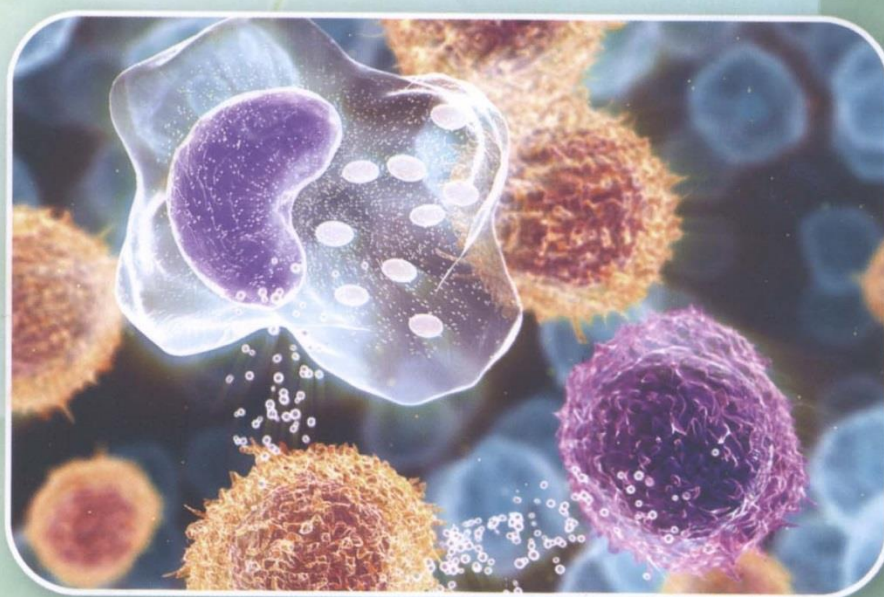


А. А. Савченко, Д. Э. Здзитовецкий, А. Г. Борисов



ИММУНОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ ГНОЙНОМ ПЕРИТОНИТЕ



Новосибирск
Наука
2013



**РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
МЕДИЦИНСКИХ ПРОБЛЕМ СЕВЕРА**

А.А. Савченко, Д.Э. Здзитовецкий, А.Г. Борисов

**ИММУНОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ
РАСПРОСТРАНЕННОМ ГНОЙНОМ ПЕРИТОНИТЕ**

**Новосибирск
«НАУКА»
2013**

УДК 616
ББК 28.074
С 12

Савченко А.А. Иммунометаболические нарушения при распространенном гнойном перитоните / А.А. Савченко, Д.Э. Здзитовецкий, А.Г. Борисов.— Новосибирск: Наука, 2013. – 143 с.

ISBN 978-5-02-019152-5

В монографии представлены результаты исследований клинических проявлений, иммунопатогенеза и особенностей активности ферментов в клетках иммунной системы у больных распространенным гнойным перитонитом. Описаны современные хирургические и антимикробные методы лечения. Особое внимание уделено морфофункциональному состоянию иммунной системы и нарушению метаболических механизмов в лимфоцитах и нейтрофильных гранулоцитах при распространенном гнойном перитоните.

Книга представляет интерес для иммунологов и хирургов, а также рекомендуется в качестве справочного пособия для студентов и аспирантов медицинских и биологических вузов.

Табл. 22.

Ил. 13.

Библиогр.: 415 назв.

Р е ц е н з е н т ы

доктор медицинских наук, профессор Л.М. Куртасова

доктор медицинских наук, профессор А.А. Останин

Утверждено к печати Ученым советом

Научно-исследовательского института медицинских проблем
Севера СО РАМН

Без объявления

© А.А. Савченко, Д.Э. Здзитовецкий,
А.Г. Борисов, 2013

ISBN 978-5-02-019152-5

© Научно-исследовательский институт ме-
дицинских проблем Севера СО РАМН, 2013

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	7
Глава 1. Иммунорегуляторные аспекты распространенного гнойного перитонита. Хирургические и анти-микробные методы лечения.....	9
1.1. Иммунорегуляторные особенности и прогнозирование исхода заболевания при распространенном перитоните.....	9
1.2. Хирургические методы лечения распространенного перитонита.....	14
1.3. Микробный пейзаж и антибактериальная терапия при распространенном перитоните.....	29
Глава 2. Метаболические механизмы реактивности клеток иммунной системы.....	34
2.1. Метаболизм в лимфоцитах в процессе их функционирования в норме и при патологии.....	34
2.2. Метаболизм гранулоцитов и макрофагов в состоянии относительного покоя и при фагоцитозе.....	40
Глава 3. Клинико-лабораторная характеристика больных распространенным гнойным перитонитом.....	46
3.1. Клиническая характеристика больных распространенным гнойным перитонитом. Анализ структуры и антибиотикорезистентности аэробных возбудителей внебольничного и госпитального распространенного перитонита.....	46
3.2. Методы оценки иммунометаболических показателей.....	55
3.3. Статические методы исследований.....	58
Глава 4. Особенности иммунологических показателей и активность ферментов в клетках иммунной системы у больных распространенным гнойным перитонитом.....	60
4.1. Особенности состояния клеточного и гуморального иммунитета и уровни концентрации цитокинов у больных распространенным гнойным перитонитом.....	60
4.2. Хемилюминесцентная активность нейтрофильных гранулоцитов крови у больных распространенным гнойным перитонитом и ее взаимосвязь с уровнями концентрации цитокинов.....	66
4.3. Зависимость состояния клеточного и гуморального иммунитета и хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов от степени тяжести распространенного гнойного перитонита.....	70

4.4. Закономерность изменения уровней активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов в зависимости от степени тяжести распространенного гнойного перитонита.....	77
4.5. Закономерность изменения уровней активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в нейтрофильных гранулоцитах в зависимости от степени тяжести распространенного гнойного перитонита.....	82
4.6. Особенности состояния иммунологических показателей в зависимости от исхода распространенного гнойного перитонита.....	85
4.7. Зависимость уровней активности НАД- и НАДФ-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов от исхода распространенного гнойного перитонита.....	89
4.8. Особенности хемилюминесцентной и энзиматической активности нейтрофильных гранулоцитов у больных с распространенным гнойным перитонитом в зависимости от исхода заболевания.....	93
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	101
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК.....	111

СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АБТ	– антибактериальная терапия
АД	– артериальное давление
АДФ	– аденозиндифосфаь
АИФ	– аденозинтрифосфат
АФК	– активные формы кислорода
БЛРС	– β-лактамазы расширенного спектра
ВБД	– внутрибрюшинное давление
ГЗФДГ	– глицерол-3-фосфатдегидрогеназа (НАД-зависимая)
Г6ФДГ	– глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
ГКС	– группа клинического сравнения
ГМ-КСФ	– гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
ГР	– глутатионредуктаза
ГТФ	– гуанозинтрифосфат
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ДТТ	– дитиотреитол
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ИБП	– индекс брюшной полости
ИАГ	– интраабдоминальная гипертензия
ИГ	– исследуемая группа
ИФН-γ	– интерферон-γ
ЛДГ	– лактатдегидрогеназа
ЛИИ	– лейкоцитарный индекс интоксикации
МДГ	– малатдегидрогеназа
МИП	– Мангеймский индекс перитонита
МК	– метаболический коэффициент
НАД ⁺	– никотинамиддинуклеотид окисленный
НАДГДГ	– НАД-зависимая глутаматдегидрогеназа

НАДН	–	никотинамиддинуклеотид восстановленный
НАДН-ГДГ	–	НАДН-зависимая реакция глутаматдегидрогеназы
НАДН-ЛДГ	–	НАДН-зависимая реакция ЛДГ (анаэробная)
НАДН-МДГ	–	НАДН-зависимая реакция МДГ
НАДФ ⁺	–	никотинамиддинуклеотидфосфат окисленный
НАДФГДГ	–	НАДФ-зависимая глутаматдегидрогеназа
НАДФГДГ	–	НАДФ-зависимая глутаматдегидрогеназа
НАДФМДГ	–	НАДФ-зависимая декарбоксилирующая малатдегидрогеназа (малик-фермент)
НАДФМДГ	–	НАДФ-зависимая декарбоксилирующая малатдегидрогеназа (малик-фермент)
НАДФН	–	никотинамиддинуклеотидфосфат восстановленный
НАДФН-ГДГ	–	НАДФН-зависимая реакция глутаматдегидрогеназы
ОРИТ	–	отделение реанимации и интенсивной терапии
ПОН	–	полиорганная недостаточность
ПР	–	программированная релапаротомия
РБЛ	–	реакция бласттрансформации лимфоцитов
РГП	–	распространенный гнойный перитонит
РПТ	–	релапаротомия по требованию
РНК	–	рибонуклеиновая кислота
СДГ	–	сукцинатдегидрогеназа
СИАГ	–	синдром интраабдоминальной гипертензии
ССВР	–	синдром системной воспалительной реакции
СШ	–	септический шок
СЭИ	–	синдром эндогенной интоксикации
СЭН	–	синдром энтеральной недостаточности
ФГА	–	фитогемагглютинин
ФМН	–	флавиномононуклеотид
ФНО- α	–	фактора некроза опухоли- α
CD	–	кластер дифференцировки
MRSA	–	метициллинрезистентные штаммы <i>Staphylococcus aureus</i>

ВВЕДЕНИЕ

Распространенный гнойный перитонит (РГП) остается одной из нерешенных проблем современной абдоминальной хирургии. На протяжении десятилетий летальность при этом грозном осложнении воспалительных заболеваний и травм органов брюшной полости удерживается на уровне 20–30%, достигая наиболее высоких цифр (50 % и более) при развитии полиорганной недостаточности (ПОН) и септического шока (СШ), профилактика и купирование которых являются ключевыми в лечении перитонита [Ерьюхин И.А. и др., 2004; Плоткин Л.Л., 2006; Бойко В.В. и др., 2008; Gauzit R. et al., 2009; Hasper D. et al., 2009; Cardoso C. et al., 2012; Deshpande A. et al., 2013].

Далеко не всегда у этой категории больных удается купировать воспалительный процесс в брюшной полости в результате одной операции даже после устранения источника инфекции, полноценной санации и адекватного дренирования. Источником эндогенной интоксикации, а также фактором, способствующим прогрессированию синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) у этих пациентов, становится инфицированная брюшина [Галеев Ю.М. и др., 2006; Delibegovic S., 2007; Van Till J.W. et al., 2007; Martínez J.L. et al., 2008; Fragkos K.C. et al., 2011]. Следовательно, одним из направлений в улучшении результатов лечения больных с РГП являются мероприятия, направленные на снижение и ликвидацию эндогенной интоксикации, что имеет основное значение в профилактике и лечении ПОН. Немаловажное значение в комплексе лечебных мероприятий при распространенных формах перитонита отводится ранней и адекватной антибактериальной терапии (АБТ). Несмотря на достаточный арсенал антимикробных препаратов, своевременное решение этого вопроса остается проблемой неотложной хирургии и интенсивной терапии [Hawser S.P. et al., 2009; Swenson B.R., Metzger R., 2009; Seguin P. et al., 2010; Голуб А.В. и др., 2011; Kang C.I. et al., 2011]. Особенно это актуально для РГП госпитального происхождения, который обычно вызывается антибиотикорезистентной флорой [Калиниченко А.В. и др., 2007; Сидоренко С.В. и др.,

2007; Bodmann K.F., 2010; Dumont R. et al., 2011; Van Ruler O. et al., 2012].

Антибиотикорезистентность возбудителей РГП – проблема не только стационаров, но и внебольничных инфекций, особенно при их тяжелом течении [Белобородов В.Б., 2002; Borràs M., 2009; Yakar T. et al., 2010; Голуб А.В. и др., 2011]. Это наиболее актуально для пациентов с РГП, которым выполняются программные санации брюшной полости. Поэтому микробиологическое исследование интраоперационного материала у пациентов с РГП является основой как для адекватной и своевременной индивидуальной АБТ, так и для прогноза и планирования тактики АБТ в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в будущем [Tellado J.M., 2006; Шляпников С.А. и др., 2012].

Течение инфекционного процесса в брюшной полости, характер и особенности развития гнойных послеоперационных осложнений определяются не только тяжестью основного заболевания, адекватностью выполненного оперативного вмешательства и полнотой проводимой интенсивной терапии [Григорьев Е.Г., Коган А.С., 2000]. Во многом они зависят от характера происходящих изменений в системе иммунитета [Гаин Ю.М. и др., 2001; Watanabe H. et al., 2006; Wynn J.L. et al., 2007; Chen Y.H. et al., 2012; Peters V.M., Noverr M.C., 2013]. У пациентов с РГП дисфункция иммунной системы наблюдается чаще, чем несостоятельность любой другой органной системы. Системная иммунодепрессия нарастает параллельно с манифестацией признаков системной воспалительной реакции, которая клинически может маскировать факт ее развития и углубления. В действительности тяжелая дисфункция иммунной системы является не просто ранним и надежным признаком развивающейся ПОН, а во многом обеспечивает ее возникновение и последующее прогрессирование [Paltrinieri S. et al., 2003; Козлов В.К., 2007].

Высокой информативностью в диагностике и прогнозе заболевания обладают метаболические показатели не только лимфоцитов, но и других популяций клеток иммунной системы [Adam T. et al., 2012; Blagih J. et al., 2012; McGaha T.L. et al., 2012; Rathmell J.C., 2012; Van der Windt G.J.W., Pearce E.L., 2012; Wahl D.R. et al., 2012; Wang R. et al., 2012; Куртасова Л.М. и др., 2013; Муравьева Н.Г. и др., 2013; Савченко А.А. и др., 2013]. Исследование метаболических параметров, в силу их информативности для характеристики функционального состояния клеток иммунной системы, позволит улучшить диагностику иммунных нарушений, оценить прогноз течения заболевания и правильно выбрать хирургическую тактику и объем интенсивной терапии у больных РГП [Багненко С.Ф. и др., 2012].

В связи с этим авторами представлен анализ морфофункциональных параметров иммунной системы и метаболизма лимфоцитов и нейтрофильных гранулоцитов у больных РГП.

ГЛАВА 1

ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫЕ АСПЕКТЫ РАСПРОСТРАНЕННОГО ГНОЙНОГО ПЕРИТОНИТА. ХИРУРГИЧЕСКИЕ И АНТИМИКРОБНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

1.1. Иммунорегуляторные особенности и прогнозирование исхода заболевания при распространенном перитоните

Течение инфекционного процесса в брюшной полости, характер и особенности развития гнойных послеоперационных осложнений определяются не только тяжестью основного заболевания, адекватностью выполненного оперативного вмешательства и полнотой проводимой интенсивной терапии [Григорьев Е.Г., Коган А.С., 2000]. Во многом они зависят от характера происходящих изменений в системе иммунитета [Griveas I. et al., 2009; Гумилевский Б.Ю. и др., 2011; Barrera G. et al., 2011; Bierhoff M. et al., 2011; Georgiev P. et al., 2013; Nemzek J.A. et al., 2013].

У пациентов с тяжелым сепсисом дисфункция иммунной системы наблюдается чаще, чем несостоятельность любой другой органной системы. Системная иммунодепрессия нарастает параллельно с манифестацией признаков системной воспалительной реакции, которая клинически может маскировать факт ее развития и углубления. В действительности тяжелая дисфункция иммунной системы является не просто ранним и надежным признаком развивающейся ПОН, а во многом обеспечивает ее возникновение и последующее прогрессирование [Козлов В.К., 2007].

Острые воспалительные заболевания органов брюшной полости, осложненные перитонитом, сопровождаются иммунологической дисфункцией, тяжесть и степень которой коррелирует не столько с нозологической формой, сколько с распространенностью гнойного процесса [Брискин Б.С. и др., 2004; Гасанов Ф.Д., 2011].

При перитоните формируется иммунодефицит, обусловленный основным заболеванием, эндотоксикозом и операционным стрессом. Состояние иммунной системы больных РГП характеризуется снижением актив-

ности Т-клеточного звена и увеличением числа супрессорных клеток, дисиммуноглобулинемией в сторону снижения уровня IgA и увеличения содержания IgM и IgG, а также угнетением поглотительной функции нейтрофилов. Отмечается гиперкортизолемиа, блокирующая активность стресс-лимитирующих рецепторов иммунокомпетентных клеток. Нарушение баланса стресс-реализующих и стресс-лимитирующих механизмов клеток иммунной системы при перитоните сопровождается иммунодефицитом [Blot S.I. et al., 2007; Wu S.W. et al., 2008; Долина О.А., Шкроб Л.О., 2009; Khan A.R. et al., 2009; Малков И.С., Салахов Э.К., 2010; Dlamini N.R. et al., 2012]. При этом имеются статистически достоверные корреляционные связи между показателями эндогенной интоксикации и данными клеточного и гуморального иммунитета. Поэтому для оптимальной оценки тяжести эндотоксикоза необходимо определять не только специфические маркеры, но и показатели клеточного и гуморального иммунитета [Малков И.С. и др., 2003; Reim D. et al., 2009; Takano T. et al., 2009; Yamada S. et al., 2009; Smeding L. et al., 2012].

При РГП количество Т-лимфоцитов и хемотаксическая активность значительно уменьшаются, находясь в прямой зависимости от тяжести течения заболевания. Иммунодепрессии, как правило, возникают при эндотоксикозе 1–2 ст., а иммунодефициты – при 2–3 ст. Резкое снижение содержания циркулирующих Т-лимфоцитов и значительное повышение синтеза АТФ в них на фоне стойкого уменьшения хемотаксической активности лейкоцитов является неблагоприятным прогностическим признаком в плане течения заболевания [Гамзатов Х.А., 2008; Martino F.K. et al., 2012; Schietroma M. et al., 2012; Figueiredo J. et al., 2013; Lippi G. et al., 2013; Song J. et al., 2013].

По-прежнему продолжается поиск и изучение различных факторов, позволяющих прогнозировать течение и исход РГП. Несмотря на то, что до настоящего времени субъективная оценка тяжести состояния пациента все еще имеет важное значение в диагностике и определении лечебной тактики при абдоминальном сепсисе [Hutchins R.R. et al., 2004], в последние годы для объективной оценки тяжести состояния хирургических больных, находящихся на лечении в ОРИТ, все шире применяются расчетные индексы (APACHE, SAPS, SOFA и др.). Кроме научных целей, объективизация состояния больных позволяет прогнозировать вероятность летального исхода, сроки общей госпитализации и пребывания в ОРИТ, оценивать эффективность проводимой терапии [Knaus W.A. et al., 1985; Брискин Б.С., Демидов Д.А., 2005; Стручков Ю.В., Горбачева И.В., 2007; Fracalvieri D., Biondo S., 2009; Delibegovic S. et al., 2011; Zugel N.P. et al., 2011].

Одним из таких индексов является МИП, который относится к критериям, не только определяющим хирургическую тактику лечения и интенсивной терапии, но и позволяющим оценить прогноз течения заболевания [Яковлев А.Ю., 2004; Будашеев В.П. и др., 2007; Panhofer P. et al.,

2007; Гамзатов Х.А., 2008; Аксенова Н.Н. и др., 2009; Malik A.A. et al., 2010; Tan K.K. et al., 2011]. Аналогичная система, позволяющая оптимизировать выбор лечебной тактики при РГП, разработана в клинике академика В.С. Савельева [Савельев В.С. и др., 1998; Савельев В.С. и др., 2004].

Продолжается поиск отдельных лабораторных показателей, которые могут служить прогностическими маркерами. В качестве маркера течения инфекционных заболеваний, осложненных тяжелым сепсисом и септическим шоком, а также адекватности проводимой терапии, в последние годы выступает уровень прокальцитонина сыворотки крови [Гельфанд Б.Р. и др., 2007; Hochreiter M. et al., 2009]. Уровень прокальцитонина и его динамика у больных с интраабдоминальной инфекцией используются в качестве диагностического критерия абдоминального сепсиса [Ivancević N. et al., 2008], прогностического показателя клинического исхода и показания к госпитализации в ОРИТ [Novotny A. et al., 2007; Viñas Trullen X. et al., 2009; Giamarellos-Bourboulis E.J. et al., 2011], показания к релапаротомии [Novotny A.R. et al., 2009], адекватности АБТ [Maseda E., Gilsanz F., 2011].

Учитывая важную роль иммунной системы в течении тяжелой инфекции, интерес представляют исследования по использованию в качестве прогностических факторов при РГП некоторых показателей иммунного статуса. При этом изучаются как давно известные, так и обнаруженные относительно недавно, элементы иммунной системы.

Сопоставляя лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), количество лейкоцитов и лимфоцитов крови с клинической картиной гнойно-деструктивных заболеваний органов брюшной полости В.К. Островский и соавт. [2007] отметили, что количественное содержание лимфоцитов крови снижалось с утяжелением характера заболевания, а ЛИИ при этом повышался. Эти же показатели могут иметь и прогностическую значимость в процессе лечения больных с острыми гнойно-деструктивными заболеваниями органов брюшной полости. В то же время, количественный уровень лейкоцитов крови не всегда совпадал с тяжестью состояния больных и не всегда имел значение для прогноза заболевания [Островский В.К. и др., 2007].

Отмечено значительное повышение концентрации цитокинов в перитонеальной жидкости, относительно их системного уровня, после больших операций на брюшной полости [Balogh Z. et al., 2001]. Они лучше отражают послеоперационную противовоспалительную реакцию. Нормальное течение послеоперационного периода характеризуется снижением уровня перитонеальных цитокинов [Jansson K. et al., 2004]. Отмечено повышение сывороточного уровня IL-6 при экспериментальном перитоните [Martikainen T.A. et al., 2004; Torab F.C. et al., 2009; Pehlivanli F. et al., 2011; Brocco M.C. et al., 2012]. Уровень сывороточного IL-6 рекомендуется использовать для оценки прогноза и эффективности лечения у больных с абдоминальным сепсисом [Плоткин Л.Л., 2007]. Исследование динамики IL-

1, IL-6 и TNF- α в крови позволяет оценить тяжесть ССВР при перитоните, выявить прогностически неблагоприятных пациентов и скорректировать лечение на ранних фазах заболевания [Pushparaj P.N. et al., 2009; Badiu D.C. et al., 2011; Brocco M.C. et al., 2012]. Снижение уровня провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-8 и TNF- α) в крови следует рассматривать как благоприятный фактор, свидетельствующий о ликвидации воспалительного процесса в брюшной полости [Лиханов И.Д., Цепелев В.Л., 2007]. Возможно использование уровня IL-6, IL-10 и TNF- α в перитонеальном экссудате в качестве раннего маркера неблагоприятного исхода у больных с вторичным перитонитом [Hendriks T. et al., 2010] и раннего диагностического предиктора внутрибрюшных осложнений в колоректальной хирургии [Yamamoto T. et al., 2011]. Найдена корреляция между концентрацией IL-18 в перитонеальном экссудате и тяжестью перитонита. Она значительно выше у больных с ССВР и ПОН [Ikuta S. et al., 2003]. Высокие уровни IL-17 в перитонеальном экссудате на ранней стадии перитонита коррелируют с благоприятным результатом лечения [Wang H.H. et al., 2011]. Статистически отчетливая связь найдена между тяжестью перитонита по МИП и сывороточными концентрациями IL-6, TNF- α и С-реактивного белка [Bracho-Riquelme R.L. et al., 2010]. Но в то же время, изучая сывороточную и перитонеальную концентрацию IL-6, IL-8, IL-10 и TNF- α , S. Scheingraber et al. [2001] не нашли между ними корреляции и различий в концентрации цитокинов у выживших и умерших больных. Они заключили, что измерение перитонеальных цитокинов не имеет ни диагностического, ни прогностического значения при этапных санациях у больных РГП [Scheingraber S. et al., 2001].

Исследование уровня TNF- α в сыворотке крови у больных вторичным перитонитом позволяет идентифицировать инфекционный агент, так как его содержание выше при грамотрицательной инфекции, чем при грамположительной [Qu R. et al., 2010]. Снижение сывороточной концентрации TNF- α у больных с РГП, поступающих с признаками системного воспаления, приводит к развитию септического шока и смерти. Это позволяет использовать TNF- α для прогнозирования тяжести и исхода сепсиса.

Имеются данные, что CD64 – чувствительный и ранний биомаркер внутрибрюшной инфекции и абдоминального сепсиса у новорожденных [Lam H.S. et al., 2010].

Для контроля эффективности лечения и прогноза течения заболевания используются показатели активности ферментов иммунокомпетентных клеток. Нарушение метаболического статуса обуславливает недостаточную реакцию клеток иммунной системы. Исследование метаболических параметров, с учетом их высокой информативности для характеристики функционального состояния клеток иммунной системы, позволит улучшить диагностику иммунных нарушений, оценить прогноз течения заболевания и правильно выбрать тактику иммунокорректирующей терапии [Баг-

ненко С.Ф. и др., 2012]. Высокой информативностью для исследования метаболизма иммунокомпетентных клеток обладают окислительно-восстановительные ферменты, в частности оксидоредуктазы [Савченко А.А. и др., 2010, 2013].

Установлена достоверная зависимость характера перестройки ферментного профиля иммунокомпетентных клеток от типа воспаления (микробное или аллергическое) [Куртасова Л.М. и др., 2002, 2003]. При этом метаболические нарушения отмечаются как в клетках, осуществляющих местную защиту, так и в клетках формирующих системный иммунитет [Куртасова Л.М. и др., 2001].

Выраженность энзиматических изменений в иммунокомпетентных клетках зависит от активности и тяжести воспалительного процесса. Активность метаболических ферментов претерпевает изменения в динамике заболевания, отражая направленность развития патологического процесса. При положительном эффекте терапии и стабилизации воспалительного процесса происходит позитивная перестройка ферментного статуса в иммунокомпетентных клетках. При нарастании патологических изменений метаболические нарушения усиливаются вплоть до развития депрессии [Куртасова Л.М. и др., 2002, 2003]. В связи с чем становится очевидно, что энзиматические изменения в клетках иммунной системы объективно отражают состояние воспалительного процесса и могут использоваться при мониторинге течения заболевания, оценке эффективности проводимой терапии и прогнозе. Поэтому представляют интерес изучение метаболических нарушений лимфоцитов и нейтрофильных гранулоцитов крови при РГП и возможность прогнозировать, с учетом выявленных изменений, исход заболевания.

Таким образом, анализ литературы свидетельствует, что за последнее десятилетие в лечении распространенных форм перитонита не произошло принципиальных изменений. Очевидно, что в основе тактики лечения РГП должен быть разумный выбор способов выполнения хирургического вмешательства и его завершения, а также патогенетически оправданная целенаправленная АБТ.

Трудно не согласиться с исследователями, которые считают, что сокращение летальности при вторичном перитоните может быть достигнуто только при мультидисциплинарном подходе, объединяющем усилия хирургов, реаниматологов, микробиологов и врачей других специальностей [Lamme V. et al., 2005; Ordoñez C.A., Puyana J.C., 2006; Ерюхин И.А. и др., 2007; Kiewiet J.J. et al., 2009]. Однако это несколько не снижает значение хирургического вмешательства в комплексе лечебных мероприятий при РГП. Основные усилия хирургов всегда направлены на оптимизацию хирургических подходов в лечении РГП. Несомненно, своевременный и правильный выбор объема и способа оперативного вмешательства, а также его завершения во многом определяют благополучный исход заболевания. При

этом важно иметь в виду, что любая операция является дополнительным программируемым стрессом, отрицательно влияющим на организм пациента, что особенно справедливо в отношении больных с РГП. Путем уменьшения числа программированных релапаротомий можно добиться снижения частоты послеоперационных осложнений и летальности.

Учитывая сложный и многоуровневый патогенез РГП, а также цикличность и взаимосвязь патофизиологических процессов, образующих не один «порочный круг», необходимо разработать комплекс хирургических мероприятий, направленных на скорейшее купирование инфекционного процесса в брюшной полости, ликвидацию ССВР, профилактику и коррекцию ПОН, что позволит улучшить результаты лечения этой категории больных. Все это и явилось основанием для выбора темы исследования.

1.2. Хирургические методы лечения распространенного перитонита

Несмотря на разработку и внедрение в клиническую практику новых методов диагностики и лечения, совершенствование оперативной техники, успехи интенсивной терапии, расширение возможностей антибактериальных препаратов, летальность при распространенных формах перитонита остается высокой [Плоткин Л.Л., 2006; Гостищев В.К. и др., 2007; Бойко В.В. и др., 2008; Gauzit R. et al., 2009; Solomkin J.S., Mazuski J., 2009; Рыбачков В.В. и др., 2010]. До настоящего времени средние показатели летальности удерживаются на уровне 20–30 %, достигая наиболее высоких цифр (50 % и более) при третичном перитоните и РГП, сопровождающемся ПОН или септическим шоком, проблема профилактики и лечения которых остается одной из ключевых в лечении перитонита [Анисимов А.Ю. и др., 2007; Schneider C.P. et al., 2009; Цхай В.Ф. и др., 2011; Maghsoudi H., Ghaffari A., 2011; Theunissen C. et al., 2011; Martin-Lopez A. et al., 2012].

Выраженность воспалительного процесса в брюшной полости определяется особенностями источника перитонита, распространенностью патологического процесса, возрастом пациента, состоянием его иммунологической реактивности, качественными особенностями микроорганизмов и многими другими факторами [Кригер А.Г. и др., 2001; Ерюхин И.А. и др., 2004; Sugrue M., 2005; Weiss G. et al., 2006; Сидоренко С.В. и др., 2007; Cabrera L.S. et al., 2008; Okubo R. et al., 2008; Panhofer P. et al., 2009; Maghsoudi H., Ghaffari A., 2011]. По мнению большинства авторов, одним из ведущих звеньев в патогенезе ПОН при РГП, определяющих тяжесть состояния больных и высокую летальность, является синдром эндогенной интоксикации (СЭИ) [Косинец В.А., 2006; Ларичев А.Б. и др., 2006; Григорьев Е.Г. и др., 2009; Mazuski J.E., Solomkin J.S., 2009].

Патофизиологической основой СЭИ при РГП является комбинация четырех основных механизмов его развития [Саенко В.Ф. и др., 2005; Козлов В.К., 2007; Рыбачков В.В. и др., 2010]:

- инфекционного, развитие которого инициируется микробными токсинами;
- резорбционного, который обусловлен всасыванием продуктов распада тканей, в том числе вследствие попадания токсических веществ из полости брюшины и просвета желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), где они образуются при ишемии и брожении;
- обменного, возникающего в результате нарушения обмена и накопления в организме промежуточных продуктов метаболизма, в избыточном количестве проявляющих токсическое действие;
- ретенционного, который развивается из-за задержки в организме конечных продуктов метаболизма.

Общеизвестно, что основными источниками эндогенной интоксикации при РГП являются очаг воспаления в брюшной полости, воспаленная брюшина, а также содержимое кишечника, вследствие развития синдрома энтеральной недостаточности (СЭН) [Апарцин К.А. и др., 2009; Григорьев Е.Г. и др., 2010; Кчибеков Э.А., 2010]. Весь комплекс хирургических мероприятий, выполняемых при РГП, направлен на ликвидацию этих источников и воздействует, непосредственно или косвенно, на механизмы формирования СЭИ [Векслер Н.Ю. и др., 2004; Шевцова О.М. и др., 2010].

Основным звеном комплекса лечебных мероприятий при перитоните является хирургическое вмешательство. Его объем определяется с учетом характера и распространенности перитонита и предусматривает выполнение следующих основных задач [Шуркалин Б.К. и др., 2006; Анисимов А.Ю. и др., 2007; Шуркалин Б.К. и др., 2007; Robledo F.A. et al., 2007; Cavallaro A. et al., 2008; Khamphommala L. et al., 2008; Skipworth R.J.E., Fearon K.C.H., 2008]:

- устранение источника перитонита;
- интраоперационную санацию и рациональное дренирование брюшной полости;
- дренирование кишечника и другие средства для ликвидации СЭН;
- завершение первичной операции, выбор дальнейшей тактики ведения больного.

Понятно, что самая совершенная терапия будет безрезультатной, если не устранить источник перитонита [Schein M., 2002; Cavallaro A. et al., 2008]. После завершения ревизии брюшной полости и установления источника перитонита приступают к его устранению. Данный наиболее важный этап операции производят радикальным способом, соизмеряя при этом объем вмешательства с функциональными возможностями больного. Если источник перитонита невозможно удалить радикально, он выводится

внебрюшинно или отграничивается от свободной брюшной полости марлевыми тампонами. Кроме того, остается дискуссионным вопрос о наложении анастомозов между полыми органами в условиях некупированного перитонита. В таких случаях придерживаются как тактики отсроченного наложения анастомозов на тонкой кишке [Будашеев В.П. и др., 2007; Лубянский В.Г., Жариков А.Н., 2010], так и наложения первичных анастомозов у пациентов с тяжелым вторичным перитонитом, у которых применяются этапные санации [Ordonez C.A. et al., 2010]. Более того, имеются сообщения о целесообразности наложения первичного анастомоза на толстой кишке больным с дивертикулярной болезнью, осложненной распространенным перитонитом. При этом не отмечено повышения уровня летальности и количества осложнений [Trenti L. et al., 2011]. Предложен способ защиты кишечного анастомоза в условиях РГП при помощи губки «Альгипор», что усиливает физическую герметичность и механическую прочность, а также ускоряет репаративные процессы, тем самым предотвращая послеоперационные осложнения [Будашеев В.П. и др., 2007]. Кроме того, имеется указание на целесообразность наложения механического шва при перитоните, который способствует профилактике несостоятельности анастомозов [Сажин В.П. и др., 2007].

Кроме первичного очага инфекции в брюшной полости, источниками интоксикации при РГП являются инфицированная брюшина и воспалительный перитонеальный экссудат. Процессы резорбции бактерий из брюшной полости уже с первых минут заболевания приводят к развитию выраженной системной бактериемии [Галеев Ю.М. и др., 2006]. Следовательно, даже полную ликвидацию основного очага инфекции при РГП нельзя считать достаточной мерой профилактики СЭИ и ПОН [Martínez J.L. et al., 2008]. Поэтому одним из важнейших компонентов комплексного лечения РГП является санация брюшной полости [Касумьян С.А. и др., 2006; Шаповальянц С.Г. и др., 2009].

От качества выполнения санации брюшной полости во многом зависят динамика воспалительного процесса, ПОН, а также необходимость проведения повторных санационных вмешательств. Основным методом ее санации по-прежнему остается лаваж. При проведении перитонеального лаважа лечебное значение имеет не только эффект механической очистки брюшины, но и мощное антитоксическое воздействие благодаря удалению с промывными водами большого количества бактерий и токсинов белковой и небелковой природы.

В масштабах десятилетий предлагалось множество способов лаважа. Однако в настоящее время большинство хирургов используют для активного промывания полости брюшины теплые (36–38 °С) изотонические кристаллоидные растворы. Установлено, что эффективность санационных мероприятий находится в прямой зависимости от количества промывной жидкости. Для проведения полноценной санации брюшной полости у

больных РГП необходимо не менее 16–18 литров раствора, что позволяет добиться достоверного снижения бактериальной загрязненности и токсичности «отработанного» раствора [Moussavian M.R. et al., 2009]. Интраоперационное промывание полости брюшины бóльшим объемом жидкости не изменяет достигнутых результатов, а потому нецелесообразно.

В то же время в условиях эксперимента и клиники продолжается поиск эффективных методов санации полости брюшины, что свидетельствует о неудовлетворенности хирургов существующими способами. Актуальной на сегодняшний день остается проблема создания новых форм антисептиков, которые обладают более длительным действием и устойчивостью во внешней среде, не оказывают повреждающего действия на мезотелиальный покров брюшины и не проявляют токсического эффекта [Maleckas A. et al., 2004]. Такими свойствами обладают иммобилизованные формы гипохлорида натрия в геле карбоксиметилцеллюлозы, которые в условиях экспериментального перитонита снижают уровень эндотоксикоза в 1,6 раза, выраженность спаечного процесса в 2,4 раза, летальность в 1,9 раза [Суковатых Б.С. и др., 2009]. Подобные результаты получены и при применении иммобилизованных форм гипохлорида натрия в клинической практике.

Имеются данные экспериментальных исследований, свидетельствующие о повышении эффективности промывания брюшной полости с активированным протеином С при полимикробном перитоните у мышей [Van Veen S.Q. et al., 2006]. При использовании внутрибрюшных аппликаций рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rtPA) снижается частота формирования внутрибрюшных абсцессов на модели перитонита у крыс [Van Veen S.Q. et al., 2007; Buyme O.R. et al., 2009]. Применение фибринолитических препаратов для санации при экспериментальном перитоните уменьшило спайкообразование и частоту формирования абсцессов [Buyme O.R. et al., 2008; Sikkink C.J.J.M. et al., 2009]. Мета-анализ результатов исследований экспериментального перитонита продемонстрировал значительное снижение летальности при проведении перитонеального лаважа с использованием антибиотиков [Qadan M. et al., 2010], в частности рифампицина [Jallouli M. et al., 2009].

В эксперименте и клинической практике внутрибрюшное введение эмульсии перфторана, перед ушиванием раны способствовало быстрому восстановлению перистальтики кишечника, более благоприятному течению послеоперационного периода [Голубев А.М. и др., 2005; Лабазанов А.М., 2010]. И.С. Малков и соавт. [2003] для санации брюшной полости при РГП использовали озонированный 0,9 % раствор натрия хлорида с концентрацией остаточного озона 4–6 мг/л [Малков И.С. и др., 2003]. Помимо бактерицидного и дезинтоксикационного действия, были отмечены более раннее снижение концентрации в крови продуктов перекисного

окисления липидов и протеолиза и нормализация кислотно-щелочного состояния [Васильев И.Т. и др., 2010].

С целью интраоперационной санации брюшной полости предлагается также использовать различные физические факторы. В эксперименте и клинике доказана высокая эффективность перитонеального лаважа с ультразвуковой санацией брюшной полости [Ларичев А.Б. и др., 2006; Баранов А.В., 2009; Берген И.Г. и др., 2009; Глухов А.А. и др., 2009]. В эксперименте доказана эффективность и безопасность высоконапорной гидроимпульсной санации брюшной полости озонированным физиологическим раствором натрия хлорида [Жданов А.И., 2009].

Экспериментально установлено, что санация брюшной полости при остром распространенном перитоните в гипер- и гипотермическом режимах позволяет повысить антимикробный потенциал используемых рабочих растворов и в то же время существенно снижать степень выраженности постсанационной интоксикации [Глухов А.А., Банин И.Н., 2006]. Использование для санации брюшной полости при РГП 16–18 л антисептического раствора, предварительно охлажденного до температуры 4–6 °С, позволило уменьшить число послеоперационных осложнений в 2,3 раза и снизить летальность с 22,7 % до 16,2 %, что связано со снижением интенсивности обменных процессов, подавлением резорбтивной функции брюшины, сосудосуживающим эффектом, повышением системного артериального давления (АД) и стимуляцией моторики кишечника [Анисимов А.Ю. и др., 2007]. В то же время, использование для санации брюшной полости при экспериментальном перитоните растворов на 3 °С выше нормальной температуры тела усугубляло интраабдоминальную гипертензию и сокращало послеоперационную выживаемость животных [Sanda R.V. et al., 2011].

При условии стабильной гемодинамики больного санацию, как правило, завершают введением в брюшную полость 200–300 мл 0,5 % раствора новокаина для потенцирования обезболивающего и противовоспалительного эффектов. При этом новокаин вводят с экспозицией 5–10 мин и последующей эвакуацией [Зубрицкий В.Ф. и др., 2007].

В то же время J.J. Kiewiet et al. [2009] считают, что обширное промывание брюшной полости после устранения источника интраабдоминальной инфекции не имеет никакого доказуемого положительного эффекта и может быть даже вредным.

Неполноценная интраоперационная санация очага инфекции при перитоните не может быть восполнена ни антибактериальной, ни интенсивной терапией в послеоперационном периоде [Шуркалин Б.К. и др., 2007; Guirao X., 2010].

Полученные за последние годы данные позволяют считать, что основным источником инфекции и эндогенной интоксикации при РГП является ЖКТ. Кроме того, СЭН является не только важным компонентом, но и основным фактором патогенеза ПОН. Следовательно, восстановление

морфофункционального статуса тонкой кишки имеет ключевое значение в борьбе с эндотоксикозом и способствует разрешению перитонита [Хрупкин В.И., Алексеев С.А., 2004; Косинец В.А., 2008; Куликов Л.К. и др., 2009; Рыбачков В.В. и др., 2010; Чернов В.Н., Мареев Д.В., 2010; Гольбрайх В.А. и др., 2012].

Учитывая главенствующую роль кишечника как источника СЭИ, обязательным компонентом программы лечения РГП должна быть комплексная коррекция СЭН, включающая интраоперационную декомпрессию кишечника, энтеральный лаваж, деконтаминацию кишечника, энтеросорбцию, энтеральный диализ, электростимуляцию кишечника и раннее энтеральное зондовое питание [Глухов А.А. и др., 2004; Лаберко Л.А. и др., 2004; Македонская Т.П. и др., 2004; Чернов В.Н. и др., 2004; Брискин Б.С., Демидов Д.А., 2005; Магомедов С.М. и др., 2006; Белогривцев А.Н. и др., 2007; Будашеев В.П. и др., 2007; Калининченко А.В. и др., 2007; Лубянский В.Г., Жариков А.Н., 2010; Чернов В.Н., Мареев Д.В., 2011].

Клиническими проявления энтеральной недостаточности при абдоминальном сепсисе выражаются через парез, кровотечение из острых язв верхних отделов ЖКТ и толерантность к энтеральному питанию [Белогривцев А.Н. и др., 2007].

Несмотря на то, что в ряде случаев для ликвидации СЭН может быть достаточно дренирования тонкой кишки с эвакуацией ее содержимого, некоторые авторы указывают на целесообразность использования кишечного зонда для активной внутрикишечной детоксикации. Так, тотальная назогастроинтестинальная интубация в сочетании с энтеральным лаважем определяет снижение летальности при РГП на 25–30 % и является одной из важнейших составляющих комплекса детоксикации в послеоперационном периоде [Кузин М.И., 1996; Будашеев В.П. и др., 2007; Суковатых Б.С. и др., 2009] и борьбы с макрофагальной печеночной недостаточностью, так как предупреждает транслокацию симбиотной флоры и токсинов из просвета кишечника в порталный кровоток и внутренние среды организма больного [Чернов В.Н., Ефанов С.Ю., 2009; Багдасарова Е.А. и др., 2010].

Для повышения эффективности назоинтестинального дренирования используется программированная декомпрессия тонкой кишки желудочно-кишечным аспиратором «GOMCO», кишечный лаваж гипохлоридом натрия [Кирковский В.В. и др., 2000], пристеночно-полостная санация кишечника озонированным физиологическим раствором натрия хлорида [Лаберко Л.А. и др., 2004; Голубев А.М. и др., 2005], энтеральное введение 1% раствора пектина и глутамината [Македонская Т.П. и др., 2004; Брискин Б.С., Демидов Д.А., 2005] или перфторана [Белогривцев А.Н. и др., 2009]. Следует отказаться от назоинтестинальной интубации при крайне тяжелом состоянии больного при условии выбора этапного лечения перитонита и при выраженной инфильтрации стенки кишки, когда риск ее механического повреждения превышает ожидаемый эффект. Здесь возможны другие ва-

рианты интубации, такие как: трансанальная, а также через гастро-, энтеро- или аппендикостому.

Одно из важных направлений в хирургии РГП – дренирование брюшной полости, что, по сути, является одним из методов детоксикации. В настоящее время необходимость дренирования брюшной полости при операции по поводу РГП считается аксиомой [Касумьян С.А. и др., 2006]. При этом дренажи используют исключительно с лечебной целью для пассивной или активной эвакуации воспалительного экссудата. В целях эффективного дренирования брюшной полости при РГП необходимо соблюдение двух основных условий: дренажи должны находиться в местах наибольшего скопления экссудата и быть проходимыми. Кроме того, следует помнить, что дренирование брюшной полости должно выполнять две важные задачи: первая – продолжать лечение больных с тяжелыми формами РГП и в послеоперационном периоде, когда дренажи могут быть использованы для проточного или фракционного лаважа, а также для закрытой лапароскопической и (или) ультразвуковой санации брюшной полости; вторая задача – обеспечить профилактику образования в послеоперационном периоде интраперитонеальных абсцессов [Каншин Н.Н., 2007; Schein M., 2008].

Выбор количества и вида дренажей определяется не только характером и распространенностью перитонита, но и традициями конкретной хирургической клиники. Наибольшее распространение при РГП получили системы для активного дренирования брюшной полости, основными преимуществами которых являются: активный отток экссудата, сокращение времени их пребывания в брюшной полости, возможность учета количества эвакуированной жидкости и степени ее инфицированности, а также отсутствие контакта экссудата с дренажной раной и кожными покровами. Из активных дренажных систем при РГП наиболее часто применяется вакуумный дренаж по Редону. Однако используемые в нем одноканальные дренажные трубки легко присасываются и закупориваются. Для повышения эффективности трубчатых дренажей прибегают к их промыванию, вакуумированию, механической очистке специальными мандренами [Каншин Н.Н., 2007; Рыбачков В.В. и др., 2010].

Следует отметить, что при РГП с низкой степенью бактериальной контаминации отказ от дренирования брюшной полости не приводит к увеличению количества инфекционных внутрибрюшных осложнений, а число больных с раневой инфекцией даже уменьшается [Кригер А.Г. и др., 2001].

Однако при РГП даже самая тщательная однократная интраоперационная санация брюшной полости зачастую не позволяет в полной мере ликвидировать воспалительный процесс. Невозможность при РГП достичь адекватной санации в ходе одной операции послужила основой для разработки и внедрения в практику различных методов динамической санации

брюшной полости. И одним из таких методов является перитонеальный диализ [Мустафин Р.Д. и др., 2004; Измайлов С.Г. и др., 2007; Schwarz A. et al., 2007; Галимаянов Ф.В. и др., 2010], который, однако, в конце XX в. был признан малоэффективным для пролонгированной санации брюшной полости при РГП. Это связано с тем, что растворы, вводимые через дренажные трубки, не омывают всей брюшной полости, а стекают к дорсальной стенке и затем по боковым каналам – в малый таз [Шуркалин Б.К. и др., 2006]. Существующие методы дренирования брюшной полости не всегда позволяют провести адекватный брюшной диализ, что приводит к задержке вводимой жидкости в брюшной полости, вызывая тем самым гипергидратацию организма. При этом в раннем послеоперационном периоде, вследствие спаечного процесса в брюшной полости, формируются каналы, по которым происходит отток жидкости. Это приводит к неадекватному промыванию брюшной полости и возникновению в ней изолированных гнойников, эвентрации и другим осложнениям. Кроме того, при перитонеальном диализе вымываются белки и фагоциты, создаются благоприятные условия для развития анаэробной неклостридиальной микрофлоры, отсутствует возможность осуществлять контроль за динамикой патологического процесса [Измайлов С.Г. и др., 2007].

В то же время имеется сообщение об эффективности перитонеального диализа в сочетании с VАС-системой и дополнительными дренажами [D'Hondt M. et al., 2007]. Проведение перитонеального диализа в течение 3–4 сут. у больных с острым некрозом поджелудочной железы в фазе острой ферментативной токсемии способствует нормализации и стабилизации гемодинамики у больных с панкреатогенным шоком, позволяет снизить длительность лечения в стационаре у выживших больных и общую летальность [Бобовник С. В., Недашковский Э.В., 2005].

Совершенствуется и технология осуществления перитонеального диализа. К.Н. Сазонов и соавт. [2003], используя для санации брюшной полости в послеоперационном периоде высокочастотную инсуффляцию лекарственного аэрозоля, обладающего противовоспалительным и антибактериальным действием, добились снижения летальности при РГП до 13 %, против 18 % в группе, в которой использовали лаваж. При этом не отмечалось таких недостатков, как неполное омывание брюшины, задержка вводимой жидкости, нарушение белкового и электролитного баланса, образование абсцессов.

Разработан и внедрен в клиническую практику метод непрерывной газожидкостной санации брюшной полости, проводимый между программированными реллапаротомиями. Предложенный способ снижает летальность при РГП в 1,4 раза [Валуйских Ю.В., Перкин Э.М., 2008]. Применение у больных РГП, с этапным ведением брюшной полости в межоперационном периоде, продленной санации брюшины полипозиционным методом с использованием восходящего газожидкостного потока позволило умень-

шить количество плановых релапаротомий на одну и снизить летальность на 4,9 % [Голиков И.В. и др., 2009].

Однако перитонеальный диализ и его модификации в ряде случаев не могут быть полноценной заменой интраоперационному перитонеальному лаважу [Schwarz A. et al., 2007]. Следовательно, важным вопросом при лечении РГП является выбор способа завершения первичной операции и дальнейшей тактики ведения больного [Oetting P. et al., 2006; Савельев В.С. и др., 2007].

При лечении тяжелых форм РГП наиболее мощным инструментом современной хирургии, по мнению многих исследователей [Савельев В.С. и др., 2004; Lamme B. et al., 2004; Richardson J.D., Trinkle J., 2007; Глухов А.А. и др., 2008; Рыбачков В.В. и др., 2010], являются комбинированные методы этапных операций, основная цель которых – контроль и своевременная хирургическая коррекция состояния органов брюшной полости. В настоящее время в клинической практике у больных РГП в большинстве случаев применяются две хирургические тактики – релапаротомии «по требованию» и (или) «по программе» [Sánchez-Lozada R. et al., 2004; Lamme B. et al., 2005; Van Ruler O. et al., 2007; Савельев В.С. и др., 2008; Brasel K. et al., 2009], а широко используемый ранее метод открытой лапаротомии применяется значительно реже и только по строгим показаниям [García-Iñiguez J.A. et al., 2004; Торгунаков А.П., Торгунаков С.А., 2007; Шуркалин Б.К. и др., 2007; Gönüllü D. et al., 2009]. При этом необходимо признать, что зачастую решение о выборе того или иного способа лечения большинство хирургов принимают чисто эмпирически, на основании своего опыта и с учетом оценки тяжести состояния пациента и характера поражения органов брюшной полости [Хрупкин В.И., Алексеев С.А., 2004; Костюченко К.В., Рыбачков В.В., 2005]. Поэтому выбор оптимальной тактики ведения больного с РГП все еще остается одной из наиболее обсуждаемых проблем. Главными вопросами являются: выбор режима этапного хирургического лечения («по программе» или «по требованию») и способа временного закрытия брюшной полости, оптимальное количество релапаротомий (или релапароскопий), критерии для прекращения этапных санационных реопераций [Штофин С.Г. и др., 2002; Багдасарова Е.А. и др., 2004; Коршунов М.В., 2006; Perez D. et al., 2007; Измайлов С.Г. и др., 2008].

Хирургическая тактика «релапаротомия по требованию» (РПТ) при лечении РГП обычно используется, когда неблагоприятное течение заболевания при первой операции не прогнозируется, т.е. при закрытом и полужакрытом способах ведения брюшной полости.

При использовании данной тактики показаниями к РПТ являются [Савельев В.С. и др., 2007]:

- прогрессирование основного заболевания;
- осложнения основного заболевания, лечение которых требует повторной операции;

- обострение или возникновение в послеоперационном периоде конкурирующих хирургических заболеваний;
- осложнения, возникающие вследствие нарушения хирургической техники.

В последние годы появляется все больше научных публикаций, в которых утверждается, что тактика «релапаротомия по требованию» должна стать основной при лечении РГП, в том числе и тяжелых его форм. Проведенное рандомизированное клиническое испытание показало, что РПТ после первичной операции – основная стратегия ведения больных с РГП в случаях клинического ухудшения. Однако для эффективного и безопасного использования этого тактического подхода требуется интенсивное наблюдение за пациентом, когда диагностические мероприятия и возможность принятия решения о релапаротомии гарантируются круглосуточно [Van Ruler O. et al., 2007; Kiewiet J.J. et al., 2009].

Своевременное установление показаний к РПТ у больных с РГП является довольно сложной задачей. Важное значение в клинической диагностике свершившейся абдоминальной катастрофы имеет прогрессирующая системная воспалительная реакция и неподдающийся медикаментозной и физиотерапевтической стимуляции парез кишечника [Савельев В.С. и др., 2007]. По данным E.P. Dellinger [2007] повторные хирургические вмешательства производятся у 15–30 % больных с РГП.

К недостаткам данной тактики относятся:

- опасность неполной элиминации источника перитонита в ходе единственной операции;
- поздняя диагностика развившихся осложнений;
- несвоевременное принятие решения о необходимости повторной операции.

Но не всегда первичная операция позволяет достичь полного контроля над источником инфекции. Стремление активно воздействовать на инфекционный процесс при РГП не только во время операции, но и в послеоперационном периоде побудило хирургов к разработке активных хирургических методов пролонгированной санации брюшной полости. К ним относятся лапаростомия и программированные ревизии и санации брюшной полости [Agalar F. et al., 2005; Шуркалин Б.К. и др., 2007; Шаповальянц С.Г. и др., 2009].

M. Schein [2002, 2008] указывает на решающее значение контроля над источником внутрибрюшной инфекции и предполагает, что тактика планируемых релапаротомий оправдана в тех случаях, когда во время первой операции не удалось надежно изолировать источник внутрибрюшной инфекции.

Многочисленные плановые ревизии и санации брюшной полости при наиболее тяжелых формах РГП, несмотря на свою агрессивность, позволяют добиться хороших результатов. Установлено, что они целесообразны

у больных с РГП при дооперационной оценке по шкале APACHE II от 11 до 15 баллов и не обоснованы при оценке менее 11 баллов и при дисфункции двух и более систем органов при РГП, а также при наличии трех перитонеальных симптомов (критериев) синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) [Костюченко К.В., Рыбачков В.В., 2005; Будашеев В.П. и др., 2007; Шуркалин Б.К. и др., 2007; Костюченко К.В. и др., 2008; Суковатых Б.С. и др., 2009].

В настоящее время показаниями к этапному хирургическому лечению РГП являются [Савельев В.С. и др., 2004; Шуркалин Б.К. и др., 2006; Торгунаков А.П., Торгунаков С.А., 2007; Савельев В.С. и др., 2009; Подачин П.В., Бурневич С.З., 2011]:

- распространенный фибринозно-гнойный или каловый перитонит;
- анаэробный перитонит;
- невозможность одномоментной ликвидации источника перитонита;
- состояние лапаротомной раны, не позволяющее закрыть дефект передней брюшной стенки;
- интраабдоминальная гипертензия выше 12 мм рт. ст.;
- стадия перитонита, соответствующая тяжелому сепсису или септическому шоку, когда показатели тяжести физического состояния больного выше 11 баллов по шкале APACHE II.

По свидетельству В.С. Савельева [2004] показания к этапным санациям брюшной полости были установлены у каждого пятого больного РГП.

Главный смысл метода заключается в строго дозированном, своевременном и адекватном чередовании интенсивной многокомпонентной терапии и хирургии перитонита. Это определяет важность и необходимость детального совершенствования режима и технологии выполнения программируемых санаций [Савельев В.С. и др., 2009]. Применение этого метода позволяет удалять накапливающийся в интервале между этапами промывания экссудат, проводить повторную санацию брюшной полости с целью снижения бактериальной контаминации, разделять слипшиеся петли кишечника для предотвращения формирования абсцессов, уменьшения интоксикации и опасности развития ПОН или уменьшения ее тяжести [Кузин М.И., 1996].

Опыт показывает, что интервал 24–48 ч позволяет оптимально сочетать пользу этапных хирургических интервенций с объемом операционной травмы. Во-первых, этот срок достаточен для стабилизации состояния больного. Во-вторых, он оптимален с точки зрения санации брюшной полости и своевременной диагностики возможных интраабдоминальных осложнений или вторичных источников перитонита. В-третьих, эти временные рамки обеспечивают равновесие между эффектом этапной санации брюшной полости и последствиями пребывания ее в противоестественном

«открытом» и длительно «не мытом» состоянии (вторичное инфицирование, спайки, реакция на инородные материалы) [Савельев В.С. и др., 2009].

При отсутствии третичного перитонита или неликвидированного источника, оптимальным считается выполнение не более 3–4 этапных релапаротомий. В последующем риск негативных последствий метода возрастает от вмешательства к вмешательству, а лечебный эффект стабилизируется или регрессирует [Савельев В.С. и др., 2007, 2009]. Так, существует прямая зависимость между количеством повторных операций, выполняемых по поводу РГП, и летальностью на фоне прогрессирующего абдоминального сепсиса [Плоткин Л.Л., 2008; Апарцин К.А. и др., 2009].

Системное воспаление – обычная реакция на операционную травму [Buttenschoen K. et al., 2010; Steppan J. et al., 2011]. Отрицательным эффектом хирургического вмешательства при РГП является утяжеление процесса при выполнении даже минимального хирургического воздействия – дренирования или лаважа брюшной полости. Это связано, в том числе, и с тем, что хирургическая агрессия стимулирует феномен бактериальной транслокации.

При продолжении этапного лечения после 4–5 операций возрастает индекс брюшной полости (ИБП) и усугубляется тяжесть состояния больных. В некоторых случаях формируется «порочный круг», когда характер основного заболевания или его осложнения требуют продолжения этапных вмешательств, а увеличение числа операций, особенно при удлинении интервала между ними более 48 ч, ведет к нарастанию процесса воспаления и невозможности завершения режима этапного хирургического лечения [Савельев В.С. и др., 2009].

Решение о завершении программированных санаций базируется на интраоперационной морфологической оценке состояния брюшной полости, тяжести состояния больного и результатах измерения внутрибрюшного давления (ВБД) [Суковатых Б.С. и др., 2009; Хрипун А.И., Махуова Г.Б., 2010]. Современными критериями завершения режима этапного лечения при РГП являются:

- ИБП ниже 13 баллов;
- АРАСНЕ II ниже 14 баллов;
- ВБД ниже 12 мм рт. ст. при сведении краев лапаротомной раны.

Наряду с очевидными преимуществами этапных санаций брюшной полости за десятилетия применения выявлены и определенные недостатки метода: повторная операционная травма, длительная интубация полых органов и катетеризация магистральных сосудов, что связано с высоким риском развития госпитальных осложнений, рецидивирующих внутрибрюшных и желудочно-кишечных кровотечений, формированием кишечных свищей, вентральных грыж и, наконец, значительно более высокой стоимостью и трудоемкостью лечения [Van Ruler O. et al., 2007; Ormeer V.C. et al., 2010].

Дополнительное промывание брюшной полости при перитоните приводит к усилению системного воспалительного ответа, повышению содержания в крови IL-8, который вносит свой вклад в дальнейшее развитие ПОН [Zügel N. et al., 2002]. Выполнение повторной операции до развития ПОН является решающим фактором благоприятного исхода. Программированные санации не позволяют сколько-нибудь значительно купировать уже развившуюся ПОН, хотя и имеют большой потенциал в предупреждении ее прогрессирования [Савельев В.С. и др., 2009]. С увеличением количества релапаротомий возрастает риск развития дисфункции печени. Во-первых, сама лапаротомия обуславливает поддержание выраженности ССВР, а во-вторых, манипуляции в брюшной полости, особенно в верхнем ее отделе, вызывают еще большие нарушения печеночного кровообращения. Также по мере возрастания числа этапных санаций различие между программированной релапаротомией и релапаротомией по требованию стирается, что сопровождается увеличением частоты ПОН, летальности и длительности пребывания в ОРИТ. В условиях ПОН с поражением двух и более систем и органов (более 25 баллов по шкале SAPS-II) метод программируемых санаций утрачивает преимущества, сохраняя значительные недостатки [Мустафин Р.Д. и др., 2004; Багдасарова Е.А. и др., 2010].

До настоящего времени вопрос об эффективности и целесообразности той или иной хирургической тактики при РГП остается дискуссионным. В.С. Ormeer et al. [2010] не найдя четких различий в результатах лечения РГП релапаротомиями «по требованию» и «по программе», отметили, что материальные затраты были существенно ниже при использовании РПТ.

F.A. Robledo et al. [2007] сравнив в рандомизированном исследовании результаты лечения 40 больных с тяжелым вторичным перитонитом, пришли к выводу, что закрытое ведение брюшной полости может быть более рациональным подходом, и подвергают сомнению недавний энтузиазм к открытой альтернативе. O. Strobel et al. [2011] считают, что «золотым» стандартом хирургического лечения РГП является достижение контроля над источником инфекции в результате одной – единственной операции и оперативная ревизия должна выполняться только по требованию. В. Lamme et al. [2004] выбор стратегии ведения брюшной полости считают независимым предиктором выживания на основании более высокой летальности при программированных релапаротомиях, чем при проведении РПТ. Многие исследователи, указывая на отсутствие различий в летальности при ведении брюшной полости релапаротомиями по требованию и программированными релапаротомиями, отмечают, что более важную роль в выживании этих пациентов играет не хирургический подход, а тяжесть заболевания [Lamme B. et al., 2005; Rakić M. et al., 2005; Robledo F.A. et al., 2007; Van Ruler O. et al., 2007; Moussavian M.R. et al., 2009].

В последние годы возобновляется интерес хирургов к такому методу этапного ведения брюшной полости как лапаростома. Показания к лапаростомии большинство авторов ограничивает анаэробным инфицированием брюшной полости или забрюшинного пространства, флегмоной или некрозом брюшной стенки, множественными кишечными свищами, сформировавшейся лапаростомой, прогрессирующим синдромом интраабдоминальной гипертензии (СИАГ) [Савельев В.С. и др., 2004, 2007; Kritayakirana K. et al., 2010; Regner J.L. et al., 2012]. Но она применяется и для открытого ведения брюшной полости при перитоните, так как позволяет избежать многих из перечисленных осложнений. Полностью открытое ведение брюшной полости (лапаростома в буквальном значении этого термина) всегда является вынужденной и не идеальной мерой обеспечения программируемых реопераций, поэтому используются различные способы временного закрытия брюшной полости, такие как: полимерные пленки, пленка абсорбер, «Bogota's bag», вакуумные системы и другие [Подачин П.В., Бурневич С.З., 2011; Goodman M.D. et al., 2010; Prichayudh S. et al., 2011; Verdam F.J. et al., 2011; Yuan Y. et al., 2011].

Ряд хирургов считает открытое ведение живота с применением «Bogota's bag» лучшим способом хирургического лечения инфекции и СИАГ при вторичном перитоните, отмечая при этом, что у 60 % больных в течение 48 мес развивается послеоперационная вентральная грыжа [Schein M., 2002; Gönüllü D. et al., 2009; Manterola C. et al., 2011].

В последние годы появились сообщения о сочетанном применении открытого ведения брюшной полости и VAC-систем, обеспечивающих постоянное отрицательное давление в полости брюшины. Брюшная вакуумная терапия при открытом ведении живота упрощает лечение пациентов, снижает количество осложнений и в половине случаев позволяет осуществить первичное фасциальное закрытие [Amin A.I., Shaikh I.A., 2009; Horwood J. et al., 2009; Chiara O. et al., 2011; Fieger A.J. et al., 2011]. Если при использовании VAC-систем не удастся закрыть брюшную полость в течение недели, в дальнейшем возникают трудности с фасциальным закрытием брюшной полости и увеличивается количество осложнений. Поэтому при этапном ведении брюшной полости у больных с тяжелым абдоминальным сепсисом рекомендуют использовать VAC-системы в сочетании с последовательным фасциальным закрытием [Pliakos I. et al., 2010; Verdam F.J. et al., 2011].

Летальность при лечении тяжелого перитонита методом лапаростомии достигает 43,2 %, возрастая с увеличением количества санационных вмешательств [Gönüllü D. et al., 2009].

Наряду с преимуществами (хорошие условия для раны, идеальный дренаж, отсутствие ИАГ), лапаростоме свойственны и серьезные недостатки: преобладание интраабдоминальных осложнений над раневыми и трудности реконструкции брюшной стенки, обусловленные большим диаста-

зом в мышечно-апоневротическом слое, вследствие некомпенсированной тракции косых и поперечных мышц.

Большие надежды хирурги возлагают на эндовидеохирургические методы, в частности на лапароскопию. Являясь наиболее «щадящим» методом оперативных вмешательств, она позволяет устранить источник перитонита, визуально оценить динамику течения воспалительного процесса, производить санацию брюшной полости, заменять нефункционирующие дренажные трубки, выполнять лечебные манипуляции при возникших послеоперационных осложнениях [Исхаков Б.Р. и др., 2005; Дуданов И.П. и др., 2006; Шаповальянц С.Г. и др., 2009]. Релапароскопии, как и любые санационные мероприятия, при РГП могут быть как запрограммированными, так и по требованию.

Отмечено, что лапароскопическая хирургия уменьшает местную и системную продукцию цитокинов и реагентов острой фазы и лучше сохраняет перитонеальный иммунитет по сравнению с открытой хирургией [Sammour T. et al., 2010]. При этом углекислый газ, используемый для пневмоперитонеума, обладает существенной иммуномодулирующей активностью [Sido B. et al., 2004]. Пневмоперитонеум углекислым газом при экспериментальном перитоните оказывает антибактериальный эффект, снижает тяжесть сепсиса и продлевает жизнь животных [Chatzimavroudis G. et al., 2009; Panhofer P. et al., 2009].

Лапароскопическая хирургия является наиболее эффективным методом лечения перитонита при МИП от 16 до 29 баллов, при этом значительно снижается частота гнойно-воспалительных осложнений, кишечных свищей и бронхолегочных осложнений [Малков И.С. и др., 2003]. Адекватная видеолапароскопическая санация возможна при бактериальной контаминации перитонеального экссудата, не превышающей 10^5 мт/г.

Необходимость этапной видеолапароскопической санации определяется во время первой лапаротомии и в большинстве случаев является альтернативой санационной релапаротомии [Хаджибаев А.М. и др., 2006; Семенов В.М. и др., 2008]. Использование динамической лапароскопии в комплексном лечении послеоперационного перитонита снижает количество необоснованных релапаротомий и у половины пациентов является окончательным методом лечения.

Имеется положительный опыт лапароскопической санации и дренирования брюшной полости при перфоративном дивертикулите и других заболеваниях толстой кишки, осложненных РГП [Alamili M. et al., 2009; Favuzza J. et al., 2009; Foppa B., Portier G., 2009; Toorenvliet B.R. et al., 2010; Fingerhut A., 2011].

Предложено использовать для лапароскопической санации брюшной полости распыление под большим давлением 0,1% раствора гипохлорида натрия, озонированный физиологический раствор натрия хлорида в концентрации 4–6 мг/л и физиотерапевтический поток аргоновой плазмы [Ка-

сумьян С.А. и др., 2006]. Это позволяет снизить число санационных релапароскопий, повысить антибактериальный эффект лечения перитонита, сократить сроки пребывания в стационаре.

Однако лапароскопия, несмотря на использование различных ретракторов, не позволяет осуществить полноценный осмотр всей тонкой кишки. Лапароскопические санации брюшной полости с успехом могут быть использованы только в тех ситуациях, когда требуется не столько санация брюшной полости, сколько объективное подтверждение благоприятного течения инфекционного процесса [Кригер А.Г. и др., 2001]. Недостаток метода заключается в сложности, а нередко и технической невозможности адекватной санации брюшной полости при ее массивной бактериальной контаминации, при наличии множественных плотных, фиксированных на брюшине, фибринозных наложений, плохом обзоре при парезе кишечника, невозможности осуществить назоинтестинальную интубацию [Сараев А.Р. и др., 2010; Луцевич О.Э. и др., 2011].

Таким образом, проблема лечения заболеваний и повреждений органов брюшной полости, осложненных РГП, еще далека от разрешения. Предметом дискуссии остается вопрос о выборе адекватной хирургической тактики при РГП, когда необходимо учитывать не только этиологию, распространенность и характер микрофлоры в брюшной полости, но и степень эндогенной интоксикации и ПОН, прогноз заболевания [Сажин В.П. и др., 2007]. Наиболее эффективными являются комбинированные этапные методы динамической санации брюшной полости. Однако санационный эффект однократного интраоперационного лаважа непродолжителен, а применение способов динамической послеоперационной санации брюшной полости существенно ограничено.

1.3. Микробный пейзаж и антибактериальная терапия при распространенном перитоните

Диагноз «перитонит» является безусловным показанием для назначения антибактериальной терапии (АБТ). Выбор режима АБТ зависит от многих факторов, связанных с предполагаемым возбудителем, фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами антибактериальных препаратов, характеристиками больного, распространенностью гнойно-воспалительного процесса в брюшной полости, выраженностью синдрома воспалительной реакции и др. [Хачатрян Н.Н. и др., 2010]. Несмотря на достаточный арсенал антимикробных препаратов, выбор адекватной АБТ остается сложной проблемой неотложной хирургии и интенсивной терапии [Hawser S.P. et al., 2009; Solomkin J.S., Mazuski J., 2009; Seguin P. et al., 2010; Голуб А.В. и др., 2011; Kang C.I. et al., 2011]. Ранняя и адекватная эмпирическая АБТ влияет на частоту осложнений и летальность пациентов

с РГП [Sturkenboom M.C.J.M. et al., 2005; Хачатрян Н.Н. и др., 2010; Guirao X., 2010; Hartl W. et al., 2011]. По данным проспективного многоцентрового исследования, проведенного во Франции [Gauzit R. et al., 2009], среди пациентов, получавших неадекватную стартовую АБТ при вторичном перитоните, летальность была выше, чем у получавших соответствующую терапию, – 23 % против 14 %. Как правило, отсроченная адекватная АБТ уже не отражается на исходе заболевания. Поэтому при выборе того или иного режима АБТ необходимо учитывать эффективность терапии, а не стоимость конкретного препарата [Векслер Н.Ю. и др., 2004; Hartl W. et al., 2011]. Особенно это актуально для нозокомиальных интраабдоминальных инфекций.

Что касается стартовой АБТ у больных с тяжелым абдоминальным сепсисом, септическим шоком, третичным перитонитом, запланированными санациями брюшной полости, то ее целесообразно начинать с карбапенемов в режиме деэскалации [Брискин Б.С. и др., 2003; Яковлев С.В. и др., 2007; Vaughman R.P., 2009; Aguado J.M., 2010; Yang Q. et al., 2010; Martin-Lopez A. et al., 2012]. В других случаях в качестве базовой терапии используется схема, состоящая из цефалоспоринов III–IV поколения в сочетании с аминогликозидами (либо фторхинолонами) и метронидазолом. В группах больных, получавших карбапенемы, отмечено снижение летальности до 9,5 % (по сравнению с 26,6 % общей летальности при РГП). После получения результатов оценки антибиотикочувствительности возбудителя в режимы терапии следует вносить необходимые коррективы [Яковлев С.В. и др., 2007; Strobel O. et al., 2011].

Антибактериальная терапия, в которой не учитываются выделенные микроорганизмы и метод ведения брюшной полости при перитоните, является фактором для плохого прогноза [Montravers P. et al., 2005]. При перитоните назначение антибактериальных препаратов, лишенных антианаэробной активности, предотвращает развитие сепсиса и неблагоприятный исход в ранние сроки, но не предотвращает формирование поздних абсцессов. Антианаэробные препараты не предотвращают развитие сепсиса и неблагоприятный исход. Оптимальный эффект обеспечивают препараты или их комбинации, обладающие и антиаэробной, и антианаэробной активностью [Сидоренко С.В. и др., 2007].

Почти все бактерии, вызывающие внутрибрюшные инфекции, идентичны эндогенной флоре пищеварительного тракта [Abete J.F., Martín-Dávila P., 2011; Kolaczowska E. et al., 2011; Múñez E. et al., 2011]. Инфекция обычно носит полимикробный характер и состоит из аэробных и анаэробных возбудителей. При внебольничных внутрибрюшных инфекциях наиболее часто выделяемыми микроорганизмами являются *E. coli* и *B. fragilis*. Госпитальные инфекции обычно вызываются более резистентной флорой: *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, представителями семейства *Enterobacteriaceae*, продуцирующими β-лактамазы расширенного спектра

(БЛРС), ванкомицин-резистентными энтерококками и метициллин-резистентным *S. aureus* (MRSA) [Калиниченко А.В. и др., 2007; Сидоренко С.В. и др., 2007; Hasper D. et al., 2009; Шляпников С.А. и др., 2012; Van Ruler O. et al., 2012].

По результатам проведенного во Франции исследования «ЕВПА», изучавшего микробиологический профиль и антибиотикорезистентность возбудителей при внебольничном и госпитальном перитонитах, карбапенемы были самыми активными препаратами против представителей семейства *Enterobacteriaceae* и анаэробных бактерий, а имипенем сохранял активность против *P. aeruginosa*. Кроме того, высокую активность против представителей семейства *Enterobacteriaceae* сохранял амикацин. Против внебольничных штаммов *P. aeruginosa* самыми активными были амикацин, цефтазидим и ципрофлоксацин, а в отношении госпитальных штаммов – цефепим и амикацин. В отношении анаэробных возбудителей высокую активность сохранял метронидазол, против грамположительных бактерий – ванкомицин и тейкопланин [Montravers P. et al., 2009]. Имипенем/циластатин является наиболее подходящим антибиотиком для адекватной эмпирической монотерапии послеоперационного перитонита. При лечении последнего высокая эффективность обнаружена также у комбинации амикацина с гликопептидом.

Антибиотикорезистентность бактерий в настоящее время становится проблемой не только для стационаров, но и при лечении внебольничных инфекций, особенно при их тяжелом течении [Белобородов В.Б., 2002; Голуб А.В. и др., 2011]. Выделение БЛРС среди представителей *Enterobacteriaceae* ассоциируется с ростом летальности при интраабдоминальных инфекциях более чем в 3 раза, по сравнению со случаями выделения чувствительных возбудителей [Melzer M., Petersen I., 2007; Schwaber M.J., Carmeli Y. et al., 2007; Nejmi H. et al., 2011]. Установлено, что факторами риска для развития полирезистентных бактерий у больных с послеоперационным перитонитом являются факт любой АБТ в течение 3 мес до госпитализации и интервал времени между первичной операцией и релапаротомией более 5 дней [Seguin P. et al., 2010].

По результатам исследования «SMART», которое на протяжении многих лет контролирует в 37 странах тенденции антибиотикорезистентности аэробных и анаэробных грамотрицательных бактерий, выделенных при интраабдоминальных инфекциях, наиболее часто изолируемыми микроорганизмами были *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*. При этом, 18 % штаммов *E. coli* и 26,2 % штаммов *K. pneumoniae* продуцировали БЛРС. В целом, с годами отмечается увеличение устойчивости грамотрицательных бактерий к антибиотикам. Только эртапенем и имипенем сохраняют активность, в том числе, и против БЛРС-продуцирующих микроорганизмов [Hawser S.P. et al., 2009].

Особый интерес представляют исследования, проведенные в Российской Федерации. В.Н. Чернов и соавт. [2004] установили, что при острой хирургической патологии органов брюшной полости, осложненной РГП, перитонеальная флора по составу аналогична флоре тонкой кишки. Авторы делают вывод, что в связи с транслокацией патогенной флоры в ткани и органы больного, стартовую эмпирическую АБТ следует проводить препаратами, которые могут подавлять аэробы и анаэробы.

А.Ф. Потапов [2004] при хирургической абдоминальной инфекции выявил преобладание грамотрицательной флоры, которая составила 54,8 % от всех выделенных культур. Чаще высевались кишечная палочка (17 %) и синегнойная палочка (12,5 %). Грамположительная флора выявлена в 28,5 %, неклостридиальная анаэробная флора – в 4,7 %, грибковая инфекция наблюдалась в 12 % выделенных штаммов. При анализе данных бактериологического исследования в динамике было отмечено, что с увеличением сроков лечения, на фоне проводимой АБТ, у пациентов меняется этиологическая структура микрофлоры – отмечается увеличение доли госпитальных возбудителей и развитие смешанной инфекции. При определении чувствительности выделенных микробных агентов к антибактериальным препаратам наибольшая чувствительность наблюдалась к карбапенемам и фторхинолонам. Автор рекомендует указанные антибактериальные препараты при длительных сроках нахождения больного в хирургическом стационаре, когда на первый план выступает нозокомиальная инфекция. Вместе с тем, учитывая большую роль кишечной палочки в этиологии внебольничного перитонита, допустимо использование у таких больных в качестве эмпирической АБТ комбинации цефалоспоринов II-III поколения с аминогликозидами и метронидазолом.

С.А. Зузов и соавт. [2009] изучали структуру и антибиотикорезистентность аэробных возбудителей внебольничных и нозокомиальных интраабдоминальных инфекций у пациентов, госпитализированных в ОРИТ. Наиболее часто при внебольничных и нозокомиальных перитонитах выделялись представители семейства *Enterobacteriaceae*. Частота выделения неферментирующих грамотрицательных бактерий и *S. aureus* была выше у пациентов с нозокомиальными интраабдоминальными инфекциями. Чувствительность грамотрицательных возбудителей ко всем протестированным препаратам была выше при внебольничном перитоните. Большинство штаммов *E. coli* (69 %), выделенных при послеоперационном перитоните, были продуцентами БЛРС. Наибольшую активность против грамотрицательных микроорганизмов проявляли карбапенемы, а все грамположительные возбудители сохраняли чувствительность к ванкомицину. Авторы приходят к выводу, что наиболее потенциально активной терапией послеоперационных перитонитов является комбинация карбапенемов с ванкомицином, а внебольничных – монотерапия карбапенемами.

С целью предупреждения селекции антибиотикорезистентных штаммов продолжительность АБТ должна быть ограничена сроком 5–7 дней при внебольничном перитоните, и не более 15 дней при госпитальном [Guirao X., 2010; Maseda E., Gilsanz F., 2011; Montravers P. et al., 2011].

Важным аспектом антибактериальной политики в стационаре является концепция использования препаратов без антисинегнойной активности для снижения селекционного давления на *Pseudomonas aeruginosa*. Это позволяет сохранить активность препаратов с антисинегнойной активностью для лечения тяжелых форм нозокомиальной инфекции [Хачатрян Н.Н. и др., 20102].

Что касается внутриволостного введения антибактериальных препаратов, то невозможно предсказать, какие концентрации препарата будут достигнуты в сыворотке крови и следует ли ожидать токсических реакций. Поэтому основной причиной отказа от внутриволостного введения антибактериальных препаратов является непредсказуемость их фармакокинетики, а также то, что современные антибактериальные препараты хорошо проникают в органы, ткани и полости, создавая в них терапевтические концентрации [Яковлев С.В. и др., 2007].

Для оптимизации эмпирической АБТ необходим мониторинг локального микробного пейзажа. Микробиологическое исследование интраоперационного материала у пациентов с РГП является основой как для адекватной и своевременной индивидуальной АБТ, так и для прогноза и планирования тактики АБТ в ОРИТ в будущем [Tellado J.M., 2006; Шляпников С.А. и др., 2012].

ГЛАВА 2 МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕАКТИВНОСТИ КЛЕТОК ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

2.1. Метаболизм в лимфоцитах в процессе их функционирования в норме и при патологии

На сегодняшний день не вызывает сомнений, что в основе функциональных проявлений лимфоцитов лежат их метаболические реакции. Уже через несколько секунд после контакта лимфоцита с антигеном или митогеном в клеточной мембране наступает ряд изменений. Активируется Na^+ , K^+ -АТФаза, накачивающая ионы K^+ в клетку, а ионы Na^+ – из клетки против градиентов их концентраций [Chiampanichayakul S. et al., 2002; Scaronone S. et al., 2007; Kovaru H. et al., 2010; Toldi G. et al., 2012]. Повышается активность мембранных метилтрансфераз. Возрастает поток Ca^{2+} внутрь клетки, который является необходимым условием для осуществления процессов, приводящих к увеличению активности гуанилатциклазы и ингибированию аденилатциклазы [Хайдуков С.В., Литвинов И.С., 2005; Зинченко В.П. и др., 2009; Passani S.R. et al., 2008; Ahmed A. et al., 2009; Toldi G. et al., 2012].

Апоптоз лимфоцитов играет важную роль в адекватной реализации иммунного ответа [Кетлинский С.А., 2012; Новицкий В.В. и др., 2012; Chen W., Lin J., 2011; Wolf K. et al., 2011; Niedźwiedzka-Rystwej P., Deptuła W., 2012]. Основные молекулярные механизмы апоптоза на сегодняшний день уже определены [Ельчанинов А.В., Большакова Г.Б., 2012; Таширева Л.А. и др., 2012; Hardwick J.M. et al., 2012; Lencesova L., Krizanova O., 2012; Scatena R., 2012]. Существенные успехи достигнуты в понимании структуры и функционирования Fas-рецептора и связанных с ним молекул, факторов, контролирующих апоптоз (Bcl-2, Вах и т. д.), и сериновых протеаз (каспаз). Одну из ключевых ролей в развитии апоптоза клеток играют эндонуклеазы. Активация эндонуклеазы сопровождается фрагментацией ДНК. Само по себе это уже неизбежно обеспечивает гибель клетки. Уста-

новлено, что активация эндонуклеазы и гибель тимоцитов на раннем этапе зависят от значительного повышения в цитозоле концентрации Ca^{2+} , наибольшее количество которого имело внеклеточное происхождение. Утверждается, что для лимфоидных клеток характерен Ca^{2+} -зависимый путь апоптоза, а увеличение кальция – это фактор, провоцирующий апоптоз в тимоцитах и лимфоцитах [Green D.R., Scott D.W., 1994; Beaver J.P., Waring P., 1995; Oshimi Y., Miyazaki S., 1995]. Установлено, что в апоптотирующих клетках периферической крови, в том числе в Т-лимфоцитах, определяются, как правило, эндонуклеазы, активируемые ионами Ca^{2+} и Mg^{2+} . Ядра тимоцитов содержат значительные количества Ca^{2+} , Mg^{2+} -зависимой эндонуклеазы, как полагают, этот фермент активируется глюкокортикоидом. В апоптотирующих лимфоцитах периферической крови здоровых доноров выявлена ДНКаза, активируемая ионами Ca^{2+} и Mg^{2+} . Лимфоциты больных бронхиальной астмой содержат ДНКазы, активность которых изменяется в зависимости от тяжести заболевания [Абрамова З.И. и др., 2006]. В клетках больных возрастает активность Mn^{2+} -зависимой ДНКазы и подавляется активность Ca^{2+} , Mg^{2+} -зависимой ДНКазы. Учитывая роль Ca^{2+} , Mg^{2+} -зависимой ДНКазы в апоптозе клеток, можно выдвинуть предположение о взаимосвязи торможения апоптоза лимфоцитов больных бронхиальной астмой с нарушением индукции «апоптотической» Ca^{2+} , Mg^{2+} -зависимой нуклеазы.

С первых минут реакции бласттрансформации в лимфоцитах увеличивается потребление АТФ [Fu Y. et al., 2011; Vyas S., Roberti I., 2011; Zhou H. et al., 2011]. Снижение концентрации АТФ в течение первого часа после воздействия митогена объясняется стимуляцией АТФаз ионных насосов, активацией ферментов путем фосфорилирования, синтезом ростовых факторов и рецепторов к ним. Кроме того, при распознавании эффектором клетки-мишени осуществляется локальный выброс АТФ в межклеточную щель, образующуюся в зоне контакта взаимодействующих клеток. Через 1–2 ч активируется митохондриальное дыхание лимфоцитов, что позволяет клеткам перейти на более высокий энергетический уровень, и синтез АТФ начинает преобладать над его потреблением [Bleackley R.C., 2005; Campello S. et al., 2006; McLeod I.X. et al., 2012]. Этот этап совпадает по времени с переходом активированных митогеном клеток в G-, а затем в S-фазу клеточного цикла.

Активация энергетического обмена во время реакции бласттрансформации лимфоцитов (РБЛ) проявляется не только в ускорении обмена АТФ, но и в увеличении синтеза пиримидиннуклеотидов. В результате этого наблюдается значительное повышение внутриклеточного уровня НАД (в 6 – 11 раз) и НАДФ (в 10 – 21 раз) [Matheny H.E. et al., 2000; Bortell R. et al., 2001]. НАД является субстратом в реакциях АДФ-рибозилирования, ведущих к образованию АДФ-рибозы и ее гомополимера поли-АДФ-рибозы. Последний, присоединяясь к акцепторным ядерным белкам (например, к

гистонам), в значительной степени определяет интактность структуры ДНК и хроматина. НАД в качестве обязательного компонента ДНК-лигазной реакции участвует и в процессах репарации ДНК [Чаусов В.Н. и др., 2009]. Таким образом, активация синтеза пиридиновых нуклеотидов в активированных лимфоцитах необходима не только для поддержания оксидоредуктазных реакций, но и для синтеза ДНК и репарационных реакций, что делает этот процесс обязательным условием для осуществления РБЛ.

Высокую значимость в поддержании функциональной активности клеток иммунной системы имеют глутатион и ферменты глутатионового метаболизма [Dong W. et al., 2010; Fisher G. et al., 2011; Shah D. et al., 2011]. Обнаружено, что глутатион может непосредственно модулировать пролиферацию Т-лимфоцитов. Лимфоциты, истощенные по глутатиону, не развивали в полной мере РБЛ на митогенные лектины. Экзогенный глутатион частично поддерживает уровень внутриклеточного глутатиона и полностью восстанавливает пролиферацию, а эндогенный играет ключевую роль в метаболических реакциях, связанных с синтезом ДНК, и, кроме того, опосредует эффекты экзогенных тиолов [Hadzic T. et al., 2005; Dobis D.R. et al., 2008; Named Y.V. et al., 2012]. Метаболическую роль глутатиона и ферментов глутатионового обмена также связывают с антиоксидантными процессами [Oldenburg J. et al., 2007; Lee S.H. et al., 2010]. Предполагается, что синтез и восстановление глутатиона через глутатионредуктазу обеспечивают полноценные эффекторные функции естественных киллеров, направленные на элиминацию инфицированных вирусом гепатоцитов, и низкая активность ферментов биотрансформации ксенобиотиков приводит к изменению иммунного гомеостаза через образование реактивных метаболитов ксенобиотиков с последующим их ковалентным связыванием с макромолекулами клеток и образованием «конъюгированных антигенов».

Наряду с изменением в антиген- или митоген-стимулированных лимфоцитах интенсивности ионного транспорта, синтеза макроэргов и нуклеотидов, а также уровня дыхания не остается постоянной и активность ферментов. Так, при стимуляции лимфоцитов человека ФГА активность кислой фосфатазы увеличивается уже через час после воздействия. Через 3 дня уровень фермента нормализуется. При определении активности РНКазы и ДНКазы в селезенке, тимусе и лимфатических узлах иммунизированных экспериментальных животных найден уровень ферментов, который в селезенке уменьшается через 12 ч после иммунизации и через 4 – 6 дней приходит в норму. В тимусе и лимфатических узлах он быстро возрастает, а по истечении 5 – 6 дней возвращается к исходному уровню. Изменение ферментативной активности предшествовало образованию антителообразующих клеток [Робинсон М.В. и др., 1986; Уразова О.И. и др., 2001].

Особенно высокой информативностью для исследования метаболизма активированных лимфоцитов обладают окислительно-

восстановительные ферменты. Это связано с тем, что, являясь основными переносчиками электронов в клетке, они осуществляют ключевые реакции клеточного метаболизма и координируют сопряженные метаболические пути [Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф., 1998; McLain A.L. et al., 2011; Li M. et al., 2012; McAlister-Henn L., 2012; Spanaki C., Plaitakis A., 2012; Stanton R.C., 2012]. Обнаружено, что около 20 % сукцинатдегидрогеназы (СДГ) находится в ядре тимоцитов и спленоцитов, из них 10 % связано с ядерной мембраной. Доказывается, что СДГ в клеточных ядрах может участвовать в выработке свободной энергии, необходимой для дифференцировки и пролиферации [De Halac I.N. et al., 2000; Gryazeva N.I. et al., 2001; Rutter J. et al., 2010].

Значимость изменений уровней активности оксидоредуктаз для реализации эффекторных функций лимфоцитов подтверждается исследованиями метаболизма иммунных клеток при иммунопатологических состояниях. Так, установлено, что у людей с врожденной ферментопатией по глюкозо-6-фосфатдегидрогеназе (Г6ФДГ) скорость реакции РБЛ значительно замедляется [Рагимов А.А., Байрамалибейли И.Э., 1985]. Обнаружена прямая зависимость между геногеографией наследственного дефицита Г6ФДГ и распространенностью туберкулеза легких [Инсанов А.Б. и др., 1993]. Обследование пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, показало снижение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), НАДФ-оксидазы и малатдегидрогеназы в лимфоцитах крови, а также увеличение уровня СДГ и Г6ФДГ [Пастушенков В.Л. и др., 1990; Митин Ю.А. и др., 1992]. Предполагается, что вторичное иммунодефицитное состояние, развивающееся у больных вирусным гепатитом В, характеризуется не только и не столько снижением количества Т-клеток и нарушением соотношения их субпопуляций, сколько функциональной несостоятельностью лимфоцитов. При этом обнаружено изменение метаболических показателей лимфоцитов: снижение активности СДГ, кислой и щелочной фосфатаз, цитохромоксидазы. У всех больных снижено содержание АТФ в нейтрофилах, а у 24 % – в лимфоцитах. При проведении сравнительного анализа метаболических показателей лимфоцитов периферической крови у больных острыми вирусными гепатитами А и В обнаружено, что спад уровня реактивности клеток иммунной системы обусловлено тремя основными причинами: 1 – уменьшением активности оксидоредуктаз, определяющих интенсивность энергетических реакций в клетках; 2 – понижением уровня ключевой реакции пентозофосфатного цикла и в связи с этим возможным ингибированием рибозо-5-фосфат- и НАДФН-зависимых пластических процессов; 3 – снижением уровня реакций восстановления глутатиона. При этом более выраженные нарушения метаболизма лимфоцитов отмечены у больных вирусным гепатитом А [Змызгова А.В., 1992]. Установлено, что при развитии метастазов рака шейки матки происходит снижение активности дегидрогеназ цикла Кребса и гликолиза в лимфоцитах циркулирующего пула по

сравнению с показателями у больных без метастазов. Проведение антима-тастатической химиотерапии увеличивает активность сукцинатдегидроге-назы и продуктивность цикла Кребса [Калабанова Е.А. и др., 2011].

Значимость состояния метаболизма в лимфоцитах крови при имму-нопатологических состояниях подтверждается исследованием данных по-казателей у больных истинной аллергией и псевдоаллергией [Савченко А.А., Смирнова С.В., 2001; Савченко А.А. и др., 2002]. Так, при исследо-вании уровней активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ и concentra-ции ключевых интермедиатов в лимфоцитах крови у больных истинной аллергией и псевдоаллергией обнаружено увеличение интенсивности ре-акций, определяющих функции пентозофосфатного цикла, гликолиза и цикла трикарбонных кислот. Однако увеличение активности ферментов, отражающих интенсивность анаэробного и аэробного дыхания иммуно-компетентных клеток у больных истинной аллергией выше, чем у лиц с псевдоаллергией, что подтверждается повышенной концентрацией пирува-та и малата у первых по сравнению со вторыми. Тем не менее констатиру-ется, что у больных истинной аллергией и псевдоаллергией в клетках им-мунной системы снижается концентрация АТФ. С помощью нейросетевого предиктора установлено, что в обеих группах обследуемых внутриклеточ-ная концентрация АТФ определяется, прежде всего, интенсивностью реак-ций цикла трикарбонных кислот. Однако различия в нейропредикторных взаимосвязях состоят в том, что если у больных истинной аллергией уро-вень АТФ в лимфоцитах крови определяется НАД-зависимыми дегидроге-назами лимонного цикла, то у лиц с псевдоаллергией – вспомогательными и шунтирующими реакциями. По-видимому, снижение концентрации мак-роэрга в лимфоцитах крови больных истинной аллергией и псевдоаллерги-ей определяется недостаточной сбалансированностью энергетических и пластических процессов. Следовательно, особенности метаболизма имму-нокомпетентных клеток определяются дуализмом их активации при ис-тинной аллергии (аллерген и медиаторы аллергии) и монизмом при псев-доаллергии (только медиаторы аллергии).

Врожденный дефицит некоторых ферментов пуринового обмена (аденозиндезаминазы, пурипнуклеозидфосфорилазы и 5'-нуклеотидазы) проявляется в виде первичного комбинированного иммунодефицита, по-ражающего не только Т-, но и В-лимфоциты. Лимфоциты больных не под-даются стимуляции митогенами или антигенами *in vitro*. У детей при дан-ном поражении наблюдаются рецидивирующие бактериальные, вирусные и грибковые инфекции. Кроме того, доказано, что в основе патогенеза та-кого заболевания, как грибковидный микоз, лежат нарушения метаболизма пуриновых нуклеозидов и нуклеотидов и изменение активности ключевых ферментов пуринового обмена (прежде всего, аденозиндезаминазы и пу-ринпнуклеозидфосфорилазы). Отмечается, что высокая активность адено-зиндезаминазы характерна для наименее зрелых Т-лимфоцитов, в субпо-

пуляциях которых фермент осуществляет ключевые реакции метаболизма в ходе нормальной дифференцировки клеток. В то же время активность пуриннуклеозидфосфорилазы возрастает по мере дифференцировки Т-лимфоцитов. Следовательно, наиболее зрелые Т-клетки характеризуются высоким уровнем данного фермента. На начальной стадии пойкилодермической формы грибвидного микоза активность аденозиндезаминазы и пуриннуклеозидфосфорилазы не отличалась от нормы, тогда как на терминальных стадиях заболевания и при эритродермической форме их активность повышалась в 10 раз по сравнению с нормой.

Нами выявлено, что у рабочих, длительное время контактирующих с химическими и радиоактивными веществами, обнаруживаются значительные изменения иммунологических показателей и активности НАДФ-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов. Контакт с радиоактивными веществами приводит к увеличению в лимфоцитах крови уровней ферментов синтетических процессов и антиоксидантной защиты, что сопровождается активацией клеточного иммунитета. У лиц, работающих на производстве с вредными химическими веществами, выявляются повышение анаэробных процессов в иммунокомпетентных клетках, соответствующее снижение активности клеточного иммунитета и увеличение гуморальных факторов.

В связи с высокой значимостью метаболических процессов в проявлении функциональной активности клеток иммунной системы представляется интересным применение методов метаболической коррекции для компенсации иммунодефицитных состояний. Так, при использовании нуклеината натрия и спленина у больных вирусными гепатитами А и В обнаружен четко выраженный иммунокорригирующий эффект, проявляющийся ликвидацией дефицита Т-клеток с фенотипами $CD3^+$ и $CD4^+$, нормализацией субпопуляционного соотношения, снижением уровня ЦИК, повышением концентрации IgA и М при исходно низком уровне. К моменту выписки восстановление физиологического уровня иммунологических показателей достигнуто у 77,8 % больных гепатитом А и 73,0 % – гепатитом В (при общепринятых методах лечения – соответственно 43,6 и 46,7 %). Затяжные формы при вирусном гепатите А после проведения метаболической иммунотерапии отмечены в 2,8 раза реже, рецидивы – в 3,2, а переход в хроническую форму – в 2,6 раза реже, чем в группе сравнения.

Таким образом, исследование метаболических параметров с учетом их высокой информативности для характеристики функционального состояния лимфоцитов позволит улучшить диагностику иммунных нарушений, правильно выбрать тактику иммунокорригирующей терапии, оценить эффект действия различных иммуномодуляторов и разработать иммунореабилитационные мероприятия с учетом выявленных метаболических нарушений. Необходимо отметить, что метаболическая коррекция обменных процессов открывает новые и перспективные подходы к иммунотера-

пии и иммунореабилитации больных с нарушенной функцией иммунной системы.

2.2. Метаболизм гранулоцитов и макрофагов в состоянии относительного покоя и при фагоцитозе

Фагоцитарная система человека и животных представлена малоподвижными тканевыми мононуклеарными клетками (макрофаги) и циркулирующими нейтрофильными и мононуклеарными лейкоцитами (моноциты) [Козлов В.А. и др., 2009; Ярилин А.А., 2010; Черешнев В.А., Шмагель К.В., 2011]. Адекватное число нормально функционирующих фагоцитов – важнейшее условие для успешной защиты организма от инфекций. Фагоцитирующие лейкоциты образуются из полипотентных стволовых клеток в костном мозге. Лейкоциты и эритроциты вырабатываются приблизительно в равных количествах, однако из-за более короткой продолжительности жизни лейкоцитов (часы, а не месяцы) обычное соотношение эритроцитов к лейкоцитам в периферической крови составляет 200:1. Нейтрофильные гранулоциты поступают в кровяное русло в виде высокодифференцированных зрелых фагоцитов, а моноциты – в виде незрелых клеток. Оба вида клеток циркулируют в крови в течение 4–10 ч, а затем мигрируют в ткани.

Мононуклеарные клетки превращаются в зрелые фагоциты (макрофаги) в тканях, причем их морфологические и метаболические характеристики зависят от того, в каких органах они задерживаются [Козлов В.А. и др., 2009; Ярилин А.А., 2010; Черешнев В.А., Шмагель К.В., 2011]. Макрофаги присутствуют в селезенке, печени, легких, лимфатических узлах, кишечнике и центральной нервной системе. Циркулирующие мононуклеарные фагоциты также мигрируют в очаги воспаления обычно после их инфильтрации нейтрофилами; мононуклеарные фагоциты играют важную роль в создании вала вокруг инфекционного очага и формировании гранулем. Макрофаги – это основные фагоцитирующие клетки грудного молока.

Обширные запасы зрелых нейтрофилов в норме определяются в костном мозге (костномозговой пул) и удерживаются в пристеночном положении в сосудах (маргинальный пул). При воспалительном процессе происходят мобилизация этих запасов, быстрое размножение клеток-предшественников и ускоренная их дифференцировка; во время острых инфекций нейтрофильные лейкоциты вырабатываются в огромных количествах [Ярилин А.А., 2010; El Kebir D., Filep J.G., 2010; Wright H.L. et al., 2010; Phillipson M., Kubes P., 2011]. Выработка фагоцитирующих клеток костным мозгом, по-видимому, регулируется циркулирующими факторами, высвобождающимися из лейкоцитов периферической крови.

Основные морфологические особенности нейтрофильных гранулоцитов, позволяющие при их идентификации обходиться без использования

дополнительных маркеров, состоят в сегментированном ядре с плотной упаковкой хроматина и наличии в цитоплазме нейтральных (что определило название клеток) гранул, содержащих бактерицидные субстанции и ферменты [Черешнев В.А., Шмагель К.В., 2011; Miguel A. et al., 2007; Oakes P.W. et al., 2009]. Нейтрофилы отличаются высокой подвижностью и отзываемостью на хемотаксические и активационные факторы. Именно это обеспечило им роль наиболее мобильных клеток, ранее всего вовлекаемых в воспалительные и иммунные процессы и обуславливающих пусковые механизмы развития воспаления и ранние защитные реакции.

Существует два типа гранул нейтрофильных гранулоцитов – первичные (азурофильные) и вторичные (специфические). Первые содержат большой набор гидролаз и других ферментов: α -фукозидазу, 5'-нуклеотидазу, β -галактозидазу, арилсульфатазу, α -маннозидазу, N-ацетилглюкозаминидазу, β -глюкуронидазу, кислую β -глицерофосфатазу, нейтральные протеиназы – катепсин G, эластазу, коллагеназу, катионные белки, миелопероксидазу, лизоцим (мурамилидаза), а также кислые гликозаминогликаны (мукополисахариды) [Ярилин А.А., 2010; Mariscalco M.M., 2011; Nordenfelt P., Tapper H., 2011; Uriarte S.M. et al., 2011]. Во вторичных гранулах кислые гидролазы отсутствуют и содержатся ферменты, проявляющие активность при нейтральных и щелочных значениях pH: лактоферрин, щелочная фосфатаза, лизоцим, а также белок, связывающий витамин B₁₂. Содержимое гранул способно облегчить разрушение практически любых микробов. Это достигается в процессе слияния гранул с фагосомами при фагоцитозе или дегрануляции, являющейся разновидностью секреторного процесса. Специфические гранулы быстрее сливаются с фагосомами и выбрасываются клеткой, чем азурофильные. После опорожнения гранул их восстановления не происходит.

Быстрота мобилизации нейтрофилов дополняется их способностью в течение секунд развивать метаболические процессы, приводящие к «кислородному взрыву», а также осуществлять выброс предсуществующих гранул, которые содержат бактерицидные субстанции (дегрануляция). В нейтрофилах обнаружены ферменты, причастные к бактериолизу и перевариванию микроорганизмов. Среди перечисленных выше ферментов этой способностью обладают кислые протеиназы, миелопероксидаза, лактоферрин, лизоцим и щелочная фосфатаза [Куртасова Л.М. и др., 2009; Davison G., Diment B.C., 2010; Parayannopoulos V. et al., 2010; Francis N. et al., 2011; Kubota K. et al., 2012; Prokopowicz Z. et al., 2012].

В основе проявлений функциональной активности макрофагов и нейтрофилов лежит активация, которая индуцируется внешними стимулами (как правило, воздействием экзогенных молекул на мембранные рецепторы клеток) и реализуется с помощью цепи внутриклеточных сигналов, приводящих к изменению метаболических процессов и активности генов [Куртасова Л.М. и др., 2009; Плескова С.Н. и др., 2010; Chen G. et al., 2012;

Mitchell M.J., King M.R., 2012; Pańczyszyn A., Wieczorek M., 2012; Sugama K. et al., 2012]. Механизмы активации нейтрофилов и макрофагов в общих чертах сходны, хотя имеются и определенные различия.

Активирующими стимулами для фагоцитов служат факторы, взаимодействующие с рецепторными структурами клеток [Куртасова Л.М. и др., 2009; Ярилин А.А., 2010; Черешнев В.А., Шмагель К.В., 2011; Bonville S.A. et al., 2009; Berry M.P. et al., 2010]:

- бактериальные продукты, в частности липополисахариды;
- цитокины, среди которых в качестве активатора наиболее эффективен интерферон- γ (ИФН- γ);
- активированные компоненты комплемента, их фрагменты;
- тканевые полисахариды, в частности содержащие концевую маннозу;
- прилипание к различным поверхностям, происходящее с участием адгезивных молекул поверхности макрофагов, а также процесс фагоцитоза;
- любые другие факторы, вызывающие активацию протеинкиназы С и повышение содержания Ca^{2+} в клетке (в модельных опытах *in vitro* – сочетание форболмиристатацетата и ионофоров кальция).

Процесс активации в ряде случаев разделяется на два этапа: праймирование и запуск. Праймирующими агентами могут служить ИФН- γ и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), которые облегчают проявление активации под действием пускового агента – липополисахарида [Uriarte S.M. et al., 2011; Lu Y.Z. et al., 2012; Reino D.C. et al., 2012]. На молекулярном уровне эффект праймирования трактуется как процесс, приводящий к активации протеинкиназы С (вследствие накопления 1,2-диацилглицерина) без мобилизации Ca^{2+} , т.е. как неполный сигнал. Последующее воздействие липополисахарида завершает формирование сигнала путем мобилизации Ca^{2+} с участием 1,4,5-инозитолтрифосфата – продукта расщепления фосфатидинозитол-4,5-дифосфата. Активация может осуществляться и одновременно вследствие одновременного прохождения обоих внутриклеточных процессов.

Основные проявления активации макрофагов следующие [Галкин А.А., Демидова В.С., 2009; Ярилин А.А., 2010; Курилова Л.С. и др., 2012; Gaba A. et al., 2012; Wang C.L. et al., 2012]:

- «кислородный взрыв», накопление свободных радикалов;
- генерация окиси азота;
- изменение активности ряда ферментов, не связанных с кислородным и азотным метаболизмом;
- усиление синтеза Ia-молекул (продуктов генов главного комплекса гистосовместимости (МНС) II класса) и их экспрессии;

- усиление синтеза и секреции цитокинов (интерлейкина-1 (ИЛ-1)), фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и т.д.) и других биологически активных молекул;
- повышение фагоцитарной активности и эффективности фагоцитоза;
- увеличение противоопухолевой активности;
- повышение способности обрабатывать антиген и представлять его Т-лимфоцитам;
- проявление регуляторной активности при иммунном ответе.

Основная часть перечисленных проявлений наблюдается и при активации нейтрофилов. Это относится, в частности, к кислородному взрыву, некоторым изменениям метаболизма и повышению фагоцитарной активности [Куртасова Л.М. и др., 2009; Филина Ю.В. и др., 2011; Dias I.N. et al., 2011; Uriarte S.M. et al., 2011; Santa-Cecilia F.V. et al., 2012].

Кислородный, или дыхательный, взрыв – это процесс образования продуктов частичного восстановления кислорода, свободных радикалов, перекисей и других продуктов, обладающих высокой антимикробной активностью (рис. 2.1). Образование этих метаболитов в своей основе имеет усиление потребления глюкозы и ее расщепление с участием НАДФ⁺ по механизму гексозомонофосфатного шунта, что сопровождается накоплением НАДФН. Взаимодействие НАДФН с молекулой кислорода в клеточной мембране при участии НАДФН-оксидазы приводит к генерации супероксид-аниона (O_2^-) [Куртасова Л.М. и др., 2009; Singh A. et al., 2009; Marcoux J. et al., 2010; Xiang M. et al., 2011].

НАДФН-зависимая оксидаза – это мультикомпонентная система, представляющая собой часть дыхательной цепи митохондрий и состоящая в исходном неактивном состоянии из флавопротеида и цитохрома b558. Компонентами НАДФН-оксидазы являются четыре белка, которые образуют фермент после того, как собираются вместе в клеточной мембране. Два из них – белки с молекулярными массами 91000 и 22000 – относятся к мембранным белкам и образуют гетеродимер цитохрома b558. Два других белка с молекулярными массами 47000 и 67000 являются цитоплазматическими. Они соединяются с цитохромом b558 после активации фагоцита. В результате возникает НАДФН-оксидаза, необходимая для образования перекиси водорода [Babior V.M. et al., 2002; Karlsson A., Dahlgren C., 2002; Sheppard F.R. et al., 2005; Hawkins P.T. et al., 2007; El-Benna J. et al., 2008; Arruda M.A., Varja-Fidalgo C., 2009]. Гены, мутации которых приводят к каждому из перечисленных дефектов, клонированы, их нуклеотидная последовательность расшифрована. В активации этой системы участвуют фосфолипазы и протеинкиназа C, активируемые теми же пусковыми агентами.

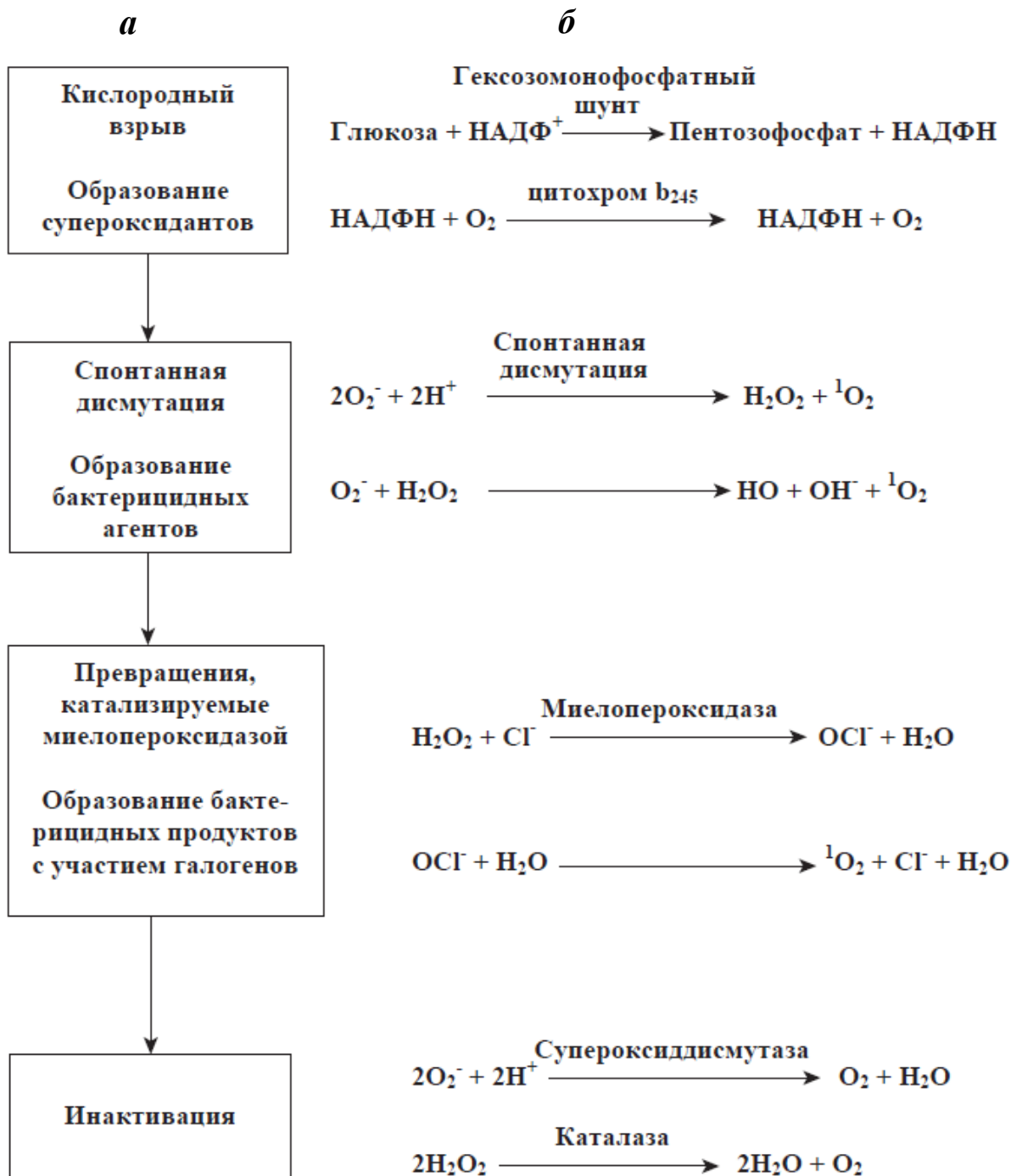


Рис. 2.1. Кислородзависимые процессы в фагоцитах, приводящие к образованию бактерицидных субстанций.

а – основные стадии превращений продуктов кислородного взрыва;

б – химические реакции, составляющие их основу.

Компоненты НАДФН-зависимой оксидазы – флавопротеид и цитохром b558 в нейтрофилах образуют в плазматической мембране непрочный комплекс, который солюбилизируется при действии детергентов

[Karlsson A., Dahlgren C., 2002; Arruda M.A., Barja-Fidalgo C., 2009]. Однако после активации фагоцитов этот комплекс становится значительно более прочным. Причиной такой трансформации оксидазы при активации клеток является встраивание в ее состав двух цитозольных факторов, которые после их фосфорилирования диффундируют из цитозоля и адгезируются на плазматической мембране в районе расположения b-субъединицы цитохрома b558. Механизм встраивания цитозольных компонентов в НАДФН-оксидазу в плазматической мембране не известен. Однако можно сказать, что это происходит в процессе активации оксидазы. Встраивание цитозольных белков и активация НАДФН-оксидазы зависели от концентрации стимулятора, времени стимуляции и температуры среды. Наблюдалась хорошая корреляция между уровнем образования активных форм кислорода (АФК) в процессе стимуляции клеток и скоростью транслокации цитозольных факторов на плазматическую мембрану гранулоцитов.

Важную роль в реализации функциональной активности фагоцитирующих клеток также играют и ферменты внутриклеточного метаболизма. В частности, обнаружено, что у больных рецидивирующей розой в период разгара в нейтрофильных гранулоцитах крови выявляется высокая активность ЛДГ на фоне снижения миелопероксидазы и содержания катионных белков [Хмелевская В.И., Конопля А.И., 2003]. На стадии реконвалесценции и в межрецидивном периоде на фоне общепринятой терапии в нейтрофилах крови наблюдалось постепенное повышение содержания катионных белков и активности миелопероксидазы. Динамика активности ЛДГ имела прямо противоположную направленность. Считается, что стабильно низкие показатели активности миелопероксидазы и содержания катионных белков в сочетании с высоким уровнем ЛДГ при выписке из стационара и в межрецидивном периоде свидетельствуют о функциональной несостоятельности нейтрофильных гранулоцитов и возможности прогнозирования осложнений и рецидивов розги.

Таким образом, метаболизм фагоцитирующих клеток обеспечивает их функциональную реактивность и влияет на развитие и исход воспалительных процессов. Исследование метаболических механизмов реализации функциональной активности фагоцитов позволит охарактеризовать как физиологические механизмы жизнедеятельности клеток, так и патогенетические процессы воспалительных заболеваний.

ГЛАВА 3

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ ГНОЙНЫМ ПЕРИТОНИТОМ

3.1. Клиническая характеристика больных распространенным гнойным перитонитом. Анализ структуры и антибиотикорезистентно- сти аэробных возбудителей внебольничного и госпитального распро- страненного перитонита

В исследование включены случаи верифицированного во время операции РГП. В своей работе мы руководствовались классификационно-диагностической схемой перитонита, принятой на Всероссийской научно-практической конференции РАСХИ в 2005 г.

Критерии для включения больных в исследование:

1. Больные обоего пола в возрасте от 16 до 85 лет.
2. Классификационная категория: распространенный гнойный перитонит.
3. Происхождение перитонита: РГП, осложнивший течение острых воспалительных заболеваний и травмы органов брюшной полости (внебольничный перитонит) и течение послеоперационного периода у больных, оперированных на органах брюшной полости (госпитальный перитонит).
4. Исходная степень тяжести перитонита на основании Мангеймского индекса перитонита (МИП) – средней тяжести и тяжелый.
5. Отсутствие летального исхода у больного в течение первых 3 суток после первичной операции по поводу РГП.

Дополнительными критериями исключения из исследования для больных РГП явились:

1. Острый деструктивный панкреатит (панкреонекроз).
2. Острые нарушения мезентериального кровообращения различного генеза.
3. Неоперабельные онкологические заболевания органов брюшной полости.

Таким образом, из исследования были исключены пациенты с заболеваниями, тяжесть течения которых обусловлена не столько развившимся РГП, сколько изначально существующими тяжелыми патогенетическими изменениями, связанными с первичным заболеванием. Кроме того, из исследования были исключены больные с крайне тяжелым, фатальным, течением перитонита, умершие в течение первых 3 сут.

С целью изучения структуры и антибиотикорезистентности аэробных возбудителей распространенного перитонита были обследованы 147 больных. У 116 (78,9±3,4 %) больных перитонит был осложнением острых воспалительных заболеваний и травмы органов брюшной полости (внебольничный перитонит). Все больные были оперированы в экстренном порядке. У 43 из 116 (37,1±4,5 %) больных с внебольничным перитонитом, в связи с выраженностью воспалительного процесса, проводились этапные санации брюшной полости. У 31 (21,1±3,4 %) больного РГП имел госпитальное происхождение, то есть был осложнением послеоперационного периода после плановых и экстренных операций на органах брюшной полости. Этапные санации брюшной полости проводились у 24 из 31 (77,4±7,5 %) пациента с РГП госпитального происхождения.

Всего было исследовано 282 образца выпота из брюшной полости, взятых при первичном оперативном вмешательстве по поводу перитонита и последующих программированных санациях, 197 (69,9±2,7 %) – при внебольничном, и 85 (30,1±2,7 %) – при госпитальном перитоните. При внебольничном перитоните этиологически значимые микроорганизмы были выделены из 145 (73,6±3,1 %) образцов полученного интраоперационного материала («положительные посе́вы»), при послеоперационном перитоните – из 74 (87,1±3,6 %) образцов.

При внебольничном перитоните было выделено 182 культуры аэробных возбудителей. В 77,9±3,4 % (113/145) «положительных посе́вов» возбудители обнаружены в монокультуре, в 22,1±3,4 % (32/145) – в ассоциациях. Следует отметить, что если при первичной операции и первой программированной релапаротомии микробные ассоциации встречались в 7,1±2,4 % и 13,8±5,3 % «положительных посе́вов» соответственно, то при 3 и 4 программированных санациях – в 8 из 9 и 4 из 4.

При послеоперационном перитоните было выделено 129 культур аэробных микроорганизмов. В 35,1±5,5 % (26/74) «положительных посе́вов» возбудители обнаружены в монокультуре, в 64,9±5,5 % (48/74) – в ассоциациях. При этом если воспалительный процесс в брюшной полости не удавалось купировать за 1–2 санации, то на 3–4 программированной релапаротомии микробные ассоциации аэробных возбудителей встречались во всех «положительных посе́вах» (10 из 10).

Всего было выделено 160 (51,4±2,8 %) штаммов семейства *Enterobacteriaceae*, 86 (27,7±2,5 %) штаммов неферментирующих грамотрицательных бактерий и 65 (20,9±2,3%) штаммов грамположительных возбу́ди-

телей.

Наиболее часто, как при внебольничном, так и при госпитальном перитоните, выделялась *E. coli* – 56 (30,8±3,4 %) и 33 (25,6±3,8 %) штаммов соответственно ($p=0,319$). Подобные результаты получены для *Enterococcus spp.* – 28 (15,4±2,7 %) и 18 (14,0±3,1 %) штаммов соответственно ($p=0,726$). При госпитальном перитоните значимо чаще, чем при внебольничном, выделялись *Acinetobacter spp.* [27 (20,9±3,6 %) штаммов против 19 (10,4±2,3 %) штаммов ($p=0,010$)] и *P. aeruginosa* [23 (17,8±3,4 %) против 17 (9,3±2,2 %) ($p=0,028$)]. Частота выделения *S. aureus* при внебольничном и госпитальном перитоните была одинаковой – 13 (7,1±1,9 %) и 6 (4,7±1,9 %) штаммов соответственно ($p=0,366$).

Следует отметить, что при этапном хирургическом лечении внебольничного РГП микробный пейзаж перитонеального экссудата менялся с каждой последующей программированной санацией. Если в бактериологических посевах перитонеального экссудата, взятого на первичной операции и первой программированной санации, преобладали *E. coli* (39,5±5,1 % и 18,2±6,7 %) и *Proteus spp.* (8,8±3,0 % и 6,0±4,1 %), то на 3 и 4 (и последующих) санациях в посевах преобладали *Acinetobacter spp.* (4 из 11 и 3 из 4 соответственно), *P. aeruginosa* (4 из 11 и 2 из 4) и *K. pneumoniae* (3 из 11 и 1 из 4). При этом менялась и антибиотикорезистентность выделенных штаммов микроорганизмов.

При этапном хирургическом лечении госпитального РГП подобной динамики микробного пейзажа перитонеального экссудата не наблюдалось.

Как при внебольничном, так и при госпитальном перитоните, среди возбудителей преобладали представители семейства *Enterobacteriaceae*. Но если при внебольничном происхождении перитонита их доля в структуре возбудителей была значимо больше, чем неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов [57,7±3,7 % (105/182) и 19,8±3,0 % (36/182) соответственно ($p<0,001$)], то при госпитальном перитоните доля проблемных возбудителей (*Acinetobacter spp.* и *P. aeruginosa*) возрастала и не отличалась от доли семейства *Enterobacteriaceae* [38,8±4,3 % (50/129) и 42,6±4,4 % (55/129) соответственно ($p=0,526$)].

Обращает на себя внимание увеличение частоты выделения неферментирующих грамотрицательных бактерий из перитонеального экссудата, полученного при программированных санациях у больных с внебольничным перитонитом. Если на первичной операции соотношение семейства *Enterobacteriaceae* и неферментирующих грамотрицательных бактерий составляло соответственно 69,2±4,8 % и 7,7±2,8 % ($p<0,001$), то на 2 (и последующих) программированных релапаротомиях – 39,7±6,4 % и 41,4±6,5 % ($p=0,850$).

Это необходимо учитывать при выборе стартовой антибактериальной терапии у больных с внебольничным РГП, если планируются этапные

санации брюшной полости.

Из 160 штаммов семейства *Enterobacteriaceae* 105 (65,6±3,8 %) были выделены при перитоните внебольничного происхождения, а 55 (34,4±3,8 %) – при госпитальном перитоните. В общей структуре возбудителей РГП доля микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae* составила 51,4±2,8 % (160/311). При внебольничном РГП они выделялись значительно чаще, чем при госпитальном: 57,7±3,7 % (105/182) против 42,6±4,4 % (55/129) ($p=0,009$). Структура выделенных возбудителей семейства *Enterobacteriaceae* представлена в табл. 3.1.

Таблица 3.1

Структура выделенных возбудителей семейства *Enterobacteriaceae*

Микроорганизмы	Внебольничный перитонит n (%±S%)	Госпитальный перитонит n (%±S%)
<i>Escherichia coli</i>	56 (53,3±4,9)	33 (60,0±6,6)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	17 (16,2±3,6)	16 (29,1±6,1)
<i>Proteus spp.</i>	11 (10,5±3,0)	4 (7,3±3,5)
<i>Serratia spp.</i>	7 (6,7±2,4)	0
Другие	14 (13,3±3,3)	2 (3,6±2,5)
Все	105 (100,0)	55 (100,0)

Наиболее частым возбудителем семейства *Enterobacteriaceae*, выделяемым как при внебольничном, так и госпитальном перитоните, являлась кишечная палочка: 53,3±4,9% и 60±6,6% соответственно ($p=0,420$). Следующими, по частоте выделения из перитонеального экссудата, были *Klebsiella pneumoniae* (16,2±3,6% при внебольничном и 29,1±6,1% при госпитальном перитоните) и *Proteus spp.* (10,5±3,0% и 7,3±3,5% соответственно). В остальных случаях выделялись другие представители семейства *Enterobacteriaceae*.

Все выделенные штаммы семейства *Enterobacteriaceae* сохраняли максимальную чувствительность к карбапенемам (имипенем, меропенем).

Чувствительность штаммов, выделенных при госпитальном перитоните, была значительно ниже, чем при внебольничном, к следующим антибактериальным препаратам: амикацину [28 (50,9±6,7 %) и 91 (86,7±3,3 %) соответственно ($p<0,001$)], амоксициллину/клавуланату [11 (20,0±5,4%) и 47 (44,8±4,9 %) ($p=0,002$)], цефепиму [37 (67,3±6,3 %) и 92 (87,6±3,2 %) ($p=0,002$)], цефоперазону [16 (29,1±6,1 %) и 59 (56,2±4,8 %) ($p=0,001$)], цефотаксиму [15 (27,3±6,0 %) и 75 (71,4±4,4 %) ($p<0,001$)], ципрофлоксацину [26 (47,3±6,7 %) и 94 (89,5±3,0 %) ($p<0,001$)], гентамицину [12 (21,8±5,6 %) и 58 (55,2±4,9 %) ($p<0,001$)] и пиперациллину [9 (16,4±5,0 %) и 44 (41,9±4,8 %) ($p=0,001$)].

Наличие при внебольничном перитоните штаммов *Enterobacteriaceae*, резистентных к большинству используемых антибиотиков, объясняется, прежде всего, тем, что при проведении этапных сана-

ций происходит смена внебольничных штаммов на госпитальные, что ниже будет показано на примере наиболее часто встречающегося при РГП представителя семейства *Enterobacteriaceae* – *E. coli*.

Всего было выделено 89 штаммов *E. coli*. При этом у пациентов с зоокомиальным перитонитом преобладали штаммы с высоким уровнем резистентности. Максимальную активность в отношении исследованных штаммов *E. coli* проявляли карбапенемы (имипенем и меропенем). Сравнительно высокая активность в отношении штаммов, выделенных при внебольничном перитоните (56 штаммов), была отмечена у аминогликозидов амикацина и гентамицина – 53 (94,6±3,0 %) и 47 (83,9±4,9 %) чувствительных штаммов соответственно; фторхинолона ципрофлоксацина – 50 (89,3±4,1 %); ингибиторзащищенного пенициллина пиперациллина/тазобактама – 52 (92,9±3,4 %); цефалоспоринов III–IV поколений цефотаксима – 48 (85,7±4,7 %), цефтазидима, цефепима и цефоперазона/сульбактама – по 52 (92,9±3,4 %). Относительно невысокую активность проявляли пиперациллин и ко-тримоксазол – 28 (50,0±6,7 %) и 26 (46,4±6,7 %) чувствительных штаммов соответственно.

В отношении штаммов *E. coli*, выделенных при госпитальном перитоните (33 штамма), кроме карбапенемов, проявлявших максимальную активность, высокую активность сохраняли только цефепим и цефоперазона/сульбактам [по 27 (81,8±6,7 %) чувствительных штаммов].

При анализе активности аминогликозидов обращают на себя внимание высокая частота резистентности к гентамицину [26 (78,8±7,1 %) резистентных штаммов] и сравнительно невысокая активность амикацина [13 (39,4±8,5 %) нечувствительных штаммов]. Низкая активность в отношении госпитальных штаммов *E. coli* отмечена у ципрофлоксацина [10 (30,3±8,0 %) чувствительных штаммов], цефтазидима [19 (57,6±8,6 %)], цефотаксима и цефоперазона [по 9 (27,3±7,8 %)]. Пиперациллин, амоксициллина/клавуланат и ко-тримоксазол также обладали низкой активностью: нечувствительными к ним были 27 (81,8±6,7 %), 26 (78,8±7,1 %) и 27 (81,8±6,7 %) штаммов соответственно.

Как уже отмечалось выше, в процессе этапного лечения перитонита происходило замещение внебольничных штаммов на госпитальные. Динамика чувствительности выделенных при этапном лечении внебольничного РГП штаммов *E. coli* представлена в табл. 3.2.

Из таблицы видно, что от первичной операции к 2–4 программированным санациям произошло снижение чувствительности *E. coli* ко всем группам антибактериальных препаратов, кроме карбапенемов. Так, с максимальной (100 %) чувствительность снизилась до 8 штаммов из 10 для цефоперазона/сульбактама; до 7 из 10 для амикацина, цефтазидима, цефепима и пиперациллина/тазобактама; до 5 из 10 для цефтриаксона и ципрофлоксацина; до 4 из 10 для цефотаксима и гентамицина. Также заметно возросло количество нечувствительных штаммов к амоксицилли-

ну/клавуланату и цефоперазону: с 5 (13,9±5,8 %) и 4 (11,1±5,2 %) соответственно до 7 из 10.

Таблица 3.2

Динамика чувствительности штаммов *E. coli*, выделенных при внебольничном распространенном перитоните

Антибиотики	Первичная операция (36 штаммов)	1 ПР (10 штаммов)	2–4 ПР (10 штаммов)	Все (56 штаммов)
	Количество чувствительных штаммов, n (%±S%)			
Amikacin	36 (100,0)	10	7	53 (94,6±3,0)
Amoxicillin/ Clavulanic acid	31 (86,1±5,8)	5	3	39 (69,6±6,1)
Ampicillin	16 (44,4±8,3)	3	2	21 (37,5±6,5)
Cefepime	36 (100,0)	9	7	52 (92,9±3,4)
Cefoperazone	32 (88,9±5,2)	6	3	41 (73,2±5,9)
Cefoperazone/ Sulbactam	36 (100,0)	8	8	52 (92,9±3,4)
Cefotaxime	36 (100,0)	8	4	48 (85,7±4,7)
Ceftazidime	36 (100,0)	9	7	52 (92,9±3,4)
Ceftriaxone	36 (100,0)	8	5	49 (87,5±4,4)
Ciprofloxacin	35 (97,2±2,7)	10	5	50 (89,3±4,1)
Gentamicin	36 (100,0)	7	4	47 (83,9±4,9)
Imipenem	36 (100,0)	10	10	56 (100,0)
Meropenem	36 (100,0)	10	10	56 (100,0)
Piperacillin	22 (61,1±8,1)	4	2	28 (50,0±6,7)
Piperacillin/ Tazobactam	36 (100,0)	9	7	52 (92,9±3,4)

Примечание: ПР – программированная релапаротомия.

Несмотря на более низкую частоту выделения *E. coli* у пациентов с госпитальным перитонитом, по сравнению с внебольничным, в этой группе преобладали штаммы с высокой резистентностью ко всем исследуемым антибиотикам, кроме карбапенемов и цефоперазон/сульбактама. Штаммы *E. coli* с высокой резистентностью также выделялись при этапном лечении внебольничного перитонита на 2–4 программированной санации. Поэтому при назначении эмпирической антибактериальной терапии распространенного перитонита необходимо учитывать не только его происхождение, но и планируемый метод ведения брюшной полости.

Всего из перитонеального экссудата было высеяно 86 штаммов неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов: 36 штаммов при внебольничном и 50 штаммов при госпитальном РГП. Представители этого

семейства были вторыми по частоте возбудителями РГП – $27,7 \pm 2,5$ % (86/311). Они значимо ($p < 0,001$) чаще выделялись при госпитальном перитоните, чем при внебольничном: $38,8 \pm 4,3$ % (50/129) против $19,8 \pm 3,0$ % (36/182). И *Acinetobacter spp.* и *P. aeruginosa* выделялись при РГП одинаково часто: соответственно при внебольничном – $10,4 \pm 2,3$ % (19/182) и $9,3 \pm 2,2$ % (17/182) ($p = 0,726$), при госпитальном – $20,9 \pm 3,6$ % (27/129) и $17,8 \pm 3,4$ % (23/129) ($p = 0,529$).

Установлено, что 100 % чувствительность неферментирующие грамотрицательные бактерии сохраняли только к полимиксину В. Хорошая чувствительность штаммов, выделенных как при внебольничном, так и госпитальном перитоните, сохранялась к имипенему [33 ($91,7 \pm 4,6$ %) и 46 ($92,0 \pm 3,8$ %) чувствительных штаммов соответственно], меропенему [31 ($86,1 \pm 5,8$ %) и 44 ($88,0 \pm 4,6$ %)] и цефоперазону/сульбактаму [26 ($72,2 \pm 7,5$ %) и 37 ($74,0 \pm 6,2$ %)]. Чувствительность к остальным исследуемым антибиотикам была на уровне 50 % и ниже.

Обращает на себя внимание низкая активность в отношении неферментирующих грамотрицательных бактерий антибактериальных препаратов, широко используемых для лечения тяжелых, в том числе интраабдоминальных, инфекций. Так, чувствительность микроорганизмов этого семейства, выделенных при внебольничном и госпитальном перитоните, составила, соответственно, к амикацину – $55,6 \pm 8,3$ % (20/36) и $34,0 \pm 6,7$ % (17/50), к цефепиму – $50,0 \pm 8,3$ % (18/36) и $36,0 \pm 6,8$ % (18/50), к цефтазидиму – $44,4 \pm 8,3$ % (16/36) и $34,0 \pm 6,7$ % (17/50), к ципрофлоксацину – $41,7 \pm 8,2$ % (15/36) и $18,0 \pm 5,4$ % (9/50).

Также низкая активность в отношении этих возбудителей отмечалась у ингибиторзащищенных пенициллинов пиперациллина/тазобактама и тикарциллина/клавуланата: 16 ($44,4 \pm 8,3$ %) и 19 ($52,8 \pm 8,3$ %) чувствительных штаммов соответственно при внебольничном РГП, 19 ($38,0 \pm 6,9$ %) и 28 ($56,0 \pm 7,0$ %) – при госпитальном.

Обнаружено, что максимальной активностью (100 %) в отношении исследованных штаммов *Acinetobacter spp.*, выделенных как при внебольничном перитоните, так и при госпитальном, обладали цефоперазон/сульбактам, имипенем, меропенем и эртапенем.

Пиперациллин и пеперациллин/тазобактам обладали низкой активностью в отношении штаммов *Acinetobacter spp.*, высеянных при внебольничном перитоните (по 16 нечувствительных штаммов из 19). Что касается штаммов *Acinetobacter spp.*, полученных при госпитальном перитоните, то они были нечувствительными к пиперациллину и пиперациллину/тазобактаму в $85,2 \pm 6,8$ % (23/27) случаев.

Из исследованных цефалоспоринов наибольшей активностью обладал цефепим, к которому нечувствительными были 13 из 19 штаммов ацинетобактеров при внебольничном перитоните и $70,4 \pm 8,8$ % (19/27) – при госпитальном. На втором месте по активности *in vitro* был цефтазидим

(14 из 19 и $74,1 \pm 8,4$ % (20/27) нечувствительных штаммов соответственно). Крайне низкой активностью в отношении штаммов *Acinetobacter spp.*, при внебольничном и госпитальном перитоните, обладали цефотаксим [17 из 19 и $92,6 \pm 5,0$ % (25/27) нечувствительных штаммов соответственно] и цефоперазон [18 из 19 и $96,3 \pm 3,6$ % (26/27)].

Из фторхинолонов в отношении штаммов *Acinetobacter spp.*, выделенных при внебольничном перитоните, цiproфлоксацин проявлял более высокую активность, чем левофлоксацин: 8 из 19 против 4 из 19 ($p=0,163$). При госпитальном перитоните цiproфлоксацин и левофлоксацин были одинаково активны в отношении штаммов *Acinetobacter spp.*: по 6 ($22,2 \pm 8,0$ %) чувствительных штаммов.

Чувствительность ацинетобактеров к амикацину при внебольничном перитоните составила 8 из 19 штаммов, к гентамицину – 3 из 19 ($p=0,074$). При госпитальном перитоните чувствительность штаммов *Acinetobacter spp.* к обоим аминогликозидам была немногим более 10 %.

Таким образом, клинически значимой активностью в отношении штаммов *Acinetobacter spp.* обладали только четыре из всех бета-лактамных антибиотиков: цефоперазон/сульбактам, эртапенем, имипенем, меропенем.

Штаммы *P. aeruginosa* отличались высокой частотой резистентности ко всем классам антибиотиков. Из β -лактамных антибиотиков наибольшей активностью обладали имипенем и меропенем, тем не менее, нечувствительными к ним были при внебольничном перитоните соответственно 3 и 5 штаммов из 17, а при перитоните госпитального происхождения – 4 ($17,4 \pm 7,9$ %) и 6 ($26,1 \pm 9,2$ %) штаммов *P. aeruginosa*.

Антисинегнойные пенициллины и цефалоспорины характеризовались низкой активностью в отношении *P. aeruginosa*. Так, резистентными к пиперациллину были 6 из 17 штаммов *P. aeruginosa*, выделенных при внебольничном перитоните, и 11 ($47,8 \pm 10,4$ %) штаммов – при госпитальном; к пиперациллину/тазобактаму – соответственно 4 из 17 и 8 ($34,8 \pm 9,9$ %) штаммов; к такарциллину/клавуланату – 8 из 17 и 10 ($43,5 \pm 10,3$ %) штаммов. Из цефалоспоринов наибольшей активностью характеризовались цефепим, чувствительными к которому были 12 из 17 штаммов при внебольничном перитоните и 10 ($43,5 \pm 10,3$ %) штаммов при госпитальном перитоните, и цефтазидим (11 из 17 и 10 ($43,5 \pm 10,3$ %) чувствительных штаммов *P. aeruginosa* соответственно). К остальным цефалоспорином чувствительными были менее половины исследованных штаммов.

Из аминогликозидов наибольшей активностью характеризовался амикацин, чувствительность к которому сохраняли соответственно при внебольничном и госпитальном перитоните 12 из 17 и 14 ($60,9 \pm 10,2$ %) штаммов *P. aeruginosa*, тогда как к гентамицину чувствительными являлись 7 из 17 и 4 ($17,4 \pm 7,9$ %) штамма соответственно.

Фторхинолоны также характеризовались невысокой активностью: к

ципрофлоксацину были нечувствительны 10 из 17 штаммов синегнойных палочек, высеянных при внебольничном перитоните, и 20 ($87,0 \pm 7,0$ %) штаммов – при госпитальном.

Из всех исследованных антибиотиков максимальной активностью в отношении *P. aeruginosa* обладал полимиксин В, чувствительность к которому составила 100 %.

Таким образом, резистентность штаммов *Acinetobacter spp.* и *P. aeruginosa* является в настоящее время серьезной терапевтической проблемой, как при внебольничном, так и госпитальном перитоните. Из всех антибиотиков, применяемых для лечения тяжелой абдоминальной инфекции, клинически значимой активностью против штаммов *Acinetobacter spp.* обладают эртапенем, имипенем, меропенем и сульперазон/сульбактам. В отношении исследованных штаммов *P. aeruginosa* наибольшей активностью отличается полимиксин В, но, к сожалению, этот антибиотик недоступен для использования в российских стационарах. Препаратами выбора для лечения внебольничного РГП, вызванного синегнойной палочкой, остаются имипенем, меропенем, пиперациллин/тазобактам, цефепим, цефтазидим и амикацин. В отношении госпитальных штаммов *P. aeruginosa* клинически значимую активность сохраняют только имипенем и меропенем.

Грамположительные микроорганизмы в общей структуре возбудителей РГП составили $20,9 \pm 2,3$ % (65/311): 46 ($14,8 \pm 2,0$ %) штаммов *Enterococcus spp.* и 19 ($6,1 \pm 1,4$ %) штаммов *S. aureus* ($p < 0,001$). Частота выделения *Enterococcus spp.* при внебольничном и госпитальном перитоните составила соответственно $15,4 \pm 2,7$ % (28/182) и $14,0 \pm 3,1$ % (18/129), *S. aureus* – соответственно $7,1 \pm 1,9$ % (13/182) и $4,7 \pm 1,9$ % (6/129).

Все выделенные штаммы *Enterococcus spp.* сохраняли максимальную (100 %) чувствительность только к ванкомицину. Из 28 штаммов, выделенных при внебольничном перитоните, 22 ($78,6 \pm 7,8$ %) сохраняли чувствительность к ампициллину, по 19 ($67,9 \pm 8,8$ %) – к цiproфлоксацину и гентамицину, 16 ($57,1 \pm 9,4$ %) – к тетрациклину. Из 18 штаммов, выделенных при госпитальном перитоните, к ампициллину были чувствительны 12 штаммов, к цiproфлоксацину – 4, к гентамицину – 3, к тетрациклину – 5.

Из 13 идентифицированных при внебольничном перитоните штаммов *S. aureus* 4 были метициллинрезистентными (MRSA). Все штаммы MRSA при внебольничном перитоните были выделены из перитонеального экссудата, взятого при программированных санациях брюшной полости. При госпитальном перитоните частота MRSA составила 4 из 6. Все штаммы MRSA сохраняли чувствительность к ванкомицину.

Данные, полученные в нашем исследовании, показывают, что *in vitro* наиболее активными препаратами при РГП, вызванном нозокомиальной аэробной микрофлорой, являются карбапенемы. Рекомендуются в литературе комбинации цефалоспоринов третьего или четвертого поколения с антианаэробными антибактериальными препаратами могут оказаться не-

адекватными в связи с ростом выделения продуцентов БЛРС среди микроорганизмов из семейства *Enterobacteriaceae*.

С учетом существенных различий в частоте резистентности выделенных микроорганизмов, предпочтение в выборе антибиотика для эмпирической терапии РГП, особенно госпитального происхождения, а также при этапном лечении внебольничного перитонита, должно базироваться на основании локальных данных по антибиотикорезистентности возбудителей интраабдоминальной инфекции. Таким образом, микробиологическое исследование интраоперационного материала у больных с РГП является основой как для адекватной и своевременной индивидуальной антибактериальной терапии, так и для прогноза и планирования антибактериальной терапии в будущем.

3.2. Методы оценки иммунометаболических показателей

Исследование популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови проводили методом проточной цитометрии с использованием прямой иммунофлуоресценции цельной периферической крови. Клетки крови окрашивали двухцветными комбинациями моноклональных антител (BeckmanCoulter, USA), меченных FITC (изоцианатфлуоресцеин) и PE (фикоэритрин), к CD3/CD19, CD3/CD4, CD3/CD8, CD3/CD16/56, CD3/HLA-DR и CD3/CD25. Для удаления эритроцитов пробоподготовку проводили по безотмывочной технологии с использованием лизирующего раствора OptiLyseC (BeckmanCoulter, USA). Анализ окрашенных клеток проводили на проточном цитофлуориметре FC-500 (BeckmanCoulter, USA). Для корректного исключения из зоны анализа всех частиц, не соответствующих по размерам и гранулярности живым лимфоцитам, вводили необходимые логические ограничения в гистограммы распределения по малоугловому и боковому светорассеиванию. Дубль-негативную популяцию Т-лимфоцитов ($CD3^+CD4^-CD8^-$) определяли как $\gamma\delta$ Т-лимфоциты [Шестакова Е.В. и др., 2008]. Определение количества HLA-DR-экспрессирующих моноцитов осуществляли определением HLA-DR⁺-клеток в моноцитарном гейте. Состояние клеточного звена иммунитета также характеризовали соотношением $CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$.

Определение иммуноглобулинов проводили методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини. Метод основан на реакции образования нерастворимого комплекса выявляемого иммуноглобулина со специфическими антителами к нему в тонком слое агара. Этот преципитат имеет форму визуально видимого кольца, диаметр которого пропорционален логарифму концентрации определяемого иммуноглобулина.

Состояние гуморального иммунитета характеризовали также уровнем относительного синтеза IgA (IgA/CD72+), IgM (IgM/CD72+) и IgG (IgG/CD72+) [Земсков А.М., Земсков В.М., 1994].

Определение функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов. Полученную суспензию нейтрофильных гранулоцитов дважды отмывали в растворе Хенкса без фенолового красного по 10 мин при 400 г. Супернатант сливали, оставшиеся нейтрофильные гранулоциты разводили в 1 мл раствора Хенкса и получали взвесь. Подсчитывали количество нейтрофильных гранулоцитов в камере Горяева. Для проведения хемилюминесцентного анализа использовали следующие реактивы: донорскую сыворотку (группа крови АВ, резус-фактор отрицательный), раствор Хенкса (без фенолового красного), люцигенин или люминол в концентрации 50 мкг/мл и зимозан в концентрации 5 мкг/мл.

Готовили пробу для исследования спонтанной реакции: 200 мкл взвеси нейтрофильных гранулоцитов, 20 мкл донорской сыворотки, 240 мкл раствора Хенкса, 50 мкл люминола; для исследования индуцированной реакции: 200 мкл взвеси нейтрофильных гранулоцитов, 20 мкл донорской сыворотки, 200 мкл раствора Хенкса, 50 мкл люминола и 40 мкл опсонизированного зимозана. Хемилюминесцентный анализ проводили в двух кюветах: спонтанная хемилюминесценция осуществлялась без добавления индуктора, во вторую кювету добавляли опсонизированный зимозан или суспензию живых не опсонизированных бактерий. Измерение хемилюминесцентного ответа осуществляли при помощи хемилюминесцентного анализатора «CL3604» (производства СКТБ «Наука», г. Красноярск) в течение 90 мин. Регистрацию результатов и управление хемилюминесцентным анализатором осуществляли через компьютер. Получали кривые спонтанной и индуцированной хемилюминесценции. Индекс активации нейтрофилов (ИА-индекс) определяли по формуле:

$$ИА = S_{\text{индуцированная}} / S_{\text{спонтанная}},$$

где: $S_{\text{индуцированная}}$ – величина площади под кривой хемилюминесценции, индуцированной опсонизированным зимозаном,

$S_{\text{спонтанная}}$ – величина площади под кривой спонтанной хемилюминесценции.

Биолюминесцентное определение активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов и нейтрофильных гранулоцитов: Определение активности НАД- и НАДФ-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах и нейтрофильных гранулоцитах проводили биолюминесцентным методом [Савченко А.А., Сунцова Л.Н., 1989]. Данным методом определялась активность следующих ферментов: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ), глицерол-3-фосфатдегидрогеназы (ГЗФДГ), малик-фермента (НАДФМДГ), НАД- и НАДН-зависимой реакции лактатдегидрогеназы (ЛДГ и НАДН-ЛДГ), НАД- и НАДН-зависимой реакции малатдегидрогеназы (МДГ и НАДН-МДГ), НАДФ- и НАДФН-зависимой глутаматдегид-

рогеназы (НАДФГДГ и НАДФН-ГДГ), НАД- и НАДН-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАДГДГ и НАДН-ГДГ), НАД- и НАДФ-зависимых изоцитратдегидрогеназ (НАДИЦДГ и НАДФИЦДГ, соответственно) и глутатионредуктазы (ГР). В 600 мкл инкубационной смеси, содержащей соответствующий субстрат и кофактор, вносили 200 мкл суспензии разрушенных клеток лимфоцитов или нейтрофильных гранулоцитов.

Необходимо отметить, что в инкубационную смесь для определения активности НАДФИЦДГ и НАДИЦДГ дополнительно добавляли АДФ в концентрации 2,15 и 1,3 мМ соответственно. В среду инкубации для определения уровней НАДН-зависимых реакций НАДГДГ и НАДФН-зависимых реакций НАДФГДГ дополнительно вносили NH_4Cl в концентрации 5,0 мМ.

После инкубации при 37 °С в течение 30 мин (для ферментативных реакций с восстановлением НАД(Ф)) или 5 мин (для реакции с окислением НАД(Ф)Н) 200 мкл инкубационной смеси добавляли в кювету биолюминометра «БЛМ-8801» (производство СКТБ «Наука», г. Красноярск), куда предварительно вносили 50 мкл ФМН в концентрации $1,5 \times 10^{-5}$ М, 10 мкл в ферментативной системы НАД(Ф)Н:ФМНоксидоредуктаза-люцифераза и 50 мкл 0,0005 % альдегида C_{14} (все реактивы биолюминесцентной системы разведены в 0,1 М K^+ , Na^+ -фосфатном буфере с рН 7,0). Измеряли уровень биолюминесценции и при помощи калибровочной кривой определяли концентрацию НАД(Ф)Н в пробе. Ферментативная система НАД(Ф)Н:ФМНоксидоредуктаза-люцифераза изготовлена из очищенных методами ионообменной хроматографии и гель-фильтрации люциферазы из *Photobacterium leiognathi* и оксидоредуктазы из *Vibrio fischeri* в Институте биофизики СО РАН [Тюлькова Н.А., Антонова Э.В., 1991].

Учитывая, что в клетках имеется определенное количество субстратов для течения тех или иных метаболических реакций, в том числе и катализируемых исследуемыми ферментами, определялись показатели, условно названные «фоны ферментов». Определение фонов ферментов проводили в тех же условиях, что и вышеперечисленных дегидрогеназ, но в инкубационную смесь вместо соответствующего субстрата вносили буфер.

Для построения графика зависимости интенсивности биолюминесценции от концентрации НАД(Ф)Н (калибровочный график) 200 мкл стандартного раствора НАД(Ф)Н в диапазоне 10^{-9} – 10^{-4} М вносили в кюветы биолюминометра, содержащие биолюминесцентные реактивы в концентрациях указанных выше, после чего проводилось измерение интенсивности биолюминесценции.

В связи с широким диапазоном рН буферов, используемых для определения дегидрогеназной активности, а также рН-зависимостью биолюминесценции ферментативной системы из светящихся бактерий, калибровочные графики строились для каждого рН буфера.

Активность НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ рассчитывали по формуле:

$$A = \Delta C \times V \times 10^{-6} / T,$$

где ΔC – разница концентраций НАД(Ф)Н₂ в пробах «фермент» и «фон фермента»,

V – объем пробы, мл,

T – время инкубации, мин.

Активность НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ выражали в ферментативных единицах на 10^4 клеток, где $1 E = 1 \text{ мкмоль/мин}$.

3.3. Статические методы исследований

По результатам исследований в пакете электронных таблиц MS Microsoft Excel 2010 была сформирована база данных, на основе которой с помощью пакета прикладных программ Statistica 7,0 (StatSoft Inc., 2004) производился статистический анализ. Для определения вида распределения значений изучаемых признаков использован W -критерий Шапиро-Уилка.

Параметрические данные представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее арифметическое, σ – среднеквадратичное отклонение.

Непараметрические данные приведены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля): $Me, (C_{25} - C_{75})$.

Относительные частоты (доли) признаков представлены со стандартной ошибкой доли (выраженной в процентах), которая рассчитывается по формуле:

$$S = \sqrt{\frac{p(1-p)}{N}}, \text{ где } S \text{ – стандартная ошибка доли, } p \text{ – частота встречаемости признака в выборке (величина от 0 до 1), } N \text{ – объем выборки.}$$

Для сравнения несвязанных групп по количественным признакам использован U -критерий Манна-Уитни. Для сравнения связанных групп по количественным признакам использован критерий Вилкоксона для парных сравнений.

Для сравнения групп по качественному признаку использован классический критерий χ^2 по Пирсону. В случаях, когда хотя бы в одной ячейке таблицы сопряженности 2×2 ожидаемое число было ≤ 5 , использован двусторонний вариант точного критерия Фишера.

Для исследования взаимосвязи количественных и качественных признаков, независимо от вида распределения, использован непараметрический метод корреляционного анализа Спирмена.

Для решения задач системного анализа использовали нейросетевую классификатор, представляющий собой компьютерную программу, способ-

ную к самообучению и принятию на основе него решений. Нейросеть – это совокупность нейронов (максимальное число которых соответствует числу введенных показателей + 2) и матрицей синапсов (связи между нейронами). Входные данные подаются на входные нейроны. Выходные сигналы снимаются с выходных нейронов. Обучение нейронной сети проводится методом обратного распространения ошибки [Горбань А.Н., Россиев Д.А., 1996]. Входными данными при обучении программы является обучающая выборка, состоящая из отдельных примеров, каждый из которых представляет собой определенный набор исследуемых параметров [Горбань А.Н., Россиев Д.А., 1996].

Каждый пример в обучающей выборке для нейросетевого классификатора соответствует заранее известному классу (например, лица контрольной группы и больные РГП), в отношении которого и проводится обучение. Следовательно, классификатор работает как система, самостоятельно находящая функцию зависимости ответа от нескольких обучающих параметров $Y=f(X_1, X_2, \dots, X_n)$. Степень обученности нейросети характеризуется значением функции оценки, которое в процессе обучения стремится к минимуму. В процессе обучения программа способна исключать из обучающей выборки примеры, которые не вписываются в заданную классификационную модель, что позволяет создавать новый, уточненный вариант модели [Горбань А.Н., Россиев Д.А., 1996].

По окончании обучения программа вычисляет информативность обучающих параметров. Для этого включаются несколько циклов обучения нейронной сети с внесением в матрицу синапсов случайного вклада после прохождения каждого цикла [Горбань А.Н., Россиев Д.А., 1996].

ГЛАВА 4

ОСОБЕННОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ В КЛЕТКАХ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ ГНОЙНЫМ ПЕРИТОНИТОМ

4.1. Особенности состояния клеточного и гуморального иммунитета и уровни концентрации цитокинов у больных распространенным гнойным перитонитом

Активное участие системы иммунитета во многих жизненно важных процессах организма приводит к тому, что нарушения иммунореактивности обуславливают широкое как функциональное, так и структурное (патоморфологическое) многообразие проявлений патологий человека [Ярилин А.А., 2010]. Показано, что перитонит протекает на фоне иммунодефицита, а в терминальной стадии (полиорганных нарушениях) иммунная недостаточность наиболее выражена [Гумилевский Б.Ю. и др., 2011; Bierhoff M. et al., 2011]. Предполагается, что нарушения в иммунной системе имеют решающее значение для возникновения различных осложнений заболевания. Однако внутрисистемные механизмы регуляции реакций клеточного и гуморального иммунитета при РГП не изучены. В связи с этим только детальное изучение иммунопатогенеза РГП позволит разрабатывать эффективные методы иммуноактивной терапии.

При исследовании иммунологических показателей обнаружено, что у больных РГП в периферической крови на фоне выраженного повышения количества лейкоцитов (в 2,4 раза) наблюдается снижение процентного содержания лимфоцитов и абсолютного количества $CD3^+$ -клеток (табл. 4.1). Кроме того, у больных РГП выявляется понижение относительного и абсолютного количества $CD3^+CD8^+$ - и $CD3^+HLA-DR^+$ -лимфоцитов, а также определяется снижение процентного уровня $CD4^+CD294^+$ -клеток. Следовательно, состояние Т-клеточного иммунитета у больных РГП характеризуется снижением относительного и абсолютного количества цитотоксиче-

ских Т-лимфоцитов и Т-клеток с маркером поздней активации (HLA-DR-рецептор). Увеличение в периферической крови процентного уровня Th₂-клеток (CD4⁺CD294⁺-лимфоциты: синтезируют комплекс цитокинов, стимулирующих пролиферацию активированных В-лимфоцитов [Ярилин А.А., 2010; Harris N. et al., 2011]) отражает повышение регуляторного влияния на гуморальный иммунитет.

Таблица 4.1

Состояние Т-клеточного звена иммунной системы у больных РГП

Показатель	Контроль, n=135		Перитонит, n=50		p
	Me	C ₂₅ – C ₇₅	Me	C ₂₅ – C ₇₅	
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,75	4,75 – 7,50	13,75	9,00 – 16,25	<0,001
Лимфоциты, %	36,0	29,0 – 45,0	12,5	10,0 – 17,0	<0,001
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	2,11	1,52 – 2,75	1,75	1,38 – 2,57	
CD3 ⁺ , %	66,9	60,0 – 72,0	66,2	55,9 – 71,1	
CD3 ⁺ , 10 ⁹ /л	1,34	0,96 – 1,83	1,07	0,84 – 1,53	0,049
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %	42,0	34,0 – 48,0	40,0	31,0 – 45,6	
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,80	0,53 – 1,19	0,61	0,48 – 0,99	
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %	27,0	21,0 – 33,0	21,8	16,7 – 27,0	0,007
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,56	0,36 – 0,82	0,37	0,20 – 0,60	0,003
CD3 ⁺ CD25 ⁺ , %	11,9	7,0 – 16,5	14,3	6,3 – 31,3	
CD3 ⁺ CD25 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,17	0,11 – 0,34	0,27	0,09 – 0,58	
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ , %	15,0	9,8 – 20,0	3,6	2,2 – 7,2	<0,001
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ , 10 ⁹ /л	0,33	0,22 – 0,50	0,05	0,04 – 0,13	<0,001
CD4 ⁺ CD294 ⁺ , %	12,6	11,9 – 15,0	24,4	8,8 – 32,5	0,047
CD4 ⁺ CD294 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,49	0,17 – 0,59	0,37	0,20 – 0,70	
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,50	1,11 – 1,93	1,75	1,30 – 2,43	

При исследовании состояния В-клеточного звена иммунной системы обнаружено 2-кратное повышение процентного количества CD19⁺CD5⁺-лимфоцитов (табл. 4.2). В1-лимфоциты являются минорной фракцией В-клеток крови, локализуются преимущественно в брюшной и плевральной полостях, синтезируют Ig M и Ig A к бактериальным антигенам [Сидорова Е.В., 2009; Ярилин А.А., 2010]. Особенностью В1-клеток также является их способность выполнять роль антигенпрезентирующих клеток. Необходимо отметить, что только у больных РГП обнаружена положительная взаимосвязь между количеством В1-клеток и уровнем Th₂-лимфоцитов (r=0,60, p=0,023).

Состояние клеточного звена иммунной системы у больных РГП также характеризуется снижением относительного и абсолютного количества CD6⁺CD56⁺-клеток (NK-клетки) и абсолютного уровня CD3⁺CD56⁺-лимфоцитов (NKT-клетки) (см. табл. 4.2). NK- и NKT-лимфоциты относят к клеткам врожденного иммунитета [Ярилин А.А., 2010; Godfrey D.I., Rossjohn J., 2011]. Основной функцией NK-клеток является противоопухолевый и противовирусный иммунитет. NKT-лимфоциты, осуществляя цитотоксическую функцию, являются практически единственным источником IFN- γ на первом этапе реакции внедрения патогенов.

Таблица 4.2

Состояние В-клеточного звена иммунной системы и содержание NK- и TNK-клеток у больных РГП

Показатели	Контроль, n=135		Перитонит, n=50		p
	Me	C ₂₅ – C ₇₅	Me	C ₂₅ – C ₇₅	
CD19 ⁺ , %	14,0	9,0 – 17,0	14,9	11,3 – 18,0	
CD19 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,26	0,17 – 0,39	0,24	0,18 – 0,39	
CD19 ⁺ CD5 ⁺ , %	0,9	0,6 – 1,0	1,8	1,0 – 2,9	0,012
CD19 ⁺ CD5 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,02	0,01 – 0,04	0,03	0,02 – 0,06	
CD19 ⁺ CD95 ⁺ , %	0,7	0,1 – 0,9	1,0	0,1 – 1,4	
CD19 ⁺ CD95 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,01	0,005 – 0,02	0,01	0,005 – 0,03	
CD16 ⁺ CD56 ⁺ , %	19,0	13,5 – 22,0	14,5	9,2 – 19,2	0,046
CD16 ⁺ CD56 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,39	0,25 – 0,55	0,19	0,12 – 0,39	0,001
CD3 ⁺ CD16 ⁺ , %	4,6	2,6 – 11,18	4,5	1,9 – 8,5	
CD3 ⁺ CD16 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,19	0,07 – 0,32	0,07	0,03 – 0,19	0,033

При исследовании содержания в сыворотке крови основных классов иммуноглобулинов и их уровней синтеза обнаружено, что у больных РГП в 1,9 раза повышена концентрация Ig A и в 1,4 раза – концентрация Ig G (табл. 4.3). При этом у больных РГП наблюдается 2-кратное повышение уровня относительного синтеза Ig A. Данная гуморальная реакция определяется поражением слизистых при РГП с наличием бактериальной инфекции.

Сравнительное исследование уровней концентраций цитокинов позволило установить, что в сыворотке крови больных РГП значительно повышено содержание IL-1 β , IL-6, IFN- γ и TNF- α (табл. 4.4). Концентрация IL-4 при РГП соответствует контрольному диапазону. Подобное изменение в уровнях содержания исследуемых цитокинов соответствует развитию острого воспалительного процесса. При этом увеличение процентного количества Th₂-лимфоцитов (основные клетки-продуценты) при РГП не привело к повышению концентрации IL-4.

Таблица 4.3

Содержание основных классов иммуноглобулинов и уровни их синтеза у больных РГП

Показатели	Контроль, n=135		Перитонит, n=50		p
	Me	C ₂₅ – C ₇₅	Me	C ₂₅ – C ₇₅	
Ig A, г/л	2,07	1,32 – 3,20	3,85	2,54 – 4,61	<0,001
Ig M, г/л	1,20	0,58 – 1,80	0,72	0,58 – 1,23	
Ig G, г/л	11,11	8,60 – 15,00	15,50	8,23 – 21,70	0,016
Ig A/CD19 ⁺ , нг/кл.	7,14	4,02 – 14,56	14,02	8,55 – 19,52	0,004
Ig M/CD19 ⁺ , нг/кл.	4,68	2,45 – 9,17	3,02	2,65 – 5,54	
Ig G/CD19 ⁺ , нг/кл.	44,64	26,57 – 73,68	55,10	27,11 – 97,63	

Таблица 4.4

Содержание цитокинов в сыворотке крови у больных РГП

Показатели	Контроль, n=135		Перитонит, n=50		p
	Me	C ₂₅ – C ₇₅	Me	C ₂₅ – C ₇₅	
ИЛ-1 β , пг/мл	1,00	0,01 – 4,50	10,25	9,00 – 12,00	<0,001
ИЛ-4, пг/мл	0,01	0,01 – 1,05	1,50	0,01 – 2,70	
ИЛ-6, пг/мл	4,00	1,67 – 11,42	148,00	50,00–279,00	<0,001
ИФН- γ , пг/мл	10,50	5,25 – 20,87	282,50	100,00–550,00	<0,001
ФНО- α , пг/мл	2,70	0,75 – 30,36	19,00	10,00–135,00	<0,001

При исследовании взаимосвязи уровней концентрации исследуемых цитокинов с показателями клеточного и гуморального иммунитета у лиц контрольной группы обнаружено, что концентрация IFN- γ положительно коррелирует с абсолютным количеством лимфоцитов в периферической крови ($r=0,60$, $p=0,018$), CD3⁺CD4⁺ ($r=0,82$, $p=0,002$), CD3⁺CD8⁺ ($r=0,65$, $p=0,022$) и CD16⁺CD56⁺-клеток ($r=0,60$, $p=0,041$), а также с процентным содержанием CD3⁺CD4⁺-клеток ($r=0,69$, $p=0,002$) (см. рис. 4.1). У лиц контрольной группы концентрация IFN- γ взаимосвязана отрицательно только с относительным количеством Т-лимфоцитов ($r=-0,43$, $p=0,039$) и уровнем относительного синтеза Ig G ($r=-0,68$, $p=0,014$). У больных РГП полностью отсутствуют взаимосвязи между концентрацией IFN- γ и показателями клеточного и гуморального иммунитета. IFN- γ обладает сильным иммунорегуляторным действием и занимает ключевые места в механизмах регуляции адаптивного иммунного ответа [Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., 2008; Ярилин А.А., 2010]. Действительно, у лиц контрольной группы с увеличением концентрации IFN- γ в периферической крови повышается количество лимфоцитов, Т-хелперов, цитотоксических

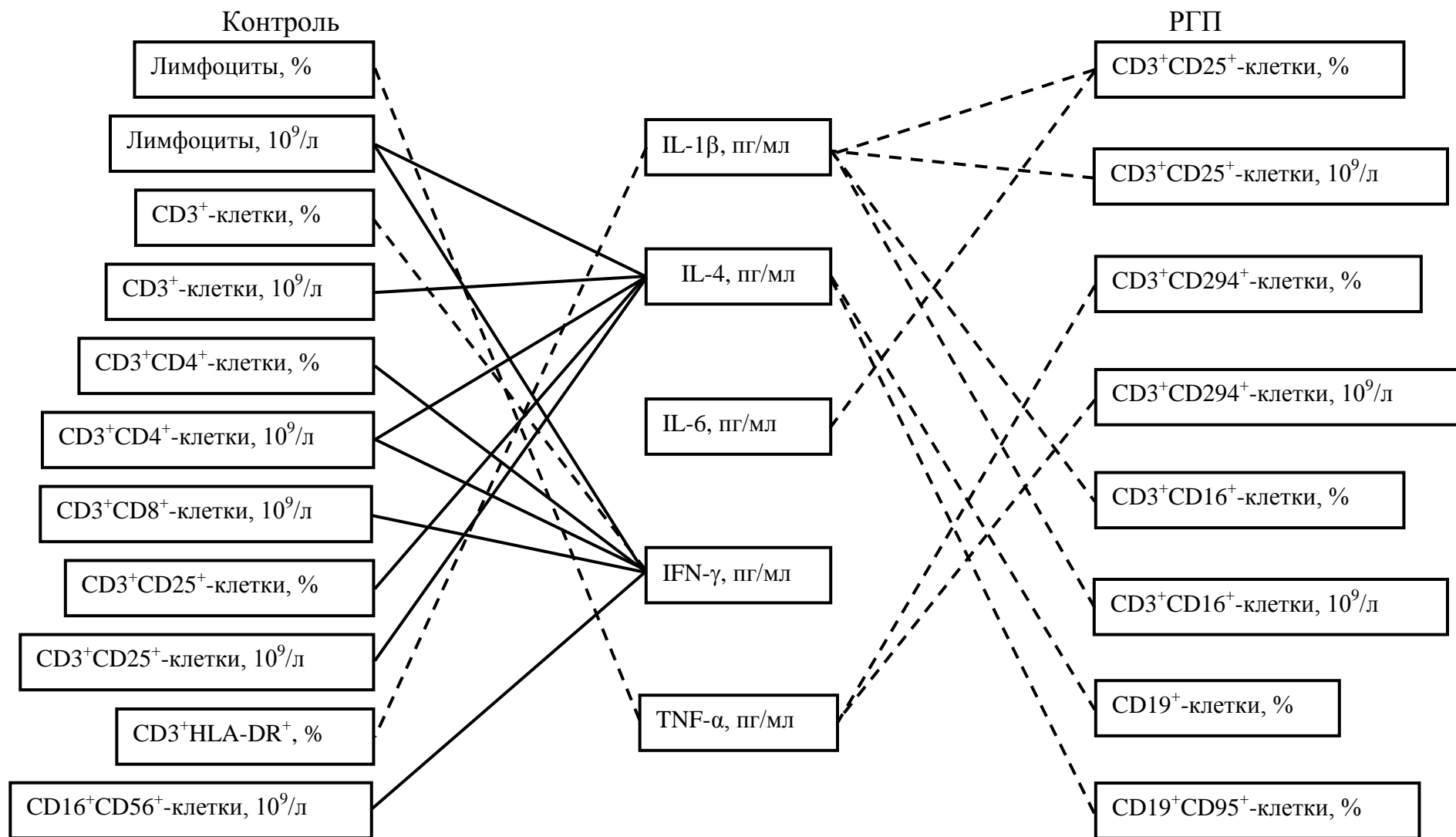


Рис. 4.1. Взаимосвязь уровней концентрации цитокинов с показателями клеточного иммунитета у лиц контрольной группы и больных РГП.

Сплошная линия – положительные корреляционные связи, пунктир – отрицательные.

Т-лимфоцитов и NK-клеток. В то же время при РГП IFN- γ полностью исключен из механизмов иммунной регуляции.

Уровень концентрации IL-4 также выраженно взаимосвязан с показателями клеточного иммунитета у лиц контрольной группы: с абсолютным содержанием лимфоцитов ($r=0,69$, $p=0,012$), CD3⁺- ($r=0,67$, $p=0,025$), CD3⁺CD4⁺-клеток ($r=0,69$, $p=0,012$), а также с процентным и абсолютным количеством CD3⁺CD25⁺-лимфоцитов (соответственно $r=0,56$, $p=0,036$ и $r=0,65$, $p=0,031$). Необходимо подчеркнуть, что все указанные взаимосвязи положительные. При этом у больных РГП обнаружены только две отрицательные взаимосвязи IL-4 с иммунологическими показателями: с относительным количеством CD19⁺- ($r=-0,44$, $p=0,040$) и CD19⁺CD95⁺-клеток ($r=-0,72$, $p=0,013$). IL-4 является ростовым фактором для В-лимфоцитов [Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., 2008; Ярилин А.А., 2010]. Основными клетками-продуцентами цитокина являются Th₂-лимфоциты, что и проявляется в положительные корреляционных связях концентрации цитокина с количеством различных фракций Т-лимфоцитов (Т-клеток, Т-хелперов и активированных Т-лимфоцитов). У больных РГП отрицательные взаимосвязи IL-4 с В-клетками характеризует нарушение механизмов регуляции гуморального иммунитета.

Максимальное количество взаимосвязей у больных РГП с показателями клеточного и гуморального иммунитета выявляется у IL-1 β : с процентным и абсолютным содержанием CD3⁺CD25⁺- ($r=-0,53$, $p=0,011$ и $r=-0,48$, $p=0,025$, соответственно) и CD3⁺CD16⁺-клеток ($r=-0,51$, $p=0,019$ и $r=-0,44$, $p=0,047$, соответственно). В то же время, у лиц контрольной группы обнаружена единственная взаимосвязь показателей клеточного и гуморального иммунитета с IL-1 β : IL-1 β – относительное количество CD3⁺HLA-DR⁺-лимфоцитов ($r=-0,46$, $p=0,025$). Кроме того, у больных РГП выявляются отрицательные взаимосвязи концентрации IL-6 с относительным количеством CD3⁺CD25⁺-лимфоцитов ($r=-0,43$, $p=0,047$) и TNF- α с процентным и абсолютным содержанием CD3⁺CD294⁺-клеток ($r=-0,71$, $p=0,003$ и $r=-0,58$, $p=0,023$, соответственно). У лиц контрольной группы отсутствуют корреляционные связи показателей клеточного и гуморального иммунитета с уровнем концентрации IL-6 и выявляется одна взаимосвязь с уровнем TNF- α (с процентным количеством лимфоцитов в периферической крови: $r=-0,59$, $p=0,027$).

IL-1 β и TNF- α являются основными провоспалительными цитокинами [Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., 2008; Ярилин А.А., 2010; Dinarello С.А., 2011; Rickert R.C. et al., 2011]. IL-6, активируя синтез хемокинов и стимулируя миграцию фагоцитов, также принимает активное участие в воспалительных реакциях [Grivennikov S.I., Karin M., 2011]. Неудивительно, что у лиц контрольной группы уровни концентраций данных цитокинов слабо коррелируют с показателями популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов. При РГП повышение концентрации данных ци-

токинов сопровождается появлением целого спектра корреляционных связей с показателями клеточного иммунитета. Однако все выявленные у больных РГП взаимосвязи между уровнями концентрации цитокинов и показателями клеточного и гуморального иммунитета отрицательные. Можно предположить, что повышение концентрации провоспалительных цитокинов в крови больных РГП осуществляется на фоне дисбаланса в популяционном и субпопуляционном составе лимфоцитов, развивающемся за счет нарушений в дифференцировке и созревании клеток иммунной системы, а также миграции клеток в зону воспаления.

Таким образом, у больных РГП выявляется дисбаланс в иммунной системе, который характеризуется недостаточностью клеточного звена и повышением активности гуморального. Состояние клеточного звена иммунной системы при РГП определяется снижением количества Т- (прежде всего за счет фракций цитотоксических Т-лимфоцитов и экспрессирующих маркер поздней активации), НК- и НКТ-клеток. При этом в периферической крови больных РГП повышается содержание Th₂-клеток и В1-лимфоцитов. Состояние гуморального звена иммунной системы при РГП характеризуется повышением содержания Ig A и Ig G. При повышении концентрации IL-1 β , IL-6, IFN- γ и TNF- α в крови больных РГП нарушаются механизмы взаимосвязи цитокинов с показателями клеточного и гуморального звеньев иммунитета, что, по-видимому, связано с нарушениями в дифференцировке и созревании клеток иммунной системы, а также миграции клеток в зону воспаления. Полученные результаты исследования определяют необходимость проведения иммуноактивной терапии, направленной на клеточное звено иммунной системы, для повышения эффективности лечения и восстановления после острого воспалительного процесса.

4.2. Хемилюминесцентная активность нейтрофильных гранулоцитов крови у больных распространенным гнойным перитонитом и ее взаимосвязь с уровнями концентрации цитокинов

Нейтрофильные гранулоциты занимают одну из наиболее активных позиций в системе гуморально-клеточной кооперации крови. Эти клетки составляют первую линию неспецифической противомикробной защиты. Обладая высокой реактивностью, они способны быстро функционально перестраиваться в ответ на воздействие агентов различной природы [Amlic B., Hayes G., 2011; Nuutila J., 2010; Summers C. et al., 2010]. Кроме того, после активации нейтрофильные гранулоциты сами становятся мощными эффекторами каскадных реакций, определяя развитие воспаления и проявление цитотоксической активности данной клеточной популяции [Häger M., 2010; Witko-Sarsat V. et al., 2011]. В связи с этим исследование иммунопатогенеза РГП не может быть полным без изучения критериев, харак-

теризующих функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов крови – одной из основных систем, обеспечивающих морфологический гомеостаз и защитные реакции организма.

При исследовании показателей люминол-зависимой хемилюминесценции нейтрофильных гранулоцитов обнаружено, что у больных РГП более чем в 4 раза относительно контрольных показателей повышается максимум интенсивности и на 46,8 % площадь под кривой спонтанной хемилюминесценции (табл. 4.5). Максимум интенсивности зимозан-индуцированной хемилюминесценции у больных РГП повышен в 3,9 раза по сравнению с контрольным уровнем. В то же время, площадь под кривой индуцированной хемилюминесценции при РГП увеличена на 74,9 %, что привело к статистически достоверному повышению индекса активации.

Таблица 4.5

Люминол-зависимая хемилюминесцентная активность нейтрофильных гранулоцитов у больных РГП

Показатели	Контроль, n=135		Перитонит, n=50		p
	Me	C ₂₅ – C ₇₅	Me	C ₂₅ – C ₇₅	
Спонтанная хемилюминесценция					
Tmax, с	981	615 – 1531	1114	895 – 1234	
I _{max} , о.е. × 10 ³	7,59	3,05 – 15,58	31,03	17,65 – 45,17	<0,001
S, о.е. × с × 10 ⁵	2,18	1,09 – 5,60	3,20	1,71 – 5,22	<0,001
Зимозан-индуцированная хемилюминесценция					
Tmax, с	1117	796 – 1489	1031	761 – 1348	
I _{max} , о.е. × 10 ³	16,75	6,86 – 31,71	65,68	25,98–104,80	<0,001
S, о.е. × с × 10 ⁶	4,71	1,71 – 9,71	8,24	3,28 – 10,50	0,015
Синд./ Спонт.	1,72	1,33 – 2,42	2,36	1,63 – 3,44	0,006

Известно, что люминол вступает в хемилюминесцентную реакцию со всеми активными формами кислорода (первичные и вторичные) и способен проходить через клеточную мембрану [Куртасова Л.М. и др., 2009; Шкапова Е.А. и др., 2010; Venbarek H. et al., 2012]. В качестве первичной активной формы кислорода определяется супероксид-радикал, который синтезируется в системе НАДФН-оксидазы [Куртасова Л.М. и др., 2009; De Oliveira-Junior E.B. et al., 2011; Kim J.A. et al., 2011]. В формировании пула вторичных форм кислорода в нейтрофильных гранулоцитах принимают участие такие ферменты, как супероксиддисмутаза, каталаза, миелопероксидаза и др. [Buettner G.R., 2011; Heck D.E. et al., 2010; Liochev S.I., Fridovich I., 2010; Prokopowicz Z. et al., 2012]. Соответственно можно заключить, что у больных РГП в нейтрофильных гранулоцитах наблюдается высокий уровень “дыхательного взрыва”, что, с одной стороны, безуслов-

но, определяется способностью метаболической системы клеток обеспечить возможность синтеза всего пула активных форм кислорода, с другой стороны, характеризует повышение функциональной активности клеток.

В качестве другого индикатора хемилюминесцентной реакции нами использован люцигенин, который окисляется и люминесцирует только под влиянием супероксид-радикала [Владимиров Ю.А., Проскурина Е.В., 2009; Шкапова Е.А. и др., 2010; Münzel T. et al., 2002]. Следовательно, изучение люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофильных гранулоцитов позволяет охарактеризовать состояния НАДФН-оксидазы в нейтрофильных гранулоцитах у больных РГП.

При исследовании показателей спонтанной люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофильных гранулоцитов обнаружено, что у больных РГП на 65,4 % сокращено время выхода на максимум и в 2,4 раза повышен максимум интенсивности (табл. 4.6). В то же время максимум интенсивности змосан-индуцированной хемилюминесценции при РГП относительно контрольного диапазона повышен в 1,9 раза, но величина площади под кривой индуцированной хемилюминесценции понижена на 39,7 %.

Таблица 4.6

Люцигенин-зависимая хемилюминесцентная активность нейтрофильных гранулоцитов у больных РГП (Me, C₂₅ – C₇₅)

Показатели	Контроль, n=135		Перитонит, n=50		p
	Me	C ₂₅ – C ₇₅	Me	C ₂₅ – C ₇₅	
Спонтанная хемилюминесценция					
T _{max} , с	2718	2010 – 3791	1778	1193 – 2531	<0,001
I _{max} , о.е. × 10 ³	5,68	2,55 – 14,06	13,77	3,00 – 52,13	0,007
S, о.е. × с × 10 ⁶	2,28	0,96 – 5,85	1,83	0,27 – 4,79	
Зимозан-индуцированная хемилюминесценция					
T _{max} , с	2064	1676 – 2722	2078	1250 – 2510	
I _{max} , о.е. × 10 ³	12,87	7,83 – 27,64	24,13	11,53 – 35,91	0,022
S, о.е. × с × 10 ⁶	4,53	2,52 – 8,22	2,73	1,41 – 6,22	0,014
Синд./ Спонт.	2,04	1,20 – 3,60	1,59	1,05 – 2,65	

Время выхода на максимум характеризует скорость развития “дыхательного взрыва” в случае регуляторного или антигенного воздействия на клетку. Спонтанная хемилюминесцентная реакция развивается за счет регуляторного влияния оптимизации температуры на метаболизм нейтрофильных гранулоцитов. Сокращение времени выхода на максимум спонтанной хемилюминесценции при РГП характеризует способность метаболической системы клеток к высокому уровню продукции супероксид-радикала. Отсутствие аналогичных изменений при дополнительной анти-

генной стимуляции клеток (зимозан-индуцированная хемилюминесценция) отражает предел в скорости активации НАДФН-оксидазы, который определяется метаболическими резервами клеток. Также необходимо отметить, что при выраженном повышении максимума интенсивности зимозан-индуцированной у больных РГП выявляется снижение площади под кривой индуцированной хемилюминесценции. Такая особенность в хемилюминесцентных показателях отражает способность нейтрофильных гранулоцитов больных РГП к быстрой и выраженной активации НАДФН-оксидазы, но при быстром истощении метаболических резервов.

С помощью корреляционного анализа обнаружено, что у больных РГП площадь под кривой спонтанной люминол-зависимой хемилюминесценции нейтрофильных гранулоцитов положительно взаимосвязана с величиной SOFA ($r=0,33$, $p=0,041$). Кроме того, площадь под кривой спонтанной и зимозан-индуцированной люцигенин-зависимой хемилюминесценции положительно коррелирует с SAPS II (соответственно, $r=0,34$, $p=0,041$ и $r=0,39$, $p=0,019$). Следовательно, хемилюминесцентная активность нейтрофильных гранулоцитов объективно отражает уровень воспалительной реакции у больных РГП.

При исследовании особенностей взаимосвязи между показателями хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов и уровнями содержания исследуемых цитокинов обнаружено, что у лиц контрольной группы сывороточный уровень IFN- γ отрицательно взаимосвязан с максимальной интенсивностью и площадью под кривой спонтанной люминол-зависимой хемилюминесценции (соответственно $r=-0,86$, $p=0,014$ и $r=-0,96$, $p<0,001$). В то же время у больных РГП уровень максимальной интенсивности спонтанной люминол-зависимой хемилюминесценции также отрицательно взаимосвязан с концентрацией IL-4 ($r=-0,45$, $p=0,018$). Максимальная интенсивность зимозан-индуцированной люминол- и люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофильных гранулоцитов у больных отрицательно коррелируют с содержанием TNF- α в сыворотке крови ($r=-0,41$, $p=0,036$ и $r=-0,47$, $p=0,018$ соответственно). Площадь под кривой индуцированной люминол-зависимой хемилюминесценции при РГП отрицательно взаимосвязана с уровнями концентраций IL-1 β ($r=-0,43$, $p=0,023$) и IL-6 ($r=-0,49$, $p=0,009$).

IFN γ является мощным активатором макрофагов и индуктором развития Th1-клеток [Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., 2008; Ярилин А.А., 2010]. Однако установлено, что при этом IFN γ ингибирует развитие нейтрофильных гранулоцитов в динамике воспалительной реакции [De Bruin A.M. et al, 2012]. Обнаружено, что взаимосвязь между концентрацией данного цитокина и хемилюминесцентными показателями выявляется только у лиц контрольной группы и характеризует ингибирование синтеза первичных и вторичных активных форм кислорода нейтрофилами. IL-1 β и TNF α являются основными провоспалительными цитокинами [Кетлинский

С.А., Симбирцев А.С., 2008; Ярилин А.А., 2010]. IL-4 определяется как противовоспалительный цитокин, который, однако, усиливает миграцию нейтрофильных гранулоцитов в очаг воспаления [Ярилин А.А., 2010]. При этом все выявленные корреляционные связи между хемилюминесцентными показателями и концентрациями данных цитокинов являются отрицательными и определяются только параметрами люминол-зависимой хемилюминесценции. Можно предположить, что повышение концентрации провоспалительных цитокинов в крови больных РГП осуществляется на фоне модуляции хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов (преимущественно синтез вторичных активных форм кислорода), а также миграции активированных клеток в зону воспаления.

Таким образом, у больных РГП выявляется хемилюминесцентная активация нейтрофильных гранулоцитов за счет увеличения синтеза как первичных, так и вторичных активных форм кислорода. При этом повышается скорость активации НАДФН-оксидазы, что, однако, может привести к быстрому метаболическому истощению нейтрофилов. Повышение концентрации IL-1 β , IL-6, IFN γ и TNF α в крови больных РГП сопровождается изменением взаимосвязей с показателями хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов.

4.3. Зависимость состояния клеточного и гуморального иммунитета и хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов от степени тяжести распространенного гнойного перитонита

Характер течения и тяжесть инфекционного процесса в брюшной полости при РГП могут определяться не только адекватностью выполненного оперативного вмешательства и полнотой проводимой интенсивной терапии, но и состоянием иммунной системы. Для выявления исходных иммунометаболических особенностей в зависимости от степени тяжести и исхода заболевания у 50 больных с РГП изучали состояние иммунного статуса, функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов, а также изменения уровня активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов и нейтрофильных гранулоцитов крови.

При исследовании состояния Т-клеточного звена иммунной системы в зависимости от тяжести РГП обнаружено, что у больных со средней степенью тяжести перитонита в периферической крови значимо снижено, относительно контрольных значений, процентное содержание CD3⁺CD8⁺-лимфоцитов (табл. 4.7). У больных с тяжелой степенью РГП в периферической крови в 2,5 раза повышено процентное количество CD4⁺CD294⁺-клеток относительно контрольного диапазона и в 1,4 раза – относительно значений, выявленных у больных со средней степенью тяжести. Независимости

Таблица 4.7

Особенности состояния Т-клеточного звена иммунной системы
в зависимости от степени тяжести РГП

Показатели	Контроль n=135 1		Средняя степень n=29 2		Тяжелая степень n=21 3	
	Me	C ₂₅ – C ₇₅	Me	C ₂₅ – C ₇₅	Me	C ₂₅ – C ₇₅
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,75	4,75-7,50	15,50	12,50- 18,25	14,50	11,00- 15,50
	–		p ₁ <0,001		p ₁ <0,001	
Лимфоциты, %	36,0	29,0-45,0	14,5	9,0-19,0	13,5	10,0-16,0
	–		p ₁ <0,001		p ₁ <0,001	
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	2,11	1,52-2,75	1,76	1,40-2,94	1,71	1,02-2,07
CD3 ⁺ , %	66,9	60,0-72,0	66,1	55,5-72,3	66,3	61,4-68,6
CD3 ⁺ , 10 ⁹ /л	1,34	0,96-1,83	1,08	0,90-1,61	1,00	0,52-1,47
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %	42,0	34,0-48,0	40,9	32,4-44,6	38,7	22,6-48,7
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,80	0,53-1,19	0,61	0,53-1,01	0,65	0,33-0,98
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %	27,0	21,0-33,0	21,3	17,4-27,0	22,7	14,3-28,4
	–		p ₁ =0,021		–	
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,56	0,36-0,82	0,37	0,27-0,60	0,32	0,17-0,59
	–		p ₁ =0,041		p ₁ =0,022	
CD3 ⁺ CD25 ⁺ , %	11,9	7,0-16,5	9,8	6,3-27,5	22,4	7,4-37,9
CD3 ⁺ CD25 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,17	0,11-0,34	0,26	0,09-0,57	0,32	0,15-0,59
CD3 ⁺ HLA- DR ⁺ , %	15,0	9,8-20,0	2,9	1,9-4,4	6,3	3,5-10,3
	–		p ₁ <0,001		p ₁ <0,001 p ₂ =0,023	
CD3 ⁺ HLA- DR ⁺ , 10 ⁹ /л	0,33	0,22-0,50	0,05	0,03-0,10	0,12	0,05-0,17
	–		p ₁ <0,001		p ₁ <0,001	
CD4 ⁺ CD294 ⁺ , %	12,6	11,9-15,0	22,0	7,8-28,2	31,7	23,6-40,3
	–		–		p ₁ =0,007 p ₂ =0,048	
CD4 ⁺ CD294 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,49	0,17-0,59	0,32	0,15-0,54	0,62	0,27-0,82
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,50	1,11-1,93	1,69	1,30-2,23	1,83	1,26-2,48

Примечание: p₁ – статистически значимые различия с показателями контрольной группы, p₂ – статистически значимые различия с показателями группы больных со средней степенью тяжести РГП.

мо от степени тяжести РГП у больных значительно повышено содержание лейкоцитов в крови при снижении процентного уровня лимфоцитов и абсолютного количества $CD3^+CD8^-$ и $CD16^+CD56^+$ -клеток (табл. 4.7 и 4.8). Также, независимо от степени тяжести заболевания, при РГП понижено процентное и абсолютное количество $CD3^+HLA-DR^+$ -клеток.

Таблица 4.8

Содержание НК- и ТНК-клеток в зависимости от степени тяжести РГП

Показатель	Контроль		Средняя степень		Тяжелая степень	
	n=135		n=29		n=21	
	Me	C ₂₅ – C ₇₅	Me	C ₂₅ – C ₇₅	Me	C ₂₅ – C ₇₅
$CD16^+CD56^+$, %	19,0	13,5-22,0	13,2	5,2-21,7	15,2	12,8-18,5
$CD16^+CD56^+$, $10^9/л$	0,39	0,25-0,55	0,17	0,09-0,41	0,21	0,15-0,34
	–		p ₁ =0,016		p ₁ =0,017	
$CD3^+CD16^+$, %	4,6	2,6-11,2	4,5	1,8-8,0	4,1	2,3-9,9
$CD3^+CD16^+$, $10^9/л$	0,19	0,07-0,32	0,07	0,03-0,19	0,08	0,03-0,16

Примечание: здесь и в табл. 4.9 – 4.13: p₁ – статистически значимые различия с показателями контрольной группы.

Состояние В-клеточного звена иммунитета в зависимости от степени тяжести РГП характеризуется повышением в 2,0 раза, относительно контрольных значений, процентного количества $CD19^+CD5^-$ -лимфоцитов при средней степени тяжести заболевания и в 2,3 раза – относительного содержания $CD19^+CD5^+$ -клеток у больных с тяжелой степенью РГП (табл. 4.9).

Независимо от степени тяжести РГП, у больных значимо (p=0,042) повышено количество и уровень относительного синтеза IgA по отношению к контрольным значениям (табл. 4.10). Кроме того, у больных со средней степенью тяжести заболевания в 1,4 раза увеличено содержание IgG в сыворотке крови относительно контрольного диапазона.

При исследовании концентраций некоторых цитокинов в сыворотке крови больных РГП (табл. 4.11) обнаружено, что их содержание не зависит от тяжести РГП: как при средней, так и при тяжелой степени в сыворотке крови больных повышено содержание IL-1 β , IL-6, IFN- γ и TNF- α .

При исследовании спонтанной люминол-зависимой хемилюминесценции (табл. 4.12) обнаружено, что независимо от степени тяжести заболевания у больных РГП значительно повышен максимум хемилюминесценции относительно контрольных показателей. При исследовании пока-

Таблица 4.9

Особенности состояния В-клеточного звена иммунной системы
в зависимости от степени тяжести РГП

Показатель	Контроль n=135 1		Средняя степень n=29 2		Тяжелая степень n=21 3	
	Me	C ₂₅ – C ₇₅	Me	C ₂₅ – C ₇₅	Me	C ₂₅ – C ₇₅
CD19 ⁺ , %	14,0	9,0-17,0	14,7	9,7-17,15	16,2	12,0-20,5
CD19 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,26	0,17-0,39	0,22	0,17-0,38	0,25	0,20-0,40
CD19 ⁺ CD5 ⁻ , %	7,80	5,80-11,09	15,59	10,90-20,75	11,24	7,76-17,00
	–		p ₁ =0,045		–	
CD19 ⁺ CD5 ⁻ , 10 ⁹ /л	0,18	0,08-0,28	0,22	0,17-0,29	0,18	0,14-0,18
CD19 ⁺ CD5 ⁺ , %	0,9	0,6-1,0	1,27	0,58-3,47	2,07	1,72-2,93
	–		–		p ₁ =0,027	
CD19 ⁺ CD5 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,02	0,01-0,04	0,02	0,01-0,05	0,03	0,03-0,06
CD19 ⁺ CD95 ⁺ , %	0,71	0,1-0,9	0,90	0,06-1,39	1,00	0,40-1,40
CD19 ⁺ CD95 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,01	0,005-0,02	0,02	0,01-0,06	0,01	0,01-0,02

Таблица 4.10

Содержание основных классов иммуноглобулинов и уровни их синтеза
в зависимости от степени тяжести РГП

Показатель	Контроль n=135 1		Средняя степень n=29 2		Тяжелая степень n=21 3	
	Me	C ₂₅ – C ₇₅	Me	C ₂₅ – C ₇₅	Me	C ₂₅ – C ₇₅
Ig A, г/л	2,07	1,32-3,20	2,88	2,06-4,61	4,35	3,25-4,58
	–		p ₁ =0,003		p ₁ <0,001	
Ig M, г/л	1,20	0,58 – 1,80	0,72	0,62-1,23	0,65	0,57-1,27
Ig G, г/л	11,11	8,60-15,00	15,50	12,46-18,20	16,52	6,43-22,21
	–		p ₁ =0,022			
Ig A/CD19 ⁺ , нг/кл.	7,14	4,02-14,56	12,18	7,62-19,38	16,53	9,71-22,52
	–		p ₁ =0,042		p ₁ =0,030	
Ig M/CD19 ⁺ , нг/кл.	4,68	2,45-9,17	3,08	2,72-5,54	2,82	1,24-3,99
Ig G/CD19 ⁺ , нг/кл.	44,64	26,57-73,68	55,23	27,11-68,14	54,98	36,04-97,63

Таблица 4.11

Содержание некоторых цитокинов в сыворотке крови в зависимости от степени тяжести РГП

Показатель, пг/мл	Контроль n=135 1		Средняя степень n=29 2		Тяжелая степень n=21 3	
	Me	C ₂₅ – C ₇₅	Me	C ₂₅ – C ₇₅	Me	C ₂₅ – C ₇₅
IL-1 β	1,00	0,01-4,50	9,50	9,00-12,00	10,85	9,75-12,63
	–		p ₁ <0,001		p ₁ <0,001	
IL-4	0,01	0,01-1,05	1,50	0,01-2,70	0,85	0,01-2,85
IL-6	4,00	1,67-11,42	132,5	31,0-275,0	265,0	134,0-281,0
	–		p ₁ <0,001		p ₁ <0,001	
IFN- γ	10,50	5,25-20,87	242,5	125,0-501,0	300,0	75,0-695,0
	–		p ₁ <0,001		p ₁ <0,001	
TNF- α	2,70	0,75-30,36	20,00	10,0-108,0	19,00	11,50-137,5
	–		p ₁ =0,002		p ₁ =0,004	

зателей зимозан-индуцированной люминол-зависимой хемилюминесценции установлено, что у больных РГП также, независимо от степени тяжести заболевания, повышен максимум интенсивности индуцированной хемилюминесценции. Однако только у больных с тяжелой степенью РГП обнаружено увеличение площади под кривой индуцированной хемилюминесценции и величины индекса активации.

Рост максимума интенсивности спонтанной и зимозан-индуцированной люминол-зависимой хемилюминесценции нейтрофильных гранулоцитов характеризует повышение уровня синтеза первичных и вторичных форм кислорода нейтрофильными гранулоцитами у больных со средней и тяжелой степенью тяжести РГП. При этом у больных с тяжелой степенью заболевания увеличение площади под кривой зимозан-индуцированной хемилюминесценции и индекса активации определяет больший уровень активации синтеза всего пула активных форм кислорода нейтрофильными гранулоцитами, чем у больных со средней степенью тяжести РГП.

При исследовании показателей спонтанной люцигенин-зависимой хемилюминесценции обнаружено, что при средней степени тяжести заболевания время выхода на максимум сокращается на 26,9 % и в 3,2 раза возрастает максимум интенсивности хемилюминесценции нейтрофильных гранулоцитов (табл. 4.13).

Таблица 4.12

Люминол-зависимая хемилюминесцентная активность нейтрофильных гранулоцитов в зависимости от степени тяжести РГП

Показатель	Контроль n=135 1		Средняя степень n=29 2		Тяжелая степень n=21 3	
	Me	C ₂₅ – C ₇₅	Me	C ₂₅ – C ₇₅	Me	C ₂₅ – C ₇₅
Спонтанная хемилюминесценция						
T _{max} , с	981	615-1531	1103	837-1216	1129	1035-1207
I _{max} , о.е. × 10 ³	7,59	3,05-15,58	29,50	17,09-39,78	29,57	18,17-41,09
	–		p ₁ <0,001		p ₁ <0,001	
S, о.е.× с × 10 ⁵	2,18	1,09-5,60	3,33	1,50-7,20	2,86	1,94-4,55
Зимозан-индуцированная хемилюминесценция						
T _{max} , с	1117	796-1489	1068	880-1515	1059	854-1211
I _{max} , о.е. × 10 ³	16,75	6,86-31,71	65,68	29,06-88,35	74,47	49,31-107,19
	–		p ₁ <0,001		p ₁ <0,001	
S, о.е.× с × 10 ⁶	4,71	1,71-9,71	8,47	3,17-9,34	8,33	4,53-11,90
	–		–		p ₁ =0,041	
Синд./ Спонт.	1,72	1,33-2,42	2,48	1,31-3,74	2,49	2,13-3,45
	–		–		p ₁ =0,003	

У больных с тяжелой степенью РГП выявляется сокращение времени выхода на максимум на 34,6 % и повышение максимума интенсивности спонтанной хемилюминесценции нейтрофильных гранулоцитов в 2,4 раза. Максимум интенсивности зимозан-индуцированной хемилюминесценции повышен при средней и тяжелой степени РГП в 1,9 раза. При этом у больных со средней степенью заболевания выявляется снижение площади под кривой индуцированной хемилюминесценции на 42,4 %.

Учитывая, что люцигенин-зависимая хемилюминесценция характеризует уровень синтеза супероксид-радикала в системе НАДФН-оксидазы нейтрофильных гранулоцитов, у больных РГП, независимо от степени тяжести заболевания, уровень активности НАДФН-оксидазы в состоянии относительного покоя клеток повышен. Необходимо отметить, что высокий уровень продукции супероксид-радикала при РГП осуществляется при сокращении времени активации НАДФН-оксидазы, что, по-видимому, определяется состоянием метаболической системы нейтрофильных гранулоцитов. При индукции «дыхательного взрыва» с помощью опсонизированного

зимозана сохраняется высокий уровень максимальной активности НАДФН-оксидазы в клетках больных РГП. Однако снижение площади под кривой зимозан-индуцированной хемилюминесценции у больных со средней степенью тяжести РГП определяет недостаточность метаболических резервов при дополнительной стимуляции функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов.

Таблица 4.13

Люцигенин-зависимая хемилюминесцентная активность нейтрофильных гранулоцитов в зависимости от степени тяжести РГП

Показатель	Контроль n=135 1		Средняя степень n=29 2		Тяжелая степень n=21 3	
	Me	C ₂₅ – C ₇₅	Me	C ₂₅ – C ₇₅	Me	C ₂₅ – C ₇₅
Спонтанная хемилюминесценция						
T _{max} , с	2718	2010-3791	1988	1582-2913	1778	1234-2518
	–		p ₁ =0,018		p ₁ =0,002	
I _{max} , о.е. × 10 ³	5,68	2,55-14,06	18,25	3,32-42,10	13,77	3,61-58,19
	–		p ₁ =0,029		p ₁ =0,015	
S, о.е.× с × 10 ⁵	2,28	0,96-5,85	2,06	0,18-4,79	2,27	1,50-5,00
Зимозан-индуцированная хемилюминесценция						
T _{max} , с	2064	1676-2722	2153	1401-2273	2078	1002-2550
I _{max} , о.е. × 10 ³	12,87	7,83-27,64	24,21	17,10-31,30	24,14	15,51-53,56
	–		p ₁ =0,042		p ₁ =0,026	
S, о.е.× с × 10 ⁶	4,53	2,52-8,22	2,61	1,46-4,44	2,80	2,17-8,74
	–		p ₁ =0,042		–	
Синд./ Спонт.	2,04	1,20-3,60	1,57	0,96-8,34	1,87	1,25-2,78

Таким образом, у больных РГП в зависимости от степени тяжести заболевания наблюдаются характерные особенности иммунного реагирования. Особенности состояния иммунной системы при средней степени тяжести заболевания заключаются в снижении относительного количества цитотоксических Т-лимфоцитов, но при увеличении содержания В2-клеток. У больных с тяжелой степенью тяжести заболевания выявляется увеличение количества Th₂-лимфоцитов и В1-клеток. Независимо от сте-

пени тяжести, наблюдается снижение количества НК-клеток и изменение показателей гуморального звена иммунной системы. Установлены характерные особенности хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов: при стимуляции функциональной активности клеток метаболические резервы для синтеза супероксид-радикала (первичная активная форма кислорода) при средней степени тяжести снижены, в то время как уровень синтеза вторичных активных форм кислорода более выражен при тяжелой степени.

4.4. Закономерность изменения уровней активности НАДФ(Ф)-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов в зависимости от степени тяжести распространенного гнойного перитонита

При исследовании уровней активности НАДФ-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов у больных РГП в зависимости от степени тяжести заболевания обнаружено, что только при средней степени тяжести статистически достоверно снижается активность Г6ФДГ (рис. 4.2, *а*). Активность НАДФГДГ в лимфоцитах больных снижена относительно контрольных показателей независимо от степени тяжести, но при тяжелой степени РГП более выражено, в том числе и относительно уровней, выявленных при средней степени тяжести заболевания (см. рис. 4.2, *б*). Независимо от степени тяжести заболевания в лимфоцитах больных РГП относительно контрольных значений понижена активность НАДФМДГ, НАДФИЦДГ, ГР и НАДФН-ГДГ (см. рис. 4.2, *в, г, д, е*).

Активность ЛДГ в лимфоцитах крови снижена относительно контрольного уровня только у больных со средней степенью тяжести РГП (рис. 4.3, *а*). Активность ГЗФДГ повышена относительно контрольных значений у больных обеих групп (см. рис. 4.3, *б*). Уровни активности МДГ и НАДГДГ у больных РГП понижены независимо от тяжести заболевания (см. рис. 4.3, *в, г*). Уровни активности НАДН-зависимых реакций ЛДГ, МДГ и НАДГДГ также снижены в лимфоцитах крови больных РГП независимо от тяжести заболевания (рис. 4.4, *а-в*).

С помощью корреляционного анализа обнаружено, что единственная взаимосвязь между уровнями активности внутриклеточных ферментов и клиническими показателями тяжести выявляется только у больных с тяжелой степенью тяжести РГП: активность НАДН-ГДГ с величиной МИП ($r=0,63$, $p=0,028$).

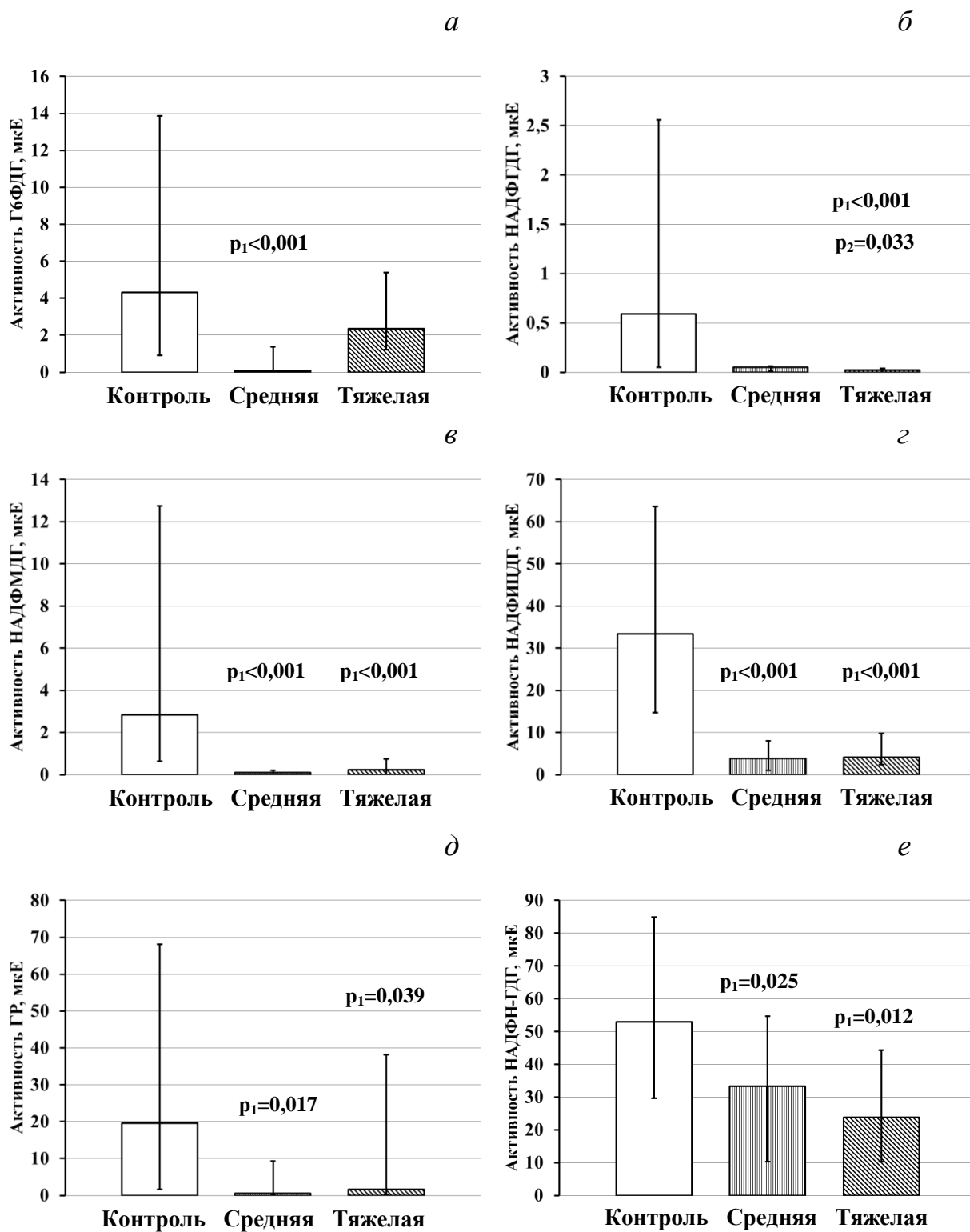


Рис. 4.2. Уровни активности НАДФ-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов у больных РГП в зависимости от степени тяжести заболевания.

Здесь и на рис. 4.3 – 4.6: статистически достоверные различия: p_1 – с контрольными значениями; p_2 – с показателями больных со средней степенью тяжести.

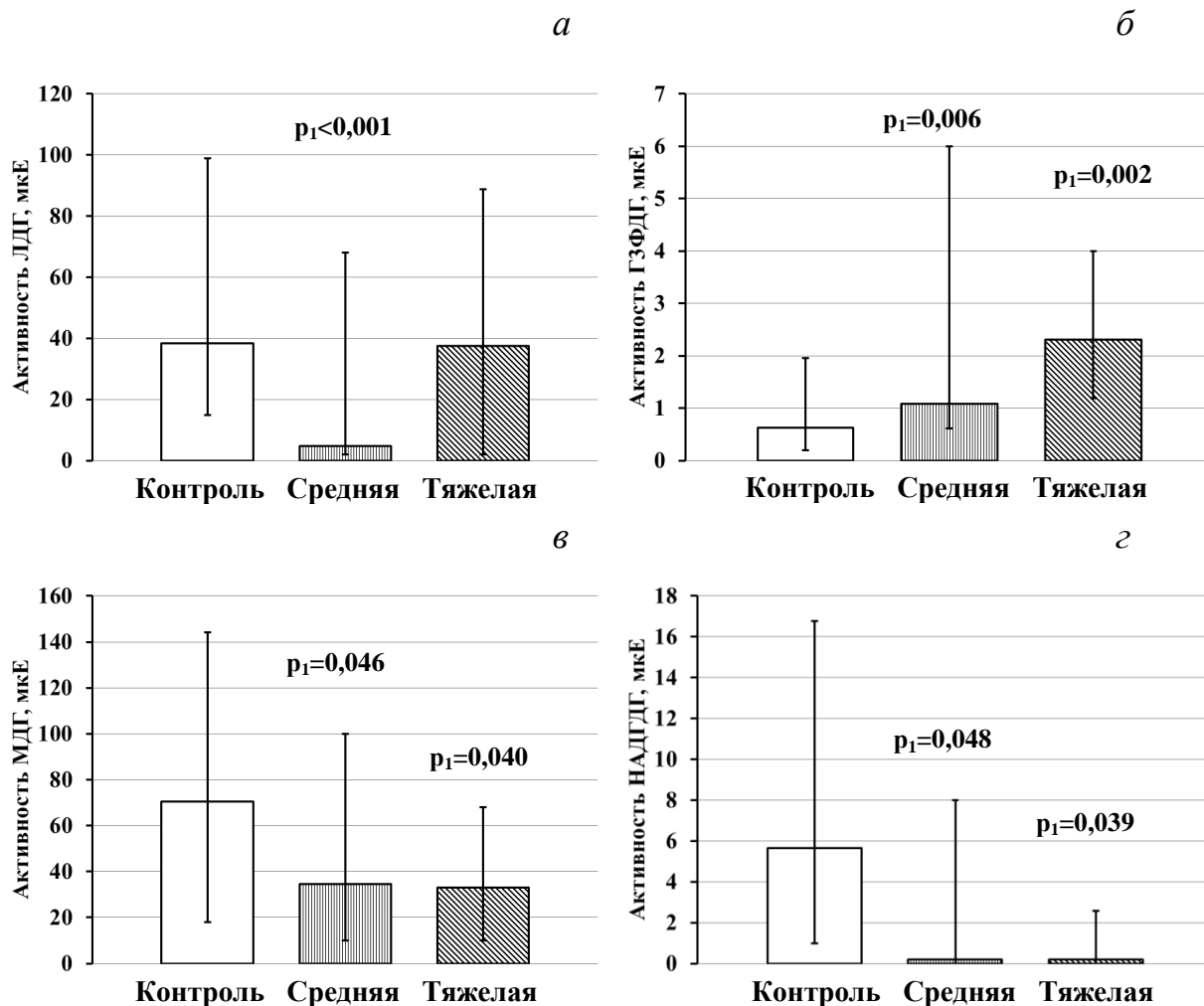


Рис. 4.3. Уровни активности НАД-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов у больных РГП в зависимости от степени тяжести заболевания.

Исследуемые ферменты занимают ключевые позиции на разных метаболических путях клетки, характеризуя основные обменные процессы и тем самым, определяя функциональные возможности клеток. Так, независимое от степени тяжести РГП снижение активности НАДН-зависимой реакции ЛДГ характеризует ингибирование субстратного потока на терминальной стадии анаэробного гликолиза и в целом определяет недостаточность анаэробного дыхания лимфоцитов крови у больных РГП. При этом повышение активности ГЗФДГ – фермента, который характеризует интенсивность липидного катаболизма и осуществляет перенос его продуктов на окислительно-восстановительные реакции гликолиза – не компенсирует низкий уровень субстратного потока по анаэробному гликолизу.

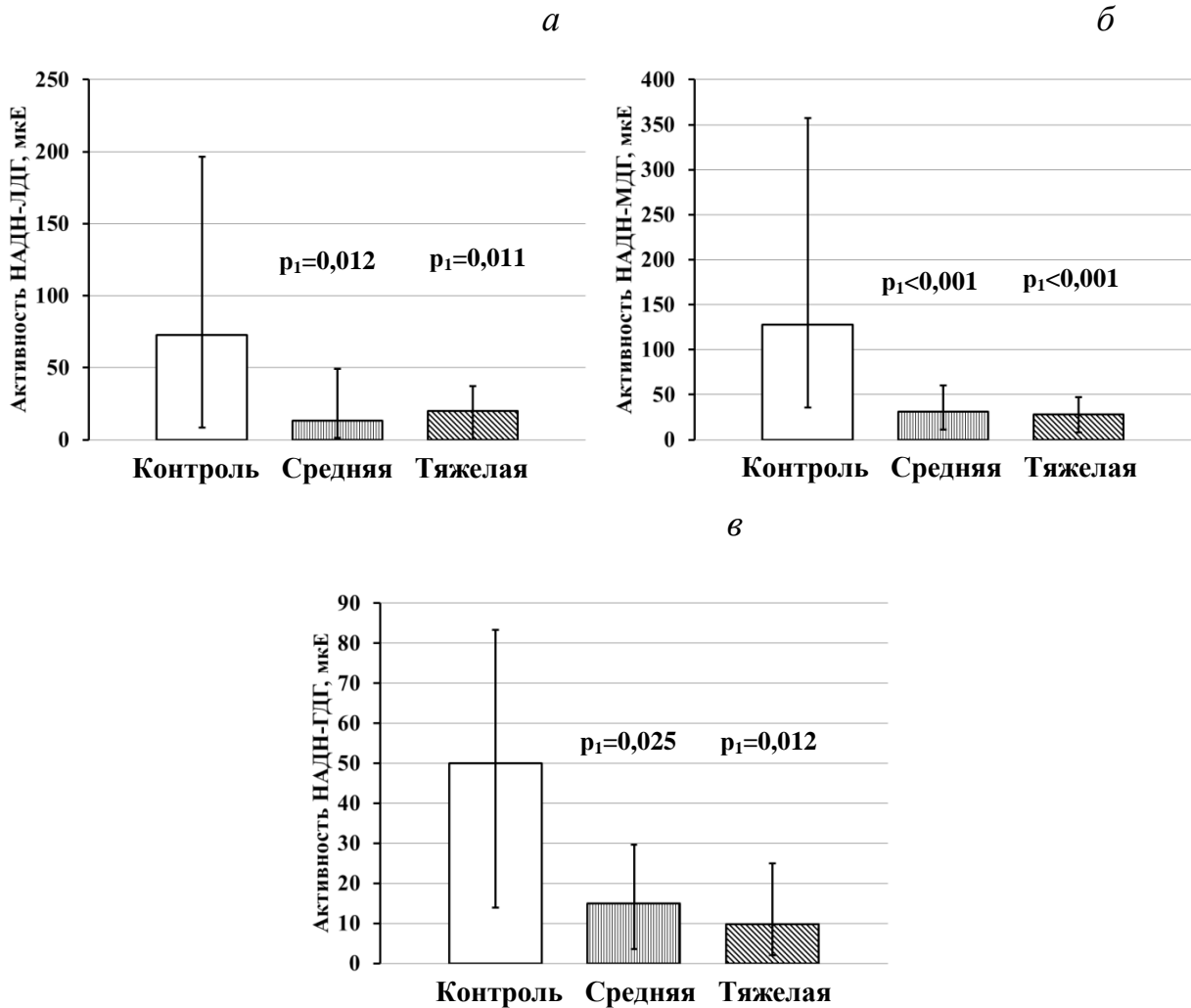


Рис. 4.4. Уровни активности НАДН-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов у больных РГП в зависимости от степени тяжести заболевания.

Малик-фермент (НАДФМДГ) является ключевым в системе липидного анаболизма, через восстановление НАДФ^+ принимает участие в реакциях катаболизма ксенобиотиков и осуществляет шунтирование медленных реакций цикла трикарбоновых кислот [Kuo C.C. et al., 2008; Xu J. et al., 2008; Fu Z.Y. et al., 2009; Hsieh J.Y. et al., 2009]. Снижение активности этого фермента в лимфоцитах больных РГП характеризует недостаточность данных процессов. Кроме того, недостаточность реакций восстановления НАДФ^+ в цитоплазматическом компартменте лимфоцитов также влияет на активность ГР, которая у больных РГП снижена. Фермент осуществляет восстановление глутатиона за счет окисления НАДФН, что определяет его функциональную важность в реакциях глутатион-зависимой антиоксидантной системы [Сафонова О.А. с соавт., 2011; Waggiallah H., Alzohairy

М., 2011; Ефременко Е.С. с соавт., 2012; Djukic M.M. et al., 2012; Niedźwiedź A. et al., 2012; Yan J. et al., 2012].

Характерной особенностью метаболизма лимфоцитов у больных со средней степенью тяжести РГП является снижение активности Г6ФДГ – ключевого и инициализирующего фермента пентозофосфатного цикла [Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф., 1998; Гаврилюк Л.А. с соавт., 2011; Ozlü F. et al., 2011; Hamilton N.M. et al., 2012; Stanton R.C., 2012; Zhao G. et al., 2012]. Продукты пентозофосфатного цикла используются в широком спектре реакций макромолекулярного синтеза (синтез РНК и ДНК, коферментный обмен, синтез углеводной составляющей гликопротеидов и гликолипидов и т.д.). Кроме того, НАДФН, синтезируемый в реакциях окислительно-восстановительной стадии пентозофосфатного цикла, также используется при восстановлении окисленного глутатиона [Ninfali P. et al., 1996; Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф., 1998; Bülbül M., Erat M., 2008; Tandogan B. et al., 2011]. Другая характерная особенность метаболизма лимфоцитов у больных со средней степенью тяжести РГП – низкая активность аэробной реакции ЛДГ, осуществляющей субстратное стимулирование цикла трикарбоновых кислот.

Необходимо отметить, что лимфоциты являются аэробными клетками и интенсивность кислород-зависимого дыхания влияет как на физиологическое состояние клеток, так и уровень их реактивности [Szabò I. et al., 2005; Савченко А.А. с соавт., 2011]. Одним из исследуемых ферментов цикла трикарбоновых кислот является МДГ, характеризующая интенсивность субстратного потока на завершающей стадии цикла Кребса [Matsuda T. et al., 2010; Pérez A. et al., 2010; Wang Q. et al., 2010; Shi Q., Gibson G.E., 2011]. Активность фермента в лимфоцитах снижена независимо от степени тяжести РГП. Кроме того, активность НАДГДГ и НАДФГДГ (ферменты, осуществляющие приток интермедиатов на энергетические процессы за счет реакций аминокислотного обмена) также снижена. Причем у больных с тяжелой степенью РГП выявляется более выраженное снижение активности НАДФГДГ. При этом отмечается и ингибирование НАДН- и НАДФН-зависимых реакций глутаматдегидрогеназ. Подобное состояние активности глутаматдегидрогеназ характеризует снижение ключевых реакций обмена азота в лимфоцитах крови больных РГП и понижение субстратного взаимодействия между энергетическими процессами и реакциями аминокислотного обмена.

Известно, что функционирование дыхательной цепи митохондрий зависит от уровня водородного градиента. НАДН-зависимая реакция МДГ является ключевой в системе малат-аспартатного шунта митохондрий [Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф., 1998; Magori E. et al., 2005; Mali Y., Zisapel N., 2009]. Снижение активности данной реакции позволяет определить понижение активности аэробного дыхания лимфоцитов у больных РГП, кото-

рое развивается как за счет низкого уровня метаболических процессов в митохондриях, так и за счет снижения водородного градиента.

Таким образом, независимо от степени тяжести РГП в лимфоцитах периферической крови снижена интенсивность анаэробного и аэробного дыхания, реактивность глутатион-зависимой антиоксидантной системы, а также уровень липидного анаболизма и субстратного взаимодействия между циклом трикарбоновых кислот и реакциями аминокислотного обмена. При средней степени тяжести РГП выявляется более выраженная реакция метаболизма лимфоцитов крови, характеризующаяся ингибированием ключевой и инициализирующей реакции пентозофосфатного цикла и аэробной реакции ЛДГ. В то же время при тяжелой степени тяжести РГП в лимфоцитах крови выявляется более выраженное снижение активности НАДФ-зависимой глутаматдегидрогеназной реакции.

4.5. Закономерность изменения уровней активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в нейтрофильных гранулоцитах в зависимости от степени тяжести распространенного гнойного перитонита

При исследовании уровней активности НАД- и НАДФ-зависимых дегидрогеназ нейтрофильных гранулоцитов у больных РГП в зависимости от тяжести заболевания обнаружено, что только при тяжелой степени РГП повышается активность МДГ и НАДИЦДГ (рис. 4.5, *а–б*). При этом активность Г6ФДГ, ЛДГ и НАДФГДГ в нейтрофильных гранулоцитах у больных РГП снижается независимо от степени тяжести заболевания (см. рис. 4.5, *в–д*). Также независимо от тяжести заболевания при РГП в нейтрофилах повышается активность НАДФИЦДГ (см. рис. 4.5, *е*).

Исследование активности НАДН-зависимых реакций исследуемых дегидрогеназ при РГП позволило установить, что только при средней степени тяжести заболевания в нейтрофильных гранулоцитах повышается активность НАДН-ЛДГ, НАДН-МДГ и НАДН-ГДГ (рис. 4.6, *а–в*). При этом у больных с тяжелой степенью тяжести РГП в нейтрофильных гранулоцитах активность НАДН-МДГ снижена относительно уровня, выявленного при средней степени тяжести РГП.

Анализ полученных результатов позволяет следующим образом охарактеризовать особенности метаболизма нейтрофильных гранулоцитов в зависимости от степени тяжести заболевания. Повышенная активность МДГ и НАДИЦДГ в нейтрофилах при тяжелой степени РГП определяет высокую интенсивность субстратного потока по циклу трикарбоновых кислот. Причем для поддержания высокой интенсивности субстратного потока по циклу Кребса в клетках повышается активность вспомогательной дегидрогеназной реакции – НАДФИЦДГ (независимо от степени

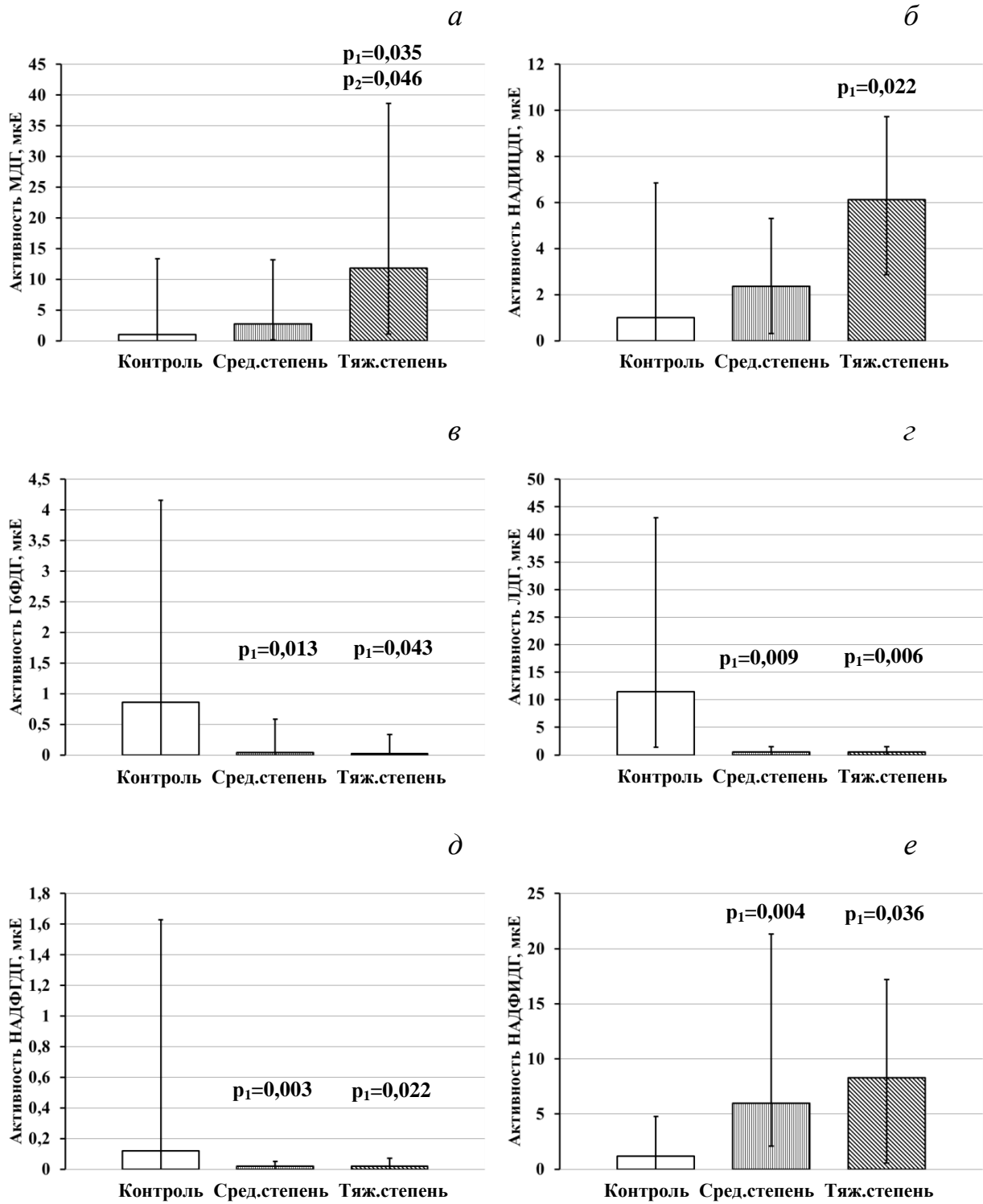


Рис. 4.5. Активность НАД- и НАДФ-зависимых дегидрогеназ нейтрофильных гранулоцитов у больных с разной степенью тяжести РГП.

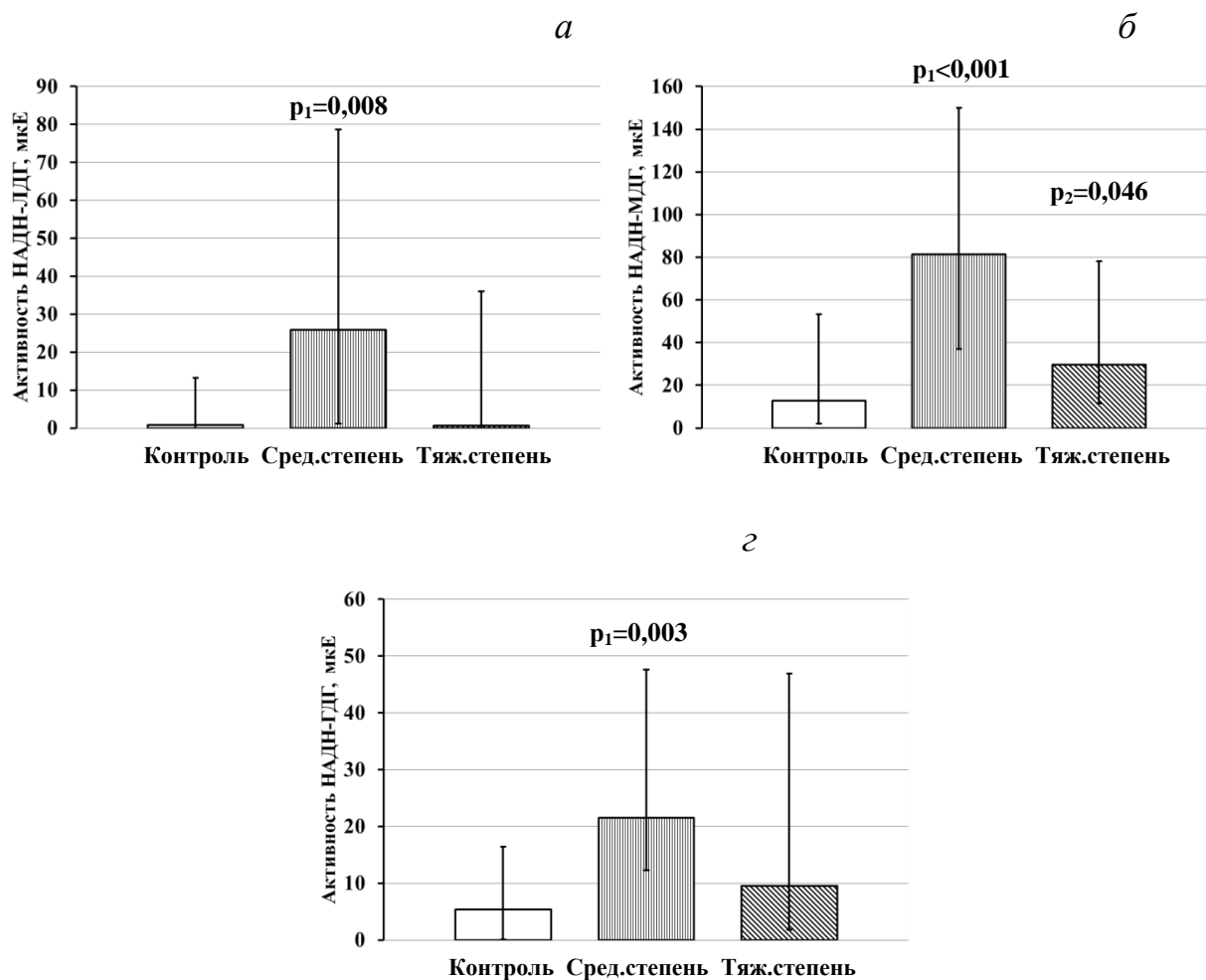


Рис. 4.6. Активность НАДН-зависимых дегидрогеназ нейтрофильных гранулоцитов у больных с разной степенью тяжести РГП.

тяжести заболевания). Необходимо отметить, что функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов во многом определяется не уровнем аэробного дыхания, а интенсивностью анаэробного. При этом именно у больных РГП со средней степенью тяжести заболевания в нейтрофильных гранулоцитах повышается активность НАДН-зависимых реакций ЛДГ и МДГ, что позволяет предположить увеличение активности терминальных реакций гликолиза и соответственно высокий уровень наработки НАДН в цитоплазматическом компартменте клеток. В то же время независимо от степени тяжести заболевания в нейтрофильных гранулоцитах снижена активность ключевой и инициализирующей реакции пентозофосфатного цикла (Г6ФДГ), аэробной реакции ЛДГ и НАДФГДГ. Подобное состояние внутриклеточных метаболических процессов при РГП отражает ингибирование пластических реакций и окисления лактата на фоне активации энергетических процессов.

Таким образом, у больных РГП на фоне снижения активности ферментативных реакций, характеризующих состояния пластических процессов и окисление лактата, повышается активность энергетических процессов: терминальных реакций гликолиза – при средней степени тяжести РГП; НАД-зависимых дегидрогеназных реакций, определяющих интенсивность аэробного дыхания, – при тяжелой степени тяжести РГП. В связи с тем, что функциональная активация нейтрофильных гранулоцитов в большей степени определяется анаэробными процессами, изменения метаболических реакций в нейтрофильных гранулоцитах при средней степени тяжести РГП определяют более высокую реактивность фагоцитирующих клеток, чем при тяжелой степени РГП.

4.6. Особенности состояния иммунологических показателей в зависимости от исхода распространенного гнойного перитонита

Исследование состояния Т-клеточного иммунитета у больных РГП в зависимости от исхода заболевания позволило установить, что только при благоприятном исходе РГП на 15,6 % относительно контрольных значений снижается процентное содержание $CD3^+CD8^+$ -лимфоцитов и в 2,5 раза повышается относительное количество $CD4^+CD294^+$ -клеток (табл. 4.14). Независимо от исхода заболевания у больных РГП увеличивается уровень лейкоцитов и процентное количество общих лимфоцитов в периферической крови, а также снижается абсолютное содержание $CD3^+CD8^+$ -клеток и относительное и абсолютное количество $CD3^+HLA-DR^+$ -лимфоцитов.

Изменений со стороны В-клеточного состава лимфоцитов периферической крови у больных РГП в зависимости от исхода заболевания не обнаружено (табл. 4.15). У больных с благоприятным исходом РГП в 2,2 раза снижается абсолютное содержание $CD16^+CD56^+$ -лимфоцитов, в то время как при неблагоприятном исходе заболевания в 2,7 понижается абсолютное количество $CD3^+CD16^+$ -клеток (табл. 4.16).

Выявляются некоторые особенности в зависимости от исхода РГП со стороны гуморального звена иммунной системы. Так, только у больных с благоприятным исходом РГП в 2,1 раза относительно контрольных значений увеличивается содержание Ig A, в 1,9 раза понижается концентрация Ig M в сыворотке крови и в 2,2 раза повышается уровень относительного синтеза Ig A (табл. 4.17).

Особенностью распределения уровней концентрации исследуемых цитокинов в зависимости от исхода РГП является то, что только при благоприятном исходе заболевания повышается концентрация IL-4 (табл. 4.18).

Таблица 4.14

Особенности состояния Т-клеточного звена иммунной системы в зависимости от исхода РГП

Показатель	Контроль n=135 1		Благоприятный n=29 2		Неблагоприятный n=21 3	
	Me	C ₂₅ – C ₇₅	Me	C ₂₅ – C ₇₅	Me	C ₂₅ – C ₇₅
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,75	4,75–7,50	14,75	12,5–16,25	14,50	9,75–18,50
	–		p ₁ <0,001		p ₁ <0,001	
Лимфоциты, %	36,0	29,0–45,0	13,0	9,0–19,0	14,0	11,0–18,0
	–		p ₁ <0,001		p ₁ <0,001	
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	2,11	1,52–2,75	1,76	1,36–2,61	1,60	1,43–2,30
CD3 ⁺ , %	66,9	60,0–72,0	66,4	62,9–71,7	60,0	55,5–70,5
CD3 ⁺ , 10 ⁹ /л	1,34	0,96–1,83	1,08	0,91–1,63	0,99	0,60–1,43
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %	42,0	34,0–48,0	40,3	30,6–46,0	38,7	31,4–45,2
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,80	0,53–1,19	0,69	0,53–0,99	0,61	0,35–1,02
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %	27,0	21,0–33,0	22,8	18,9–27,0	20,2	11,7–26,3
	–		p ₁ =0,044		–	
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,56	0,36–0,82	0,37	0,27–0,60	0,30	0,20–0,56
	–		p ₁ =0,021		p ₁ =0,047	
CD3 ⁺ CD25 ⁺ , %	11,9	7,0–16,5	19,1	8,8–32,0	9,8	5,4–30,5
CD3 ⁺ CD25 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,17	0,11–0,34	0,31	0,12–0,67	0,19	0,08–0,49
CD3 ⁺ HLA–DR ⁺ , %	15,0	9,8–20,0	4,2	2,5–7,6	2,9	1,9–6,9
	–		p ₁ <0,001		p ₁ <0,001	
CD3 ⁺ HLA–DR ⁺ , 10 ⁹ /л	0,33	0,22–0,50	0,06	0,04–0,13	0,05	0,02–0,11
	–		p ₁ <0,001		p ₁ <0,001	
CD4 ⁺ CD294 ⁺ , %	12,6	11,9–15,0	31,5	25,2–36,5	23,1	7,1–27,3
	–		p ₁ =0,029		–	
CD4 ⁺ CD294 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,49	0,17–0,59	0,49	0,35–0,64	0,28	0,17–0,36
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,50	1,11–1,93	1,55	1,30–2,23	1,78	1,52–2,53

Примечание здесь и в табл. 4.15 – 4.18: статистически достоверные различия: p₁ – с показателями контрольной группы, p₂ – с показателями больных с благоприятным исходом РГП.

Таблица 4.15

Особенности состояния В-клеточного звена иммунной системы в зависимости от исхода РГП

Показатель	Контроль n=135 1		Благоприятный n=29 2		Неблагоприятный n=21 3	
	Me	C ₂₅ – C ₇₅	Me	C ₂₅ – C ₇₅	Me	C ₂₅ – C ₇₅
CD19 ⁺ , %	14,0	9,0–17,0	14,9	10,9–17,7	14,0	11,9–21,6
CD19 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,26	0,17–0,39	0,24	0,18–0,37	0,23	0,19–0,39
CD19 ⁺ CD5 ⁻ , %	7,80	5,80–11,09	11,4	9,5–15,6	19,0	12,8–20,6
CD19 ⁺ CD5 ⁻ , 10 ⁹ /л	0,18	0,08–0,28	0,18	0,17–0,22	0,20	0,16–0,26
CD19 ⁺ CD5 ⁺ , %	0,9	0,6–1,0	1,6	1,0–2,9	2,0	0,9–3,7
CD19 ⁺ CD5 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,02	0,01–0,04	0,03	0,02–0,06	0,03	0,01–0,04
CD19 ⁺ CD95 ⁺ , %	0,71	0,1–0,9	0,9	0,1–1,1	1,4	0,4–1,4
CD19 ⁺ CD95 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,01	0,005–0,02	0,01	0,01–0,02	0,02	0,01–0,03

Анализ иммунологических показателей у больных РГП в зависимости от исхода заболевания позволяет отметить следующее. При благоприятном исходе выявляются более выраженные изменения показателей клеточного и гуморального звена иммунной системы. Только при благоприятном исходе снижается количество цитотоксических Т-лимфоцитов и увеличивается содержание Th₂-клеток. Необходимо отметить, что подобное перераспределение фракций Т-лимфоцитов определяет увеличение концентрации у больных данной подгруппы IL-4 – цитокины, продуцируемых Th₂-клетками и стимулирующих развитие иммунного ответа по гуморальному типу. При этом у больных с благоприятным исходом РГП обнаружено повышение концентрации Ig A и уровня его синтеза, но при снижении уровня Ig M. Подобные изменения со стороны уровней концентрации иммуноглобулинов определяются участием слизистых оболочек в развитии РГП.

Таблица 4.16

Содержание НК- и TNK-клеток в зависимости от исхода РГП

Показатель	Контроль n=135 1		Благоприятный n=29 2		Неблагоприятный n=21 3	
	Me	C ₂₅ – C ₇₅	Me	C ₂₅ – C ₇₅	Me	C ₂₅ – C ₇₅
CD16 ⁺ CD56 ⁺ , %	19,0	13,5–22,0	14,0	9,3–18,2	16,9	8,4–19,5
CD16 ⁺ CD56 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,39	0,25–0,55	0,18	0,12–0,38	0,20	0,12–0,40
	–		p ₁ =0,003		–	
CD3 ⁺ CD16 ⁺ , %	4,6	2,6–11,2	5,1	2,3–9,9	4,5	0,9–5,7
CD3 ⁺ CD16 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,19	0,07–0,32	0,12	0,04–0,18	0,07	0,01–0,19
	–		–		p ₁ =0,048	

Таблица 4.17

Содержание основных классов иммуноглобулинов и уровни их синтеза в зависимости от исхода РГП

Показатель	Контроль n=135 1		Благоприятный n=29 2		Неблагоприятный n=21 3	
	Me	C ₂₅ – C ₇₅	Me	C ₂₅ – C ₇₅	Me	C ₂₅ – C ₇₅
Ig A, г/л	2,07	1,32–3,20	4,40	3,24–4,67	2,62	1,76–2,97
	–		p ₁ <0,001		p ₂ =0,016	
Ig M, г/л	1,20	0,58 – 1,80	0,63	0,58–0,87	1,09	0,68–1,43
	–		p ₁ =0,037		–	
Ig G, г/л	11,11	8,60–15,00	15,50	8,23–18,60	15,67	11,40– 21,80
Ig A/CD19 ⁺ , нг/кл.	7,14	4,02–14,56	15,86	9,62–22,52	11,27	3,61–19,37
	–		p ₁ =0,003		–	
Ig M/CD19 ⁺ , нг/кл.	4,68	2,45–9,17	3,06	2,65–5,65	2,82	2,61–3,99
Ig G/CD19 ⁺ , нг/кл.	44,64	26,57– 73,68	60,82	24,11– 138,49	54,98	27,11– 97,63

Таблица 4.18

Содержание некоторых цитокинов в сыворотке крови в зависимости от исхода РГП

Показатель, пг/мл	Контроль n=135 1		Благоприятный n=29 2		Неблагоприятный n=21 3	
	Me	C ₂₅ – C ₇₅	Me	C ₂₅ – C ₇₅	Me	C ₂₅ – C ₇₅
IL-1 β	1,00	0,01–4,50	9,50	9,00–11,50	11,00	8,70–12,50
	–		p ₁ <0,001		p ₁ <0,001	
IL-4	0,01	0,01–1,05	1,75	0,05–2,70	0,02	0,01–2,90
	–		p ₁ =0,047		–	
IL-6	4,00	1,67–11,42	139,0	41,5–288,0	260,5	94,0–275,0
	–		p ₁ <0,001		p ₁ <0,001	
IFN- γ	10,50	5,25–20,87	290,0	125,0– 526,0	227,5	50,0–630,0
	–		p ₁ <0,001		p ₁ <0,001	
TNF- α	2,70	0,75–30,36	19,00	10,50– 116,50	46,00	8,00–212,0
	–		p ₁ =0,002		p ₁ =0,006	

Таким образом, состояние иммунной системы при благоприятном исходе РГП характеризуется высоким уровнем содержания Th₂-лимфоцитов и значительным снижением НК-клеток. Только при благоприятном исходе заболевания выявляются изменения со стороны показателей гуморального иммунитета и повышение сывороточной концентрации IL-4. При неблагоприятном исходе в крови больных РГП снижено количество НКТ-клеток.

4.7. Зависимость уровней активности НАД- и НАДФ-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов от исхода распространенного гнойного перитонита

При исследовании уровней активности НАДФ-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов крови у больных РГП в зависимости от исхода заболевания обнаружено, что активность НАДФМДГ в лимфоцитах крови боль-

ных РГП снижена относительно контрольных значений как при благоприятном, так и при неблагоприятном исходе (рис. 4.7, *a*). Однако у больных с неблагоприятным исходом понижение уровня активности более выражено, чем при благоприятном исходе. Уровни активности Г6ФДГ, НАДФГДГ, НАДФИЦДГ, ГР и НАДФН-ГДГ в лимфоцитах у больных РГП снижены относительно контрольных значений независимо от исхода заболевания (см. рис. 4.7, *б–е*).

При исследовании уровней активности НАД-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов крови у больных РГП обнаружено, что активность ГЗФДГ повышена, тогда как активность ЛДГ, МДГ и НАДГДГ снижена относительно контрольных уровней независимо от исхода заболевания (рис. 4.8, *a–г*). Аналогичным образом изменяется активность НАДН-зависимых реакций дегидрогеназ в лимфоцитах крови больных РГП: снижены относительно контрольных уровней независимо от исхода заболевания (рис. 4.9, *a–в*).

Анализ полученных результатов позволяет сделать вывод, что наиболее выражено в зависимости от исхода заболевания снижается активность ключевого фермента липидного анаболизма – НАДФМДГ. Необходимо также отметить, что малик-фермент принимает активное участие в реакциях катаболизма ксенобиотиков. Следовательно, у больных РГП независимо от исхода заболевания в лимфоцитах крови снижается активность ферментов, определяющих интенсивность анаэробной и аэробной энергетики и уровень пластических процессов, но при активации реакций липидного катаболизма и переноса продуктов через ГЗФДГ на окислительно-восстановительные реакции гликолиза. Интенсивность процессов липидного анаболизма и катаболизма ксенобиотиков в лимфоцитах крови больных РГП снижена, но более выражено данные процессы ингибированы у лиц с неблагоприятным исходом заболевания.

Вариабельность изменений уровней активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах у больных РГП в зависимости от исхода заболевания оказалась информативна в модели нейросетевого анализа. Исходя из уровней активности ферментов, обладающих наиболее высокой значимостью в нейросетевой модели, разработан метод прогноза исхода РГП (рис. 4.10). Для осуществления прогноза исхода РГП мы предлагаем рассчитывать метаболический коэффициент (МК), характеризующий соотношение активности реакций НАДФН-зависимого восстановления к уровням реакций НАД-зависимого окисления: $МК = (ГР \times НАДФН-ГДГ) / (ЛДГ \times МДГ)$. При МК ниже 0,005 прогнозируется неблагоприятный исход заболевания, при МК равном и выше 0,005 – благоприятный. Метод апробирован на 31 больном РГП.

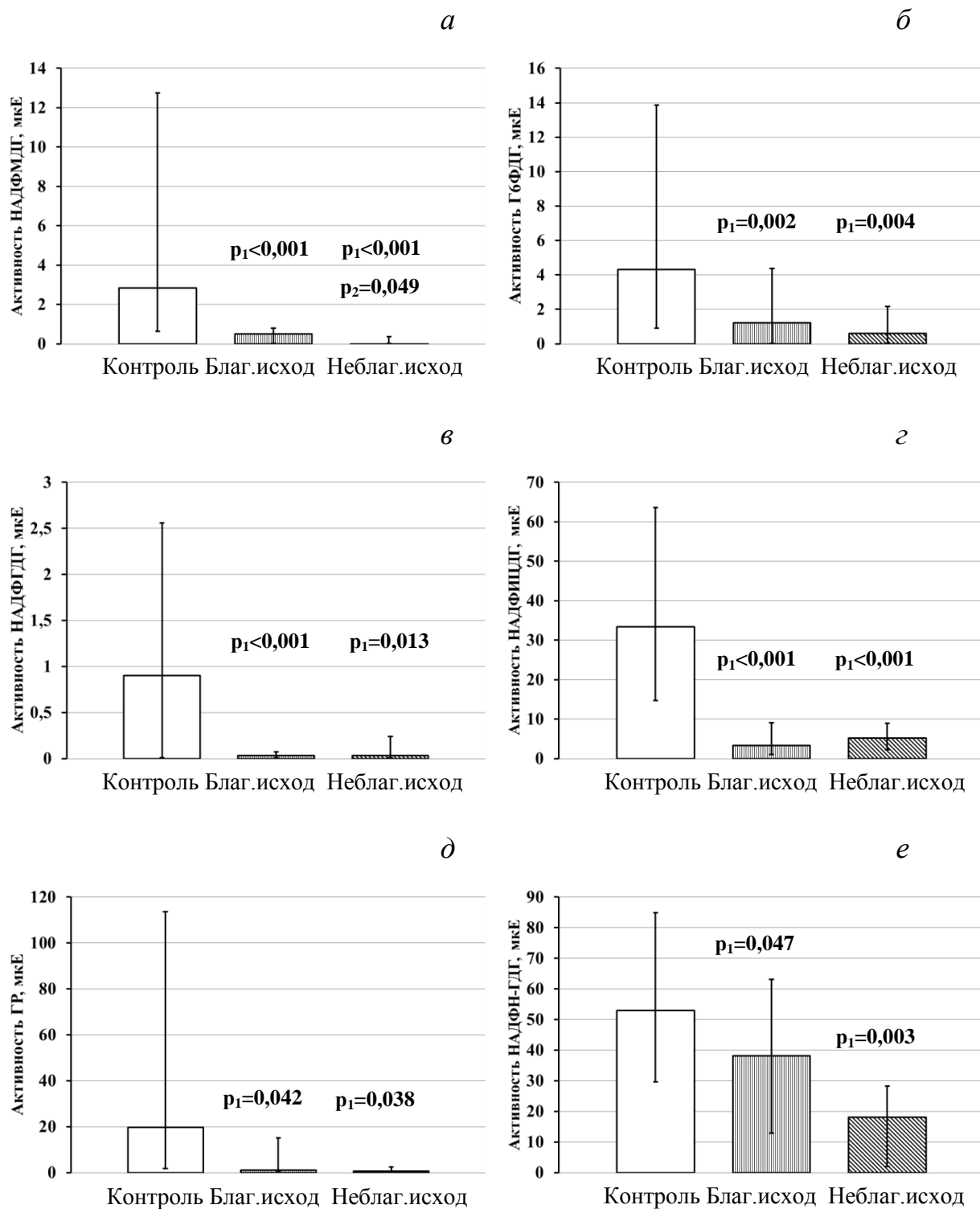


Рис. 4.7. Активность НАДФ-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах крови у больных РГП в зависимости от исхода заболевания.

Здесь и на рис. 4.8 и 4.9: статистически достоверные различия с активностью ферментов: p_1 – контрольной группы; p_2 – больных с благоприятным исходом РГП.

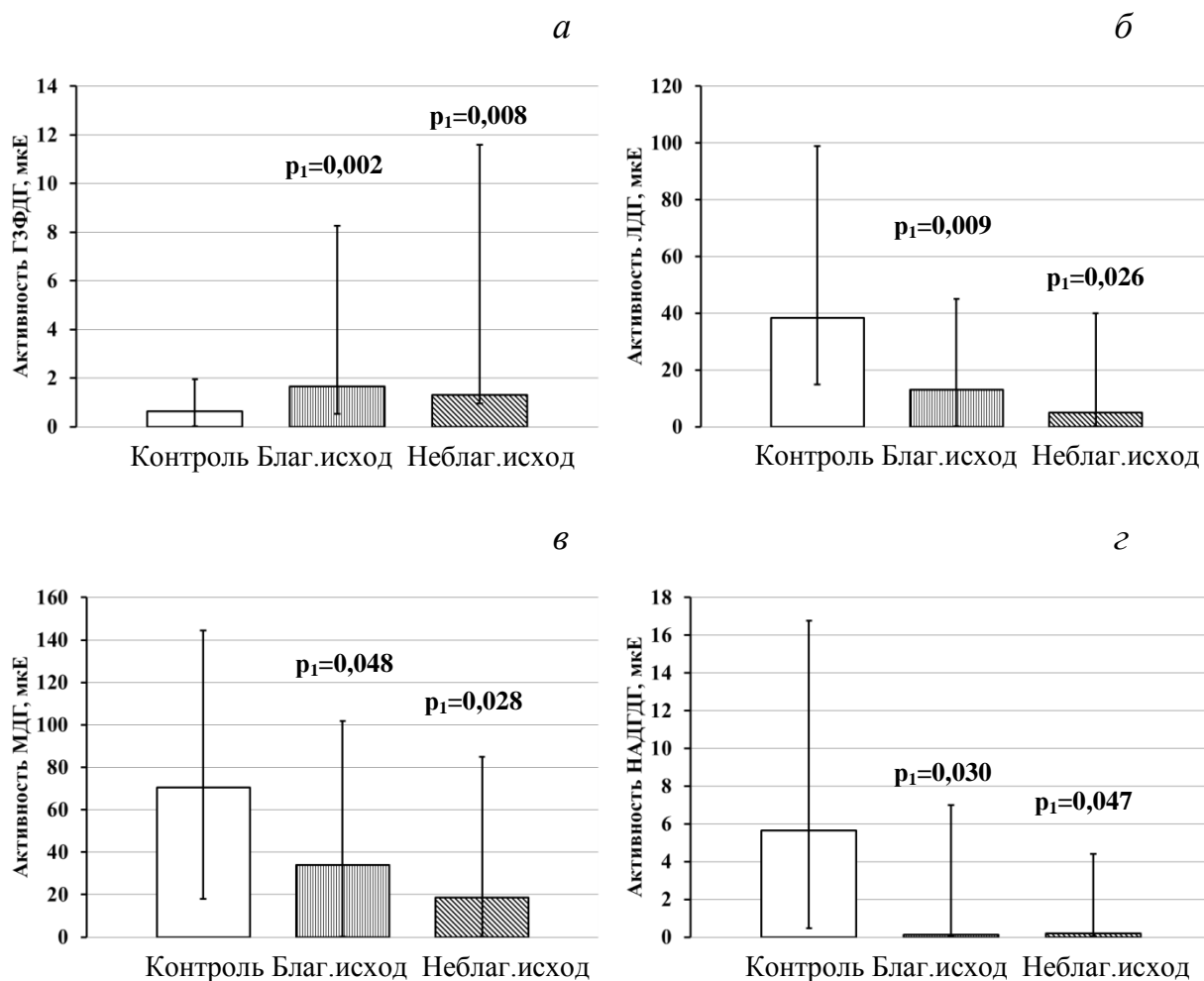


Рис. 4.8. Активность НАД-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах крови у больных РГП в зависимости от исхода заболевания.

По результатам проведенного определения МК и перспективному анализу исхода заболевания установлено, что у 30 больных наблюдалось совпадение прогноза (96,8 % совпадений). У одного больного с благоприятным исходом заболевания МК составил 0,0048. Следовательно, чувствительность метода составила 94,4 %, специфичность равна 100 %.

Таким образом, у больных с неблагоприятным исходом РГП в лимфоцитах крови более выражено снижается активность НАДФМДГ, определяющая интенсивность реакций липидного анаболизма и катаболизма ксенобиотиков. Независимо от исхода заболевания в лимфоцитах крови больных РГП снижены уровни активности ферментов, характеризующих интенсивность анаэробного и аэробного дыхания и уровень пластических процессов, но при активации ГЗФДГ. Исходя из информативности уровней



Рис. 4.9. Активность НАДН-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах крови у больных РГП в зависимости от исхода заболевания.

активности НАД- и НАДФ-зависимых дегидрогеназ в нейросетевой модели при классификации по исходу заболевания, разработан метаболический коэффициент, обладающий прогностической значимостью.

4.8. Особенности хемилюминесцентной и энзиматической активности нейтрофильных гранулоцитов у больных с распространенным гнойным перитонитом в зависимости от исхода заболевания

При исследовании активности люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофильных гранулоцитов обнаружено, что только у больных с благоприятным исходом РГП повышается максимальная интенсивность спонтанной хемилюминесценции (табл. 4.19). Независимо от исхода заболевания при перитоните снижено время выхода на максимум спонтанной

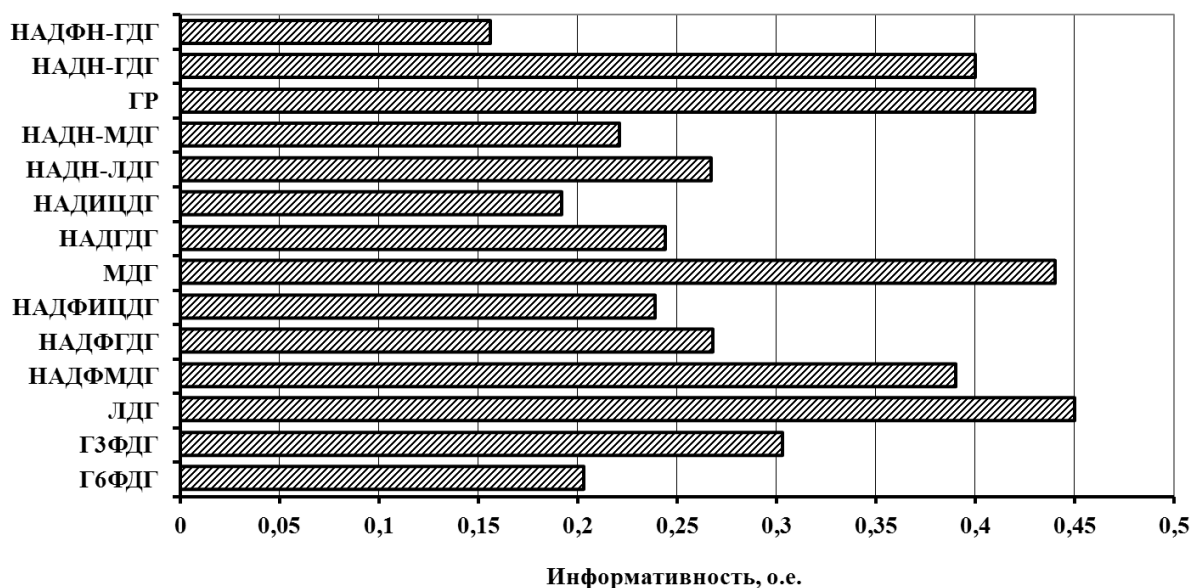


Рис. 4.10. Информативность НАД- и НАДФ-зависимых деhydroгеназ лимфоцитов у больных в зависимости от исхода РГП в модели нейросетевого классификатора.

хемилюминесценции и повышен максимум интенсивности зимозан-индуцированной хемилюминесценции. При благоприятном исходе заболевания снижена величина индекса активации по люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофильных гранулоцитов.

Известно, что люцигенин окисляется и люминесцирует только под влиянием супероксид-радикала, который определяется как первичная активная форма кислорода и синтезируется в системе НАДФН-оксидазы [Владимиров Ю.А., Проскурина Е.В., 2009; Куртасова Л.М. и др., 2009; Benbarek H. et al., 2012]. Следовательно, исследование люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофильных гранулоцитов позволяет охарактеризовать состояние активности НАДФН-оксидазы в нейтрофильных гранулоцитах у больных РГП. Соответственно можно заключить, что у больных с благоприятным исходом РГП активность НАДФН-оксидазы уже в состоянии относительного покоя нейтрофильных гранулоцитов повышена. В то же время при дополнительной индукции “респираторного взрыва” с помощью опсонизированного зимозана активность НАДФН-оксидазы повышается как при благоприятном, так и при неблагоприятном исходе РГП. Однако снижение величины индекса активации при благоприятном исходе РГП определяет относительную недостаточность повышения интенсивности зимозан-индуцированной люцигенин-зависимой хемилюминесценции.

Время выхода на максимум характеризует скорость развития “дыхательного взрыва” в случае регуляторного или антигенного воздействия на

Таблица 4.19

Люцигенин-зависимая хемилюминесцентная активность нейтрофильных гранулоцитов в зависимости от исхода РГП

Показатели	Контроль n=135 1		Благоприятный n=29 2		Неблагоприятный n=21 3	
	Me	C ₂₅ – C ₇₅	Me	C ₂₅ – C ₇₅	Me	C ₂₅ – C ₇₅
Спонтанная хемилюминесценция						
T _{max} , с	2718	2010–3791	1789	1193–2518	2108	1655–2531
	–		p ₁ =0,002		p ₁ =0,024	
I _{max} , о.е. × 10 ³	5,68	2,55–14,06	24,09	10,70–57,91	10,73	2,68–21,09
	–		p ₁ =0,001		–	
S, о.е. × с × 10 ⁶	2,28	0,96–5,85	2,25	1,40–6,00	1,79	1,75–2,61
Зимозан-индуцированная хемилюминесценция						
T _{max} , с	2064	1676–2722	2110	1401–2349	2164	1027–2559
I _{max} , о.е. × 10 ³	12,87	7,83–27,64	23,58	15,56–35,91	24,14	15,51–32,11
	–		p ₁ =0,017		p ₁ =0,048	
S, о.е. × с × 10 ⁶	4,53	2,52–8,22	2,77	2,03–8,74	2,77	1,93–4,44
Синд./ Спонт.	2,04	1,20–3,60	1,50	0,89–2,09	2,38	1,29–7,39
	–		p ₁ =0,048		p ₂ =0,047	

Примечание здесь и в табл. 4.20: статистически достоверные различия с показателями: p₁ – контрольной группы; p₂ – больных с благоприятным исходом РГП.

клетку. Спонтанная хемилюминесцентная реакция развивается за счет регуляторного влияния оптимизации температуры на метаболизм нейтрофильных гранулоцитов. Сокращение времени выхода на максимум спонтанной хемилюминесценции при РГП характеризует способность метаболической системы клеток к высокому уровню продукции супероксид-радикала. Отсутствие аналогичных изменений при дополнительной антигенной стимуляции клеток (зимозан-индуцированная хемилюминесценция) отражает предел в скорости активации НАДФН-оксидазы, который определяется метаболическими резервами клеток.

Цитотоксическая активность нейтрофильных гранулоцитов обусловлена уровнем продукции как первичных, так и вторичных активных форм (гидроксильный радикал, перекись водорода и др.) кислорода. В формировании пула вторичных форм кислорода в нейтрофильных гранулоцитах принимают участие такие ферменты, как супероксиддисмутаза, каталаза, миелопероксидаза и др. [Куртасова Л.М. и др., 2009; Benbarek H. et al.,

2012]. Люминол способен вступать в хемилюминесцентную реакцию и с первичными, и с вторичными активными формами кислорода [Владимиров Ю.А., Проскурина Е.В., 2009]. При исследовании интенсивности люминол-зависимой хемилюминесценции нейтрофильных гранулоцитов обнаружено, что независимо от исхода РГП у больных повышается максимум интенсивности спонтанной и зимозан-индуцированной хемилюминесценции (табл. 4.20). При этом более выраженное повышение интенсивности стимулированной хемилюминесценции определяет увеличение величины индекса активации нейтрофильных гранулоцитов. Следовательно, у больных РГП независимо от исхода заболевания уровень синтеза вторичных активных форм кислорода повышен как в состоянии относительного покоя нейтрофильных гранулоцитов, так и при дополнительной индукции “респираторного взрыва” с помощью опсонизированного зимозана. Повышенная величина индекса активации характеризует наличие метаболических резервов для функциональной активации нейтрофилов.

Таблица 4.20

Люминол-зависимая хемилюминесцентная активность нейтрофильных гранулоцитов в зависимости от исхода РГП

Показатели	Контроль n=135 1		Благоприятный n=29 2		Неблагоприятный n=21 3	
	Me	C ₂₅ – C ₇₅	Me	C ₂₅ – C ₇₅	Me	C ₂₅ – C ₇₅
Спонтанная хемилюминесценция						
T _{max} , с	981	615–1531	1102	884–1192	1157	951–1325
I _{max} , о.е. × 10 ³	7,59	3,05–15,58	29,37	14,46–43,13	30,90	19,04–38,46
	–		p ₁ <0,001		p ₁ <0,001	
S, о.е.× с × 10 ⁶	2,18	1,09–5,60	3,01	1,73–5,78	3,17	2,21–7,74
Зимозан-индуцированная хемилюминесценция						
T _{max} , с	1117	796–1489	1028	880–1327	1102	854–1377
I _{max} , о.е. × 10 ³	16,75	6,86–31,71	62,28	25,21–83,69	70,21	56,57–108,00
	–		p ₁ <0,001		p ₁ <0,001	
S, о.е.× с × 10 ⁶	4,71	1,71–9,71	8,30	3,17–10,13	8,72	4,68–9,37
Синд./ Спонт.	1,72	1,33–2,42	2,68	1,57–3,59	2,26	1,77–3,39
	–		p ₁ =0,010		p ₁ =0,049	

Исследование уровней активности НАД- и НАДН-зависимых дегидрогеназ нейтрофильных гранулоцитов позволило установить, что только при неблагоприятном исходе заболевания в клетках повышена активность НАДИЦДГ и НАДН-ЛДГ (рис. 4.11, *а, б*). Независимо от исхода РГП в нейтрофильных гранулоцитах больных снижена активность ЛДГ (см. рис. 4.11, *в*) и повышены уровни активности НАДН-МДГ и НАДН-ГДГ (см. рис. 4.11, *г, д*). При исследовании уровней активности НАДФ-зависимых дегидрогеназ обнаружено, что независимо от исхода РГП в нейтрофильных гранулоцитах крови снижена активность Г6ФДГ и НАДФГДГ (рис. 4.12, *а, б*), но повышена активность НАДФИЦДГ (см. рис. 4.12, *в*).

В целом, метаболизм нейтрофильных гранулоцитов у больных РГП характеризуется низкой активностью Г6ФДГ – ключевого и инициализирующего фермента пентозофосфатного цикла, от уровня которого зависит реализация ряда пластических процессов, а также стимуляция активности НАДФН-оксидазы. Низкая активность НАДФИЦДГ и высокая активность НАДН-ГДГ в нейтрофилах больных РГП определяет дисбаланс в реакциях обмена азота. При этом недостаточность реакций по восстановлению НАДФ⁺ частично может компенсироваться высоким уровнем активности НАДФИЦДГ. Необходимо отметить, что данный фермент определяется как вспомогательный в цикле трикарбоновых кислот. И хотя нейтрофильные гранулоциты являются преимущественно анаэробными клетками, обменные процессы митохондриального компартмента значимо влияют на метаболизм клеток. Кроме того, повышение активности НАДН-зависимой реакции МДГ, являющейся ключевой в системе малат-аспартатного шунта митохондрий [Березов Т.Т., Кровкин Б.Ф., 1998], также отражает изменения интенсивности реакций, связанных с аэробными энергетическими процессами. Активация обменных процессов в митохондриальном компартменте нейтрофильных гранулоцитов при РГП также определяется высокой активностью НАДН-ГДГ. Однако при интенсификации ряда реакций в митохондриях у больных наблюдается снижение аэробной реакции ЛДГ.

Особенностью метаболизма нейтрофильных гранулоцитов у больных с неблагоприятным исходом РГП является повышение активности анаэробной реакции ЛДГ, характеризующей интенсивность терминальных реакций анаэробного гликолиза, и НАДИЦДГ – фермента, в значительной степени определяющего интенсивность субстратного потока по циклу трикарбоновых кислот [Березов Т.Т., Кровкин Б.Ф., 1998]. Следовательно, интенсивность анаэробных и аэробных процессов в нейтрофильных гранулоцитах при неблагоприятном исходе РГП повышена.

С помощью корреляционного анализа мы исследовали взаимосвязь уровней активности НАД- и НАДФ-зависимых дегидрогеназ с величинами показателей люминол- и люцигенин-зависимой хемилюминесценции. Установлено, что у лиц контрольной группы активность аэробной реакции

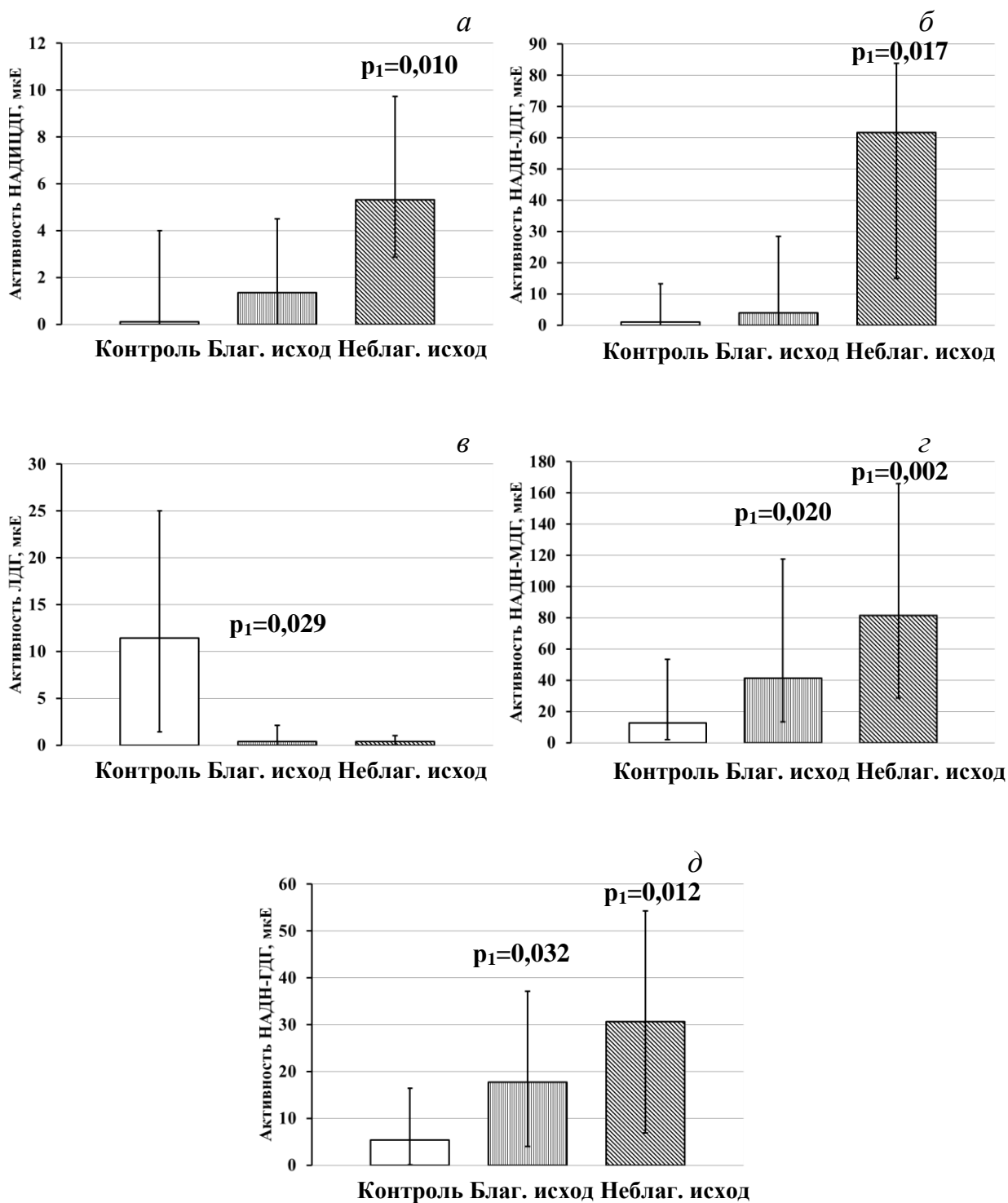


Рис. 4.11. Активность НАД- и НАДН-зависимых дегидрогеназ в нейтрофилах у больных РГП в зависимости от исхода заболевания. Здесь и на рис. 4.11: p_1 – статистически достоверные различия с активностью ферментов контрольной группы.

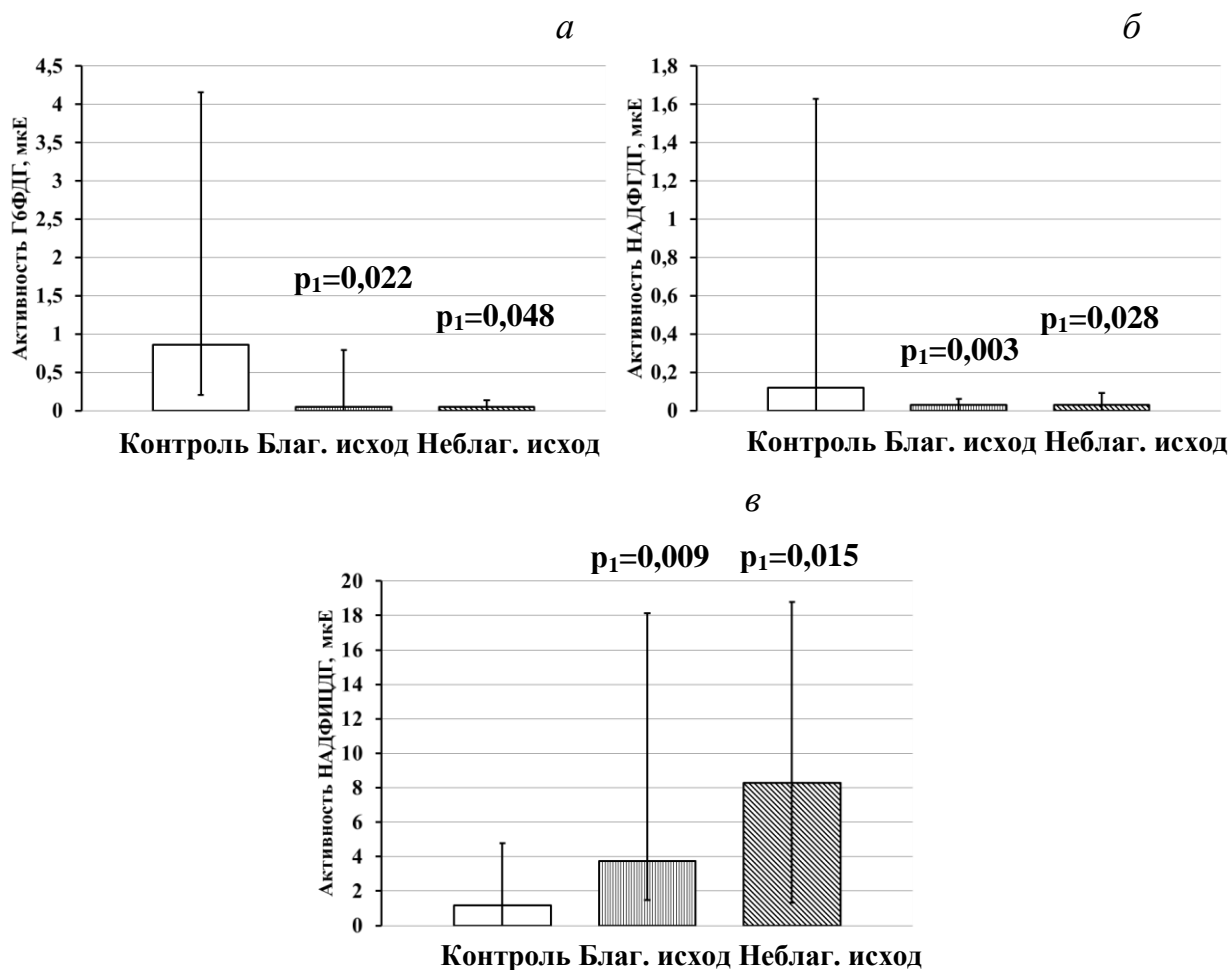


Рис. 4.12. Активность НАДФ-зависимых дегидрогеназ в нейтрофилах у больных РГП в зависимости от исхода заболевания.

ЛДГ положительно, а активность НАДН-зависимой реакции МДГ отрицательно взаимосвязана с временем выхода на максимум спонтанной люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов ($r=0,41$, $p=0,042$ и $r=-0,58$, $p=0,006$ соответственно). Активность ГЗФДГ отрицательно коррелирует с максимальной интенсивностью ($r=-0,42$, $p=0,037$) и площадью под кривой ($r=-0,44$, $p=0,029$) спонтанной люцигенин-зависимой хемилюминесценции. Кроме того, у лиц данной группы величина площади под кривой спонтанной люцигенин-зависимой хемилюминесценции также отрицательно взаимосвязана с активностью анаэробной реакции ЛДГ ($r=-0,44$, $p=0,048$). В то же время у лиц контрольной группы активность анаэробной реакции ЛДГ отрицательно взаимосвязана с временем выхода на максимум спонтанной люминол-зависимой хемилюминесценции ($r=-0,32$, $p=0,039$). Уровни активности МДГ и НАДФМДГ положительно коррелируют с максимальной интенсивностью ($r=0,37$, $p=0,008$ и $r=0,35$, $p=0,012$ соответственно) и площадью под кривой ($r=0,43$, $p=0,002$ и $r=0,33$,

$p=0,017$ соответственно) спонтанной люминол-зависимой хемиллюминесценции.

Время выхода на максимум зимозан-индуцированной люминол-зависимой хемиллюминесценции нейтрофильных гранулоцитов у лиц контрольной группы положительно взаимосвязано с уровнями активности ГЗФДГ ($r=0,37$, $p=0,009$), ЛДГ ($r=0,34$, $p=0,016$) и МДГ ($r=0,32$, $p=0,025$). При этом максимум интенсивности индуцированной хемиллюминесценции положительно коррелирует только с уровнями активности НАДФ-зависимых дегидрогеназ: с Г6ФДГ ($r=0,28$, $p=0,049$) и НАДФМДГ ($r=0,38$, $p=0,006$). Последний из указанных ферментов также положительно взаимосвязан с площадью под кривой индуцированной хемиллюминесценции ($r=0,39$, $p=0,006$). При этом у лиц контрольной группы индекс активации по люминол-зависимой хемиллюминесценции отрицательно коррелирует с активностью МДГ ($r=-0,29$, $p=0,042$).

Таким образом, установлены особенности хемиллюминесцентной и энзиматической активности нейтрофильных гранулоцитов у больных РГП в зависимости от исхода заболевания. На фоне снижения интенсивности пластических процессов и дисбаланса ферментативной активности в азотистом обмене у больных РГП при неблагоприятном исходе заболевания повышается активность ферментов, характеризующих уровень анаэробного и аэробного дыхания (активация анаэробной реакции ЛДГ и НАДИЦДГ). В то же время при отсутствии выраженных изменений активности ферментов, характеризующих уровень энергетических процессов в клетках у больных РГП при благоприятном исходе заболевания повышается интенсивность спонтанной люцигенин-зависимой хемиллюминесценции и снижается индекс активации нейтрофилов. Люминол-зависимая хемиллюминесцентная активность нейтрофильных гранулоцитов у больных РГП не зависит от исхода заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на существенный прогресс диагностических и лечебных технологий, РГП остается одним из самых тяжелых и трагичных заболеваний. Сложный многоуровневый патогенез, трудности своевременной диагностики и прогнозирования заболевания, быстрая генерализация воспалительного процесса в брюшной полости с формированием ССВР и развитием полиорганной недостаточности ПОН на фоне декомпенсации всех защитных систем организма обуславливают тяжелое течение распространенного перитонита и высокий уровень летальности. Особую остроту проблеме РГП придает неснижающееся число заболевших, увеличение количества пациентов с тяжелыми проявлениями системного воспаления вследствие поздней обращаемости и госпитализации больных в стационары. Последнее обстоятельство резко снижает эффективность хирургического вмешательства и интенсивной терапии, так как к моменту поступления у больных уже присутствует клиника ССВР в сочетании с ПОН.

Анализ частоты РГП и результатов его лечения в многопрофильном стационаре показал, что это грозное осложнение встречалось у 349 из 22461 ($1,6 \pm 0,1$ %) пациентов с заболеваниями и травмой органов брюшной полости, находившихся на лечении в хирургических отделениях в 2000–2004 гг. При этом интраабдоминальная хирургическая инфекция вообще (включая местный перитонит) осложняла течение заболеваний и состояние травм органов брюшной полости в $8,7 \pm 0,2$ % (1947/22461) случаев, а в $17,9 \pm 0,9$ % (349/1947) из них – носила распространенный характер.

РГП встречался одинаково часто как у мужчин, так и у женщин ($p=0,496$), больше всего больных [82 ($23,5 \pm 2,3\%$)] было в возрасте 51–60 лет.

Наиболее частыми причинами развития РГП были перфоративные гастродуоденальные язвы ($25,2 \pm 2,3$ %) и острый аппендицит ($20,3 \pm 2,2$ %), для которых характерно наиболее благоприятное течение и самая низкая

летальность ($15,9 \pm 3,9$ % и $8,5 \pm 3,3$ % соответственно). В то же время, почти у четверти пациентов [85 ($24,4 \pm 2,3$ %)] причиной РГП явились заболевания, характеризующиеся крайне тяжелым течением и высоким риском летального исхода: острое нарушение мезентериального кровообращения (летальность $65,0 \pm 7,5$ %), панкреонекроз (летальность 13 из 19) и послеоперационный перитонит (летальность $69,2 \pm 9,1$ %). Важное значение среди причин РГП принадлежит перфорациям толстой кишки опухолевого и неопухолевого генеза [66 ($18,9 \pm 2,1$ %) больных], для которых также характерен высокий уровень летальности ($50,0 \pm 6,2$ %).

Общая летальность при РГП составила $35,0 \pm 2,6$ %: у мужчин – $33,0 \pm 3,5$ %, у женщин – $37,1 \pm 3,7$ %. Что касается уровня летальности в различных возрастных группах, то в возрасте до 30 лет случаев смерти при РГП за этот период не было. В последующих возрастных группах летальность возростала с $16,7 \pm 6,8$ % в возрасте 31–40 лет до 13 из 18 у пациентов старше 80 лет.

Что касается исходной тяжести РГП, то в большинстве случаев пациенты поступали в фазе течения процесса «тяжелый сепсис» (ТС) или «септический шок» (СШ) ($45,8 \pm 2,7$ % и $10,0 \pm 1,6$ % соответственно), что определяло высокий уровень летальности, которая при ТС составила $45,0 \pm 3,9$ %, а при СШ – $68,6 \pm 7,8$ %.

Проведенный нами анализ показал, что летальность при РГП зависит от исходной тяжести больных и степени поражения органов брюшной полости: при МИП менее 21 балла летальность составила $12,5 \pm 4,8$ %, при 21–29 баллов – $25,5 \pm 3,4$ %, 30 баллов и более – $54,4 \pm 4,3$ % ($p < 0,001$). Соответственно, при ИБП менее 14 баллов летальность составила $29,6 \pm 3,3$ %, а при ИБП 14 баллов и более – $41,1 \pm 3,9$ % ($p = 0,024$).

Применяемые в настоящее время в клинической практике две хирургические тактики (релапаротомии «по требованию» и «по программе») одинаково часто использовались при лечении РГП ($p = 0,705$). При этом следует отметить, что имелись значимые различия в выраженности исходных проявлений системного воспаления у больных РГП – тяжелые проявления ССВР чаще диагностировались у больных с этапными санациями брюшной полости ($p = 0,010$). Хирургическая тактика «релапаротомия по требованию» одинаково часто использовалась как при отсутствии или нетяжелых проявлениях системного воспаления, так и при сочетании ССВР с ПОН ($p = 0,750$). В то же время программные санации брюшной полости значимо чаще использовались у больных РГП в фазах течения процесса ТС и СШ ($p < 0,001$).

Значимые различия в исходной тяжести состояния больных в группах с различной хирургической тактикой отмечаются и по тяжести состояния по шкале SAPS-II, и по выраженности ПОН по шкале SOFA, и по степени поражения брюшной полости. Только значения МИП не имели достоверных различий в группах.

Различий в уровнях летальности в зависимости от применяемой хирургической тактики не отмечено ($p=0,250$). При ведении брюшной полости полужакрытым способом летальность возрастала с $36,1\pm 4,0$ % при выполнении только одной операции до $41,7\pm 10,1$ % при выполнении релапаротомии по требованию и до «4 из 6» – при переходе на этапные санации брюшной полости.

При ведении брюшной полости у пациентов с РГП «по программе» летальность возрастала с увеличением количества этапных санаций: при выполнении одной программированной санации летальность составила $21,6\pm 4,2$ %, при 2 операциях – $32,3\pm 8,4$ %, при 3 – $42,3\pm 9,7$ %, при 4 и более – 13 из 18.

При анализе летальности пациентов в зависимости от хирургической тактики и тяжести РГП по МИП значимых различий не найдено. Также отсутствовали значимые различия летальности у пациентов с ИБП 13 баллов и менее ($p=0,704$). При ИБП 14 баллов и более в группе пациентов с этапными санациями брюшной полости уровень летальности был ниже ($p<0,001$), чем при полужакрытом ведении.

При отсутствии или невыраженных исходных проявлениях системного воспаления у больных РГП различий в уровне летальности при различной хирургической тактике не отмечено ($p=0,538$). У пациентов с исходным тяжелым сепсисом при проведении программных санаций летальность была ниже, чем при полужакрытом методе ($p=0,002$). При исходных проявлениях септического шока летальность не зависела от избранной хирургической тактики ($p=0,163$).

В настоящее время в клинической практике основными общедоступными вариантами ведения брюшной полости при РГП остаются полужакрытый и полукрытый методы. При этом использование метода программированных релапаротомий при РГП позволяет своевременно выполнять санацию инфекционных очагов в брюшной полости. Наиболее рационально применение этого метода у пациентов с РГП в фазе течения процесса ТС и при ИБП 14 и более баллов, когда он значительно эффективнее, чем полужакрытое ведение брюшной полости.

Применение хирургической тактики «релапаротомия по требованию» целесообразно у пациентов с нетяжелыми исходными проявлениями системного воспаления (без сепсиса и ССВР 2-4) и органных дисфункций, а также если при интраоперационной оценке ИБП менее 13 баллов. В этих случаях выбор полужакрытого метода ведения брюшной полости не ухудшает результатов лечения и позволяет избежать лишних оперативных вмешательств, но требует интенсивного наблюдения за пациентом, когда диагностические мероприятия и принятие решения о релапаротомии гарантируются круглосуточно.

В то же время необходимо помнить, что само оперативное вмешательство является фактором, отягощающим течение системного

воспаления. Это подтверждает и значимое увеличение летальности с ростом числа санационных вмешательств. Поэтому при ведении больных методом программированных санаций оптимальным можно считать выполнение не более трех релапаротомий.

Несмотря на достаточный арсенал антимикробных препаратов, выбор адекватной антибактериальной терапии (АБТ) РГП остается проблемой неотложной хирургии и интенсивной терапии. Это особенно актуально в интенсивной терапии послеоперационного перитонита и при этапном ведении брюшной полости. Неадекватная стартовая АБТ у этого контингента больных обусловлена, прежде всего, недостаточной информацией о спектре возбудителей РГП в конкретном стационаре и их антибиотикорезистентности.

Для планирования адекватной эмпирической АБТ нами была изучена структура и антибиотикорезистентность аэробных возбудителей РГП у 147 больных. Всего было выделено 311 штаммов: 160 (51,4±2,8 %) штаммов семейства *Enterobacteriaceae*, 86 (27,7±2,5 %) штаммов неферментирующих грамотрицательных бактерий и 65 (20,9±2,3 %) штаммов грамположительных возбудителей.

Среди возбудителей, выделенных из перитонеального экссудата, преобладали представители семейства *Enterobacteriaceae*: при внебольничном происхождении перитонита их доля в структуре возбудителей была значимо ($p < 0,001$) выше, чем неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов [57,7±3,7 % (105/182) против 19,8±3,0 % (36/182)]; а при госпитальном перитоните – была сопоставимой ($p = 0,526$) с долей проблемных возбудителей (*Acinetobacter spp.* и *P. aeruginosa*) [42,6±4,4 % (55/129) и 38,8±4,3 % (50/129) соответственно].

Следует отметить, что при выборе этапного хирургического лечения внебольничного РГП микробный пейзаж перитонеального экссудата менялся с каждой последующей программированной санацией. Если на первичной операции соотношение семейства *Enterobacteriaceae* и неферментирующих грамотрицательных бактерий составляло соответственно 69,2±4,8 % и 7,7±2,8 %, то на 2–4 программированных релапаротомиях – 39,7±6,4 % и 41,4±6,5 %. При этом менялась и антибиотикорезистентность выделенных штаммов микроорганизмов. Это необходимо учитывать при выборе стартовой АБТ у больных с внебольничным РГП, если планируются этапные санации брюшной полости.

Все выделенные штаммы семейства *Enterobacteriaceae* сохраняли максимальную чувствительность к карбапенемам (имипенем, меропенем). Чувствительность штаммов, выделенных при госпитальном перитоните, была значимо ниже, чем при внебольничном, к следующим антибактериальным препаратам: амикацину [28 (50,9±6,7 %) и 91 (86,7±3,3 %) соответственно ($p < 0,001$)], амоксициллину/клавуланату [11 (20,0±5,4 %) и 47 (44,8±4,9 %) ($p = 0,002$)], цефепиму [37 (67,3±6,3 %) и 92 (87,6±3,2 %)]

($p=0,002$), цефоперазону [16 (29,1±6,1 %) и 59 (56,2±4,8 %) ($p=0,001$)], цефотаксиму [15 (27,3±6,0 %) и 75 (71,4±4,4 %) ($p<0,001$)], ципрофлоксацину [26 (47,3±6,7 %) и 94 (89,5±3,0 %) ($p<0,001$)], гентамицину [12 (21,8±5,6 %) и 58 (55,2±4,9 %) ($p<0,001$)] и пиперациллину [9 (16,4±5,0 %) и 44 (41,9±4,8 %) ($p=0,001$)]. Наличие при внебольничном перитоните штаммов *Enterobacteriaceae*, резистентных к большинству используемых антибиотиков, объясняется, прежде всего, тем, что при проведении этапных санаций происходит смена внебольничных штаммов на госпитальные. В отношении госпитальных штаммов *Enterobacteriaceae*, кроме карбапенемов, проявлявших максимальную активность, высокую активность сохраняли только цефепим [67,3±6,3 % (37/55)] и цефоперазона/сульбактам [(70,9±6,1 % (39/55)].

Максимальную чувствительность неферментирующие грамотрицательные бактерии сохраняли только к полимиксину В. Клинически значимая чувствительность штаммов, выделенных при внебольничном и госпитальном перитоните, сохранялась к имипенему [33 (91,7±4,6 %) и 46 (92,0±3,8 %) чувствительных штаммов соответственно], меропенему [31 (86,1±5,8 %) и 44 (88,0±4,6 %)] и цефоперазону/сульбактаму [26 (72,2±7,5 %) и 37 (74,0±6,2 %)]. К остальным исследуемым антибиотикам чувствительность была на уровне 50 % и ниже.

Следует отметить низкую активность в отношении неферментирующих грамотрицательных бактерий антибактериальных препаратов, широко используемых для лечения интраабдоминальных инфекций. Так, чувствительность микроорганизмов этого семейства, выделенных при внебольничном и госпитальном перитоните, составила соответственно к амикацину – 55,6±8,3 % (20/36) и 34,0±6,7 % (17/50), к цефепиму – 50,0±8,3 % (18/36) и 36,0±6,8 % (18/50), к цефтазидиму – 44,4±8,3 % (16/36) и 34,0±6,7 % (17/50), к ципрофлоксацину – 41,7±8,2% (15/36) и 18,0±5,4 % (9/50).

Резистентность штаммов *Acinetobacter spp.* и *P. aeruginosa* является в настоящее время серьезной терапевтической проблемой как при внебольничном, так и госпитальном перитоните. Из всех антибиотиков, применяемых для лечения тяжелой абдоминальной инфекции, клинически значимой активностью против штаммов *Acinetobacter spp.* обладают эртапенем, имипенем, меропенем и сульперазон/сульбактам. В отношении исследованных штаммов *P. aeruginosa* наибольшей активностью отличается полимиксин В, но, к сожалению, этот антибиотик недоступен для использования в российских стационарах. Препаратами выбора для лечения внебольничного РГП, вызванного синегнойной палочкой, остаются имипенем, меропенем, пиперациллин/тазобактам, цефепим, цефтазидим и амикацин. В отношении госпитальных штаммов *P. aeruginosa* клинически значимую активность сохраняют только имипенем и меропенем.

Грамположительные микроорганизмы составили в общей структуре возбудителей РГП 20,9±2,3 % (65/311) штаммов. Все выделенные штаммы

Enterococcus spp. сохраняли максимальную чувствительность только к ванкомицину. Из 19 идентифицированных штаммов *S. aureus* 8 были метициллинрезистентными (MRSA). Все штаммы MRSA были выделены из перитонеального экссудата, взятого при программированных санациях брюшной полости или при госпитальном перитоните, и сохраняли чувствительность к ванкомицину.

Полученные данные, показывают, что при этапном лечении внебольничного РГП с каждой последующей операцией происходит смещение микробного пейзажа перитонеального экссудата в сторону микробных ассоциаций и замещение внебольничных штаммов на антибиотикорезистентные госпитальные, среди которых преобладали проблемные возбудители (*Acinetobacter spp.* и *P. aeruginosa*) и представители семейства *Enterobacteriaceae*, резистентные к большинству используемых антибиотиков.

Наиболее активными препаратами *in vitro* при РГП, вызванном нозокомиальной аэробной микрофлорой, являются карбапенемы, а рекомендуемые в литературе комбинации цефалоспоринов третьего или четвертого поколения с антианаэробными антибактериальными препаратами могут оказаться неадекватными. Поэтому при назначении эмпирической АБТ у больных РГП необходимо учитывать не только его происхождение (внебольничный или госпитальный), но и планируемый метод ведения брюшной полости.

С учетом существенных различий в частоте резистентности выделенных микроорганизмов, предпочтение в выборе антибиотика для эмпирической терапии РГП, особенно госпитального происхождения, а также при этапном лечении внебольничного перитонита, должно базироваться на основании локальных данных по антибиотикорезистентности возбудителей интраабдоминальной инфекции. Таким образом, микробиологическое исследование интраоперационного материала у больных РГП является основой как для адекватной и своевременной индивидуальной АБТ, так и для прогноза и планирования АБТ в будущем.

РГП протекает на фоне иммунодефицита, а в терминальной стадии (на фоне ПОН) иммунная недостаточность наиболее выражена, однако внутрисистемные механизмы регуляции реакций клеточного и гуморального иммунитета при РГП изучены недостаточно. Поэтому мы сочли необходимым исследовать состояние иммунного статуса, функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов, а также изменения уровня активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов и нейтрофильных гранулоцитов крови.

У больных РГП разной степени тяжести заболевания наблюдаются определенные особенности иммунного реагирования. Состояние иммунной системы при средней степени тяжести заболевания характеризуется снижением относительного количества цитотоксических Т-лимфоцитов до 21,1 %, но при двукратном увеличении содержания В2-клеток. У больных

с тяжелой степенью тяжести заболевания в 2,5 раза увеличивается количество Th2-лимфоцитов и в 2,3 раза В1-клеток. Вне зависимости от степени тяжести наблюдается снижение количества НК-клеток и изменение показателей гуморального звена иммунной системы. Содержание цитокинов также не зависит от тяжести РГП.

При исследовании люминол-зависимой хемилюминесценции обнаружено, что и при тяжелой и при средней степени тяжести заболевания у больных РГП повышен максимум интенсивности как спонтанной [в 3,9 раза независимо от тяжести РГП], так и зимозан-индуцированной хемилюминесценции (в 4,4 ($p < 0,001$) и в 3,9 раза ($p < 0,001$) соответственно), относительно контрольных показателей, что характеризует повышение уровня синтеза первичных и вторичных форм кислорода нейтрофильными гранулоцитами у больных со средней и тяжелой степенью тяжести РГП. Однако только у больных с тяжелой степенью РГП обнаружено увеличение площади под кривой индуцированной хемилюминесценции [в 1,8 раза ($p = 0,041$)] и величины индекса активации [в 1,4 раза ($p = 0,003$)], что определяет больший уровень активации синтеза всего пула активных форм кислорода нейтрофильными гранулоцитами, чем у больных со средней степенью тяжести РГП.

При исследовании показателей спонтанной люцигенин-зависимой хемилюминесценции обнаружено, что при средней степени тяжести заболевания время выхода на максимум сокращается на 26,9 % ($p = 0,018$) и в 3,2 ($p = 0,029$) раза возрастает максимум интенсивности хемилюминесценции нейтрофильных гранулоцитов. У больных с тяжелой степенью РГП выявляется сокращение времени выхода на максимум на 34,6 % ($p = 0,002$) и повышение максимума интенсивности спонтанной хемилюминесценции нейтрофильных гранулоцитов в 2,4 раза ($p = 0,015$). Максимум интенсивности зимозан-индуцированной люцигенин-зависимой хемилюминесценции повышен при средней и тяжелой степени РГП в 1,9 раза ($p = 0,042$ и $p = 0,026$ соответственно). При этом у больных со средней степенью тяжести заболевания выявляется снижение площади под кривой индуцированной хемилюминесценции на 42,4 % ($p = 0,042$).

Следовательно, у больных РГП, независимо от степени тяжести заболевания, уровень активности НАДФН-оксидазы в состоянии относительного покоя клеток повышен. Необходимо отметить, что высокий уровень продукции супероксид-радикала при РГП осуществляется при сокращении времени активации НАДФН-оксидазы, что, по-видимому, определяется состоянием метаболической системы нейтрофильных гранулоцитов. При индукции «дыхательного взрыва» с помощью опсонизированного зимозана сохраняется высокий уровень максимальной активности НАДФН-оксидазы в клетках больных РГП. Однако снижение площади под кривой зимозан-индуцированной хемилюминесценции у больных со средней степенью тяжести РГП свидетельствует о недостаточности метаболических

резервов при дополнительной стимуляции функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов.

Таким образом, у больных РГП, в зависимости от степени тяжести заболевания, наблюдаются характерные особенности хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов: при стимуляции функциональной активности клеток метаболические резервы для синтеза супероксид-радикала (первичная активная форма кислорода) при средней степени тяжести снижены, в то время как уровень синтеза вторичных активных форм кислорода более выражен при тяжелой степени тяжести.

При исследовании интенсивности люминол-зависимой хемилюминесценции нейтрофильных гранулоцитов обнаружено, что и при выздоровлении, и при неблагоприятном исходе у больных РГП повышается максимум интенсивности спонтанной [в 3,9 ($p < 0,001$) и в 4,1 раза ($p < 0,001$) соответственно] и зимозан-индуцированной хемилюминесценции (в 3,7 ($p < 0,001$) и в 4,2 раза ($p < 0,001$) соответственно). При этом более выраженное повышение интенсивности стимулированной хемилюминесценции определяет увеличение индекса активации нейтрофильных гранулоцитов. Следовательно, у больных РГП независимо от исхода заболевания уровень синтеза вторичных активных форм кислорода повышен как в состоянии относительного покоя нейтрофильных гранулоцитов, так и при дополнительной индукции «респираторного взрыва» с помощью опсонизированного зимозана. Повышение индекса активации в 1,6 раза при выздоровлении ($p = 0,010$) и в 1,3 раза при неблагоприятном исходе ($p = 0,049$) характеризует наличие метаболических резервов для функциональной активации нейтрофилов.

При исследовании активности люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофильных гранулоцитов обнаружено, что только у больных с благоприятным исходом РГП повышается максимальная интенсивность спонтанной хемилюминесценции [в 4,2 раза ($p = 0,001$)]. Независимо от исхода заболевания, при перитоните снижено время выхода на максимум спонтанной хемилюминесценции [в 1,5 раза при выздоровлении ($p = 0,002$) и в 1,3 раза при неблагоприятном исходе ($p = 0,024$)] и повышен максимум интенсивности зимозан-индуцированной хемилюминесценции [в 1,8 раза при выздоровлении ($p = 0,017$) и в 1,9 раза при неблагоприятном исходе ($p = 0,048$)]. При благоприятном исходе заболевания в 1,4 раза ($p = 0,048$) снижена величина индекса активации по люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофильных гранулоцитов. Соответственно можно заключить, что у больных с благоприятным исходом РГП активность НАДФН-оксидазы уже в состоянии относительного покоя нейтрофильных гранулоцитов повышена. В то же время при дополнительной индукции «респираторного взрыва» с помощью опсонизированного зимозана активность НАДФН-оксидазы повышается как при благоприятном, так и при неблагоприятном исходе РГП. Однако снижение величины индекса акти-

вазии при благоприятном исходе РГП определяет относительную недостаточность повышения интенсивности зимозан-индуцированной люцигенин-зависимой хемилюминесценции.

Независимо от степени тяжести РГП, в лимфоцитах периферической крови снижены интенсивность анаэробного и аэробного дыхания, реактивность глутатион-зависимой антиоксидантной системы, а также уровень липидного анаболизма и субстратного взаимодействия между циклом трикарбоновых кислот и реакциями аминокислотного обмена. При средней степени тяжести РГП выявляется более выраженная реакция метаболизма лимфоцитов периферической крови, характеризующаяся ингибированием ключевой и инициализирующей реакции пентозофосфатного цикла и аэробной реакции ЛДГ. В то же время при тяжелой степени РГП в лимфоцитах крови наблюдается более выраженное снижение активности НАДФ-зависимой глутаматдегидрогеназной реакции.

В метаболизме лимфоцитов больных РГП выявляются характерные особенности в зависимости от исхода заболевания. В целом, при сниженной активности пластических процессов и аэробного дыхания, при неблагоприятном исходе заболевания более выражено, чем при благоприятном, снижены активность анаэробной реакции ЛДГ, уровень глутатион-зависимой антиоксидантной системы и НАДФН-зависимый отток субстратов с цикла трикарбоновых кислот на реакции аминокислотного обмена.

Исходя из полученных результатов, для определения прогноза исхода РГП предложен метаболический коэффициент (МК), основанный на соотношении активности реакций НАДФН-зависимого восстановления и уровня реакций НАД-зависимого окисления: $МК = (ГР \times НАДФН-ГДГ) / (ЛДГ \times МДГ)$. МК ниже 0,005 прогнозирует неблагоприятный исход заболевания, при МК равном и выше 0,005 прогнозируется благоприятный исход РГП. Метод апробирован на 31 больном РГП, чувствительность метода составила 94,4 %, специфичность – 100 %.

Проблема эффективности хирургического вмешательства у больных с распространенным гнойным перитонитом по-прежнему остается в центре внимания хирургов и побуждает к поиску новых методов лечения данной патологии. Одним из основных компонентов комплексного лечения РГП является санация брюшной полости, от качества выполнения которой во многом зависят динамика воспалительного процесса, ПОН, а также необходимость повторных санационных вмешательств. Стремление активно воздействовать на инфекционный процесс при РГП не только во время операции, но и в послеоперационном периоде побудило хирургов к разработке активных хирургических методов пролонгированной санации брюшной полости. К ним относятся лапаростомия, программированные ревизии и санации брюшной полости. Наряду с очевидными преимуществами этапных санаций брюшной полости за десятилетия применения выявлены и определенные недостатки метода: повторная операционная трав-

ма, увеличение частоты ПОН, летальности и длительности пребывания больных в ОРИТ.

Таким образом, адекватный выбор объема оперативного вмешательства и метода ведения брюшной полости, позволяющий активно воздействовать на основные патогенетические механизмы прогрессирования инфекционного воспалительного процесса в брюшной полости, в комплексе с адекватной эмпирической антибактериальной терапией, а также контроль морфо-функционального состояния иммунной системы существенно улучшают результаты лечения больных с РГП.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

Абрамова З.И., Нсангу М.М.Д., Винтер В.Г. Дезоксирибонуклеазы лимфоцитов периферической крови человека при бронхиальной астме // Учен. зап. Казанс. гос. ун-та. – 2006. – Т. 148, Кн. 1. – С. 123–137.

Аксенова Н.Н., Ахмеров Ф.Р., Малеев М.В. Мангеймский перитонеальный индекс в прогнозировании послеоперационных осложнений у больных перитонитом // Общая реаниматология. – 2009. – № 1. – С. 32–36.

Анисимов А.Ю., Галимзянов А.Ф., Галяутдинов Ф.Ш. и др. Диагностическая и лечебная тактика у больных распространенным перитонитом // Практическая медицина. – 2007. – № 21. – С. 35–43.

Апарцин К.А., Лишманов Ю.Б., Галеев Ю.М. и др. Бактериальная транслокация при релапаротомии в условиях распространенного перитонита // Бюл. СО РАМН. – 2009. – № 2. – С. 95–99.

Багдасарова Е.А., Абагян А.Э., Иванников В.А. и др. Полуоткрытая лапаростомия в лечении больных распространенным перитонитом // Анналы хирургии. – 2004. – № 1. – С. 61–65.

Багдасарова Е.А., Багдасаров В.В., Чернооков А.И. и др. Прогностическое значение интраабдоминальной гипертензии при перитоните // Московский хирургический журн. – 2010. – № 2. – С. 39–44.

Багненко С.Ф., Пивоварова Л.П., Малышев М.Е. и др. Иммунологические маркеры воспаления и сепсиса при сочетанной механической травме // Инфекции в хирургии. – 2012. – № 1. – С. 22–27.

Баранов А.В. Экспериментальное обоснование ультразвуковой послеоперационной санации брюшной полости в лечении острого перитонита // Вестн. эксперим. и клин. хирургии. – 2009. – № 3. – С. 242–247.

Белобородов В.Б. Проблема антибактериальной терапии инфекций в ОРИТ с позиции доказательной медицины // Consilium medicum. – 2002. – № 1. – С. 31–38.

Белогривцев А.Н., Китиашвили И.З., Мустафин Р.Д. и др. Применение перфторана в комплексной энтерокоррекции у больных перитонитом // Вестн. новых мед. технологий. – 2007. – № 3. – С. 114–115.

Белогривцев А.Н., Мустафин Р.Д., Китиашвили И.З. и др. Оценка энтерального применения перфторана у больных с разлитым перитонитом // Общая реаниматология. – 2009. – № 1. – С. 28–31.

Берген И.Г., Дамбаев Г.Ц., Колесникова И.В. и др. Ультразвуковая санация брюшной полости в лечении экспериментального перитонита // Сиб. онкол. журн. – 2009. – Прил. № 1. – С. 29–30.

Березов Т.Т., Кровкин Б.Ф. Биологическая химия. – М.: Медицина, 1998. – 704 с.

Бобовник С. В., Недашковский Э.В. Перитонеальный диализ - компонент интенсивной терапии острого некроза поджелудочной железы в фазе острой ферментативной токсемии // Вестн. интенсивной терапии. – 2005. – № 2. – С. 17–20.

Бойко В.В., Криворучко И.А., Тесленко С.Н. и др. Распространенный перитонит. – Харьков : Прапор, 2008. – 280 с.

Борисов А.Г. Клиническая характеристика нарушения функции иммунной системы // Медицинская иммунология. - 2013. - Т. 15, № 1. - С. 45-50.

Борисов А.Г., Савченко А.А., Смирнова С.В. К вопросу о классификации нарушений функционального состояния иммунной системы // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). - 2008. - Т. 23, № 3-1. - С. 13-18.

Брискин Б.С., Демидов Д.А. Энтеросорбция пектинсодержащим препаратом в лечении перитонита // Хирургия. – 2005. – № 4. – С. 14–19.

Брискин Б.С., Хачатрян Н.Н., Савченко З.И. и др. Лечение тяжелых форм распространенного перитонита // Хирургия. – 2003. – № 8. – С. 56–59.

Брискин Б.С., Хачатрян Н.Н., Савченко З.И. и др. Иммунные нарушения и иммунокоррекция при интраабдоминальной инфекции // Хирургия. – 2004. – Прил. 1. – С. 16–21.

Будашеев В.П., Григорьев Е.Г., Цыбиков Е.Н. и др. Эффективное хирургическое лечение распространенного гнойного перитонита // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2007. – № 5. – С. 26–29.

Валуйских Ю.В., Перкин Э.М. Лечение распространенного перитонита способом непрерывного газожидкостного потока в брюшной полости // Анналы хирургии. – 2008. – № 5. – С. 52–56.

Васильев И.Т., Мумладзе Р.Б., Якушин В.И. и др. Применение озона в комплексном лечении у больных с перитонитом // Мед. вестн. Башкортостана. – 2010. – № 3. – С. 50–59.

Векслер Н.Ю., Бояринов Г.А., Макаров Н.А. и др. Тактика ведения больных с диффузным перитонитом с позиций анестезиолога-реаниматолога // Вестн. интенсивной терапии. – 2004. – № 5. – С. 178–180.

Владимиров Ю.А., Проскурина Е.В. Свободные радикалы и клеточная хемилюминесценция // Успехи биол. химии.-2009.-Т. 49.-С. 341–388.

Гаин Ю.М., Леонович С.И., Завада Н.В. и др. Иммунный статус при перитоните и пути его патогенетической коррекции: Руководство для врачей. – Минск : Юнипресс, 2001. – 256 с.

Галеев Ю.М., Попов М.В., Салато О.В. и др. Роль резорбтивной функции брюшины в развитии бактериемии при перитоните и странгуляционной непроходимости кишечника // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2006. – № 5. – С. 219–223.

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

Галкин А.А., Демидова В.С. Роль внутриклеточного рН в модуляции функций нейтрофилов // Успехи соврем. биологии. – 2009. – Т. 129, № 4. – С. 355–369.

Гамзатов Х.А. Сравнительная оценка методов прогнозирования исходов острого перитонита // Вестн. хирургии им. И. И. Грекова. – 2008. – № 6. – С. 96–99.

Гасанов Ф.Д. Тромбогеморрагический синдром и иммунная система при перитоните // Хирургия. – 2011. – № 11. – С. 26–31.

Гельфанд Б.Р., Бурневич С.Г., Гельфанд Е.Б. и др. Биохимические маркеры системной воспалительной реакции: роль прокальцитонина в диагностике сепсиса // Инфекции в хирургии. – 2007. – № 1. – С. 18–22.

Глухов А.А., Банин И.Н. Влияние температурного режима санации брюшной полости на течение синдрома постсанационной интоксикации при остром распространенном перитоните // Вестн. хирургии им. И. И. Грекова. – 2006. – № 3. – С. 98–102.

Глухов А.А., Баранов А.В., Алексеева Н.Т. и др. Оптимизация лечения больных острым распространенным перитонитом с применением послеоперационной ультразвуковой санации брюшной полости // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2009. – № 2. – С. 359–364.

Глухов А.А., Жданов А.И., Андреев А.А. Метод пристеночно-полостной санации кишечника в комплексном лечении острого распространенного перитонита // Вестн. хирургии им. И. И. Грекова. – 2004. – № 2. – С. 41–45.

Глухов А.А., Суханов В.Г., Остроушко А.П. и др. Оптимизация санации брюшной полости у больных острым перитонитом путем примене-

ния видеолапароскопической гидропрессивной технологии // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2008. – № 1. – С. 182–187.

Голиков И.В., Савченко Ю.П., Куевда Е.В. и др. Дренирующие методики в лечении деструктивного панкреатита и распространенного перитонита // Кубанский науч. мед. вестн. – 2009. – № 1. – С. 26–28.

Голуб А.В., Дехнич А.В., Козлов Р.С. Антибактериальная терапия осложненных интраабдоминальных инфекций: от чего зависит успех? // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2011. – № 2. – С. 158–162.

Голубев А.М., Рагимов Р.М., Османов А.О. Применение озонированного перфторана при остром перитоните // Общая реаниматология. – 2005. – № 1. – С. 9–12.

Гольбрайх В.А., Маскин С.С., Бобырин А.В. и др. Острые перфоративные язвы тонкой кишки у больных с распространенным гнойным перитонитом // Вестн. эксперим. и клин. хирургии. – 2012. – № 1. – С. 51–53.

Горбань А.Н., Россиев Д.А. Нейронные сети на персональном компьютере. – Новосибирск: Наука. – 1996. – 276 с.

Гостищев В.К., Станоевич У.С., Алешкин В.А. и др. Третичный перитонит: возможности его профилактики // Хирургия. – 2007. – № 9. – С. 15–18.

Григорьев Е.Г., Галеев Ю.М., Попов М.В. Исследование закономерностей бактериальной транслокации при распространенном перитоните с применением меченой радионуклидом кишечной палочки // Вестн. хирургии им. И. И. Грекова. – 2010. – № 1. – С. 25–32.

Григорьев Е.Г., Коган А.С. Хирургия тяжелых гнойных процессов. – Новосибирск: Наука, 2000. – 314 с.

Григорьев Е.Г., Лишманов Ю.Б., Галеев Ю.М. и др. Патологические механизмы бактериального эндотоксикоза при распространенном перитоните // Патологическая физиология и эксперим. терапия. – 2009. – № 2. – С. 33–36.

Гумилевский Б.Ю., Гумилевская О.Л., Кабурнеева О.Г. Особенности иммунологических нарушений у пациентов перитонеального диализа с разной степенью риска развития перитонита // Вестн. Волгоградского мед. ун-та. – 2011. – № 3. – С. 88–91.

Долина О.А., Шкроб Л.О. Иммунокорректирующая терапия при распространенном гнойном перитоните // Мед. вестн. Башкортостана. – 2009. – № 4. – С. 48–49.

Дуданов И.П., Соболев В.Е., Андреев Ю.В. Значение лапароскопии в решении проблемы послеоперационного перитонита // Эндоскопическая хирургия. – 2006. – № 2. – С. 40.

Ельчанинов А.В., Большакова Г.Б. Пролиферация и клеточная гибель гепатоцитов регенерирующей печени плодов крыс // Цитология. – 2012. – Т. 54, № 4. – С. 313–317.

Ерюхин И.А., Багненко С.Ф., Григорьев Е.Г. и др. Абдоминальная хирургическая инфекция: современное состояние и ближайшее будущее в решении актуальной клинической проблемы // Инфекции в хирургии. – 2007. – № 1. – С. 6–11.

Ерюхин И.А., Шляпников С.А., Ефимова И.С. Перитонит и абдоминальный сепсис // Инфекции в хирургии. – 2004. – № 1. – С. 2–7.

Жданов А.И. Изучение безопасности применения высоконапорной гидроимпульсной санации брюшной полости в эксперименте // Вестн. эксперим. и клин. хирургии. – 2009. – № 2. – С. 158–167.

Земсков А.М., Земсков В.М. Дополнительные методы оценки иммунного статуса // Клин. лаб. диагностика. – 1994. – № 3. – С. 34–35.

Зинченко В.П., Антонов С.А., Сергеев А.И. Конститутивно-активный кальциевый канал плазматической мембраны Т-лимфоцитов // Биол. мембраны: Журн. мембранной и клеточной биологии. – 2009. – Т. 26, № 4. – С. 293–297.

Змызгова А.В. Клиническое значение иммунодефицитных состояний у больных вирусным гепатитом В // Тер. архив. – 1992. – № 2. – С. 18–20.

Зубрицкий В.Ф., Осипов И.С., Михопулос Т.А. и др. Синдром внутрибрюшной гипертензии у больных с деструктивными формами панкреатита // Хирургия. – 2007. – № 1. – С. 29–32.

Зузов С.А., Петрова М.М., Кречикова О.И. Анализ этиологии нозокомиальных и внебольничных интраабдоминальных инфекций у пациентов ОРИТ многопрофильного стационара // Клин. микробиология антимикробная химиотерапия. – 2009. – № 4. – С. 348–355.

Измайлов С.Г., Рябков М.Г., Щукин А.Ю. Способ и устройство для этапного лечения распространенного перитонита // Вестн. новых мед. технологий. – 2007. – № 3. – С. 169–172.

Измайлов С.Г., Рябков М.Г., Щукин А.Ю. и др. Аппаратная управляемая лапаростомия в этапном лечении перитонита с синдромом абдоминальной компрессии // Хирургия. – 2008. – № 11. – С. 47–52.

Инсанов А.Б., Абдуллаев Ф.М., Коцобашвили Л.Я., Умняшкин А.А. Геногеография наследственного дефицита фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и туберкулеза легких в Азербайджане // Пробл. туберкулеза. – 1993. – № 2. – С. 5–8.

Исхаков Б.Р., Ваккасов М.Х., Солиев Б.Э. Результаты видеолапароскопической санации у больных с послеоперационным перитонитом // Анналы хирургической гепатологии. – 2005. – № 2. – С. 196–197.

Калабанова Е.А., Неродо Г.А., Шихлярова А.И. и др. Особенности энергетического метаболизма лимфоцитов крови у больных раком шейки

матки с манифестированными метастазами // Мед. наука и образование Урала. – 2011. – Т. 12, № 1. – С. 20–23.

Калиниченко А.В., Григорьев Е.Г., Садах М.В. и др. Исследование микробного пейзажа и антибиотикорезистентности в условиях многопрофильного стационара // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2007. – № 4. – С. 93–94.

Каншин Н.Н. Несформированные кишечные свищи и гнойный перитонит (хирургическое лечение). – М. : ПРОФИЛЬ, 2007. – 160 с.

Касумьян С.А., Сергеев А.В., Некрасов А.Ю. и др. Альтернативные методы санации брюшной полости при лапароскопическом лечении острых хирургических заболеваний, осложненных перитонитом // Эндоскопическая хирургия. – 2006. – № 2. – С. 54–55.

Кетлинский С.А. Гуморальный иммунный ответ на ВИЧ-инфекцию и нарушение функций В-лимфоцитов // Мед. иммунология. – 2012. – Т. 14, № 3. – С. 183–188.

Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины.–СПб: ООО “Издательство Фолиант”, 2008.–552 с.

Кирковский В.В., Третьяк С.И., Мерзляков А.Е. и др. Коррекция интраинтестинального статуса у больных с распространенным перитонитом // Хирургия. – 2000. – № 9. – С. 11–15.

Козлов В.А., Борисов А.Г., Смирнова С.В., Савченко А.А. Практические аспекты диагностики и лечения иммунных нарушений: руководство для врачей. – Новосибирск: Наука, 2009. – 274 с.

Козлов В.К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии. – Киев : Анна-Т, 2007. – 296 с.

Коленчукова О.А., Савченко А.А., Борисов А.Г., Кузнецов С.А., Бородин Н.А., Отто В.С. Состояние иммунного статуса и метаболизма лимфоцитов у больных острым и хроническим гайморитами // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). - 2008. - Т. 23, № 3-1. - С. 23-25.

Коршунов М.В. Метод амортизирующей лапаростомии в лечении перитонитов различной этиологии // Вестн. РГМУ. – 2006. – № 2. – С. 137–138.

Косинец В.А. Этиопатогенетические аспекты возникновения и развития распространенного гнойного перитонита // Вестник РГМУ. – 2006. – № 2. – С. 138–139.

Косинец В.А. Синдром энтеральной недостаточности: патогенез, современные принципы диагностики и лечения // Новости хирургии. – 2008. – № 2. – С. 130–138.

Костюченко К.В., Руднев Н.Е., Ерышалов М.П. и др. Обоснование хирургической тактики путем изучения основных факторов, влияющих на исход лечения при распространенном перитоните // Фундаментальные исследования. – 2008. – № 6. – С. 72–73.

Костюченко К.В., Рыбачков В.В. Принципы определения хирургической тактики лечения распространенного перитонита // Хирургия. – 2005. – № 4. – С. 9–13.

Кригер А.Г., Шуркалин Б.К., Горский В.А. и др. Результаты и перспективы лечения распространенных форм перитонита // Хирургия. – 2001. – № 8. – С. 8–12.

Кузин М.И. Актуальные вопросы классификации и лечения распространенного гнойного перитонита // Хирургия. – 1996. – № 5. – С. 9–15.

Куликов Л.К., Юркин Е.М., Смирнов А.А. и др. Электрофизиологические критерии тяжести течения распространенного гнойного перитонита // Сиб. мед. журн. (Иркутск). – 2009. – № 4. – С. 22–23.

Курилова Л.С., Крутецкая З.И., Лебедев О.Е. и др. Участие активного цитоскелета во влиянии препаратов глутоксим и моликсан на внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} в макрофагах // Цитология. – 2012. – Т. 54, № 2. – С. 135–142.

Куртасова Л.М., Манчук В.Т., Савченко А.А. Основы метаболической иммунореабилитации детей с атопическим дерматитом. – Красноярск: Изд-во КрасГМА, 2002. – 153 с.

Куртасова Л.М., Савченко А.А., Манчук В.Т. Метаболические аспекты иммунных нарушений у детей с заболеваниями органов дыхания. – Новосибирск : СО РАМН, 2001. – 108 с.

Куртасова Л.М., Савченко А.А., Шкапова Е.А. Клинические аспекты функциональных нарушений нейтрофильных гранулоцитов при онкопатологии. – Новосибирск: Наука, 2009. – 184 с.

Куртасова Л.М., Савченко А.А., Шмидт А.Р. и др. Оценка метаболического состояния и функциональной активности иммунокомпетентных клеток у детей с рецидивирующей герпесвирусной инфекцией // Клинико-лабораторная диагностика. – 2003. – № 2. – С. 16–18.

Куртасова Л.М., Толстикова А.Е., Савченко А.А. Иммунологические показатели, ферментный профиль лимфоцитов и функциональная активность нейтрофилов крови у детей с инфекционным мононуклеозом, вызванным вирусом Эпштейна-Барр // Вестн. РАМН. – 2013. – № 7. – С. 42–46.

Кчибеков Э.А. Современные аспекты оценки степени тяжести состояния больных перитонитом // Астраханский мед. журн. – 2010. – № 3. – С. 92–94.

Лабазанов А.М. Влияние перфторана на динамику формирования спаек при гнойном перитоните // Вестн. новых мед. технологий. – 2010. – № 2. – С. 213–214.

Лаберко Л.А., Кузнецов Н.А., Аронов Л.С. и др. Коррекция проявлений синдрома энтеральной недостаточности при распространенном перитоните // Хирургия. – 2004. – № 9. – С. 25–28.

Ларичев А.Б., Волков А.В., Абрамов А.Ю. Лечение распространенного послеоперационного перитонита // Рос. мед. журн. – 2006. – № 1. – С. 8–12.

Лиханов И.Д., Цепелев В.Л. Синдром системного воспалительного ответа у больных с перитонитом и возможности его коррекции // Сиб. мед. журн. (Иркутск). – 2007. – № 1. – С. 21–23.

Лубянский В.Г., Жариков А.Н. Коррекция синдрома энтеральной недостаточности у больных с послеоперационным распространенным перитонитом // Вестн. Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. – 2010. – № 3. – С. 106–110.

Луцевич О.Э., Вторенко В.И., Розумный А.П. и др. Особенности лапароскопической диагностики распространенности перитонита при остром аппендиците // Моск. хирургический журн. – 2011. – № 1. – С. 32–36.

Магомедов С.М., Манасова З.Ш., Бахмудова И.Г. Влияние внутрибрюшинного введения озонированного перфторана (ФОЗ) на течение острого перитонита в эксперименте // Вестн. РГМУ. – 2006. – № 2. – С. 147.

Македонская Т.П., Пахомова Г.В., Попова Т.С. и др. Лечение синдрома кишечной недостаточности у больных с перитонитом // Хирургия. – 2004. – № 10. – С. 31–33.

Малков И.С., Салахов Э.К. Оценка эффективности лечения больных с распространенным перитонитом // Практическая медицина. – 2010. – № 1. – С. 82–84.

Малков И.С., Шаймарданов Р.Ш., Зайнутдинов А.М. Методологические аспекты лапароскопической санации при разлитом перитоните // Вестн. хирургии им. И. И. Грекова. – 2003. – № 2. – С. 28–31.

Митин Ю.А., Дмитриев В.И., Кузьмич А.Н. и др. Иммунометаболические критерии инфекции ВИЧ / Тез. докл. 1-го съезда иммунологов России, 23–25 июня 1992. – Новосибирск, 1992. – С.303–304.

Муравьева Н.Г., Савченко А.А., Манчук В.Т. Клинические особенности и показатели иммунной системы у детей 7–11 лет с дисфункциональными расстройствами билиарного тракта и при сочетании с лямблиозом // Сиб. мед. обозрение. – 2013. – № 2. – С. 79–83.

Мустафин Р.Д., Кучин Ю.В., Кутуков В.Е. Программированная релапаротомия при распространенном гнойном перитоните // Хирургия. – 2004. – № 10. – С. 27–30.

Новицкий В.В., Уразова О.И., Филинюк О.В. и др. Показатели апоптоза и пролиферативной активности лимфоцитов у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью к *M. tuberculosis* // Мед. иммунология. – 2012. – Т. 14, № 1–2. – С. 119–126.

Островский В.К., Машенко А.В., Макаров С.В. Оценка тяжести и прогноз гнойно-деструктивных заболеваний органов брюшной полости // Хирургия. – 2007. – № 1. – С. 33–37.

Пастушенков В.Л., Бельчесов Н.В., Митин Ю.А., Кузьмич А.Н. Иммунометаболический мониторинг инфицированных ВИЧ // Иммунология. – 1990. – № 6. – С.7–9.

Плескова С.Н., Михеева Э.Р., Горшкова Е.Н., Хомутов А.Е. Нарушения ферментативной активности нейтрофильных гранулоцитов под воздействием наноразмерных флуорофоров // Вестн. Нижегород. ун-та им. Н.И. Лобачевского. – 2010. – № 5–1. – С. 106–109.

Плоткин Л.Л. Эпидемиология абдоминального сепсиса // Вестн. хирургии им. И. И. Грекова. – 2006. – № 4. – С. 23–26.

Плоткин Л.Л. Клиническое значение маркеров воспаления у больных с абдоминальным сепсисом // Вестн. хирургии им. И. И. Грекова. – 2007. – № 2. – С. 40–43.

Плоткин Л.Л. Релапаротомии у пациентов с разлитым гнойным перитонитом, аспекты агрессивности // Вестн. хирургии им. И. И. Грекова. – 2008. – № 3. – С. 11–14.

Подачин П.В., Бурневич С.З. Естественные факторы защиты брюшины с позиции этапного хирургического лечения распространенного перитонита // Анналы хирургии. – 2011. – № 1. – С. 60–65.

Потапов А.Ф. Микробная флора и чувствительность к антибиотикам при хирургической абдоминальной инфекции // Анестезиология и реаниматология. – 2004. – № 2. – С. 52–54.

Рагимов А.А., Байрамалибейли И.Э. Розеткообразующая способность и пролиферативная активность лимфоцитов периферической крови лиц с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы // Лаб. дело. – 1985. – № 7. – С.405–408.

Робинсон М.В., Топоркова Л.Б., Труфакин В.А. Морфология и метаболизм лимфоцитов. – Новосибирск: Наука, 1986. – 127 с.

Рыбачков В.В., Костюченко К.В., Маевский С.В. Перитонит. – Ярославль : ЯрМедиаГруп, 2010. – 305 с.

Савельев В.С., Филимонов М.И., Подачин П.В. и др. Выбор лечебной тактики при распространенном перитоните // Анналы хирургии. – 1998. – № 6. – С. 32–36.

Савельев В.С., Филимонов М.И., Подачин П.В. Программируемая релапаротомия в лечении распространенного перитонита // Анналы хирургии. – 2004. – № 2. – С. 42–48.

Савельев В.С., Филимонов М.И., Подачин П.В. и др. Релапаротомия в хирургии распространенного перитонита // Инфекции в хирургии. – 2007. – № 3. – С. 6–13.

Савельев В.С., Филимонов М.И., Подачин П.В. и др. Ошибки выбора тактики хирургического лечения распространенного перитонита // *Анналы хирургии.* – 2008. – № 1. – С. 26–33.

Савельев В.С., Филимонов М.И., Гельфанд Б.Р. и др. Программируемые релапаротомии в лечении распространенного перитонита. Варианты тактических решений // *Инфекции в хирургии.* – 2009. – № 4. – С. 26–31.

Савченко А.А., Борисов А.Г. Основы клинической иммунометаболизма – Новосибирск: Наука, 2012. – 243 с.

Савченко А.А., Гринштейн Ю.И., Потапова М.В. Активность НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов и иммунный статус у больных ревматоидным артритом // *Кардиоангиология и ревматология.* – 2013. – Т.6, № 1. – С. 18–23.

Савченко А.А., Здзитовецкий Д.Э., Борисов А.Г., Лузан Н.А. Особенности состояния клеточного и гуморального иммунитета у больных с распространенным гнойным перитонитом // *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН.* - 2012. - № 3-2. - С. 159-163.

Савченко А.А., Смирнова С.В. Особенности уровней активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах крови у больных истинной аллергией и псевдоаллергией // *Вестн. новых мед. технологий.* – 2001. – № 2. – С.64–67.

Савченко А.А., Смирнова С.В., Борисов А.Г. Содержание АТФ и активность НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах при иммунодефицит-ассоциированных заболеваниях у пришлых жителей Эвенкии // *Бюл. СО РАМН.* – 2010. – Т. 30, № 3. – С. 33–38.

Савченко А.А., Смирнова С.В., Пыцкий В.И. Метаболические особенности лимфоцитов крови у больных истинной аллергией и псевдоаллергией // *Аллергология и иммунология.* – 2002. – Т.3, № 1. – С.180–187.

Савченко А.А., Сунцова Л.Н. Высококчувствительное определение активности дегидрогеназ в лимфоцитах периферической крови человека биolumинесцентным методом // *Лаб. дело.* – 1989. – № 11. – С. 23–25.

Саенко В.Ф., Десятерик В.И., Перцева Т.А. и др. Сепсис и полиорганная недостаточность. – Кривой Рог: Минерал, 2005. – 466 с.

Сажин В.П., Авдовенко А.Л., Юрищев В.А. Современные тенденции хирургического лечения перитонита // *Хирургия.* – 2007. – № 11. – С. 36–39.

Сазонов К.Н., Филенко Б.П., Борсак И.И. Высококачественная инсуффляция лекарственного аэрозоля в брюшную полость в комплексном лечении острого распространенного перитонита // *Хирургия.* – 2003. – № 4. – С. 27–31.

Сараев А.Р., Курбонов К.М., Махмадов Ф.И. Современные аспекты диагностики и лечения перитонитов // *Изв. Академии наук Республики*

Таджикистан. Отделение биологических и медицинских наук. – 2010. – № 2. – С. 83–88.

Седов В.М., Избасаров Р.Ж., Стрижелецкий В.В. и др. Программированная санационная лапароскопия в лечении перитонита // Вестн. хирургии им. И. И. Грекова. – 2008. – № 1. – С. 88–91.

Сидоренко С.В., Шуркалин Б.К., Попов Т.В. и др. Микробиологическая структура перитонита // Инфекции в хирургии. – 2007. – № 1. – С. 15–17.

Сидорова Е.В. В–1 лимфоциты. Происхождение, дифференцировка, функции // Успехи современной биологии.–2009.–Т. 129, № 1.–С. 27–38.

Стручков Ю.В., Горбачева И.В. Оценка тяжести течения послеоперационного перитонита // Хирургия. – 2007. – № 7. – С. 12–15.

Суковатых Б.С., Блинков Ю.Ю., Ештокин С.А. и др. Противовоспалительная и антиспаечная активность иммобилизованных форм гипохлорида натрия при лечении экспериментального перитонита // Вестн. эксперим. и клин. хирургии. – 2009. – № 3. – С. 236–241.

Таширева Л.А., Бельдягина Е.В., Васильева О.А. и др. Монооксид углерода: роль в митохондриальном пути запуска апоптоза опухолевых клеток линии JURKAT // Мед. иммунология. – 2012. – Т. 14, № 4–5. – С. 353–359.

Торгунаков А.П., Торгунаков С.А. История этапного лечения гнойного перитонита путем лапаростомии (к 23-летию первой лапаростомии в Кузбассе) // Медицина в Кузбассе. – 2007. – № 1. – С. 8–11.

Тюлькова Н.А., Антонова Э.В. НАД(Ф)-Н-реагент для биолюминесцентного анализа. – Красноярск : ИБФ, 1991. – 17 с.

Уразова О.И., Новицкий В.В., Помогаева А.П. и др. Структурно-метаболический статус мононуклеаров периферической крови при инфекционном мононуклеозе // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 2001. – Т.131, № 5. – С.571–573.

Филина Ю.В., Сафронова В.Г., Габдулхакова А.Г. Малые G–белки RAS, RAC и RHO в регуляции респираторного ответа нейтрофилов, вызванного формилованным пептидом // Биол. мембраны: Журн. мембранной и клеточной биологии. – 2011. – Т. 28, № 6. – С. 507–514.

Хаджибаев А.М., Атаджанов Ш.К., Эрметов А.Т. и др. Диагностика и лечение послеоперационного перитонита с применением лапароскопической техники // Эндоскопическая хирургия. – 2006. – № 2. – С. 144.

Хайдуков С.В., Литвинов И.С. Изменение гомеостаза ионов кальция в CD4+ Т–лимфоцитах периферической крови человека в процессе дифференцировки *in vivo* // Биохимия. – 2005. – Т. 70, № 6. – С. 838–849.

Хачатрян Н.Н., Муслимов Б.Г., Чупалов М.О. и др. Выбор адекватной стартовой антибактериальной терапии у больных с вторичным перитонитом // Инфекции в хирургии. – 2010. – № 4. – С. 58–63.

Хмелевская В.И., Конопля А.И. Функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов у больных рожей на фоне применения антиоксидантов // Успехи соврем. естествознания. – 2003. – № 12. – С. 71.

Хрипун А.И., Махуова Г.Б. Способ коррекции внутрибрюшной гипертензии при лечении перитонита методом программированных релапаротомий // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – № 2. – С. 116–120.

Хрупкин В.И., Алексеев С.А. Синдром энтеральной недостаточности у больных с распространенным перитонитом: оценка степени тяжести и исхода процесса // Вестн. хирургии им. И. И. Грекова. – 2004. – № 2. – С. 46–49.

Цхай В.Ф., Барабаш В.И., Мерзликин Н.В. и др. Десятилетний опыт применения управляемой лапаростомии в лечении распространенного гнойного перитонита // Вестн. хирургии им. И. И. Грекова. – 2011. – № 1. – С. 54–57.

Чаусов В.Н., Борейко А.В., Красавин Е.А. и др. Закономерности индукции и репарации двунитевых разрывов ДНК в лимфоцитах человека при действии ускоренных тяжелых ионов различных энергий // Радиацион. биология. Радиоэкология. – 2009. – Т. 49, № 1. – С. 72–76.

Черешнев В.А., Шмагель К.В. Избранные труды. Иммунология. – М.: Издательский дом «Магистр–пресс», 2011. – 421 с.

Чернов В.Н., Васильева Л.И., Стагниев Д.В. Транслокация симбионтной патогенной флоры больного с острой инфекционной хирургической патологией органов брюшной полости и патогенетическая интенсивная терапия (вопросы стандарта лечения) // Вестн. интенсивной терапии. – 2004. – № 5. – С. 189–191.

Чернов В.Н., Ефанов С.Ю. Комплексная коррекция макрофагальной печеночной недостаточности и эндотоксикоза при распространенном перитоните // Изв. ЮФУ. Технические науки. – 2009. – № 9. – С. 190–195.

Чернов В.Н., Мареев Д.В. Комплексное лечение больных абдоминальным сепсисом // Хирургия. – 2010. – № 8. – С. 44–47.

Чернов В.Н., Мареев Д.В. Очаги внедрения инфекции у больных с абдоминальным сепсисом (патогенез абдоминального сепсиса) // Инфекции в хирургии. – 2011. – № 1. – С. 36–39.

Шаповальянц С.Г., Линденберг А.А., Марченко И.П. и др. Особенности проведения санационных вмешательств при распространенном перитоните // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2009. – № 3. – С. 46–50.

Шевцова О.М., Шаповалова Н.В., Струк Ю.В. Активная детоксикация в лечении абдоминального сепсиса // Вестн. эксперим. и клин. хирургии. – 2010. – № 1. – С. 22–34.

Шестакова Е.В., Зурочка А.В., Квятковская С.В. и др. Анализ контрольных показателей «Репликации Т-клеток» и «Сумма Т-клеток» при исследовании иммунного статуса у ВИЧ-инфицированных больных и вы-

явление дубль-негативных субпопуляций Т-лимфоцитов (CD45⁺CD3⁺CD4⁻CD8⁻) // Мед. иммунология. – 2008. – Т. 10, № 4–5. – С. 463–466.

Шкапова Е.А., Куртасова Л.М., Савченко А.А. Показатели люцигенин- и люминолзависимой хемилюминесценции нейтрофилов крови у больных раком почки // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2010. – Т. 148, № 2. – С. 201–204.

Шляпников С.А., Насер Н.Р., Батыршин И.М. Пути оптимизации антибактериальной терапии у больных с вторичным и третичным перитонитом // Инфекции в хирургии. – 2012. – № 1. – С. 16–21.

Штофин С.Г., Тюрин И.Н., Черных Е.Р. Прогнозирование возможного исхода заболевания у больных с абдоминальным сепсисом // Сиб. мед. обозрение. – 2002. – № 3. – С. 25–27.

Шуркалин Б.К., Горский В.А., Фаллер А.П. Пролонгированная санация брюшной полости при лечении перитонита // Альманах клин. мед. – 2006. – № 11. – С. 176–179.

Шуркалин Б.К., Фаллер А.П., Горский В.А. Хирургические аспекты лечения распространенного перитонита // Хирургия. – 2007. – № 2. – С. 24–28.

Яковлев А.Ю. Манхаймерский индекс перитонита и его прогностическое значение для выбора методов интенсивной терапии // Вестн. интенсивной терапии. – 2004. – № 5. – С. 191–192.

Яковлев С.В., Козлов Р.С., Гельфанд Е.Б. и др. Антимикробная терапия перитонита // Инфекции в хирургии. – 2007. – № 4. – С. 10–13.

Ярилин А.А. Иммунология. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.

Abete J.F., Martín-Dávila P. La infección intraabdominal en el paciente inmunodeprimido // Enferm. Infect. Microbiol. Clin. – 2011. – Vol. 28, Suppl. 2. – P. 11–17.

Adam T., Waickman A.T., Powell J.D. mTOR, metabolism, and the regulation of T-cell differentiation and function // Immunol. Rev. – 2012. – Vol. 249, N 1. – P. 43–58.

Agalar F., Eroglu E., Bulbul M. et al. Staged abdominal repair for treatment of moderate to severe secondary peritonitis // World J. Surg. – 2005. – Vol. 29, N 2. – P. 240–244.

Aguado J.M. Papel de los nuevos carbapenémicos en la infección intraabdominal nosocomial // Enferm. Infec. Microbiol. Clín. – 2010. – Vol. 28, Suppl. 2. – P. 65–68.

Alamili M., Gogenur I., Rosenberg J. Acute complicated diverticulitis managed by laparoscopic lavage // Dis. Colon Rectum. – 2009. – Vol. 52, N 7. – P. 1345–1349.

Amin A.I., Shaikh I.A. Topical negative pressure in managing severe peritonitis: A positive contribution? // World J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 15, N 27. – P. 3394–3397.

Amulic B., Hayes G. Neutrophil extracellular traps // *Curr. Biol.*–2011.– Vol. 21, N 9.–P. 297–298.

Arruda M.A., Barja-Fidalgo C. NADPH oxidase activity: In the cross-road of neutrophil life and death // *Front. Biosci.* – 2009. – Vol. 14. – P. 4546–4556.

Babior B.M., Lambeth J.D., Nauseef W. The neutrophil NADPH oxidase // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2002. – Vol. 397, N 2. – P. 342–344.

Badiu D.C., Paunescu V., Aungurenci A. et al. Proinflammatory cytokines in peritonitis // *J. Med. Life.* – 2011. – Vol. 4, N 2. – P. 158–162.

Balogh Z., Moore F.A., Moore E.E. et al. Secondary abdominal compartment syndrome: a potential threat for all trauma clinicians // *Injury.* – 2001. – Vol. 38, N 3. – P. 272–279.

Barrera G., Landoni V., Martire-Greco D. et al. Model of polymicrobial peritonitis that induces the proinflammatory and immunosuppressive phases of sepsis // *Infect. Immun.* – 2011. – Vol. 79, N 3. – P. 1280–1288.

Baughman R.P. The use of carbapenems in the treatment of serious infections // *J. Intensive Care Med.* – 2009. – Vol. 24, N 4. – P. 230.

Beaver J.P., Waring P. A decrease in intracellular glutathione concentration precedes the onset of apoptosis in murine thymocytes // *Europ. J. Cell. Biol.* – 1995. – Vol. 68, N 1. – P. 47–54.

Benbarek H., Ayad A., Deby-Dupont G. et al. Modulatory effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the luminol and lucigenin amplified chemiluminescence of equine neutrophils // *Vet. Res. Commun.*–2012.–Vol. 36, N 1.–P. 29–33.

Berry M.P., Graham C.M., McNab F.W. et al. An interferon-inducible neutrophil-driven blood transcriptional signature in human tuberculosis // *Nature.* – 2010. – Vol. 466, N 7309. – P. 973–977.

Bierhoff M., Krutwagen E., van Bommel E.F. et al. *Listeria* peritonitis in patients on peritoneal dialysis: two cases and a review of the literature // *Neth. J. Med.* –2011. – Vol. 69, N 10. – P. 461–464.

Blagih J., Krawczyk C.M., Jones R.G. LKB1 and AMPK: central regulators of lymphocyte metabolism and function // *Immunol. Rev.* – 2012. –Vol. 249, N 1. –P. 59–71.

Bleackley R.C. A molecular view of cytotoxic T lymphocyte induced killing // *Biochem. Cell. Biol.* – 2005. – Vol. 83, N 6. – P. 747–751.

Blot S.I., Vandewoude K.H., De Waele J.J. *Candida* peritonitis // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2007. –Vol. 13, N 2. –P. 195–199.

Bodmann K.F. Complicated intra-abdominal infections: pathogens, resistance. Recommendations of the Infectliga on antibiotic therapy // *Chirurg.* – 2010. – Vol. 81, N 1. – P. 38–49.

Bonville C.A., Percopo C.M., Dyer K.D. et al. Interferon-gamma coordinates CCL3-mediated neutrophil recruitment in vivo // *BMC Immunol.* – 2009. – Vol. 10. – P. 14.

Borràs M. Antibiotic resistance in gram-negative peritonitis // *Perit. Dial. Int.* –2009. –Vol. 29, N 3. –P. 274–276.

Bortell R., Moss J., McKenna R.C. et al. Nicotinamide adenine dinucleotide (nad) and its metabolites inhibit T lymphocyte proliferation: role of cell surface nad glycohydrolase and pyrophosphatase activities // *J. Immunol.* – 2001. – Vol.167, N 4. – P.2049–2059.

Bracho-Riquelme R.L., Reyes-Romero M.A., Torres-Valenzuela A. et al. The grade–response relation between severity of peritonitis and serum cytokine concentrations explains Mannheim Peritonitis Index threshold // *Surg. Infect. (Larchmt).* – 2010. – Vol. 11, N 4. – P. 379–386.

Brasel K., Hameed M., Sarr M. Comparison of on–demand and planned relaparotomy for secondary peritonitis // *Can. J. Surg.* – 2009. – Vol. 52, N 1. – P. 56–58.

Brocco M.C., Paulo D.N., Almeida C.E. et al. A study of interleukin 6 (IL–6) and tumor necrosis factor alpha (TNF- α) serum levels in rats subjected to fecal peritonitis and treated with intraperitoneal ropivacaine // *Acta Cir. Bras.* – 2012. –Vol. 27, N 7. –P. 494–498.

Buettner G.R. Superoxide dismutase in redox biology: the roles of superoxide and hydrogen peroxide // *Anticancer Agents Med. Chem.*–2011.–Vol. 11, N 4.–P. 341–346.

Buttenschoen K., Fathimani K., Buttenschoen D.C. Effect of major abdominal surgery on the host immune response to infection // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 23, N 3. – P. 359–367.

Buyne O.R., Bleichrodt R.P., De Man B.M. et al. Tissue–type plasminogen activator prevents abscess formation but does not affect healing of bowel anastomoses and laparotomy wounds in rats with secondary peritonitis // *Surgery.* – 2009. – Vol. 146, N 5. – P. 939–946.

Buyne O.R., van Goor H., Bleichrodt R.P. et al. Both tissue-type plasminogen activator and urokinase prevent intraabdominal abscess formation after surgical treatment of peritonitis in the rat // *Surgery.*– 2008. – Vol. 144, N 1. – P. 66–73.

Cabrera L.S., Sánchez-Palacios M., Robaina P.E. et al. Estudio comparativo de los pacientes con sepsis abdominal tratados mediante técnica quirúrgica cerrada frente a laparostomías // *Cir. Esp.*– 2008. – Vol. 84, N 6. – P. 345–346.

Campello S., Lacalle R.A., Bettella M. et al. Orchestration of lymphocyte chemotaxis by mitochondrial dynamics // *J. Exp. Med.* – 2006. – Vol. 203, N 13. – P. 2879–2886.

Cardoso C., Cremers I., Oliveira A.P. Spontaneous bacterial peritonitis caused by *Listeria monocytogenes*: a case report and literature review // *Ann. Hepatol.* – 2012. – Vol. 11, N 6. –P. 955–957.

Cavallaro A., Catania V., Cavallaro M. et al. Management of secondary peritonitis: our experience // *Ann. Ital. Chir.* – 2008. – Vol. 79, N 4. – P. 255–260.

Chatzimavroudis G., Pavlidis T.E., Koutelidakis I. et al. CO₂ pneumoperitoneum prolongs survival in an animal model of peritonitis compared to laparotomy // *J. Surg. Res.* – 2009. – Vol. 152, N 1. – P. 69–75.

Chen G., Dimitriou I., Milne L. et al. The 3BP2 Adapter Protein Is Required for Chemoattractant-Mediated Neutrophil Activation // *J. Immunol.* – 2012. – Vol. 189, N 5. – P. 2138–2150.

Chen W., Lin J. Lymphopenia relating to T-lymphocyte apoptosis in systemic lupus erythematosus // *Clin. Rheumatol.* – 2011. – Vol. 30, N 11. – P. 1515–1516.

Chen Y.H., Lee C.H., Hsu L.S. et al. Appropriate dose of parenteral arginine enhances immunity of peripheral blood cells and splenocytes in rats with subacute peritonitis // *JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr.* – 2012. – Vol. 36, N 6. – P. 741–749.

Chiampanichayakul S., Szekeres A., Khunkaewla P. et al. Engagement of Na,K-ATPase beta3 subunit by a specific mAb suppresses T- and B-lymphocyte activation // *Int. Immunol.* – 2002. – Vol. 14, N 12. – P. 1407–1414.

Chiara O., Cimbanassi S., Boati S. et al. Surgical management of abdominal compartment syndrome // *Minerva Anesthesiol.* – 2011. – Vol. 77, N 4. – P. 457–462.

Davison G., Diment B.C. Bovine colostrum supplementation attenuates the decrease of salivary lysozyme and enhances the recovery of neutrophil function after prolonged exercise // *Br. J. Nutr.* – 2010. – Vol. 103, N 10. – P. 1425–1432.

De Bruin A.M., Libregts S.F., Valkhof M. et al. IFN γ induces monopoiesis and inhibits neutrophil development during inflammation // *Blood.* – 2012. – Vol. 119, N 6. – P. 153–1554.

De Halac I.N., Bacman S.R., De Kremer R.D. Histochemistry of oxidases and dehydrogenases in peripheral blood lymphocytes and monocytes for the study of mitochondrial oxidative phosphorylation // *Histochem. J.* – 2000. – Vol. 32, N 3. – P. 133–137.

De Oliveira-Junior E.B., Bustamante J., Newburger P.E., Condino-Neto A. The human NADPH oxidase: primary and secondary defects impairing the respiratory burst function and the microbicidal ability of phagocytes // *Scand. J. Immunol.* – 2011. – Vol. 73, N 5. – P. 420–427.

Delibegovic S. Pathophysiological changes in peritonitis // *Med. Arh.* – 2007. – Vol. 61, N 2. – P. 109–113.

Delibegovic S., Markovic D., Hodzic S. APACHE II scoring system is superior in the prediction of the outcome in critically ill patients with perforative peritonitis // *Med. Arh.* – 2011. – Vol. 65, N 2. – P. 82–85.

Dellinger E.P. Timing of reoperation for patients with severe peritonitis // *JAMA*. – 2007. – Vol. 298, N 8. – P. 923–924.

Deshpande A., Pasupuleti V., Thota P. et al. Acid-suppressive therapy is associated with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a meta-analysis // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2013. – Vol. 28, N 2. – P. 235–242.

D'Hondt M., Devriendt D., Van Rooy F. et al. Systemic peritoneal cavity lavage: a new strategy for treatment of the open septic abdomen // *Acta Chir. Belg.* – 2007. – Vol. 107, N 5. – P. 583–587.

Dias I.H., Matthews J.B., Chapple I.L. et al. Activation of the neutrophil respiratory burst by plasma from periodontitis patients is mediated by pro-inflammatory cytokines // *J. Clin. Periodontol.* – 2011. – Vol. 38, N 1. – P. 1–7.

Dinarello C.A. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases // *Blood*. – 2011. – Vol. 117, N 14. – P. 3720–3732.

Dlamini N.R., Bhamjee A., Levick P. et al. Spontaneous bacterial peritonitis and pneumonia caused by *Bordetella bronchiseptica* // *J. Infect. Dev. Ctries.* – 2012. – Vol. 6, N 7. – P. 588–591.

Dobis D.R., Sawyer R.T., Gillespie M.M. et al. Modulation of lymphocyte proliferation by antioxidants in chronic beryllium disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2008. – Vol. 177, N 9. – P. 1002–1011.

Dong W., Ge X., Wang M., Xu S. Labeling of BSA and imaging of mouse T-lymphocyte as well as mouse spleen tissue by L-glutathione capped CdTe quantum dots // *Luminescence*. – 2010. – Vol. 25, N 1. – P. 55–60.

Dumont R., Cinotti R., Lejus C. et al. The microbiology of community-acquired peritonitis in children // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2011. – Vol. 30, N 2. – P. 131–135.

El Kebir D., Filep J.G. Role of neutrophil apoptosis in the resolution of inflammation // *Scientific World Journal*. – 2010. – Vol. 10. – P. 1731–1748.

El-Benna J., Dang P.M., Gougerot-Pocidallo M.A. Priming of the neutrophil NADPH oxidase activation: role of p47phox phosphorylation and NOX2 mobilization to the plasma membrane // *Semin. Immunopathol.* – 2008. – Vol. 30, N 3. – P. 279–289.

Favuzza J., Friel J.C., Kelly J.J. et al. Benefits of laparoscopic peritoneal lavage for complicated sigmoid diverticulitis // *Int. J. Colorectal Dis.* – 2009. – Vol. 24, N 7. – P. 797–801.

Fieger A.J., Schwatlo F., Mundel D.F. et al. Abdominal vacuum therapy for the open abdomen – a retrospective analysis of 82 consecutive patients // *Zentralbl. Chir.* – 2011. – Vol. 36, N 1. – P. 56–60.

Figureiredo J., Ferreira A.E., Silva R.L. et al. NDP-MSH inhibits neutrophil migration through nicotinic and adrenergic receptors in experimental peritonitis // *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 386, N 4. – P. 311–318.

Fingerhut A. Conversion from open to laparoscopic treatment of peritonitis: "reversed conversion" revisited // *Surg. Innov.* – 2011. – Vol. 18, N 1. – P. 5–7.

Fisher G., Schwartz D.D., Quindry J. et al. Lymphocyte enzymatic antioxidant responses to oxidative stress following high-intensity interval exercise // *J. Appl. Physiol.* – 2011. – Vol. 110, N 3. – P. 730–737.

Foppa B., Portier G. Purulent peritonitis caused by diverticular disease: treatment by laparoscopic peritoneal lavage and drainage (without resection of the colon) // *J. Chir. (Paris).* – 2009. – Vol. 146, N 4. – P. 403–406.

Fracalvieri D., Biondo S. Indices pronósticos de mortalidad postoperatoria en la peritonitis del colon izquierdo // *Cir. Esp.* – 2009. – Vol. 86, N 5. – P. 272–277.

Fragkos K.C., Al-Sulttan F.M., Mookerjee R.P. et al. Review of the literature and description of a case of sclerosing encapsulating peritonitis requiring home parenteral nutrition // *Z. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 49, N 12. – P. 1543–8.

Francis N., Wong S.H., Hampson P. et al. Lactoferrin inhibits neutrophil apoptosis via blockade of proximal apoptotic signaling events // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2011. – Vol. 1813, N 10. – P. 1822–1826.

Fu Z.Y., Zhang Z.B., Hu X.J. et al. Cloning, identification, expression analysis and phylogenetic relevance of two NADP-dependent malic enzyme genes from hexaploid wheat // *C. R. Biol.* – 2009. – Vol. 332, N 7. – P. 591–602.

Gaba A., Grivennikov S.I., Do M.V. et al. Cutting Edge: IL-10-Mediated Tristetraprolin Induction Is Part of a Feedback Loop That Controls Macrophage STAT3 Activation and Cytokine Production // *J. Immunol.* – 2012. – Vol. 189, N 5. – P. 2089–2093.

García-Iñiguez J.A., Orozco C.F., Muciño Hernández M.I. et al. Complications of the management of secondary peritonitis with contained–open abdomen. Comparison of the Bogota's bag vs polypropylene mesh // *Rev. Gastroenterol. Mex.* – 2004. – Vol. 69, N 3. – P. 147–155.

Gauzit R., Péan Y., Barth X. et al. Epidemiology, management, and prognosis of secondary non–postoperative peritonitis: a French prospective observational multicenter study // *Surg. Infect.* – 2009. – Vol. 10, N 2. – P. 119–127.

Georgiev P., Belikoff B.G., Hatfield S. et al. Genetic deletion of the HIF-1 α isoform I.1 in T cells enhances antibacterial immunity and improves survival in a murine peritonitis model // *Eur. J. Immunol.* – 2013. – Vol. 43, N 3. – P. 655–666.

Giamarellos–Bourboulis E.J., Tsangaris I., Kanni Th. et al. Procalcitonin as an early indicator of outcome in sepsis: a prospective observational study // *J. Hosp. Infect.* – 2011. – Vol. 77, N 1. – P. 58–63.

Godfrey D.I., Rossjohn J. New ways to turn on NKT cells // *J. Exp. Med.*–2011.–Vol. 208, N 6.–P. 1121–1125.

Gönüllü D., Köksoy F.N., Demiray O. et al. Laparostomy in patients with severe secondary peritonitis // *Turk. J. Trauma Emerg. Surg.* – 2009. – Vol. 15, N 1. – P. 52–57.

Goodman M.D., Pritts T.A., Tsuei B.J. Development of a novel method of progressive temporary abdominal closure // *Surgery.* – 2010. – Vol. 148, N 4. – P. 799–805.

Green D.R., Scott D.W. Activation–induced apoptosis in lymphocytes // *Curr. Opin. Immunol.* – 1994. – Vol. 6, N 3. – P. 476–487.

Griveas I., Fleva A., Karanikas E. et al. CD4/CD8 T-cell ratio in peritoneal dialysis effluents predicts the outcome of peritonitis in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis // *Artif. Organs.* – 2009. – Vol. 33, N 12. –P. 1091–1095.

Grivennikov S.I., Karin M. Inflammatory cytokines in cancer: tumour necrosis factor and interleukin 6 take the stage // *Ann. Rheum. Dis.*–2011.–Vol. 70, Suppl. 1.–P. 104–108.

Gryazeva N.I., Shurlygina A.V., Verbitskaya L.V. et al. Changes in various measures of immune status in mice subject to chronic social conflict // *Neurosci. Behav. Physiol.* – 2001. – Vol.31, N 1. – P.75–81.

Guirao X. Lo que hay que cubrir y lo que no hay que cubrir en la infección intraabdominal // *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* – 2010. – Vol. 28, Suppl. 2. – P. 32–41.

Hadzic T., Li L., Cheng N., Walsh S.A. et al. The role of low molecular weight thiols in T lymphocyte proliferation and IL-2 secretion // *J. Immunol.* – 2005. – Vol. 175, N 12. – P. 7965–7972.

Häger M., Cowland J.B., Borregaard N. Neutrophil granules in health and disease // *J. Intern. Med.*–2010.–Vol. 268, N 1.–P. 25–34.

Hamed Y.B., Medjdoub A., Kara B.M. et al. 5,6-dihydro-2H-pyranones and 5,6-dihydro-2H-pyridones and their derivatives modulate in vitro human T lymphocyte function // *Mol. Cell. Biochem.* – 2012. – Vol. 360, N 1–2. – P. 23–33.

Hardwick J.M., Chen Y.B., Jonas E.A. Multipolar functions of BCL-2 proteins link energetics to apoptosis // *Trends Cell. Biol.* – 2012. – Vol. 22, N 6. – P. 318–328.

Harris N., Gause W.C. To B or not to B: B cells and the Th2-type immune response to helminthes // *Trends Immunol.*–2011.–Vol. 32, N 2.–P. 80–88.

Hartl W., Kupping D., Vilsmaier M. Sekundäre peritonitis // *Zentralbl. Chir.* – 2011. – Vol. 136, N 1. – P. 11–17.

Hasper D., Schefold J.C., Baumgart D.C. Management of severe abdominal infections // *Recent Pat. Anti-infect. Drug Discov.* – 2009. – Vol. 4, N 1. – P. 57–65.

Hawkins P.T., Davidson K., Stephens L.R. The role of PI3Ks in the regulation of the neutrophil NADPH oxidase // *Biochem. Soc. Symp.* – 2007. – Vol. 74. – P. 59–67.

Hawser S.P., Bouchillon S.K., Hoban D.J. et al. In vitro susceptibilities of aerobic and facultative anaerobic Gram-negative bacilli from patients with intra-abdominal infections worldwide from 2005–2007: results from the SMART study // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2009. – Vol. 34, N 6. – P. 585–588.

Heck D.E., Shakarjian M., Kim H.D. et al. Mechanisms of oxidant generation by catalase // *Ann. NY Acad. Sci.*–2010.–Vol. 1203.–P. 120–125.

Hendriks T., Bleichrodt R.P., Lomme R.M. et al. Peritoneal cytokines predict mortality after surgical treatment of secondary peritonitis in the rat // *J. Am. Coll. Surg.* – 2010. – Vol. 211, N 2. – P. 263–270.

Hochreiter M., Köhler T., Schweiger A.M. et al. Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial // *Crit. Care.* – 2009. – Vol. 13, N 3. – P. 83.

Horwood J., Akbar F., Maw A. Initial experience of laparostomy with immediate vacuum therapy in patients with severe peritonitis // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* – 2009. – Vol. 91, N 8. – P. 681–687.

Hutchins R.R., Gunning M.P., Lucas D.N. et al. Relaparotomy for suspected intraperitoneal sepsis after abdominal surgery // *World J. Surg.* – 2004. – Vol. 28, N 2. – P. 137–141.

Ikuta S., Ono S., Kinoshita M. et al. Interleukin–18 concentration in the peritoneal fluid correlates with the severity of peritonitis // *Am. J. Surg.*– 2003.– Vol. 185, N 6. – P. 550–555.

Ivancević N., Radenković D., Bumbasirević V. et al. Procalcitonin in preoperative diagnosis of abdominal sepsis // *Langenbeck's Arch. Surg.* – 2008. – Vol. 393, N 3. – P. 397–403.

Jallouli M., Hakim A., Znazen A. et al. Rifamycin lavage in the treatment of experimental intra-abdominal infection // *J. Surg. Res.* – 2009. – Vol. 155, N 2. – P. 192–194.

Jansson K., Redler B., Truedsson L. et al. Intraperitoneal cytokine response after major surgery: higher postoperative intraperitoneal versus systemic cytokine levels suggest the gastrointestinal tract as the major source of the postoperative inflammatory reaction // *Am. J. Surg.*– 2004. – Vol. 187, N 3. – P. 372–377.

Kang C.I., Chung D.R., Ko K.S. et al. Risk factors for mortality and impact of broad-spectrum cephalosporin resistance on outcome in bacteraemic intra-abdominal infections caused by Gram-negative bacilli // *Scand. J. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 43, N 3. – P. 202–208.

Karlsson A., Dahlgren C. Assembly and activation of the neutrophil NADPH oxidase in granule membranes // *Antioxid. Redox Signal.* – 2002. – Vol. 4, N 1. – P. 49–60.

Khamphommala L., Parc Y., Bennis M. et al. Results of an aggressive surgical approach in the management of postoperative peritonitis // ANZ J. Surg. – 2008. – Vol. 78, N 10. – P. 881–888.

Khan A.R., Morris L.M., Keswani S.G. et al. Tuberculous peritonitis: a surgical dilemma // South Med. J. – 2009. – Vol. 102, N 1. – P. 94–95.

Kiewiet J.J., van Ruler O., Reitsma J.B. et al. Treatment of secondary peritonitis: slow progress // Ned. Tijdschr. Geneesk. – 2009. – Vol. 153 – P. 386.

Kim J.A., Neupane G.P., Lee E.S. et al. NADPH oxidase inhibitors: a patent review // Expert Opin. Ther. Pat.–2011.–Vol. 21, N 8.–P. 1147–1158.

Knaus W.A., Draper E.A., Wagner D.P. et al. APACHE II: a severity of disease classification system // Crit. Care Med. – 1985. – Vol. 13, N 10. – P. 818–829.

Kolaczowska E., Koziol A., Plytycz B. et al. Inflammatory macrophages, and not only neutrophils, die by apoptosis during acute peritonitis // Immunobiology. – 2011. – Vol. 215, N 6. – P. 492–504.

Kovaru H., Kovaru F., Pav M. et al. Effect of mitogen lectin on lymphocyte or brain cortex cell activation // Neuro. Endocrinol. Lett. – 2010. – Vol. 31, N 3. – P. 325–329.

Kritayakirana K., Maggio P.M., Brundage S. et al. Outcomes and complications of open abdomen technique for managing non–trauma patients // J. Emerg.Trauma Shock. – 2010. – Vol. 3, N 2. – P. 118–122.

Kubota K., Saiwai H., Kumamaru H. et al. Myeloperoxidase exacerbates secondary injury by generating highly reactive oxygen species and mediating neutrophil recruitment in experimental spinal cord injury // Spine. – 2012. – Vol. 37, N 16. – P. 1363–1369.

Lam H.S., Wong S.P., Cheung H.M. et al. Early diagnosis of intra–abdominal inflammation and sepsis by neutrophil CD64 expression in newborns // Neonatology. – 2010. – Vol. 99, N 2. – P. 118–124.

Lamme B., Boermeester M.A., Belt E.J. et al. Mortality and morbidity of planned relaparotomy versus relaparotomy on demand for secondary peritonitis // Br. J. Surg. – 2004. – Vol. 91, N 8. – P. 1046–1054.

Lamme B., Mahler C.W., van Till J.W. et al. Relaparotomy in secondary peritonitis. Planned relaparotomy or relaparotomy on demand? // Chirurg. – 2005. – Vol. 76, N 9. – P. 856–867.

Lee S.H., Park E., Park Y.K. Glutathione S-transferase m1 and t1 polymorphisms and susceptibility to oxidative damage in healthy korean smokers // Ann. Nutr. Metab. – 2010. – Vol. 56, N 1. – P. 52–58.

Lencesova L., Krizanova O. IP(3) receptors, stress and apoptosis // Gen. Physiol. Biophys. – 2012. – Vol. 31, N 2. – P. 119–130.

Li M., Li C., Allen A. et al. The structure and allosteric regulation of mammalian glutamate dehydrogenase // Arch. Biochem. Biophys. – 2012. – Vol. 519, N 2. – P. 69–80.

Liochev S.I., Fridovich I. Mechanism of the peroxidase activity of Cu, Zn superoxide dismutase // *Free Radic. Biol. Med.*–2010.–Vol. 48, N 12.–P. 1565–1569.

Lippi G., Caleffi A., Pipitone S. et al. Assessment of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and lactate dehydrogenase in peritoneal fluids for the screening of bacterial peritonitis // *Clin. Chim. Acta.* – 2013. –Vol. 418. –P. 59–62.

Lu Y.Z., Wu C.C., Huang Y.C. et al. Neutrophil priming by hypoxic preconditioning protects against epithelial barrier damage and enteric bacterial translocation in intestinal ischemia/reperfusion // *Lab. Invest.* – 2012. – Vol. 92, N 5. – P. 783–796.

Maghsoudi H., Ghaffari A. Generalized peritonitis requiring re-operation after leakage of omental patch repair of perforated peptic ulcer // *Saudi J. Gastroenterol.*– 2011. – Vol. 17, N 2. – P. 124–128.

Maleckas A., Daubaras V., Vaitkus V. et al. Increased postoperative peritoneal adhesion formation after the treatment of experimental peritonitis with chlorhexidine // *Langenbecks Arch. Surg.* – 2004. – Vol. 389, N 4. – P. 256–260.

Malik A.A., Wani K.A., Dar L.A. et al. Mannheim Peritonitis Index and APACHE II – prediction of outcome in patients with peritonitis // *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.*– 2010. – Vol. 16, N 1. – P. 27–32.

Manterola C., Moraga J., Urrutia S. Laparostomía contenida con bolsa de Bogotá. Resultados de una serie de casos // *Cir. Esp.* – 2011. – Vol. 89, N 6. – P. 379–385.

Marcoux J., Man P., Petit-Haertlein I. P47phox molecular activation for assembly of the neutrophil NADPH oxidase complex // *J. Biol. Chem.* – 2010. – Vol. 285, N 37. – P. 28980–28990.

Mariscalco M.M. Heparin-binding protein: another neutrophil granule protein ...another new biomarker? // *Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 39, N 4. – P. 910–911.

Martikainen T.A., Ekstrand A.V., Honkanen E.O. et al. Dialysate leukocytes, sICAM-1, hyaluronan and IL-6: predictors of outcome of peritonitis? // *Blood Purif.* – 2004. – Vol. 22, N 4.–P. 360–366.

Martínez J.L., Luque-de-León E., Andrade P. Factors related to anastomotic dehiscence and mortality after terminal stomal closure in the management of patients with severe secondary peritonitis // *J. Gastrointest. Surg.* – 2008. – Vol. 12, N 12. – P. 2110–2118.

Martin-Lopez A., Castano-Avila S., Maynar-Moliner F.J. et al. Tertiary peritonitis: as difficult to define as it is to treat // *Cir. Esp.* – 2012. – Vol. 90, N 1. – P. 11–16.

Martino F.K., Filippi I., Giavarina D. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the early diagnosis of peritonitis: the case of neutrophil

gelatinase-associated lipocalin // *Contrib. Nephrol.* – 2012. – Vol. 178. – P. 258–263.

Maseda E., Gilsanz F. Duración del tratamiento antibiótico en la infección intraabdominal // *Enferm. Infect. Microbiol. Clin.* – 2011. – Vol. 28, Suppl. 2. – P. 49–52.

Matheny H.E., Deem T.L., Cook-Mills J.M. Lymphocyte migration through monolayers of endothelial cell lines involves VCAM-1 signaling via endothelial cell NADPH oxidase // *J. Immunol.* – 2000. – Vol. 164, N 12. – P. 6550–6559.

Mazuski J.E., Solomkin J.S. Intra-abdominal infections // *Surg. Clin. North Am.* – 2009. – Vol. 89, N 2. – P. 421–437.

McAlister-Henn L. Ligand binding and structural changes associated with allostery in yeast NAD(+)-specific isocitrate dehydrogenase // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2012. – Vol. 519, N 2. – P. 112–117.

McGaha T.L., Huang L., Lemos H. et al. Amino acid catabolism: a pivotal regulator of innate and adaptive immunity // *Immunol. Rev.* – 2012. – Vol. 249, N 1. – P. 135–157.

McLain A.L., Szweda P.A., Szweda L.I. α -Ketoglutarate dehydrogenase: a mitochondrial redox sensor // *Free Radic. Res.* – 2011. – Vol. 45, N 1. – P. 29–36.

McLeod I.X., Jia W., He Y.W. The contribution of autophagy to lymphocyte survival and homeostasis // *Immunol. Rev.* – 2012. – Vol. 249, N 1. – P. 195–204.

Melzer M., Petersen I. Mortality following bacteraemic infection caused by extended spectrum beta-lactamase (EBSL) producing *E.coli* compared to non-EBSL producing *E.coli* // *J. Infect.* – 2007. – Vol. 55, N 3. – P. 244–259.

Miguel A., Orero M., Simon R. et al. Automated neutrophil morphology and its utility in the assessment of neutrophil dysplasia // *Lab. Hematol.* – 2007. – Vol. 13, N 3. – P. 98–102.

Mitchell M.J., King M.R. Shear-Induced Resistance to Neutrophil Activation via the Formyl Peptide Receptor // *Biophys. J.* – 2012. – Vol. 102, N 8. – P. 1804–1814.

Montravers P., Allyn J., Olinca A. Prise en charge des peritonitis // *Journal des Anti-infectieux.* – 2011. – Vol. 13, N 1. – P. 25–33.

Montravers P., Lepape A., Dubreuil L. et al. Clinical and microbiological profiles of community-acquired and nosocomial intra-abdominal infections: results of the French prospective, observational EBIIA study // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2009. – Vol. 63, N 4. – P. 785–794.

Montravers P., Morazin F., Cargeac A. Péritonites // *EMC – Anesthésie-Réanimation.* – 2005. – Vol. 2, N 3. – P. 167–184.

Moussavian M.R., Richter S., Kollmar O. et al. Staged lavage versus single high-volume lavage in the treatment of feculent/purulent peritonitis: a

matched pair analysis // *Langenbecks Arch. Surg.* – 2009. – Vol. 394, N 2. – P. 215–220.

Múñez E., Ramos A., Álvarez de Espejo T. et al. Microbiology of surgical site infections in abdominal tract surgery patients // *Cir. Esp.* – 2011. – Vol. 89, N 9. – P. 606–612.

Münzel T., Afanas'ev I.B., Kleschyov A.L., Harrison D.G. Detection of superoxide in vascular tissue // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*–2002.–Vol. 22, N 11.–P. 1761–1768.

Nejmi H., Laghla B., Boutbaoucht M. et al. Évolution des résistances de l'*Escherichia coli* au cours des péritonites communautaires // *Med. Mal. Infect.* – 2011. – Vol. 41, N 4. – P. 218–220.

Nemzek J.A., Fry C., Moore B.B. Adoptive transfer of fibrocytes enhances splenic T-cell numbers and survival in septic peritonitis // *Shock.* – 2013. –Vol. 40, N 2. –P. 106–114.

Niedźwiedzka–Rystwej P., Deptuła W. Lymphocyte subpopulations and apoptosis of immune cells in rabbits experimentally infected with a strain of the RHD virus having a variable haemagglutination capacity // *Pol. J. Vet. Sci.* – 2012. – Vol. 15, N 1. – P. 43–49.

Nordenfelt P., Tapper H. The role of calcium in neutrophil granule–phagosome fusion // *Commun. Integr. Biol.* – 2010. – Vol. 3, N 3. – P. 224–226.

Novotny A., Emmanuel K., Matevossian E. et al. Use of procalcitonin for early prediction of lethal outcome of postoperative sepsis // *Am. J. Surg.* – 2007. – Vol. 194, N 1. – P. 35–39.

Novotny A.R., Emmanuel K., Hueser N. et al. Procalcitonin ratio indicates successful surgical treatment of abdominal sepsis // *Surgery.* – 2009. – Vol. 145, N 1. – P. 20–26.

Nuutila J. The novel applications of the quantitative analysis of neutrophil cell surface FcγRI (CD64) to the diagnosis of infectious and inflammatory diseases // *Curr. Opin. Infect. Dis.*–2010.–Vol. 23, N 3.–P. 268–274.

Oakes P.W., Patel D.C., Morin N.A. et al. Neutrophil morphology and migration are affected by substrate elasticity // *Blood.* – 2009. – Vol. 114, N 7. – P. 1387–1395.

Oetting P., Rau B., Schlag P.M. Abdominal vacuum device with open abdomen // *Chirurg.* – 2006. – Vol. 77, N 7. – P. 588–593.

Okubo R., Yajima K., Sakai T. et al. Short- and long-term outcomes of surgery for diffuse peritonitis in patients 80 years of age and older // *Surg. Today.* – 2008. – Vol. 38, N 5. – P. 413–419.

Oldenburg J., Kraggerud S.M., Cvancarova M. et al. Cisplatin–induced long–term hearing impairment is associated with specific glutathione S–transferase genotypes in testicular cancer survivors // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25, N 6. – P. 708–714.

Opmeer B.C., Boer K.R., van Ruler O. et al. Costs of relaparotomy on-demand versus planned relaparotomy in patients with severe peritonitis: an eco-

nostic evaluation within a randomized controlled trial // *Crit. Care.* – 2010. – Vol. 14, N 3. – P. 97.

Ordóñez C.A., Puyana J.C. Management of peritonitis in the critically ill patient // *Surg. Clin. North Am.* – 2006. – Vol. 86, N 6. – P. 1323–1349.

Ordóñez C.A., Sánchez A.I., Pineda J.A. et al. Deferred primary anastomosis versus diversion in patients with severe secondary peritonitis managed with staged laparotomies // *World J. Surg.* – 2010. – Vol. 34, N 1. – P. 169–176

Oshimi Y., Miyazaki S. Fas antigen-mediated DNA fragmentation and apoptotic morphologic changes are regulated by elevated cytosolic Ca^{2+} level // *J. Immunol.* – 1995. – Vol. 154, N 2. – P. 599–609.

Paccani S.R., Dal Molin F., Benagiano M. et al. Suppression of T-lymphocyte activation and chemotaxis by the adenylate cyclase toxin of *Bordetella pertussis* // *Infect. Immun.* – 2008. – Vol. 76, N 7. – P. 2822–2832.

Paltrinieri S., Ponti W., Comazzi S., Giordano A., Poli G. Shifts in circulating lymphocyte subsets in cats with feline infectious peritonitis (FIP): pathogenic role and diagnostic relevance // *Vet. Immunol. Immunopathol.* – 2003. – Vol. 96, N 3–4. – P. 141–148.

Pańczyszyn A., Wiczorek M. Role of CEACAM in neutrophil activation // *Postepy. Hig. Med. Dosw.* – 2012. – Vol. 66. – P. 574–582.

Panhofer P., Izay B., Riedl M. et al. Age, microbiology and prognostic scores help to differentiate between secondary and tertiary peritonitis // *Langenbecks Arch. Surg.* – 2009. – Vol. 394, N 2. – P. 265–271.

Panhofer P., Riedl M., Izayet B. et al. Clinical outcome and microbial flora in patients with secondary and tertiary peritonitis // *Eur. Surg.* – 2007. – Vol. 39, N 4. – P. 259–264.

Papayannopoulos V., Metzler K.D., Hakkim A., Zychlinsky A. Neutrophil elastase and myeloperoxidase regulate the formation of neutrophil extracellular traps // *J. Cell. Biol.* – 2010. – Vol. 191, N 3. – P. 677–691.

Pehlivanli F., Ağalar F., Ağalar C. et al. The value of CRP, IL-6, leptin, cortisol, and peritoneal caspase-3 monitoring in the operative strategy of secondary peritonitis // *Ulus. Travma Acil. Cerrahi. Derg.* – 2011. – Vol. 17, N 5. – P. 390–395.

Perez D., Wildi S., Demartines N. et al. Prospective evaluation of vacuum-assisted closure in abdominal compartment syndrome and severe abdominal sepsis // *J. Am. Coll. Surg.* – 2007. – Vol. 205, N 4. – P. 586–592.

Peters B.M., Noverr M.C. *Candida albicans*-*Staphylococcus aureus* polymicrobial peritonitis modulates host innate immunity // *Infect. Immun.* – 2013. – Vol. 81, N 6. – P. 2178–2189.

Phillipson M., Kubes P. The neutrophil in vascular inflammation // *Nat. Med.* – 2011. – Vol. 17, N 11. – P. 1381–1390.

Pliakos I., Papavramidis T.S., Mihalopoulos N. et al. Vacuum-assisted closure in severe abdominal sepsis with or without retention sutured sequential fascial closure: a clinical trial // *Surgery.* – 2010. – Vol. 148, N 5. – P. 947–953.

Prichayudh S., Sriussadaporn S., Samorn P. et al. Management of open abdomen with an absorbable mesh closure // *Surg. Today.* – 2011. – Vol. 41, N 1. – P. 72–78.

Prokopowicz Z., Marcinkiewicz J., Katz D.R., Chain B.M. Neutrophil myeloperoxidase: soldier and statesman // *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz).* – 2012. – Vol. 60, N 1. – P. 43–54.

Pushparaj P.N., Tay H.K., Wang C.C. et al. VAMP8 is essential in anaphylatoxin-induced degranulation, TNF- α secretion, peritonitis, and systemic inflammation // *J. Immunol.* – 2009. – Vol. 183, N 2. – P. 1413–1418.

Qadan M., Dajani D., Dickinson A. et al. Meta-analysis of the effect of peritoneal lavage on survival in experimental peritonitis // *Br. J. Surg.* – 2010. – Vol. 97, N 2. – P. 151–159.

Qu R., Yang S.M., Dai W.Q. et al. Differences in serum and ascites cytokine production caused by Gram-positive or -negative bacterial infection in patients with multiple organ dysfunction syndrome // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* – 2010. – Vol. 30, N 7. – P. 1626–1627.

Rakić M., Popović D., Rakić M. et al. Comparison of on-demand vs planned relaparotomy for treatment of severe intra-abdominal infections // *Croat. Med. J.* – 2005. – Vol. 46, N 6. – P. 957–963.

Rathmell J.C. Metabolism and autophagy in the immune system: immunometabolism comes of age // *Immunol. Rev.* – 2012. – Vol. 249, N 1. – P. 14–26.

Regner J.L., Kobayashi L., Coimbra R. Surgical strategies for management of the open abdomen // *World J. Surg.* – 2012. – Vol. 36, N. 3 – P. 497–510.

Reim D., Westenfelder K., Kaiser-Moore S. et al. Role of T cells for cytokine production and outcome in a model of acute septic peritonitis // *Shock.* – 2009. – Vol. 31, N 3. – P. 245–250.

Reino D.C., Palange D., Feketeova E. et al. Activation of toll-like receptor 4 is necessary for trauma hemorrhagic shock-induced gut injury and polymorphonuclear neutrophil priming // *Shock.* – 2012. – Vol. 38, N 1. – P. 107–114.

Richardson J.D., Trinkle J. Revision of the procedure for monitoring intra-abdominal pressure // *AJR.* – 2007. – Vol. 27, N 5. – P. 67–70.

Rickert R.C., Jellusova J., Miletic A.V. Signaling by the tumor necrosis factor receptor superfamily in B-cell biology and disease // *Immunol. Rev.* – 2011. – Vol. 244, N 1. – P. 115–133.

Robledo F.A., Luque-de-León E., Suárez R. et al. Open versus closed management of the abdomen in the surgical treatment of severe secondary peritonitis: a randomized clinical trial // *Surg. Infect.* – 2007. – Vol. 8, N 1. – P. 63–72.

Rutter J., Winge D.R., Schiffman J.D. Succinate dehydrogenase – Assembly, regulation and role in human disease // *Mitochondrion*. – 2010. – Vol. 10, N 4. – P. 393–401.

Sammour T., Kahokehr A., Zargar-Shoshtari K. et al. Prospective case-control study of the local and systemic cytokine response after laparoscopic versus open colonic surgery // *J. Surg. Res.* – 2010. – Vol. 158, N 2. – P. 236–237.

Sánchez-Lozada R., Ortiz-González J., Dolores-Velázquez R. et al. Open vs. closed abdomen in acute peritonitis. A comparative study // *Gac. Med. Mex.* – 2004. – Vol. 140, N 3. – P. 295–298.

Sanda R.B., Patta A.A., Omer O.A. et al. Effects of hyperthermic intraoperative peritoneal lavage on intra-abdominal pressure in an experimental model of peritonitis: a randomized, controlled, blinded interventional study // *Ann. Afr. Med.* – 2011. – Vol. 10, N 3. – P. 227–232.

Santa-Cecília F.V., Santos G.B., Fuzissaki C.N. et al. 7-epiclusianone, the natural prenylated benzophenone, inhibits superoxide anions in the neutrophil respiratory burst // *J. Med. Food*. – 2012. – Vol. 15, N 2. – P. 200–205.

Scarrone S., Balestrino M., Frassoni F. et al. Sex differences in human lymphocyte Na,K-ATPase as studied by labeled ouabain binding // *Int. J. Neurosci.* – 2007. – Vol. 117, N 2. – P. 275–285.

Scatena R. Mitochondria and cancer: a growing role in apoptosis, cancer cell metabolism and dedifferentiation // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2012. – Vol. 942. – P. 287–308.

Schein M. Surgical management of intra-abdominal infection: is there any evidence? // *Langenbecks Arch. Surg.* – 2002. – Vol. 387, N 1. – P. 1–7.

Schein M. To drain or not to drain? The role of drainage in the contaminated and infected abdomen: an international and personal perspective // *World J. Surg.* – 2008. – Vol. 32, N 2. – P. 312–321.

Scheingraber S., Bauerfeind F., Böhme J. et al. Limits of peritoneal cytokine measurements during abdominal lavage treatment for intraabdominal sepsis // *Am. J. Surg.* – 2001. – Vol. 181, N 4. – P. 301–308.

Schietroma M., Piccione F., Carlei F. et al. Peritonitis from perforated appendicitis: stress response after laparoscopic or open treatment // *Am. Surg.* – 2012. – Vol. 78, N 5. – P. 582–590.

Schneider C.P., Seyboth C., Vilsmaier M. et al. Prognostic factors in critically ill patients suffering from secondary peritonitis: a retrospective, observational, survival time analysis // *World J. Surg.* – 2009. – Vol. 33, N 1. – P. 34–43.

Schwaber M.J., Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum beta-lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2007. – Vol. 60, N 5. – P. 913–920.

Schwarz A., Bölke E., Peiper M. et al. Inflammatory peritoneal reaction after perforated appendicitis: continuous peritoneal lavage versus non lavage // *Eur. J. Med. Res.* – 2007. – Vol. 12, N 5. – P. 200–205.

Seguin P., Fédun Y., Laviolle B. et al. Risk factors for multidrug-resistant bacteria in patients with post-operative peritonitis requiring intensive care // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2010. – Vol. 65. – P. 342–346.

Shah D., Aggarwal A., Bhatnagar A. et al. Association between T-lymphocyte sub-sets apoptosis and peripheral blood mononuclear cells oxidative stress in systemic lupus erythematosus // *Free Radic. Res.* – 2011. – Vol. 45, N 5. – P. 559–567.

Sheppard F.R., Kelher M.R., Moore E.E. et al. Structural organization of the neutrophil NADPH oxidase: phosphorylation and translocation during priming and activation // *J. Leukoc. Biol.* – 2005. – Vol. 78, N 5. – P. 1025–1042.

Sido B., Teklote J-R., Hartel M. et al. Inflammatory response after abdominal surgery // *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiology.* – 2004. – Vol. 18, N 3. – P. 439–454.

Sikkink C.J.J.M., Reijnen M.M.P.J., Laverman P. et al. Tc-99m-PEG-liposomes target both adhesions and abscesses and their reduction by hyaluronate in rats with fecal peritonitis // *J. Surg. Res.* – 2009. – Vol. 154, N 2. – P. 246–251.

Singh A., Zarembek K.A., Kuhns D.B., Gallin J.I. Impaired priming and activation of the neutrophil NADPH oxidase in patients with IRAK4 or NEMO deficiency // *J. Immunol.* – 2009. – Vol. 182, N 10. – P. 6410–6417.

Skipworth R.J.E., Fearon K.C.H. Acute abdomen: peritonitis // *Surgery (Oxford).* – 2008. – Vol. 26, N 3. – P. 98–101.

Smeding L., van der Laarse W.J., van Veelen T.A. et al. Early myocardial dysfunction is not caused by mitochondrial abnormalities in a rat model of peritonitis // *J. Surg. Res.* – 2012. – Vol. 176, N 1. – P. 178–184.

Solomkin J.S., Mazuski J. Intra-abdominal sepsis: newer interventional and antimicrobial therapies // *Infect. Dis. Clin. North Am.* – 2009. – Vol. 23, N 3. – P. 593–608.

Song J., Wu C., Zhang X., Sorokin L.M. In vivo processing of CXCL5 (LIX) by matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 promotes early neutrophil recruitment in IL-1 β -induced peritonitis // *J. Immunol.* – 2013. – Vol. 190, N 1. – P. 401–410.

Spanaki C., Plaitakis A. The role of glutamate dehydrogenase in mammalian ammonia metabolism // *Neurotox. Res.* – 2012. – Vol. 21, N 1. – P. 117–127.

Stanton R.C. Glucose-6-phosphate dehydrogenase, NADPH, and cell survival // *IUBMB Life.* – 2012. – Vol. 64, N 5. – P. 362–369.

Steppan J., Hofer S., Funke B. et al. Sepsis and major abdominal surgery lead to flaking of the endothelial glycocalyx // *J. Surg. Res.* – 2011. – Vol. 165, N 1. – P. 136–141.

Strobel O., Werner J., Buchler M.W. Chirurgische therapie der peritonitis // *Chirurg.* – 2011. – Vol. 82, N 3. – P. 242–248.

Sturkenboom M.C.J.M., Goettsch W.G., Picelli G. et al. Inappropriate initial treatment of secondary intra-abdominal infections leads to increased risk of clinical failure and costs // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 60, N 4. – P. 438–443.

Sugama K., Suzuki K., Yoshitani K. et al. IL-17, neutrophil activation and muscle damage following endurance exercise // *Exerc. Immunol. Rev.* – 2012. – Vol. 18. – P. 116–127.

Sugrue M. Abdominal compartment syndrome // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2005. – Vol. 11, N 4. – P. 333–338.

Summers C., Rankin S.M., Condliffe A.M., Singh N., Peters A.M., Chilvers E.R. Neutrophil kinetics in health and disease // *Trends Immunol.* – 2010. – Vol. 31, N 8. – P. 318–324.

Swenson B.R., Metzger R. Choosing antibiotics for intraabdominal infections: what do we mean by "high risk"? // *Surg. Infect.* – 2009. – Vol. 10, N 1. – P. 29–39.

Takano T., Azuma N., Hashida Y. et al. B-cell activation in cats with feline infectious peritonitis (FIP) by FIP-virus-induced B-cell differentiation/survival factors // *Arch. Virol.* – 2009. – Vol. 154, N 1. – P. 27–35.

Tan K.K., Hong C.C., Zhang J. et al. Predictors of outcome following surgery in colonic perforation: an institution's experience over 6 years // *J. Gastrointest. Surg.* – 2011. – Vol. 15, N 2. – P. 277–284.

Tellado J.M. The need for new antimicrobials for intraabdominal infections: defining the forthcoming scenario // *Surg. Infect.* – 2006. – Vol. 7, N 1. – P. 1–4.

Theunissen C., Cherifi S., Karmali R. Management and outcome of high-risk peritonitis: a retrospective survey 2005–2009 // *Int. J. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 15, N 11. – P. 769–773.

Toldi G., Kaposi A., Zsembery Á. et al. Human Th1 and Th2 lymphocytes are distinguished by calcium flux regulation during the first 10 min of lymphocyte activation // *Immunobiology.* – 2012. – Vol. 217, N 1. – P. 37–43.

Toorenvliet B.R., Swank H., Schoones J.W. Laparoscopic peritoneal lavage for perforated colonic diverticulitis: a systematic review // *Colorectal Dis.* – 2010. – Vol. 12, N 9. – P. 862–867.

Torab F.C., Abu-Zidan F.M., Al-Salam S. et al. Peritoneal resorption capacity for the inflammatory mediators in acute experimental *Staphylococcus aureus* peritonitis // *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* – 2009. – Vol. 15, N 4. – P. 330–336.

Trenti L., Biondo S., Golda T. et al. Generalized peritonitis due to perforated diverticulitis: Hartmann's procedure or primary anastomosis? // *Int. J. Colorectal. Dis.* – 2011. – Vol. 26, N 3. – P. 377–384.

Uriarte S.M., Rane M.J., Luerman G.C. et al. Granule exocytosis contributes to priming and activation of the human neutrophil respiratory burst // *J. Immunol.* – 2011. – Vol. 187, N 1. – P. 391–400.

Van der Windt G.J.W., Pearce E.L. Metabolic switching and fuel choice during T-cell differentiation and memory development // *Immunol. Rev.* – 2012. – Vol. 249, N 1. – P. 27–42.

Van Ruler O., Kiewiet J.J., van Ketel R.J. et al. Initial microbial spectrum in severe secondary peritonitis and relevance for treatment // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 31, N 5 – P. 671–682.

Van Ruler O., Mahler C.W., Boer K.R. et al. Comparison of on-demand vs planned relaparotomy strategy in patients with severe peritonitis: a randomized trial // *JAMA.* – 2007. – Vol. 298, N 8. – P. 865–872.

Van Till J.W., van Veen S.Q., van Ruler O. et al. The innate immune response to secondary peritonitis // *Shock.* – 2007. – Vol. 28, N 5. – P. 504–517.

Van Veen S.Q., Levi M., van Vliet A.K. et al. Peritoneal lavage with activated protein C alters compartmentalized coagulation and fibrinolysis and improves survival in polymicrobial peritonitis // *Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 34, N 11. – P. 2799–2805.

Van Veen S.Q., Meijers J.C., Levi M. et al. Effects of intra-abdominal administration of recombinant tissue plasminogen activator on coagulation, fibrinolysis and inflammatory responses in experimental polymicrobial peritonitis // *Shock.* – 2007. – Vol. 27, N 5. – P. 534–541.

Verdam F.J., Dolmans D.E., Loos M.J. et al. Delayed primary closure of the septic open abdomen with a dynamic closure system // *World. J. Surg.* – 2011. – Vol. 35, N 10. – P. 2348–2355.

Viñas Trullen X., Rodríguez López R., Porta Pi S. et al. Estudio prospectivo de la procalcitonina como marcador diagnóstico de gravedad en la peritonitis secundaria // *Cir. Esp.* – 2009. – Vol. 86, N 1. – P. 24–28.

Vyas S., Roberti I. Lymphocyte ATP immune cell function assay in pediatric renal transplants: is it useful? // *Transplant. Proc.* – 2011. – Vol. 43, N 10. – P. 3675–3678.

Wahl D.R., Byersdorfer C.A., Ferrara J.L.M. et al. Distinct metabolic programs in activated T cells: opportunities for selective immunomodulation // *Immunol. Rev.* – 2012. – Vol. 249, N 1. – P. 104–115.

Wang C.L., Lu C.Y., Pi C.C. et al. Extracellular polysaccharides produced by *Ganoderma formosanum* stimulate macrophage activation via multiple pattern-recognition receptors // *BMC Complement. Altern. Med.* – 2012. – Vol. 12, N 1. – P. 119.

Wang H.H., Lee T.Y., Lin C.Y. Kinetics and involvement of interleukin-17 in the outcome of peritonitis in nondiabetic patients undergoing peritoneal dialysis // *J. Chin. Med. Assoc.* – 2011. – Vol. 74, N 1. – P. 11–15.

Wang R., Douglas R. Green D.R. Metabolic reprogramming and metabolic dependency in T cells // *Immunol. Rev.* – 2012. – Vol. 249, N 1. – P. 14–26.

Watanabe H., Kubo M., Numata K. et al. Overexpression of suppressor of cytokine signaling-5 in T cells augments innate immunity during septic peritonitis // *J. Immunol.* – 2006. – Vol. 177, N 12. – P. 8650–8657.

Weiss G., Meyer F., Lippert H. Infectiological diagnostic problems in tertiary peritonitis // *Langenbeck's Arch. Surg.* – 2006. – Vol. 391, N 5. – P. 473–482.

Witko-Sarsat V., Pederzoli-Ribeil M., Hirsch E. et al. Regulating neutrophil apoptosis: new players enter the game // *Trends Immunol.* – 2011. – Vol. 32, N 3. – P. 117–124.

Wright H.L., Moots R.J., Bucknall R.C., Edwards S.W. Neutrophil function in inflammation and inflammatory diseases // *Rheumatology (Oxford)*. – 2010. – Vol. 49, N 9. – P. 1618–1631.

Wu S.W., Chen C.J., Lin T.Y., Wang N.C. Acute peritonitis as presentations of tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome in an HIV-infected man // *Am. J. Med. Sci.* – 2008. – Vol. 335, N 5. – P. 387–389.

Wynn J.L., Scumpia P.O., Delano M.J. et al. Increased mortality and altered immunity in neonatal sepsis produced by generalized peritonitis // *Shock*. – 2007. – Vol. 28, N 6. – P. 675–683.

Xiang M., Yin L., Li Y. et al. Hemorrhagic shock activates lung endothelial reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase via neutrophil NADPH oxidase // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* – 2011. – Vol. 44, N 3. – P. 333–340.

Yakar T., Güçlü M., Serin E., Alişkan H., Husamettin E. A recent evaluation of empirical cephalosporin treatment and antibiotic resistance of changing bacterial profiles in spontaneous bacterial peritonitis // *Dig. Dis. Sci.* – 2010. – Vol. 55, N 4. – P. 1149–1154.

Yamada S., Tanimoto A., Matsuki Y. et al. Sclerosing encapsulating peritonitis (abdominal cocoon) associated with liver cirrhosis and diffuse large B-cell lymphoma: autopsy case // *Pathol. Int.* – 2009. – Vol. 59, N 9. – P. 681–686.

Yamamoto T., Umegae S., Matsumoto K., Saniabadi A.R. et al. Peritoneal cytokines as early markers of peritonitis following surgery for colorectal carcinoma: a prospective study // *Cytokine*. – 2011. – Vol. 53, N 2. – P. 239–242.

Yang Q., Wang H., Chen M. et al. Surveillance of antimicrobial susceptibility of aerobic and facultative Gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections in China: the 2002–2009 Study for Monitoring

Antimicrobial Resistance Trends (SMART) // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2010. – Vol. 36, N 6. – P. 507–512.

Yuan Y., Ren J., Zhang W. et al. The effect of different temporary abdominal closure materials on the growth of granulation tissue after the open abdomen // *J. Trauma.* – 2011. – Vol. 171, N 4. – P. 961–965.

Zhou H., Wu Z., Ma L. et al. Assessing immunologic function through CD4 T-lymphocyte adenosine triphosphate levels by ImmuKnow assay in Chinese patients following renal transplantation // *Transplant. Proc.* – 2011. – Vol. 43, N 7. – P. 2574–2578.

Zügel N., Siebeck M., Geissler B. et al. Circulating mediators and organ function in patients undergoing planned relaparotomy vs conventional surgical therapy in severe secondary peritonitis // *Arch. Surg.* – 2002. – Vol. 137, N 5. – P. 590–599.

Zügel N.P., Kox M., Lichtwark-Aschoff M. et al. Predictive relevance of clinical scores and inflammatory parameters in secondary peritonitis // *Bull. Soc. Sci. Med. Grand Duche Luxemb.* – 2011. – N 1. – P. 41–71.

Савченко Андрей Анатольевич

Здзитовецкий Дмитрий Эдуардович

Борисов Александр Геннадьевич

Иммунометаболические нарушения при распространенном гнойном перитоните

Редактор
Художественный редактор
Художник
Технический редактор
Корректоры
Оператор электронной верстки

Сдано в набор

Подписано в печать

Бумага

Формат

Офсетная печать

Усл. печ. л.

Уч.-изд.л.

Тираж

экз.

Сибирская издательская фирма «Наука» РАН. 630007, Новосибирск,
ул. Коммунистическая, 1.