoir-Billet, O. Hamel et al. // *Intern. J. Surg.* – 2015. Vol.15. – P.68-73.
287. Malbrain M. L. Results from the International Conference of Experts on Intraabdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome / M.L. Malbrain, M. L. Cheatham, A. Kirkpatrick et al. // *Intensive Care Med.* – 2006. – Vol. 32. – P. 1722-1732.
288. Marsot A. Amikacin in critically ill patients: a review of population pharmacokinetic studies / A. Marsot, R. Guilhaumou, C. Riff et al. // *Clin. Pharmacokinet.* – 2017. – Vol.56, N2. – P.127-138.
289. Mazuski J.E. Antimicrobial treatment for intra-abdominal infections / J.E. Mazuski // *Exp. Opin Pharmacother.* – 2007. – Vol.8, N17. – P.2933-2945.
290. McGeady J.B. Current epidemiology of genitourinary trauma / J.B. McGeady, B.N. Breyer // *Urol. Clin. North Amer.* – 2013. – Vol.40, N3. – P.323-34.
291. Meldrum D.R. Prospective characterization and selective management of the abdominal compartment syndrome / D.R. Meldrum, F.A. Moore, F.E. Moore et al. // *Amer. J. Surg.* 1997. – Vol. 174, N6. – P.667–672.

292. Mihmanli M. Importance of source control in secondary peritonitis / M. Mihmanli, B. Ağca, E. Altinli et al. // *Ulus. Travma Derg.* – 2002. – Vol.8, N1. – P.49-52.
293. Mischianu D. Notes concerning the peritonitis of urinary aetiology / D. Mischianu, O. Bratu, C. Ilie et al. // *J. Med. Life.* – 2008. – Vol.1, N1. – P.66-71.
294. Mittelkötter U. Prospective comparative observational study on the antibiotic treatment of secondary peritonitis in Germany - efficacy and cost analysis / U. Mittelkötter, F. Endter, H.B. Reith et al. / *Chirurg.* – 2003. Jg.74, N12. – S.1134-1142.
295. Morey A.F. Urotrauma: AUA guideline / A.F. Morey, S. Brandes, D.D. Dugi et al. // *J. Urol.* – 2014. – Vol.192, N2. – P.327-335.
296. Prabhu V.S. Cost-effectiveness of ceftolozane/tazobactam plus metronidazole versus piperacillin/tazobactam as initial empiric therapy for the treatment of complicated intra-abdominal infections based on pathogen distributions drawn from national surveillance data in the United States / V.S. Prabhu, J.S. Solomkin, G. Medic et al. // *Antimicrob. Resist. Infect. Control.* – 2017. – Vol.6. – P.107.
297. Rodela H. Reduced lymphatic drainage of dialysate from the peritoneal cavity during acute peritonitis in sheep / H. Rodela, Z.Y. Yuan, J.B. Hay et al. // *Perit. Dial. Intern.* – 1996. – Vol.16, N2, – P.163-171.
298. Rodloff A.C. Comparative study of the cost-effectiveness of initial therapy with imipenem/cilastatin in secondary peritonitis / A.C. Rodloff, P. Kujath, B. Lünstedt et al. / *Chirurg.* – 1998. – Jg.69, N10. – S.1093-1100.
299. Saini P. Quality of life of patients after temporary ileostomy for ileal perforation - a questionnaire based study / P. Saini, R. Gaba, M.S. Faridi et al. // *Indian J. Surg.* – 2014. – Vol.76, N1. – P.38-43.
300. Schaffer M.R. Nitric oxide regulates wound healing / M.R. Schaffer // *J. Surg. Res.* – 1996.–Vol.63. – P.237-240.

301. Scott D.W. Lymphocyte development, differentiation and function /D.W. Scott, R.K. Barth // *Haematology. Basic principles and practice. White blood cells.* – New-York, 1996. – Pt.4. – P.543-552.
302. Sharp H.T. Prevention, recognition, and management of urologic injuries during gynecologic surgery/ H.T. Sharp, M.R. Adelman // *Obstet Gynecol.* 2016; 127(6): 1085–1096.
303. Shewakramani S. Genitourinary trauma / S. Shewakramani, K.C. Reed // *Emerg. Med. Clin. North Amer.* – 2011. Vol.29, N3. – P.501-518.
304. Sohn T.A. Quality of life and long-term survival after surgery for chronic pancreatitis / T.A. Sohn, K.A. Campbell, H.A. Pitt et al. // *J. Gastrointest. Surg.* – 2000. – Vol.4, N4. – P.355-364.
305. Steffers C.P. Oxygen transport-dependent splanchnic metabolism in the sepsis syndrome. / C.P. Steffers, M.S. Dahn, M.P. Lange // *Arch. Surg.* – 1994. – Vol.129, N1. – P.46-52.
306. Tan T.E. A cost-minimization analysis of tissue-engineered constructs for corneal endothelial transplantation / T.E. Tan, G.S. Peh, B.L. George et al. // *PLoS One.* 2014 – Vol.9, N6 [Электронный ресурс]. Т.Е. Тан // A cost-minimization analysis of tissue-engineered constructs for corneal endothelial transplantation. – 2014 – Vol.9, N6 – Режим доступа: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0100563>
307. Tayar D.O. Propensity score matching comparison of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer in a middle-income country: short-term outcomes and cost analysis / D.O. Tayar, U.Jr. Ribeiro, I. Cecconello et al. // *Clin. Econ. Outcom. Res.* – 2018. – Vol.10. –P.521-527.
308. Vertuani S. A Cost-effectiveness analysis of minimally invasive versus open surgery techniques for lumbar spinal fusion in Italy and the United Kingdom / S. Vertuani, J. Nilsson, B. Borgman et al. // *Value Health.* – 2015. – Vol.18, N6. – P.810-816.

309. Wang X. Microbiological profiles of pathogens causing nosocomial bacteremia in 2011, 2013 and 2016 /X. Wang, C. Zhao, H. Li // *Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao.* – 2018. – Vol.34, N8. – P.1205-1217.
310. Ware J.E. The MOS 36-item short form health survey: Conceptual framework and item selection / J.E. Ware, C.D. Sherbour // *Med. Care.* – 1992. – Vol.30. – P.473-483.
311. Ware J.E. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide / J.E. Ware, K.K. Snow, M. Kosinski et al //The Health Institute, New England Medical Center. – Boston: Mass, 1993. – 316p.
312. Ware J.E. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User`s Manual / J.E. Ware, M. Kosinski, S.D. Keller // The Health Institute, New England Medical Center. – Boston: Mass, 1994. – 238p.
313. Watterson J.D. Iatrogenic ureteric injuries: approaches to etiology and management / J.D. Watterson, J.E. Mahoney, N.G. Futter et al. // *Canad. J. Surg.* – 1998. – Vol.41, N5. – P.379-382.
314. Welcker K. Surgery and adjuvant therapy in patients with diffuse peritonitis: cost analysis / K. Welcker, J. Lederle, M. Schorr et al. // *World J. Surg.* – 2002. – Vol.26, N3. – P.307-313.
315. Younossi Z.M. An economic analysis of norfloxacin prophylaxis against spontaneous bacterial peritonitis / Z.M. Younossi, J.G. McHutchison, T.G. Ganiats // *J. Hepatol.* – 1997. – Vol.27, N2. – P.295-298.
316. Zhang H. Update of incidence and antimicrobial susceptibility trends of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from Chinese intra-abdominal infection patients / H. Zhang, Q. Yang, K. Liao et al. // *BMC. Infect. Dis.* – 2017. – Vol.17, N1. – P.776.