На правах рукописи

Мисриханов Мисрихан Камилпашаевич

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА И СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА КИШЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ПЕРИТОНИТОМ

3.1.9. Хирургия

Автореферат

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Махачкала – 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования Астраханский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации на кафедре общей хирургии с курсом последипломного образования

Научный руководитель:

Топчиев Михаил Андреевич – доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Анисимов Андрей Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неотложной медицинской помощи и симуляционной медицины ФГАОУ ВО "Казанский (Приволжский) федеральный университет", Заслуженный врач РФ

Климович Игорь Николаевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, , профессор

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва»

Защита состоится 5 марта 2024 г. в 12.00 на заседании диссертационного совета Д.208.025.01 в ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 367000, г. Махачкала, пл. Ленина, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте http://www.dgmu.ru ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 367000, г. Махачкала, пл. Ленина, 1.

Автореферат разослан «____» _____ 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор М. М. Магомедов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Из немногочисленного количества причин, влияющих на результаты полостных оперативных вмешательств на органах брюшной полости у пациентов с распространенным перитонитом, является возникающий в раннем послеоперационном периоде синдром кишечной недостаточности (аномальный симптомокомплекс расстройств секреторной, всасывательной, двигательной и барьерной функций кишечника), встречающийся, по оценки многих исследователей, в 90-100% случаев [Ермолов А.С. и соавт., 2000; Лифшиц Ю.З. и соавт., 2012; Федосеев А.В. и соавт.,2012; Абдиев А. А.,2017 ; Климович И.Н. и соавт., 2018; Астафьева М.Н.,2018;Дибиров М.Д. и соавт., 2019; Климов А.Е. и соавт., 2022; Cheatham, M. L.,1999; Droniak M. M., 2021].

Синдром кишечной недостаточности является вторым по частоте наблюдаемых послеоперационных осложнений на органах брюшной полости [Курбонов, К.М., и соавт., 2017; Cao, Y. et al ,1998]. Патогенез его весьма сложен и, видимо, имеет не одну, а несколько причин развития [Середин В. Г., 1988; Климович И.Н., Маскин С.С., Матюхин В.В.,2019; Mc Callion K., 2016; Besselnk M.G.,2019].

В 1986 году ученые из Америки Дж. Меакинс, а также Дж. Маршалл одни из первых предположили, что полиорганная недостаточность развивается в результате изменения проницаемости слизистой оболочки кишечника, приводящей к транслокации бактерий и токсинов в циркуляторное русло.

По мнению многих исследователей, в возникновении полиорганной недостаточности основная роль приходится на синдром кишечной недостаточности, что свершается в последовательной смене патологических процессов. Дистрофия (атрофия) энтероцитов сопровождается супрессией выработки IgA, нарушением барьерной функции, контаминацией микрофлоры в проксимальном отделе кишечника. Все это ведет к важным патологическим процессам, таким как черезпортальной и лимфатической транслокации микробов и токсинов, приводящим к повреждению печеночной ткани (дистрофии гепатоцитов, токсическому цитолизу с активацией макрофагов). Это, в свою очередь, сопровождается так называемым «кининовым взрывом». Все вышеуказанные процессы суммируясь приводят к системным органным повреждениям [Гологорский В. А. и соавт., 1988; Матвеева Н. Ю. и соавт., 2018; Власов А.П. с соавт.,2022; Doglio G. R., 1991; Omura K., 2000].

Пусковым механизмом в комплексе причин энтеральной недостаточности является изменение моторики кишечника. [Македонская Т.П. с соавт., 2004; Пустий С.А., 2018; Дибиров М.Д. и соавт., 2021]. При этом нужно отметить, в начальной стадии вторичного перитонита (реактивная – 24 часа) парез кишечника носит рефлекторный и реверсивный характер [Пиманов С.И. и соавт., 1991;Оноприев В.В.,2004;].

При изучении микрофлоры различных отделов ЖКТ было отмечено, что она представлена определенным составом бактерий, равновесие которых по количественному и качественному составу поддерживается на стабильном уровне на фоне не измененной перистальтики, не поврежденной барьерной функции слизистой кишечника, не угнетенного неспецифического, клеточно-опосредованного и гуморального иммунитетов, бактериальному синергизму [Косинец А. Н., 1995].

При прогрессировании вторичного перитонита, с переходом его в адинамическую или токсическую стадию, нарушение моторики ЖКТ носит стойкий характер и влечет за собой нарушение пассажа содержимого кишки, трансформацию условно-патогенной микрофлоры в патогенную с последующей утратой слизистой кишечника его барьерной функции. Все это создает условия для выхода микроорганизмов и токсичных метаболитов в единый кровоток и брюшную полость. В этих условиях кишечник становится источником эндогенной интоксикации [Смирнов А. А., 2006; Хачатрян Н.Н. и соавт., 2017; Bilski J., et al.,2017].

По утверждению отдельных исследователей существенная роль этому принадлежит токсинам бактериального происхождения, которые проникая в здоровые клетки вызывают нарушения внутриклеточного метаболизма, повреждение биологических мембран и значительное изменение энергетических ресурсов [Середин В.Г.,1988; Cullen J. J. et al, 1999; Litton E., 2019; Khoo J. et al, 2021].

На парез ЖКТ влияют также липосахариды грам-отрицательных бактерий, дефицит калия и кальция [Zheyu, C. et al ., 2007].

Большую роль в течение синдрома энтеральной недостаточности помимо всего играют биологически активные вещества. Выделяемые в больших количествах гистамин, брадикинин и др., способствуют компенсаторному выбросу адреналина, норадреналина, которые в условиях энтеральной недостаточности не способны обеспечить адекватный тонус сосудов. Это приводит к нарушению микроциркуляции и гипоксии.

Как отечественные, так и зарубежные исследования показали, что в нарушении моторики ЖКТ большое значение играет потеря серотонина энтерохромаффинными клетками подслизистого слоя тонкой кишки. Также константировано повышение синтеза вазоинтестинального пептида, снижающего перистальтику кишечника и снижение уровня прокинетика субстанции Р в стенке тонкой кишки при энтеральной недостаточности на фоне перитонита [Белик Б.М.,2016; Jacob P. et al.,2007].

Немногочисленные исследования показывают о влиянии оксида азота на изменение барьерной функции кишечной стенки и прохождении через эпителиальный слой бактерий [Inab T. et al.,1999.]. В высоких концентрациях оксид азота оказывает токсическое и повреждающее действие [Alexander R. W., 1995.].

Из этого вытекает, что морфофункциональные и гемациркуляторные сдвиги в кишечной стенке при синдроме кишечной недостаточности приводят к повышению проницаемости кишечного барьера по отношению к эндотоксину и транслокации бактерий, что становится причиной развития системной инфекции, сепсиса и прогрессирующего синдрома полиорганной недостаточности, летальность при которой, по данным отечественных и зарубежных исследователей, достигает 75% [Белокуров М. Ю.,1980; Волков, В. Е., 1986; Гельфанд Б.Р. и соавт., 2017; Анисимов А.Ю. и соавт., 2020; Masi S., et al ., 2021.].

За последнее десятилетие в практическую медицину, на основе исследований, внедрено многочисленное число методов как медикаментозного, так и хирургического лечения энтеральной недостаточности. В отдельности и в сочетании они направлены на ликвидацию пареза желудочно-кишечного тракта, как патогенетической основы формирования полиорганной недостаточности.

Однако остается еще нерешенные вопросы диагностики, прогноза течения кишечной недостаточности. Не удовлетворяют многих исследователей и тактика, применяемая в лечении энтеральной недостаточности.

Неотъемлемым лечебным приемом в комплексном лечении синдрома кишечной недостаточности при вторичном распространенном перитоните является тот или иной вид декомпрессии желудочно-кишечного тракта. Чаще других применяется назоинтестинальное дренирование. Такой вид дренирования не только осуществляет декомпрессию кишечника, но и позволяет введению лекарственных препаратов и проведению раннего парентерального питания. Несмотря на положительную сторону этого дренирования сроки стояния зонда ограничены в связи с риском возникновения осложнений (пролежни, пневмония и др.). Поэтому требуется в наиболее ранние сроки купировать синдром кишечной недостаточности [Анисимов А.Ю.,2021; Barber M. D., 2000].

В развитии этого тезиса наметился новый подход с включением в программу интенсивной терапии синдрома кишечной недостаточности фармакологических антигипоксических агентов, активно стимулирующих органные метаболические процессы в самом кишечнике.

В связи с этим поиск и разработка новых лекарственных композиций, технологий и методов, направленных на более эффективное уничтожение патогенной анаэробной микрофлоры, патогенетическое воздействие на гипоксические изменения кишечной стенки не прекращаются и ведутся с применением нанофармакологических технологий для получения наноразмерных веществ, позволяющих достичь результативной качественности лечения.

Степень разработанности темы исследования.

Анализ литературных источников свидетельствует о переосмыслении взглядов на тактику, прогноз, диагностику и в целом на комплексное лечение вторичного перитонита, осложненного энтеральной недостаточностью.

По мнению некоторых исследователей эндогенным источником интоксикации и причиной энтеральной недостаточности является кишечник. При этом имеющийся кишечный барьер играет немаловажную роль в поддержании здоровья и заболеваний [Федосеев А.В. и соавт., 2012; Дибиров М.Д. и соавт., 2019; Анисимов А.Ю. и соавт.,2021].Из многочисленных защитных механизмов при

этом являются ферментные системы, ингибирующие полисахариды. Ферменты ЩФ и кишечной щелочной фосфатазы подавляют медиаторы воспаления и являются одним из важных регулятором барьерной функции кишечника. В этой связи у отдельных групп исследователей появляется интерес к белкам острой фазы, которые играют определенную роль в патогенетических механизмах воспаления. Это обстоятельство расширяет возможности диагностики, прогноза, мониторинга воспалительного процесса при энтеральной недостаточности [Михайличенко В.Ю. и соавт., 2018; Луцева О.А. , 2019; de Mooij, C.M.2019].

Изучение микроциркуляции является неотемлемым фактором при оценке состояния кишечника на фоне энтеральной недостаточности. В этой связи применение лазерной допплеровской флоуметрии как прогностического и диагностического теста при энтеральной недостаточности освещены незначительно, а сравнение их показателей с биохимическими маркерами отсутствуют [Жариков А.Н. и соавт., 2015; Захаренко А.А. и соавт., 2021; BergeS.T. et al., 2019].

Предложенные методы в комплексном лечении энтеральной недостаточности, которые включают применение разнообразных антигипоксических препаратов, различное введение антибиотиков и других препаратов значительно улучшили результаты [ДибировМ.Д. и соавт., 2020; А. Е. Климов А.Е. и соавт., 2021; А. Ш. Ревишвили и соавт., 2022; L. L. Furfaro et al., 2019; M. Zabaglo et al., 2021]. Тем не менее, необходим анализ возможности комбинированного, дифференцированного, применения эндопортальной, антигипоксической, антибактериальной терапии у пациентов с распространенным перитонитом и энтеральной недостаточностью.

Цель исследования. Улучшить результаты лечения больных с вторичным перитонитом, осложненным синдромом кишечной недостаточности.

Задачи исследования

1. Разработать способ лечения синдрома кишечной недостаточности у больных с вторичным перитонитом осложненным синдромом кишечной недостаточности.
2. Разработать алгоритм диагностики и прогноза течения синдрома кишечной недостаточности у больных перитонитом с использованием специфических белков щелочной фосфатазы и кишечной щелочной фосфатазы.
3. Провести сравнительный анализ показателей белков острой фазы и перитониальной лазерной допплеровской флоуметрии в прогнозировании течения энтеральной недостаточности при вторичном перитоните.
4. Разработать новые подходы в комплексном лечении синдрома кишечной недостаточности с применением энтеральной антигипоксической терапии и эндопортальным введением лекарственных препаратов.
5. Провести сравнительную оценку различных способов лечения, коррекции синдрома кишечной недостаточности у больных перитонитом.

Научная новизна исследования.

1. Впервые предложен способ лечения синдрома кишечной недостаточности у больных с вторичным перитонитом, осложненным синдромом кишечной недостаточности (Патент РФ № 2017115537 от 02.05.2017).
2. Разработан алгоритм диагностики и прогноза течения синдрома кишечной недостаточности у больных перитонитом с использованием специфических белков щелочной фосфатазы и кишечной щелочной фосфатазы.
3. Проведен сравнительный анализ показателей белков острой фазы и перитониальной лазерной доплеровской флоуметрии в прогнозировании течения энтеральной недостаточности при вторичном перитоните.
4. Разработаны новые подходы в комплексном лечении синдрома кишечной недостаточности с применением энтеральной антигипоксической терапии и эндопортальным введением лекарственных препаратов.
5. Впервые проведен сравнительный анализ различных способов лечения, коррекции синдрома кишечной недостаточности у больных с вторичным перитонитом.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Применение оксигенированного препарата, вводимого в просвет кишечника по назогастроэнтестинальному зонду в сочетании с введением лекарственных препаратов через катетеризированную желудочно-сальниковую вену, является эффективным способом профилактики и лечения синдрома кишечной недостаточности у больных с вторичным перитонитом, осложненным энтеральной недостаточностью.

2. Показатели специфических белков ЩФ и КЩФ в сыворотке крови, тонкокишечном химусе и фекальной эмульсии у больных с энтеральной недостаточностью являются прогностическим и диагностическим критерием у пациентов с вторичным перитонитом, осложненным кишечной недостаточностью.

3. В качестве ранних скрининговых показателей допплеровской флоуметрии для прогнозирования энтеральной недостаточности могут быть использованы: значения процента микроциркуляции, средне – квадратичное отклонение и коэффициент вариации.

4. Сочетание показателей уровней специфических белков ШФ, КЩФ и показателей ПЛДФ могут быть использованы в диагностике и прогнозе вторичного перитонита, осложненного энтеральной недостаточностью.

Теоретическая и практическая значимость.

Полученные результаты исследования позволяют развить представления о методах диагностики, прогноза, течения воспалительного процесса при вторичном перитоните, осложненного энтеральной недостаточностью. Предложенный комплекс лечения синдрома кишечной недостаточности с применением энтеральной антигипоксической терапии и эндопортальным введением лекарственных препаратов, в рамках которого применен алгоритм диагностики и прогноза течения синдрома кишечной недостаточности. Такая тактика позволяет добиться снижения не только летальности, но и количества осложнений в послеоперационном периоде, при этом уменьшить сроки нахождения пациентов в стационаре и снизить экономические затраты на лечения пациентов с вторичным перитонитом, осложненным энтеральной недостаточностью.

Более широкое внедрение в практическое здравоохранение разработанных прогностических, диагностических и лечебных принципов будет способствовать организации лечебных мероприятий по снижению летальности у больных с энтеральной недостаточностью.

Личный вклад автора в исследование.

Автор предложил идею основного направления работы, сформировал цель исследования, поставил задачи, разработал структуру исследовательской работы и поэтапность ее выполнения, непосредственно проводил забор материала для исследования (иммунохимического, биохимического и др.), выполнял интраоперационный мониторинг перитонеальной лазерной допплеровской флоуметрии и интерпретацию показателей исследования, а также отбор пациентов, которые включались в исследования. Диссертант сделал статистическую обработку результатов исследования. Автор сформулировал положения, выносимые на защиту, научные выводы и практические рекомендации. Он принимал активное участие в написании научных статей, выступлениях на форумах, симпозиумах, конференциях, самостоятельно проводил оформление диссертационной работы. Доля участия автора в выборе научно-методических подходов и формировании дизайна исследования – 85 %, обследовании больных и получении первичного материала – 81 %, в анализе и обобщении полученных данных 91 %.

Методология и методы исследования.

Методология исследования основывается на системном подходе и комплексном рассмотрении проблемы лечения больных с острой патологией органов брюшной полости, осложненные вторичным перитонитом и кишечной недостаточностью.

Теоретической базой послужили научные исследования отечественных и зарубежных авторов по вопросам прогнозирования, профилактики и методов лечения синдрома кишечной недостаточности у пациентов с вторичным перитонитом, осложненным кишечной недостаточностью.

Исследование является прикладным и решает задачи диагностики, прогноза, профилактики, и комплексного лечения пациентов с энтеральной недостаточностью.

Вся работа проводилась на кафедре общей хирургии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России и в курируемых лечебных учреждениях с 2010 по 2021год. По количеству наблюдений оно составило 183 пациентов.

Матрица сбора материала включала в себя анамнез morbi, vita исследуемого, фиксацию информационного согласия, оценку лабораторных, биохимических, инструментальных методов исследования в рамках «истории болезни стационарного больного».

В формате средств исследования использовались следующие: клинические, специальные (опросные), математические (статистические), контент, сравнительный и системный анализы.

Для осуществления новых решений в научном исследовании нами использованы новые разработки в диагностике, прогнозировании и лечении пациентов с острой патологией органов брюшной полости, осложненных вторичным перитонитом и энтеральной недостаточностью.

Степень достоверности и апробация результатов исследования.

Достоверность проведенного исследования складывается формированием клинических наблюдений (n =183), присутствием групп сравнения, применением инновационных методов диагностики и лечения пациентов, а так же анализом полученных данных статистическим методом.

Материалы исследования доложены на выездном заседании регионального общества РОХ Республика Калмыкия (Элиста, 2016); V Съезде хирургов Юга России с международным участием (Ростов-на-Дону, 2017); V Межрегиональной научно - практической конференции «Актуальные вопросы хирургии» (п. Кетченеры, Республика Калмыкия, 2019); VI Съезде хирургов Юга России с международным участием (посвященный 100-летию со дня рождения член – корреспондента РАМН, профессора П. П. Коваленко) (Ростов-на-Дону, 2019); VI Межрегиональной конференции с мастер-классом «Актуальные вопросы хирургии» (Элиста, 2019.; XIII Съезде хирургов России (Москва, 2021); Информационно-практическом семинаре на базе БУ РК «Кетченеровская районная больница» (п. Кетченеры, республика Калмыкия, 2022).

Апробация исследования проведена на расширенном заседании кафедры общей хирургии с курсом последипломного образования, кафедры хирургических болезней педиатрического факультета, кафедры детской хирургии, кафедры хирургии стоматологического факультета, кафедры ФУВ с курсом проктологии, кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, кафедры химии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Астрахань, протокол №4).

Публикации.

Опубликовано 16 научных работ, в которых автор является соавтором исследований. Из них 5 статей в журналах, рекомендуемых ВАК при Министерстве науки и образования Российской Федерации для изложения основных результатов кандидатских и докторских диссертаций, 2 статьи в журнале, индексируемом в международной базе SCOPUS, 2 статьи, которые индексируются платформой Web of Science, 1 патент на изобретение (№ 2017115537 от 02.05.2017).

Объем и структура работы.

Исследовательская работа содержит введение, три главы, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, библиографический список, состоящий из 158 отечественных и 91 иностранного источника. Диссертация изложена на 142 страницах машинописного текста, иллюстрирована 29 таблицами и 24 рисунками с графическими диаграммами.

СОДЕРЖАНИЯ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Клинический материал составил 183 пациента, оперированных по поводу различных форм острой абдоминальной патологии, осложненной разлитым перитонитом и энтеральной недостаточностью. Мужчин было 101, женщин – 82. Средний возраст больных составил 44,7±13,3 лет. Больные были выделены в две сопоставимые группы: основная группа исследования (n=96) и группа сравнения (n=87). Таблица 1.

Таблица 1.

Выделение пациентов в группах сравнения в зависимости от форм острой абдоминальной патологии

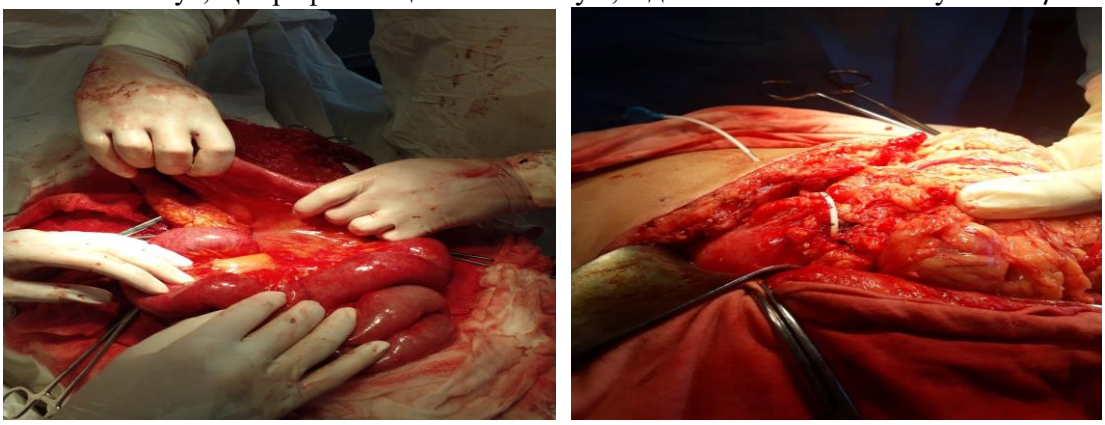
Распределение больных перитонитом в зависимости от формы заболевания	Количество больных		Процент (%)
	Основная группа (n - 96)	Группа сравнения (n - 87)	
Острый гангренозно-перфоративный аппендицит	30	25	30,1
ЖКБ. Острый гангренозно-перфоративный холецистит	12	10	12,0
Язвенная болезнь ДПК, осложненная перфорацией	15	16	16,9
Острый панкреатит	16	12	15,3
Тонкокишечная непроходимость	23	24	25,7
Всего	96	87	

Критерием включения в группы являлась величина Мангеймского индекса перитонита более 20 баллов.

У всех больных на момент операции был диагностирован синдром энтеральной недостаточности. Всем больным выполнялась назогастроинтестинальная интубация (НГИ). В основной группе больных лечение дополнялось назначением энтеральной антигипоксической терапии (ЭАТ) и эндопортального введения лекарственных препаратов (ЭПТ).

Критерий исключения: больные с злокачественными заболеваниями, эндокринными заболеваниями, больные с наличием хронической патологии почек, печени и сердечно – сосудистой недостаточностью в стадии декомпенсации.

Энтеральная антигипоксическая терапия проводилась введением через назогастроинтестинальный зонд оксигенированного препарата (оксигенированной воды) однократно в объеме 200 мл во время операции. Перед введением оксигенированной воды (ОВ) проводили эвакуацию кишечного содержимого. В раннем послеоперационном периоде препарат вводился 2 раза в сутки по 200 мл с последующим пережатием зонда на 60 мин в течение 3-5 суток. Для ЭПТ интраоперационно выполняли катетеризацию правой желудочно-сальниковой вены по Сельдингеру микрокатетером (5 F). После установки катетера и визуализации его топографии по нему вводили лекарственные препараты в течение 3-5 суток со скоростью 60 капель в минуту: Меглюмина натрия сукцината 10 мл/кг/сут, Ципрофлоксацина 400 мг/сут., Адеметионина 400 мг/сут. . Рисунок 1(а, б).



а б

Рисунок 1(а, б). Назогастроэнтестинальное дренирование, установка катетера в правую желудочно-сальниковую вену

На способ лечения синдрома кишечной недостаточности у больных со вторичным распространенным перитонитом получен татент. / М. А. Топчиев, Д. С. Паршин, Э. А. Кчибеков, П. А. Бирюков, М. К. Мисриханов // Патент РФ № 2017115537 от 02.05.2017).

При контроле, за эффективностью лечения, динамически исследовали кислотно-щелочное состояние (КЩС) и газовый состав крови (аппарат Medica Edsy Blood Gas (США) - технология селективных электродов).

В качестве интегральных шкал для динамической оценки тяжести состояния больных, а также интраоперационного состояния органов брюшной полости нами использованы шкалы APACHE II и Индекс брюшной полости (ИБП) предложенный В. С. Савельев и соавторами в 2013 году.

Для определения подхода к лечению и детализации показаний к ЭАТ и ЭПТ все больные в группах (исследования, сравнения) в зависимости от тяжести состояния были разделены на три группы. Таблица. 2.

Таблица 2.

Распределение больных по тяжести состояния

Группы	Шкалы оценки тяжести состояния (баллы)		Количество больных (n=183)	
	ИБП	APACHE II	Группа исследования (n=96)	Группа сравнения (n=87)
I	< 13	< 10	32*	28*
II	14-22	10-15	34**	30*
III	≥23	16-25	30***	29*

*Методы лечения: *- НГИ; **- НГИ+ЭАТ; *** - НГИ+ЭАТ+ЭПТ *- *НГИ- назогастроэнтестинальное дренирование; **- НГИ+ЭАТ - назогастроэнтестинальное дренирование + энтеральная антигипоксическая терапия; ***-НГИ+ЭАТ+ЭПТ- назогастроэнтестинальное дренирование + энтеральная антигипоксическая терапия и эндопортальная терапия.*

Иммунохимический анализ белков острой фазы щелочной фосфатазы (ЩФ) и кишечно - щелочной фосфатазы (КЩФ) в сыворотки крови, тонкокишечном химусе и фекальной эмульсии проводили у 76 больных с разлитым гнойно – фибринозным перитонитом, осложненным энтеральной недостаточностью. Таблица 3.

Таблица 3.

Распределение больных в зависимости от формы заболевания

Заболевания	Число больных (п)	Процент (%)
Острый гангренозно-перфоративный аппендицит	26	34,2
ЖКБ. Острый гангренозно-перфоративный холецистит	10	13,2
Язвенная болезнь ДПК, осложненная перфорацией	16	21,1
Острый панкреатит	12	15,8
Тонкокишечная непроходимость	12	15,8
Итого	76	100

На исследование брали кровь, тонкокишечный химус и фекальную эмульсию больных перитонитом в разные сроки заболевания. У этих больных определяли уровни ЩФ и ее специфической кишечной изоформы КЩФ.

Все исследования проводили в острую стадию, стадию стабилизации клинических проявлений, стадию реконвалесценции и в день выписки из стационара.

Кровь брали из периферической или центральной вены до оперативного вмешательства и на 1 -3 , 5-7, 9-13 сутки после него. Помещали в центрифугу "ЦЛК - 1" на 30 минут при 3000 об/мин. Исследование проводили в течение 720 – 840 минут с момента забора биологического материала.

Активность изоферментов ЩФ определяли по методике определения общей ЩФ на автоматическом биохимическом анализаторе после предварительной пробо- подготовки. Для определения активности КЩФ нами использована методика с добавлением ко всем жидким образцам L- гомоаргинина до конечной концентрации 5 ммоль/л, являющегося специфическим ингибитором всех изоферментов ЩФ кроме КЩФ [Коханов А.В. с соавт., 2013].

Для контроля полученных параметров нами обследовано 50 пациентов, которые были соматически здоровы, но оперированы по поводу доброкачественных опухолей мягких тканей, небольших пупочных грыж без диастаза прямых мышц живота, урологической патологии (гидроцеле яичка, варикоза вен семенного канатика). Референтные значения в сыворотке этой группы составили: ЩФ – 105,0±3,6 Ед/л, ТКЩФ – 1,87±0,09 Ед/л, ТКЩФ/ЩФ – 1,71±0,02 % . Референтные значения в каловой эмульсии: ЩФ – 27,1± 1,94 Ед/л, ТКЩФ – 1,80±0,17 Ед/л, ТКЩФ/ЩФ – 6,74±0,41 %.

Количество биологического материала на исследования составило 1335 образцов.

При этом, сыворотка здоровых пациентов составила 120 образцов. Сыворотка крови больных- 816 образцов. Из них: с острым гангренозно – перфоративным аппендицитом 240, язвенной болезнью ДПК, осложненной перфорацией 146, желчекаменной болезнью, острым гангренозно-перфоративным холециститом 246, острым панкреонекрозом 128, тонкокишечной непроходимостью 56. Образцы взятые с тонкокишечного химуса и фекальной эмульсии составили 454. Из них: с острым гангренозно – перфоративным аппендицитом 184, язвенной болезнью ДПК, осложненной перфорацией 97, желчекаменной болезнью, острым гангренозно-перфоративным холециститом 92, острым панкреонекрозом 212, тонкокишечной непроходимостью 60. Многие исследователи отмечают, что в проблеме течения заболевания при распространенном вторичном перитоните осложненного энтеральной недостаточностью является своевременная диагностика и возможность прогнозирования. Интраоперационный мониторинг после вмешательства является одним из сложных.

На данный момент не существуют точных и достоверных эталонов прогноза и диагностики энтеральной недостаточности. Имеющиеся в арсенале исследователей методики регистрации и оценки микроциркуляции, такие как, капилляро-резистометрия, интраоперационная биопсия не дают полного представления сосудистых нарушений и инвазивны. Поэтому использовать излучение монохроматического гелий - неонового лазера малой мощности (ЛДФ) представляет интерес в связи с немногочисленными публикациями.

После лапаротомии с устранением источника воспаления и санации брюшной полости в группе исследуемых, выполнялась ПЛДФ анализатором микрокровотока и микролимфотока аппаратом «Лазма МЦ-1» (Россия). Повторные исследования проводились при программных релапаратомиях через 24, а также через 48 часов.

Для объективной интерпретации микрокровотока и микролимфотока датчик фиксировали в течение двух-трех минут. Показатели снимали в 4-х точках:

- висцеральная и париетальная области брюшина в зоне воспаления;
- область париетальной брюшины, отдаленная от зоны воспаления;
- тонкий кишечник (40 - 50 см. от связки Трейтца);
- ободочная кишка (средняя треть поперечно - ободочной кишки).

При сборе данных произведено 768 сканирований.

Во время исследования снимали следующие показатели:

- ПМ (п. е.) - являющейся функцией от концентрации эритроцитов в зондируемом объеме ткани и их усредненной скорости;

- СКО (σ, п. е.) т. е средние колебания перфузии относительно среднего значения ПМ - характеризующее временную изменчивость перфузии и отражает среднюю изменчивость кровотока во всех частотных диапазонах,

- Kv (%) - характеризует соотношение между изменчивостью перфузии с средней перфузией в зондируемом участке, т. е отражает вазомоторную активность сосудов.

Анализировались также показатели полученные в результате вайвлет-преобразования – НТ, МТ, ПШ и ИЭМ.

Данные сравнивались с референсными показателями перитонеальной микроциркуляции полученными у 16 исследуемых, которые были оперированы в плановом порядке. Они соответственно фиксировались в параметрах: ПМ (п. е.) - 23±1,22; СКО (п. е) - 5,43±0,36; Kv (%) - 12,61±1,55; НТ (п. е.) - 0,61±0,07; МТ (п. е.) - 0,58±0,03; ПШ (п. е.) - 1,17±0,08; ИЭМ - 1,24±0,05.

Бактериологические исследования проводились в сертифицированной лаборатории ГБУЗ АО ГКБ № 3 г. Астрахани.

Исследование энтерального микробиома проводилось согласно Методическим рекомендациям «Бактериологическая диагностика дисбактериоза кишечника» (утв. Минздравом РСФСР 14 апреля 1977 г.).

Выделение и идентификацию использованных культур возбудителей проводили с применением анализатора VITEK 2 Compact 30 4700733 (Франция). Определяли колониеобразующие единицы (КОЕ) в 1 мл тонкокишечного химуса. Способность подавлять развитие микроорганизмов исследовалась методом диффузии в агар. Исследования выполнены согласно рекомендациям Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным болезням «Определение чувствительности к антимикробным препаратам» диско - диффузионным методом EUCAST (версия 6.0, 2017 г.). Пограничные значения диаметров зон подавления роста калиброваны по отношению к гармонизированным европейским пограничным значениям, которые опубликованы EUCAST и расположены в свободном доступе. Исследовалась чувствительность к 10 наиболее часто применяемым антибактериальным препаратам. Отсутствие зоны задержки роста: бактерии не восприимчивы к препарату – R. Зона задержки роста диаметром выше 10 мм интерпретировалась как высокая чувствительность микробов – S.

Группы исследования были сопоставимы по возрасту, полу, и характеру патологии.

Распределение больных по тяжести патологии и стадиям ОЭН, а также количеству микробиологических исследований представлено в таблице 4.

Таблица 4.

Распределение больных в группах исследования по стадиям ОЭН, по тяжести патологии и количеству посевов (M ± m; абс.)

Группы/ Стадии ОЭН	ИБП	APACHE II	ЭМФК	Количество посевов/изолятов
I (n = 60)	13,5±0,5	11,3±1,1	4,7±0,3	216/1944
II (n = 64)	14,2±0,4	12,4±0,8	16,6±1,2	243/2673
III (n = 59)	14,7±0,3	12,9±0,5	27,4±1,4	240/2160
N = 183	14,2±0,4	12,3±0,7	16,3±0,8	699/6777

Для фиксации моторно – эвакуаторной функции различных отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) был использован универсальный гастроэнтерограф, разработанный на кафедре общей хирургии Медицинской академии им С. М. Георгиевского. Баснев В.Б. 2018 год.

Устройство включает в себя источник питания, усилитель сигнала, фильтра, электродов, компьютера с программным обеспечением для визуализации и обработки полученных сигналов. Они обрабатываются программами с использованием алгоритмов быстрого преобразования Фурье и Вейвлет анализа.

Электроды фиксируются на коже в области передней брюшной стенки, что позволяет снимать показания независимо от тяжести исследуемого. Один из электродов размещался в зоне антродуоденального водителя ритма. Следующий, в зоне илеоцекального отдела кишечника. Последний, в зоне пояснично-подвздошной области слева.

Электрогастроэнтерографию (ЭГЭГ) проводили в первые сутки (1440 минут) после хирургического вмешательства непрерывно. В последующие 24 часа показатели снимались через каждые 4 часа. Временная общая длительность исследования составила 2880 минут.

Средняя амплитуда колебаний рассчитывалась как среднеарифметическая сумма амплитуд за 30 минут наблюдения. Исследования прекращали при восстановлении моторно-эвакуаторной функции всех отделов ЖКТ.

Нами анализированы следующие показатели ЭГЭГ:

- PS – суммарный уровень электрической активности (показатель электрической активности отделов ЖКТ за время исследования).

- Pi – показатель электрической активности отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), т.е. желудок, ДПК, отделы тонкого кишечника (тощая и подвздошная кишка), толстый кишечник. Результаты анализируются по каждому из отделов.

- Pi/PS в %- отношения электрической активности отдельного органа в общий уровень электрической активности всего ЖКТ. Рассчитывается отдельно для каждого отдела ЖКТ.

- К – коэффициент ритмичности. Это отношение длины, огибающей спектр к ширине спектрального участка исследуемого отдела. Он оценивает наличие и характер пропульсивных сокращений гладкомышечных структур для каждого отдела ЖКТ.

- Pi/P(i+1) в %- коэффициент отношения электрической активности вышележащего отдела к нижележащему отделу ЖКТ.

При обработки данных каждого показателя формировалась картина электрофизиологической активности сократительной деятельности гладкомышечных волокон пищеварительной трубки.

Для сравнения полученных параметров нами определены референсные показатели электрогастроэнтерографии (Таблице 5).

Таблица 5.

Референтные значения ЭГЭГ (M±m)

Отдел ЖКТ	P(i)/PS	К ритм	P(i)/P
Желудок	22,4±3,2	4,9±1,1	10,4±1,7
ДПК	2,1±0,2	0,9±0,2	0,6±0,1
Тощая кишка	3,4±0,7	3,4±0,5	0,4±0,1
Подвздошная кишка	8,1±2,0	4,9±1,5	0,2±0,1
Толстая кишка	64,0±3,0	22,9±1,8	

Статистическая обработка

Достоверность полученных результатов обеспечена достаточным размером выборки и применением методов статистической обработки. Статистический анализ проводился с использованием программы «Statistica” v.6.0, MS Excel 10.0. Статистическую обработку данных проводили методом вариационной статистики с применением t-критерия Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. С целью выявления и оценки тесноты связи между двумя рядами сравниваемых основных количественных показателей в исследуемых группах был рассчитан коэффициент ранговой корреляции Спирмена *(r)*. Тип распределения осуществляли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Сравнение количественных показателей в исследуемых группах проводили по методу U-критерия Уилкоксона-Манна-Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение

Исследования ЩФ и тонкокишечной изоформы ЩФ в сыворотке крови, в тонкокишечном химусе и фекальной эмульсии.

Показатели ЩФ и тонкокишечной изоформы ЩФ определялись перед хирургическим вмешательством, на 1-3 сутки, 5-7 сутки, 9-13 сутки после него, а также перед повторными вмешательствами и после них в динамике.

При исследовании показателей ТКЩФ И ЩФ у 26 пациентов, оперированных в связи с острым гангренозно-перфоративным аппендицитом, который осложнен распространенным перитонитом и энтеральной недостаточностью выявлены закономерности.

Показатели тонкокишечной щелочной фосфатазы (ТКЩФ) в тонкокишечном химусе и фекальной эмульсии в этой группе больных до операции и в сроки 1-3 суток регистрировались в два раза выше, чем их показатели в сыворотке крови (тонкокишечном химусе и фекальной эмульсии: 4,31±1,09 Ед/л 3,86±0,93 Ед/л.($p \leq 0,05$). В сыворотки крови 2,29± 0.13Ед/л - 1,87±0,46 Ед/л ($p \geq 0,05$).

В течение 5-7 суток после вмешательства уровень ТКЩФ в тонкокишечном химусе и фекальной эмульсии снижаются значительно (почти вдвое быстрее), чем в крови, сравниваясь к 13-му дню (тонкокишечном химусе и фекальной эмульсии: 1,89±0,66 Ед/л – 1,24 ±0,39Ед/л. В сыворотке крови 1,42± 0,45Ед/л - 1,18±0,74 Ед/л).

Исследование уровня общей щелочной фосфатазы в сыворотке крови у больных этой группы показал, что он в два и более раза выше, чем уровень показателей в тонкокишечном химусе и фекальной эмульсии. Уровень общей ЩФ в сыворотке крови составил до операции-341±33,3 Ед/л, 1-3 сутки 295±28,4($p \leq 0,05$). Далее на протяжении всего периода выздоровления (5-13 сутки) идет равномерное снижение концентрации ЩФ в крови с 257±24,6 до 213±29,2 Ед/л ($p \leq 0,05$), что даже перед выпиской в два раза выше нормальных значений в сыворотке крови доноров (105.0±3,6 Ед).

Что касается уровней общей ЩФ в тонкокишечном химусе и фекальной эмульсии, то ее максимальная концентрация наблюдается перед операцией (141±17,3Ед/л($p \leq 0,05$), ниже в 1-3 сутки наблюдения (95±13,4Ед/л($p \leq 0,05$), и интенсивно снижается на 5-7 сутки (57±14,6Ед/л($p \leq 0,05$) после вмешательства, достигая минимальных значений к 13-му дню наблюдения (38±4,9Ед/л($p \leq 0,05$). При $p \leq 0,05$ во всех показателях.

Наиболее интересные результаты получены нами при изучении не абсолютных значений общей ЩФ и ее тонкокищечной изоформы (ТКЩФ), а при изучении коэффициента их отношений, выраженного в процентах. В сыворотке крови эта величина варьирует в узком диапазоне и не меняется при перитоните на протяжении всего периода наблюдений (0,55-0,67%). В тонкокишечном химусе и фекальной эмульсии это отношение минимально до операции (3,05±0,15 %). При $p \leq 0,05$. Повышается в 1-3 сутки и снижается до 3,26±0,27% к 13-ым суткам ($p \leq 0,05$).

Исследование показателей ТКЩФ и ЩФ у 10 пациентов с гангренозным- перфоративным холециститом, осложненным разлитым гнойно-фибринозным перитонитом и энтеральной недостаточностью, показало, что уровень тонкокишечной щелочной фосфатазы (ТКЩФ) в тонкокишечном химусе и фекальной эмульсии до операции и в сроки 1-3 суток регистрировались в два раза выше, чем их показатели в сыворотке крови (тонкокишечном химусе и фекальной эмульсии:4,11±0,99 Ед/л – 3,68±0,81Ед/л ($p \leq 0,05$). В сыворотке крови 2,17± 0.07Ед/л - 1,75±0,45 Ед/л ($p \geq 0,05$).

В течение 5-7 суток после вмешательства уровень ТКЩФ в тонкокишечном химусе и фекальной эмульсии снижаются почти вдвое быстрее, чем в крови, сравниваясь к 13-му дню (тонкокишечном химусе и фекальной эмульсии: 1,81±0,63 Ед/л – 1,24 ±0,49Ед/л. В сыворотке крови 1,39± 0,42Ед/л - 1,12±0,745Ед/л).

Наоборот, концентрация общей щелочной фосфатазы в крови больных этой группы в два раза выше, чем их концентрации в тонкокишечном химусе и фекальной эмульсии до операции (323±33,6 Ед/л), и в ранние сроки после вмешательства от 1 до 3 суток (280±28,9 Ед/л). При $p \leq 0,05$. Далее на протяжении всего периода выздоровления идет равномерное снижение концентрации ЩФ в крови с 244±24,7 до 202±29,7 Ед/л ($p \leq 0,05$), что даже перед выпиской в два раза выше нормальных значений в сыворотке крови доноров.

Что касается уровней общей ЩФ в фекальной эмульсии, то ее максимальная концентрация в этой группе наблюдается перед операцией (133±15,5 Ед/л), ниже в раннем послеоперационном периоде (1-3 сутки), и интенсивно снижается на 5-7 сутки после операции, достигая минимальных значений к 13-му дню (92±12,6; 56±11,5;37±3,8 Ед/л).($p \leq 0,05$).

Уровень отношения ТКЩФ к общей ШФ показал, что в сыворотке крови величина этого отношения имеет значение в очень узком диапазоне 0,55±0,22-0,67±0,21% ($p \leq 0,05$) и не меняется при перитоните, на протяжении всего периода наблюдения.

Что касается отношения ТКЩФ к ЩФ в фекальной эмульсии, то ее минимальная концентрация в этой группе исследуемых наблюдается перед операцией (3,09±1,05%), а сразу после операции на 1-3 сутки наблюдения резкий всплеск этого показателя (4,00±1,28%), сохраняющийся выше дооперационных цифр и на 5-7, 13 сутки после вмешательства (3,32±1,26; 3,26±1,27%) ($p \leq 0,05$).Отсутствие вариабельности говорит о более точной реакции т.е ее специфичности.

При исследовании уровня ТКЩФ, ЩФ и их отношения у 16 больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки осложненной перфорацией было отмечено, что концентрация тонкокишечной щелочной фосфатазы в фекальной эмульсии больных этой группы до операции и в ранние сроки после нее (1-3 сутки) в два раза выше, чем их концентрации в крови этих же больных (4,43±1,04 -3,95±0,99 Ед/л ($p \leq 0,05$) и 2,35±0,20 – 1,96±0,47 Ед/л соответственно). Наоборот, концентрация общей щелочной фосфатазы в крови больных этой группы значительно выше, чем их концентрации в фекальной эмульсии (351±32,2 - 219±30,0 Ед/л и 145±17,8 - 39±5,5 Ед/л ($p \leq 0,05$) соответственно). Еще большую разницу в крови и фекальной эмульсии демонстрирует отношение этих двух фосфатаз (0,67±0,22 – 0,57±0,27% и 3,06±0,95 – 3,13±0,77%) ($p \leq 0,05$). При этом нужно отметить, что величина этого отношения имеет значение в узком диапазоне (0,57±0,27 - 0,67±0,22 %) и не меняется на протяжении всего периода наблюдения. Что касается отношения ТКЩФ к ЩФ в фекальной эмульсии, то ее минимальная концентрация при перфоративной язве двенадцатиперстной кишки наблюдается перед операцией, а сразу после операции на 1-3 сутки наблюдения резкий всплеск этого показателя, сохраняющийся выше дооперационных цифр и на 5-7, 13 сутки после оперативного вмешательства.

Исследования проводимые у 12 пациентов с острым панкреонекрозом выявили, что концентрация тонкокишечной щелочной фосфатазы в тонкокишечном химусе и фекальной эмульсии больных этой группы в два раза выше, чем их концентрации в крови до операции и в ранние сроки после нее (1-3 сутки) и составила соответственно 5.70±1,79 – 5,02±1,23 Ед/л ($p \leq 0,05$)., и 2,99±0,51 – 2,41±0,55 Ед/л. Наоборот, в эти же сроки, концентрация общей щелочной фосфатазы в крови у больных этой группы более чем в два раза выше их концентрации в фекальной эмульсии (423±53,6 - 385±48,9 Ед/л и 185±22,5 - 123±17,4 Ед/л ($p \leq 0,05$). На 5-7 сутки после операции уровни ТКЩФ в тонкокишечном химусе и фекальной эмульсии снижаются значительно, почти вдвое быстрее, чем в крови, сравниваясь к 13-му дню. На протяжении всего периода выздоровления идет равномерное снижение концентрации ЩФ в крови с 423±53,6 до 248±32,9 Ед/л ($p \leq 0,05$). Что касается уровней общей ЩФ в тонкокишечном химусе и фекальной эмульсии, то их концентрации интенсивно снижаются на 5-7 сутки после операции, достигая минимальных значений к 13-му дню (966±15,9 - 50±10,2 Ед/л ($p \leq 0,05$).

Еще большую разницу в крови и фекальной эмульсии демонстрирует отношение этих двух фосфатаз. В тонкокишечном химусе и фекальной эмульсии от 3,08±1,01% с повышением в первые трое суток до 4,08±1,16 % с последующим понижением до 2,97±0,84 %. В сыворотке крови величина этого отношения имеет весьма узкий диапазон (0,62±0,17 – 0,71±0,22 %). ($p \leq 0,05$).

Исследование показателей ТКЩФ, ЩФ и их отношения у 12 больных с тонкокишечной непроходимостью выявило закономерности: повышение уровня ТКЩФ в сыворотке крови (3,26±0,67 – 2,61±0,64 Ед/л) и тонкокишечном химусе и фекальной эмульсии (6,0,3±1,86 – 5,40±1,32 Ед/л ($p \leq 0,05$) наблюдается у всех больных до операции и в ранний период после вмешательства (1-3 сутки). После вмешательства на 5-7 сутки уровень ТКЩФ в тонкокишечном химусе и фекальной эмульсии снижаются значительно быстрее (2,66±0,98 -1,73±0,62 Ед/л), чем в крови (1,98±0,53 – 1,52±0,46 Ед/л), выходя почти на один и тот же уровень к 13-му дню. Показатели уровня общей ЩФ в сыворотке крови (477±46,6 - 413±39,7 Ед/л) ($p \leq 0,05$), тонкокишечном химусе и фекальной эмульсии (194±34,3 - 133±28,4 Ед/л ($p \leq 0,05$) в этой группе пациентов наблюдается у всех до операции и в ранние сроки после вмешательства (1-3 сутки). Далее на протяжении всего периода выздоровления идет

равномерное снижение концентрации ЩФ в крови с 358±34,1 до 292±29,6 Ед/л (p≤0,05), но даже эти показатели перед выпиской в два раза выше нормальных значений в сыворотке крови доноров.

Что касается уровней общей ЩФ в тонкокишечном химусе и фекальной эмульсии, то ее максимальная концентрация при тонкокишечной непроходимости наблюдается перед оперативным вмешательством, чуть пониже в ближайшие сутки после вмешательства (1-3 сутки), и интенсивно снижается на 5-7 сутки после операции, достигая минимальных значений к 13-му дню (194±34,3 Ед/л, 133±28,4 Ед/л, 108±20,3 Ед/л, 93±22,5 Ед/л). (p≤0,05).

При исследовании отношения ТКЩФ к ЩФ у больных этой группы было выявлено, что в сыворотке крови величина этого отношения имеет значение в весьма узком диапазоне (0,55±0,20 - 0,67±0,25 %) и не меняется на протяжении всего периода наблюдения больных с тонкокишечной непроходимостью. (p≤0,05).

Что касается отношения ТКЩФ к ЩФ в тонкокишечном химусе и фекальной эмульсии, то их минимальная концентрация при тонкокишечной непроходимости наблюдается перед операцией (3.09±1,22%), а сразу после нее на 1-3 сутки наблюдения регистрируется резкий всплеск этого показателя (4,06±1,11%), сохраняющийся выше дооперационных цифр на 5-7(3,23±0,63%) и 13 сутки (3,35±054%) после вмешательства (p≤0,05).

Таким образом, как видно из исследования, абсолютные (ТКЩФ в Ед/л) и относительные (отношения ТКЩФ к ЩФ в %) цифры ТКЩФ показывают достоверное повышение во всех группах больных с острыми воспалительными заболеваниями органов брюшной полости в ранние сроки после операции (1-3 день исследования).

.

Результаты антигипоксической и эндопортальной терапии

Исследование проводили у 42 оперированных с разлитым гнойным перитонитом и энтеральной недостаточностью. Из них: с острым гангренозно – перфоративным аппендицитом 17, язвенной болезнью ДПК, осложненной перфорацией 8, желчекаменной болезнью, острым гангренозно-перфоративным холециститом 2, острым панкреонекрозом 5, тонкокишечной непроходимостью 10.Маегеймский индекс перитонита в среднем составлял 21,6 баллов.

На протяжении введения ОВ через назогастроэнтестинальный зонд изучалось кислотно – щелочное состояние крови (КЩС), газовый состав крови. Также эти параметры исследовали до введения оксигенированных препаратов.

Исследования показали, что у всех пациентов с перитонитом и кишечной недостаточностью отмечен ацидоз, гиперкапния и гипоксия. После введения оксигенированного препарата фиксировано быстрое уменьшение проявления гипоксии, что подтверждено повышением парциального давления кислорода в крови взятой с брыжеечных вен и центральных вен. Таблица 6.

При анализе результатов лечения в группах с применением НГИ, НГИ+ЭАТ и НГИ+ЭАТ+ЭТ было отмечено, что в I группе на 1 сутки ИБП составил 12,7±0,5, APACHE II 9,1±0,3, во II группе данные показатели составили 16,5±0,3; APACHE II 11,3±0,3 и третье группе 23,5±2,1 и 22,1±2,8 соответственно.

На 5-6 сутки значения ИБП и APACHE II в первой группе составили 9,1±0,2; 7,1±0,3, во второй 5,3±0,2 и 4,8±0,6 и в третьей группе 9,5±1,1 и 9,4±0,6 соответственно (p≤0,05).

Таблица 6.

Показатели кислотно – щелочного состояние крови, газовый состав крови

Показатели КЩС	Исследуемая группа (n = 42)			
	Исходные	30 минут	60 минут	120 минут
pH	7,26±0,6	7,28±0,4	7.30±0,1	7,32±0,2
pCO_2(мм.рт.ст.)	45,5±1,2	44,4±1,4	38,5±1,6	35,4
pO_2 (мм.рт.ст.)	32±1,2	63±1,2*	68±1.1*	84±1,5*
TCO_2,%	22,3±0,7	22,2±1,0	20,9±0,6	17,8±0,5
HCO3, ммоль|л	21±1,2	20,8±1,3	19,3±0,5	16,5±0,3
BE в моль|л	- 5,9±0,2	-6,1±0,4	-9,1±0,3	-12,0±0,3
BE ect, моль|л	-6,0±0,2	-6,1±0,1	-9,1±0,5	-12,1±0,8
SO_2 %	54,1±1,5	74,9±1,1	82,4±0,9*	88,5±1,1*
O_2 станд., %	14,1±0,2	15,2±0.2	16,6±0,2	20,1±0,3*
R 1	40±1,6	49±2,1	30±1,0	34±0,9

*Примечание: в показателях pO2 , SO2 , O2 станд. * – p ≤ 0,05 в сравнении с исходными данными.*

Результаты мониторинга перитонеальной микроциркуляции.

Исследованию подверглись 28 больных (Женщин -9, мужчин 17), оперированных по поводу вторичного распространенного фибринозно-гнойного перитонита и энтеральной недостаточности. Все пациенты разделены на группы. Основная группа – 14 человек. Группа сравнения – 14человек. Длительность заболевания составило от 23 до 78 часов. Средний возраст исследуемых составил 56±4,2 лет.

Оценивая показатели микроциркуляции, полученные при исследовании ПЛДФ, в основной группе и группе сравнения, можно сказать, что они илюстрировали выраженные нарушения пре - и посткапиллярного сопротивления и расстройства тканевой перфузии и статистически не различались.

При интенсивной терепии, в обеих группах, с применением различных схем ее, через 24 часа показатели микроциркуляции в них имели индивидуальные отличия. В основной группе значения ПМ, СКО и Kv оставались достоверно ниже в сравнении с группой сравнения ($p \leq 0,05$). МТ и НТ перитонеальных сосудов, а так же ИЭМ в основной группе был сравнительно ниже. В то же время ПШ в основной группе повышался ($p \geq 0,05$).

Через 48 часов в показателях микроциркуляции отмечались более четкие изменения. В основной группе прогрессировали нарушения микроциркуляции, что подтверждалось снижением ПМ, СКО, Kv, МТ, НТ и ИЭМ ($p \leq 0,05$). В то же время повышался ПШ в сосудах париетальной и висцеральной брюшины ($p \leq 0,05$). Рисунок 2, 3.

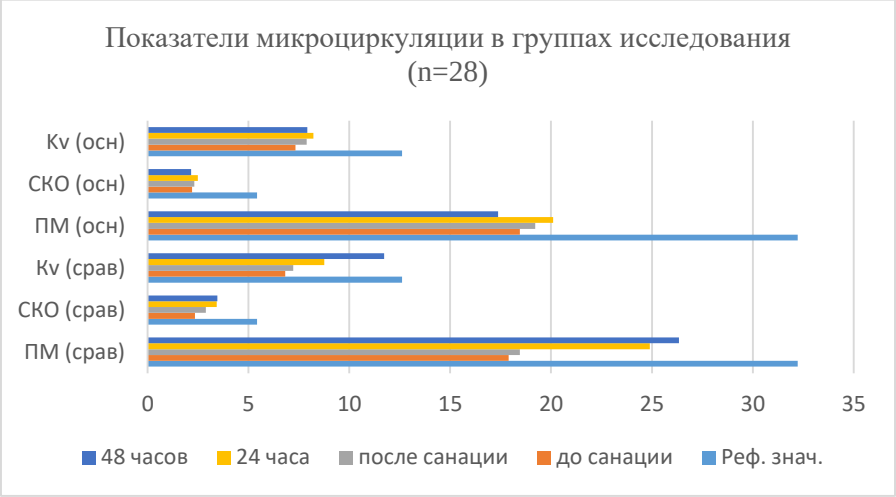


Рисунок 2. Показатели микроциркуляции в группах исследования

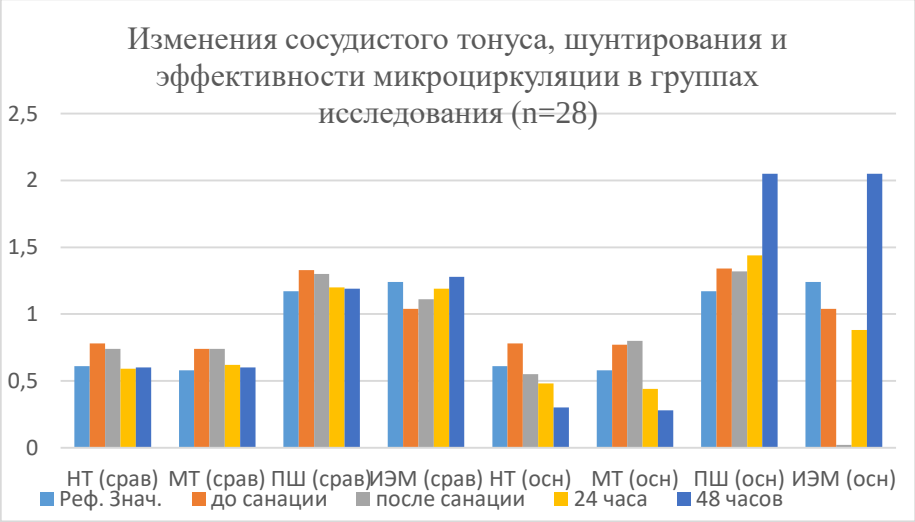


Рисунок 3. Показатели микроциркуляции в группах исследования.

При исследовании ПМ отмечена прямая корреляция с высокой теснотой связи в группах исследования ($r=0,70$ при $p \leq 0,05$). При проведении взаимосвязи по показателю Kv получены данные

свидетельствующие об умеренной прямой корреляционной связи в группах исследования (r=0,61 при p≤0,05). Исследование корреляционной связи по показателю СКО в группах исследования выявило прямую зависимость с умеренной теснотой связи (r=0,56 при p≤0,05).

Результаты гастроэнтерографии в мониторинге лечения энтеральной недостаточности.

Анализ показателей энтерографии в группах исследования (основной и группе сравнения) показал, что результаты, полученные в течении 12 часов у исследуемых основной группы имеют достоверное снижение соотношения Pi/PS в желудке и значительное повышение этого показателя в кишечнике (Pi/PS при ИБП I: желудок-8,4±1,1%, ДПК-0,9±0,2%, тощая кишка-1,7±0,5%, подвздошная кишка-3,3±0,9%, толстая кишка-24,3±1,7%, при p <0,05. Коэффициент же (К – ритм) ритмичности во всех отделах в этой группе был ниже нормы в эти же сроки (желудок-2,1±0,8, ДПК-0,3±0,1, тощая кишка-1,3±0,4, подвздошная кишка-0,9±0,5, толстая кишка-11,9±1,1, при p <0,05.

В контрольной группе эти показатели составили: Pi/PS при ИБП I: желудок-7,3±1,1%, ДПК-1,0±0,5%, тощая кишка-1,3±0,4%, подвздошная кишка-2,4±0,9%, толстая кишка-25,8±197%, при p <0,05. Коэффициент же (К – ритм) ритмичности во всех отделах в этой группе был ниже нормы в эти же сроки (желудок-1,8±0,7, ДПК-0,2±0,1, тощая кишка-1,1±0,4, подвздошная кишка-1,1±0,5, толстая кишка-12,4±1,5, при p <0,05.

При ИБП II: желудок-8,5±1,3%, ДПК-0,9±0,3%, тощая кишка-1,3±0,5%, подвздошная кишка-3,2±0,7%, толстая кишка-23,9±1,6%, при p <0,05. Коэффициент же (К – ритм) ритмичности во всех отделах в этой группе был ниже нормы в эти же сроки (желудок-1,8±0,8, ДПК-0,2±0,1, тощая кишка-1,2±0,4, подвздошная кишка-0,8±0,5, толстая кишка-11,7±1,1, при p <0,05.

В контрольной группе эти показатели составили: Pi/PS при ИБП Ш II: желудок-7,1±1,8%, ДПК-0,8±0,4%, тощая кишка-1,2±0,4%, подвздошная кишка-2,4±0,7%, толстая кишка-24,3±1,8%, при p<0,05. Коэффициент же (К – ритм) ритмичности во всех отделах в этой группе был ниже нормы в эти же сроки (желудок-1,6±0,7, ДПК-0,1±0,1, тощая кишка-1,0±0,2, подвздошная кишка-1,0±0,4, толстая кишка-11,2±1,5, при p<0,05.

При ИБП III: желудок-8,2±1,1%, ДПК-0,9±0,1%, тощая кишка-1,3±0,4%, подвздошная кишка-3,0±0,4%, толстая кишка-23,8±1,6%, при p<0,05. Коэффициент же (К – ритм) ритмичности во всех отделах в этой группе был ниже нормы в эти же сроки (желудок-1,7±0,8, ДПК-0,2±0,1, тощая кишка-1,0±0, подвздошная кишка-0,9±0,5, толстая кишка-11,5±1,1, при p<0,05.

В контрольной группе эти показатели составили: Pi/PS при ИБП Ш II: желудок-6,7±0,8%, ДПК-0,8±0,4%, тощая кишка-1,2±0,4%, подвздошная кишка-2,5±0,8%, толстая кишка-26,1±1,8%, при p<0,05. Коэффициент же (К – ритм) ритмичности во всех отделах в этой группе был ниже нормы в эти же сроки (желудок-1,5±0,7, ДПК-0,2±0,1, тощая кишка-1,0±0,1, подвздошная кишка-1,2±0,4, толстая кишка-11,4±1,5, при p<0,05.

Результаты электрогастрографии в промежутке от 12 до 24 часов после хирургического пособия у исследуемых основной группы, у которых регистрировали ИБП I-II, отмечается положительная динамика показателей, снижение некоторых показателей ее становятся не достоверными по сравнению с нормой, в отличие от исследуемых в основной и контрольной группах при ИБП III. Здесь отмечаются низкие показатели Pi/PS, К-ритм и показатели Pi/P:(основная группа-желудок-6,4±1,2%, ДПК-1,1±0,2%, тощая кишка-1,3±0,4%, подвздошная кишка-3,5±0,8%, толстая кишка-24,4±1,8%, при p <0,05. Коэффициент же (К – ритм) ритмичности во всех отделах в этой группе был: желудок-1,2±0,8, ДПК-0,3±0,1, тощая кишка-1,4±0,4, подвздошная кишка-1,2±0,8, толстая кишка-13,7±1,2, Pi/P- желудок-4,1±1,1%, ДПК-0,4±0,1%, тощая кишка-0,1±0,1%, подвздошная кишка-0,1±0,1% (при p<0,05), группа сравнения -желудок-6,1±1,1 %, ДПК-1,0±0,3%, тощая кишка-1,2±0,3%, подвздошная кишка-2,5±0,8%, толстая кишка-22,7±1,9%, при p <0,05. Коэффициент же (К – ритм) ритмичности во всех отделах в этой группе был: желудок-1,7±0,8, ДПК-0,1±0,1, тощая кишка-1,2±0,3, подвздошная кишка-1,3±0,6, толстая кишка-13,1±1,1, Pi/P- желудок-3,5±1,0%, ДПК-0,2±0,1%, тощая кишка-0,1±0,1%, подвздошная кишка-0,2±0,1% (при p<0,05), что свидетельствует об угнетении активности ЖКТ.

Анализируя показатели ЭГЭГ до 48 часов после вмешательства с тяжестью ИБП II уже на 29,7±0,9 часов практически достоверно не отличается от референтных показателей, за исключением показателей при мониторинге толстого кишечника.

Аппроксикация показателей электрической активности ЖКТ у исследуемых группы сравнения ИБП I отмечается в среднем через 30±0,9 часов, а у больных с ИБП II в среднем через36,6±0,7часов после вмешательства.

Через 48-72 часа (3 суток) у оперированных основной группы отмечается нормализация показателей при МПИ I-II, которая соответствует клинической картине купирования пареза. В основной группе имеют достоверное снижение соотношения Pi/PS в желудке и значительное повышение этого показателя в кишечнике (Pi/PS при ИБП I: желудок-22,4±1,6%, ДПК-1,8±0,6%, тощая кишка-3,6±0,5%, подвздошная кишка-6,8±0,9%, толстая кишка-54,6±2,8%, при p <0,05. Коэффициент (К – ритм) ритмичности во все отделах был: (желудок-6,1±0,9, ДПК-0,7±0,2, тощая кишка-3,1±0,5, подвздошная кишка-4,3±1,3, толстая кишка-20,8±1,6, при p <0,05.

В контрольной группе эти показатели составили: Pi/PS при ИБП I: желудок-17,8±1,4%, ДПК-2,1±0,3%, тощая кишка-2,3±0,4%, подвздошная кишка-6,2±0,8%, толстая кишка-51,2±1,8%, при p <0,05. Коэффициент же (К – ритм) ритмичности во всех отделах в этой группе был ниже нормы в эти же сроки (желудок-3,8±0,8, ДПК-0,6±0,2, тощая кишка-3,0±0,3, подвздошная кишка-4,1±0,7, толстая кишка-17,3±1,2, при p <0,05.

При ИБП II основной группы: желудок-20,1±1,2%, ДПК-1,7±0,3%, тощая кишка-2,9±0,9%, подвздошная кишка-6,7±0,8%, толстая кишка-54,9±2,7%, при p <0,05. Коэффициент же (К – ритм) ритмичности во всех отделах этой групп составил (желудок-4,5±0,3, ДПК-0,6±0,9, тощая кишка-3,0±0,5, подвздошная кишка-4,1±1,2, толстая кишка-20,2±1,4, при p <0,05.

При ИБП II группы сравнения: желудок-15,2±1,3%, ДПК-1,2±0,3%, тощая кишка-2,4±0,4%, подвздошная кишка-5,9±0,7%, толстая кишка-52,7±1,8%, при p <0,05. Коэффициент же (К – ритм) ритмичности во всех отделах этой групп составил (желудок-3,5±0,6, ДПК-0,5±0,1, тощая кишка-3,1±0,3, подвздошная кишка-4,0±0,6, толстая кишка-16,2±1,0, при p <0,05.

Больные обеих групп с ИБП III имеют низкие показатели работы ЖКТ. Причиной этого является тяжелое течение перитонита и энтеральной недостаточности, что вызвало летальность.

Результаты исследования энтерального патобиома.

Анализу подвержены результаты лечения 183 больных с распространенным вторичным гнойным перитонитом, осложненным синдромом ОЭН.

Критерии включения в исследование: - распространенный вторичный гнойный перитонит, осложненный ОЭН; -выполнение назогастроинтестинального (НГИ) дренирования кишечника; - индекс брюшной полости (ИБП) ≥ 13 баллов; APACHE II ≥ 10 баллов.

Критерии исключения: -системная антибиотикотерапия в предоперационном периоде;

- химио, лучевая, цитостатическая и гормонотерапия в анамнезе; - операции, сопровождающиеся обширной резекцией тонкого кишечника и наложением анастомозов в анамнезе.

Исследуемые в зависимости от стадии ОЭН были разделены на три группы.

Стадии ОЭН диагностировали при ультразвуковом исследовании. При этом определяли толщину стенки кишки, ее диаметр и частоту перистальтических движений.

Далее рассчитывали энтеральный морфофункциональный коэффициент (ЭМФК) по формуле: ЭМФК = Тст(к)×Д(к)/ЧПД в 1 минуту, где Тст(к) – толщина стенки кишки (мм); Д(к) – диаметр кишки (мм); ЧПД – частота перистальтического движения кишки в одну минуту.

- При значении ЭМФК до 5 баллов определяли как I стадию компенсации.
- От 5 до 25 баллов выявляли II стадию субкомпенсации.
-При значении ЭМФК выше 25 баллов диагностировали III стадию декомпенсации [Савельев В.С., с соавт., 2013].

Всем больным после проведения НГИ дренирования, а также на третьи и пятые сутки после операции производился забор тонкокишечного отделяемого для микробиологического исследования.

При анализе микробного пейзажа энтерального содержимого у больных в I группе (n=60) распределение микробиоты было следующим: - Enterococcus spp. – $2,8±1,1×10^3$ КОЕ;-Escherichia coli (с нормальной ферментативной активностью) – $5,7±0,9 ×10^5$ КОЕ;-Klebsiella spp. – $4,4±0,3×10^4$ КОЕ; Candida – $3,8±0,5×10^4$ КОЕ; -Clostridium spp. – $4,7 ± 0,8×10^4$ КОЕ; -Staphylococcus aureus – $1,1 ± 0,2×10^2$ КОЕ; -Staphylococcus saprophyticus – $4,1 ± 1,1×10^4$ КОЕ; -Acinetobacter $4,5 ± 0,4×10^4$ КОЕ; -Enterobacter spp. – $5,4 ± 1,1×10^5$ КОЕ; -Citrobacter – $3,1 ± 0,4×10^4$ КОЕ.

Во второй группе (n=64) исследования с субкомпенсированной ОЭН соотношение представителей энтерального микробиома было следующим:

-Enterococcus spp. – 3,8 ± 0,8×10^4 КОЕ; -Escherichia coli (с нормальной ферментативной активностью) – 6,5 ± 1,1 ×10^6 КОЕ; -Klebsiella spp. – 5,3 ± 0,5×10^5 КОЕ; -Candida – 4,4 ± 0,6×10^5 КОЕ; -Clostridium spp. – 7,7 ± 1,2×10^7 КОЕ; -Staphylococcus aureus – 2,2 ± 0,4×10^3 КОЕ; -Staphylococcus saprophyticus – 3,8 ± 0,9×10^4 КОЕ; -Acinetobacter 6,5 ± 0,6×10^4 КОЕ; -Enterobacter spp. – 4,4 ± 0,7×10^5 КОЕ; -Citrobacter – 4,7 ± 0,4×10^7 КОЕ.

В группе больных (n=59) с декомпенсированной ОЭН сформированный энтеральный патобиом выглядел следующим образом: -Enterococcus spp. – 5,4 ± 0,9×10^5 КОЕ; -Escherichia coli (с нормальной ферментативной активностью) – 3,8 ± 0,7 ×10^3 КОЕ; -Klebsiella spp. – 8,7 ± 0,5×10^8 КОЕ; -Candida – 7,8 ± 0,7×10^8 КОЕ; -Clostridium spp. – 9,7 ± 1,2×10^{10} КОЕ; -Staphylococcus aureus – 6,5 ± 0,5×10^6 КОЕ; -Staphylococcus saprophyticus – 2,2 ± 0,6×10^2 КОЕ; -Acinetobacter 5,4 ± 0,4×10^5 КОЕ; -Enterobacter spp. – 6,5 ± 0,4×10^6 КОЕ; -Citrobacter – 8,4 ± 1,1×10^9 КОЕ.

Из исследования видно, что в группах пациентов с компенсированной и субкомпенсированной ОЭН статистически значимых отличий изменений микробиома нами не отмечено. Наблюдалось некоторое увеличение патогенных изолятов Staphylococcus aureus, Clostridium spp., а также Citrobacter ($p \geq 0,05$).

Более значимые и качественные изменения энтерального микробиома отмечены в III группе с декомпенсированной ОЭН. На фоне снижения роста сапрофитной микрофлоры (Staphylococcus saprophyticus и Escherichia coli более чем в 2 раза), отмечено значительное увеличение присутствия Klebsiella spp., Candida, Clostridium spp. и Citrobacter ($p \leq 0,05$).

Наибольшего интереса, по нашему мнению, заслуживает тот факт, что в данной группе отмечено значительное увеличение представительства Staphylococcus aureus – патогена, который не является представителем нормального энтерального микробиома ($p \leq 0,05$).

При анализе антибиотикограмм наибольший интерес вызвали данные, полученные в III группе с декомпенсированной ОЭН. Ко всем антибактериальным препаратам отмечено повышение резистентности высеянных изолятов. Высокая резистентность отмечена к полусинтетическим пенициллинам. Оказалось, что почти все возбудители были нечувствительны к ампициллину и лишь к Enterococcus spp. отмечена эффективность в 34,7 %. Аминогликозиды показали эффективность только в отношении Clostridium spp. (39,5 %), Escherichia coli (64,8 %) и Citrobacter (70,9). Наибольшая чувствительность обнаружена к Enterococcus Escherichia Klebsiella Candida Clostridium Staphylococcus aureus Staphylococcus sapr. Acinetobacter Enterobacter Citrobacter ОЭН компенсированная ОЭН субкомпенсированная ОЭН декомпенсированная карбопенемам, гликопептидам и оксазолидинонам. Staphylococcus aureus показал свою устойчивость практически ко всем антибактериальным препаратам за исключением Линезолида, где он показал 100 % эффективность.

При анализе антибиотикограмм во всех группах оказалось, что общий процент антибиотикорезистентных щтаммов в I группе составил 8,3 %, во II группе – 13,1 %, и в III группе с декомпенсированной ОЭН – 34,5 %.

Учитывая все вышеизложенное, следует, что изучение свойств энтерального патобиома у больных разлитым перитонитом, осложненным ОЭН, имеет большое значение для лечения и прогноза.

По мере прогрессирования ОЭН у больных разлитым перитонитом энтеральный патобиом изменяется: на фоне снижения роста сапрофитной микрофлоры отмечается значительное увеличение патогенных изолятов, особенно Staphylococcus aureus, экспоненциально растет количество антибиотикорезистентных форм.

Знание особенностей энтерального патобиома при декомпенсированной ОЭН в каждом конкретном клиническом случае позволит внести важные изменения в комплекс лечения и позволит снизить летальность в данной группе больных.

Средний койко-день в отделении реанимации больных группы сравнения составил 4,2±0,3, группы исследования – 3,3±0,2 дня. Общий средний койко-день соответственно составил 15,8±0,7 и 18,5±0,8. Летальность в группе сравнения (16,3 %) была выше, чем в группе исследования – 11,3 %.

ВЫВОДЫ

1. Внутрипросветное введение оксегенированного препарата через назогастроинтестинальный зонд в сочетании с эндопортальным введением лекарственных препаратов, через катетеризованную правую желужочно - сальниковую вену, у больных с вторичным перитонитом, осложненным энтеральной недостаточностью, обеспечивает в ранние сроки купирование гипоксии кишечной стенки и проявления кишечной недостаточности.
2. Показатели специфических белков ЩФ и КЩФ в сыворотки крови, тонкокишечном химусе и фекальной эмульсии у больных с энтеральной недостаточностью являются прогностическими и диагностическими критериями у пациентов с вторичным перитонитом, осложненным кишечной недостаточностью.
3. Динамическое исследование показателей ПЛДФ позволяет объективно оценить степень нарушений тканевый микроциркуляции у больных с вторичным перитонитом и может служить прогностическими и диагностическими критериями развития ЭН, что позволяет корригировать операционную стратегию лечения.
4. В качестве ранних скрининговых показателей доплеровской флоуметрии для прогнозирования энтеральной недостаточности могут быть использованы: значения процента микроциркуляции, среднеквадратичное отклонение и коэффициент вариации.
5. Сочетание показателей уровней специфических белков (ЩФ и КЩФ) и показателей ПЛДФ в диагностике и прогнозе энтеральной недостаточности позволяют проводить мониторинг течения энтеральной недостаточности с выбором схем как оперативного пособия, так и терапии.
6. Методика внутрипросветного введения оксегенированного препарата в сочетании с эндопортальным введением лекарственных препаратов снизило в основной группе исследования послеоперационную летальность до 11,3%, в отличии от группы сравнения летальность в котором составила 16,3%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1.Для достоверного прогноза развития энтеральной недостаточности у больных с перитонитом следует определить показатель соотношения кишечной щелочной фосфатазы и общей щелочной фосфатазы.

2.Доплеровская флоуметрия для объективного исследования нарушений микроциркуляции должна проводится в разных отделах тонкой кишки.

3 Сочетание назогастроинтестинальной интубации с энтеральной антигипоксической и эндопортальной терапией зависит от степени выраженности энтеральной недостаточности.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Несмотря на успехи в лечении вторичного перитонита осложненного энтеральной недостаточностью сохраняется высокий процент летальности. Предложенный комплекс лечения синдрома кишечной недостаточности с применением энтеральной антигипоксической терапии и эндопортальным введением лекарственных препаратов, подтвердил необходимость дальнейшего изучения данной патологии.

Перспективным является изучение новых биомаркеров воспаления характеризующих степень кишечной недостаточности. Несомненно актуальным является разработка новых препаратов и лечебных схем энтеропротекции при распространенном перитоните. Многообещающим так же является разработка новых технологий воздействия на энтеральный патобиом с целью профилактики бактериальной транслокации у больных с экстренными заболеваниями органов брюшной полости.

СПИСОК РАБОТ ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ

1. Topchiev, M. A. Enteral antihypoxic therapy of the intestinal failure in diffuse peritonitis patients / M. A. Topchiev, D. S. Parshin, **M. K. Misrikhanov** [et al.] // **Archiv EuroMedica. –** 2014. – Vol. 4. – No 1. – P. 80-81.
2. Топчиев, М.А. Возможности энтеральной антигипоксической терапии синдрома кишечной недостаточности при разлитом перитоните / М. А. Топчиев, Д. С. Паршин, **М. К. Мисриханов**, А. В. Овчинников // Материалы XII Съезда хирургов России.– 2015.– С. 982.
3. Топчиев, М. А. К вопросу о лечении синдрома кишечной недостаточности у больных с разлитым перитонитом / М. А. Топчиев, Д. С. Паршин**, М. К. Мисриханов** // **Кубанский научный медицинский вестник**. – 2015. – № 6. – С. 113-117.
4. Топчиев, М. А. Комплексный подход к диагностике и лечению панкреонекроза / М. А. Топчиев, Д. С. Паршин, П. А. Бирюков, **М. К. Мисриханов**// Альманах института хирургии им. А. В. Вишневского.- Материалы XVIII Съезда Общества эндоскопических хирургов России.- 2015.- №1.- С. 345.
5. Паршин, Д. С. Особенности диагностики третичного перитонита / Д. С. Паршин, М. А. Топчиев, **М. К. Мисриханов** // Материалы IX Всероссийской конференции общих хирургов с международным участием. –2016. – С. 356-358. (Ярославль, 18–19 мая 2016 г.)
6. Топчиев, М. А. Некоторые аспекты диагностики и лечения третичного перитонита / М. А. Топчиев, Д. С. Паршин, **М. К. Мисриханов,** А. М. Топчиев // Материалы V Съезда хирургов Юга России.– 2017.– С. 41-42.
7. Топчиев, М. А. Особенности антибиотикотерапии при разлитом перитоните осложненным синдромом кишечной недостаточности / М. А. Топчиев, Д. С. Паршин, **М. К. Мисриханов** // **Таврический медико-биологический вестник**.- 2017.- т. 20.- №1.- С. 56-62.
8. Топчиев, М. А. Способ лечения синдрома кишечной недостаточности у больных с разлитым перитонитом. **Патент RU № 2648346 C1**, МПК A61M 25/01, A61K 33/14, A61P 41/00 / М. А. Топчиев, Д. С. Паршин, П. А. Бирюков, **М. К. Мисриханов**. Заявка № 2017115537, 02.05.2017. Опубликовано 23.03.2018. Бюллетень №9.
9. Топчиев, М. А. Методы лечения синдрома энтеральной недостаточности в абдоминальной хирургии / М. А. Топчиев, Д. С. Паршин, **М. К. Мисриханов**, А. М. Топчиев // Материалы II Съезда хирургов Приволжского Федерального округа (с международным участием).– 2018.– С. 186-189. (Нижний Новгород, 27-28 ноября 2018 г.).
10. Топчиев, М. А. Дифференцированный подход к антигипоксической и эндопортальной терапии в лечении разлитого перитонита, осложненного синдромом энтеральной недостаточности / М. А. Топчиев, **Д. С. Паршин**, Э. А. Кчибеков, П. А. Бирюков, М. К. Мисриханов // **Медицинский вестник Северного Кавказа**. – 2018. – Т. 13. – № 4. – С. 619-623. – DOI 10.14300/mnnc.2018.13120.
11. Топчиев, М. А. Свойства и клинико-диагностическое значение определения лактоферрина и ферритина при остром панкреатите / М. А. Топчиев, **Д. С. Паршин**, Э. А. Кчибеков, М. К. Мисриханов // **Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского**. – 2018. – Т. 6. – № 4(22). – С. 55-61. – DOI 10.24411/2308-1198-2018-14008.
12. Паршин, Д. С**.** Характеристика энтерального патобиома при распространенном гнойном перитоните осложненным синдромом острой энтеральной недостаточности / Д. С. Паршин, М. А. Топчиев, **М. К. Мисриханов** А. М. Топчиев, С. Н. Пятаков, О. Б. Чечухина, Е. О. Смирнягина // **Современные проблемы науки и образования**. – 2021. – № 4. – el. – DOI 10.17513/spno.30960.
13. Топчиев, М. А. Возможности биохимической диагностики степени острой энтеральной недостаточности в ургентной хирургии / М. А. Топчиев, Д. С. Паршин**, М. К. Мисриханов**, С. Н. Пятаков, О. В. Бадма-Горяев // Материалы Национального хирургического конгресса 2022.– 2022.–С. 450. (Москва, 25-27 ноября 2022 г.).
14. Топчиев, М. А. Клинико-экспериментальное обоснование применения бактериофагов и оксигенированного препарата при распространенном перитоните осложненным энтеральной недостаточностью / М. А. Топчиев, Д. С. Паршин, **М. К. Мисриханов**, Л. Н. Бруснев, М. К.

Чотчаев // **Медицинский Вестник Северного Кавказа**.– 2022.– Т. 17, №3.– С. 260-264. *DOI – 10.14300/mnnc.2022.17063.*
15. Topchiev, M. A. Intestinal alkaline phosphatase – a biomarker of the degree of acute enteralinsufficiency in urgent surgery / M. A. Topchiev, D. S. Parshin, **M. K. Misrikhanov** [et al.] // **Archiv EuroMedica.** – 2022. – Vol. 12. – No 2. – P. 91-93. – DOI 10.35630/2199-885X/2022/12/2.23.
16. Паршин, Д. С. Потенциал бактериофагов и оксигенированной воды для профилактики инфекций области хирургического вмешательства в экстренной абдоминальной хирургии / М. А. Топчиев, Д. С. Паршин, М. К. Чотчаев, А. Г. Нурмагомедов, **М. К. Мисриханов**, О. В. Бадма-Горяев // **Современные проблемы науки и образования**. – 2022. – № 3. – el. – DOI 10.17513/spno.31736.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

НГИ – назогастроитестинальный зонд
ОВ – оксигенированная вода
ЭАТ – энтеральная антигипоксическая терапия
ЭПТ – эндопортальная терапия
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ЭГЭГ – электрогастроэнтерография
КЩС – кислотно-щелочное состояние
ИБП – индекс брюшной полости
НГИ – назогастроэнтестинальное дренирование
ОЭН – острая энтеральная недостаточность
ПЛДФ – перитонеальная лазерная допплеровская флуометрия
РП – распространенный перитонит
СЭН – синдром энтеральной недостаточности
ЩФ – щелочная фосфотаза
ТКЩФ – тонкокишечная щелочная фосфатаза
ОКН – острая кишечная непроходимость
ДПК – двенадцатиперстная кишка
ЭМФК - энтеральный морфофункциональный коэффициент