

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ВЫСШЕГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

На правах рукописи

Стрионова Вера Сергеевна

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
И ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ ПЕРИТОНИТА У ДЕТЕЙ
НА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ЭТАПЕ**

14.01.08 – педиатрия

Диссертация

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
Налетов Андрей Васильевич

кандидат медицинских наук, доцент
Щербинин Александр Владимирович

Экземпляр диссертации идентичен
по содержанию другим
экземплярам, которые представлены
в диссертационный Совет.

Ученый секретарь
диссертационного совета
Д 01.009.01,
к. м. н. Вустенко В. В.

Донецк – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С АППЕНДИКУЛЯРНЫМ ПЕРИТОНИТОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	13
1.1. Эпидемиология аппендикулярного перитонита и этиопатогенетические основы заболевания	13
1.2. Основные лабораторные маркеры эндогенной интоксикации при аппендикулярном перитоните у детей.....	19
1.3. Роль кишечной микробиоты в развитии синдрома эндогенной интоксикации	20
1.4. Пробиотические препараты в коррекции микробиотического дисбаланса кишечника.....	31
1.5. Перспективы применения озонотерапии в лечении различной патологии.....	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	44
2.1. Общая характеристика обследованных групп детей и дизайн исследования.....	44
2.2. Методы исследования.....	51
ГЛАВА 3. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АППЕНДИКУЛЯРНОГО ПЕРИТОНИТА И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА У ДЕТЕЙ (РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ).....	55
ГЛАВА 4. АНАЛИЗ ФАКТОРНЫХ ПРИЗНАКОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА У ДЕТЕЙ С АППЕНДИКУЛЯРНЫМ ПЕРИТОНИТОМ	67
4.1. Изучение анамнестических факторов, оказывающих влияние на течение послеоперационного периода у детей с распространенным аппендикулярным перитонитом	67
4.2. Влияние наличия сопутствующей патологии пищеварительного тракта на течение послеоперационного периода у детей с распространенным аппендикулярным перитонитом	71
ГЛАВА 5. ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЫВОРОТОЧНЫХ МАРКЕРОВ ЭНДОТОКСИНОВОЙ АГРЕССИИ И ОСТРОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА У ДЕТЕЙ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ АППЕНДИКУЛЯРНЫМ ПЕРИТОНИТОМ.....	75

ГЛАВА 6. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ОЗОНОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ АППЕНДИКУЛЯРНОГО ПЕРИТОНИТА У ДЕТЕЙ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ.....	79
6.1. Оценка клинической эффективности использования озонотерапии на этапе послеоперационного периода у детей с аппендикулярным перитонитом	79
6.2. Применение озонотерапии на этапе послеоперационного периода в отношении коррекции воспалительных процессов и эндотоксиновой агрессии у детей с распространенным аппендикулярным перитонитом	81
ГЛАВА 7 ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МУЛЬТИПРОБИОТИКА В ТЕРАПИИ ДЕТЕЙ С АППЕНДИКУЛЯРНЫМ ПЕРИТОНИТОМ НА ЭТАПЕ ПЕРИОДА РЕАБИЛИТАЦИИ	87
7.1. Оценка эффективности использования мультипробиотика в снижении частоты рецидивов гастроинтестинальных синдромов	88
7.2. Эффективность применения мультипробиотика в отношении коррекции синдрома избыточного бактериального роста тонкой кишки у детей с распространенным аппендикулярным перитонитом на этапе реабилитации.....	92
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	96
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	128
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	129

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные изучению аппендикулярного перитонита у детей, достижения современной фармакотерапии, доступность дополнительных методов исследования (лабораторной, инструментальной диагностики), в настоящее время гнойно-воспалительные заболевания (ГВЗ) органов брюшной полости продолжают оставаться наиболее актуальной хирургической проблемой среди пациентов детского возраста [1]. Острый аппендицит (ОА) является самым распространенным хирургическим заболеванием органов брюшной полости у детей, приводящим к необходимости экстренного оперативного вмешательства. Общая заболеваемость ОА составляет от 3 до 6 на 1000 детей [2]. Частота встречаемости заболевания не зависит от пола ребенка. Острый аппендицит может возникнуть у ребенка любого возраста, тем не менее, в первые два года жизни его встречаемость остается достаточно редкой. В последующие годы частота заболевания возрастает, достигая пика в возрасте 9–12 лет [2]. Одним из частых и наиболее тяжелых осложнений ОА является перитонит, который наблюдается у 6–20 % больных. У детей школьного возраста частота перитонита составляет 6–10 %, а среди пациентов раннего возраста она достигает 50–52 %. Летальность при перитоните у детей составляет 0,3–0,4 %, а в раннем возрасте – до 3–20 % [1; 2].

Исследования последних лет убедительно свидетельствуют о том, что нарушения физиологических защитных механизмов, развитие множества заболеваний, снижение качества и продолжительности жизни тесно ассоциированы со сбоями в сложнейшей системе взаимосвязи между кишечной микробиотой и макроорганизмом, в том числе эпителиальными, иммунными и нейроэндокринными его клетками [3–5].

В настоящее время микробиота человека рассматривается в качестве «экстракорпорального органа», который участвует в поддержании гомеостаза организма, обладает высокой метаболической и иммунологической активностью

и определяет состояние здоровья всего макроорганизма. Накопленный материал о патогенетически значимой связи между микробиотой и рядом патологических состояний позволяет говорить о микробиоте как о ключевом факторе. Однако понимание данной взаимосвязи остается практически на начальном уровне [6–8].

В настоящее время одним из звеньев патогенеза различных воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) являются метаболические нарушения, в том числе – эндогенная интоксикация (ЭИ), обусловленная появлением в тканях и биологических жидкостях эндогенных токсических субстанций, выступающих промежуточными либо конечными продуктами обмена – эндотоксинов [9–12]. Одним из путей формирования ЭИ может являться усиленный рост условно патогенной и патогенной флоры в кишечнике либо транслокация микроорганизмов в несвойственные им биотопы [13]. Патогенетическое значение нарушения нормального состава кишечной микробиоты объясняется не только снижением количества облигатных бактерий, но и влиянием факторов патогенности кишечных микроорганизмов на иммунную систему и организм в целом [14]. Микробиота кишечника является источником липополисахарида (ЛПС), массивное поступление в кровоток которого индуцирует возникновение патологического каскада реакций и различных синдромов, основную роль в которых отводят формированию эндотоксиновой агрессии (ЭА) [15; 16]. Изучение состояния кишечной микробиоты и ее роли в патогенезе ГВЗ брюшной полости у детей является актуальным, но мало освещенным вопросом современной педиатрии.

В последние годы в связи с увеличением частоты смешанных инфекций на фоне сниженного иммунитета, повышением роли вирусов в возникновении воспалительных заболеваний, ухудшением экологических условий проживания и увеличением числа аллергических реакций, в том числе и на медикаменты, интерес к применению озона в лечении ряда заболеваний значительно возрос. Использование озонотерапии (ОТ) позволяет значительно снизить лекарственную нагрузку на организм пациента, при этом повысив эффективность проводимой медикаментозной терапии [17–20]. В детской

хирургии медицинский озон используется при некоторых гнойно-воспалительных заболеваниях различной локализации [19; 21].

Вышеизложенное диктует актуальность дальнейшего поиска путей оптимизации лечения детей с распространенным аппендикулярным перитонитом (РАП) на этапе послеоперационного периода (ПОП), с учетом изучения ряда патогенетических звеньев данной патологии. Важным является разработка методики проведения ОТ на этапе послеоперационного периода, а также коррекция микробиотического кишечного дисбаланса на этапе реабилитации у данных пациентов.

Степень разработанности темы исследования. Проблемам оптимизации терапии гнойно-септической патологии органов брюшной полости, а именно – лечению аппендикулярного перитонита, посвящено множество современных исследований. Однако в большей степени они ориентированы на взрослых пациентов, в то время как в современной детской хирургии подобных работ недостаточно [1; 19; 22].

Нарушение количественного и качественного состава кишечной микробиоты рассматривается в контексте развития различной патологии. За последнее время опубликовано много сообщений о непосредственной роли кишечной микробиоты в качестве пускового механизма различных заболеваний, в том числе – патологии ЖКТ [6; 24; 25]. Однако малоизученным остается механизм взаимодействия микроорганизмов друг с другом и их консорциума с макроорганизмом [27; 28].

Работы, посвященные изучению влияния нарушений состава кишечной микробиоты на течение острой хирургической патологии, в частности, аппендикулярного перитонита, и послеоперационного периода на сегодняшний день остаются единичными.

Применению медицинского озона в терапии воспалительных, гнойно-септических и инфекционных заболеваний различной этиологии посвящено значительное количество научных работ как отечественных, так и зарубежных ученых [17; 19–21]. Однако сообщений о применении ОТ в детской практике

значительно меньше, чем среди взрослого контингента пациентов [29; 30]. В единичных исследованиях Шамсиева А.М, Азова Н.А. была установлена эффективность комплексного применения озонотерапии при аппендикулярном перитоните у детей непосредственно во время оперативного вмешательства [18; 20]. Однако учитывая urgentный характер данной патологии и технические сложности интраоперационного применения медицинского озона, целесообразным будет определение эффективности использования системной ОТ на этапе послеоперационного периода в отношении коррекции воспалительных процессов и ЭА у детей с аппендикулярным перитонитом. Работ, касающихся данного вопроса, в современной литературе нами не найдено.

Также обсуждаемыми являются вопросы применения мультипробиотика с целью снижения частоты рецидивов абдоминального болевого, диспептического синдромов и коррекции синдрома избыточного бактериального роста тонкой кишки у детей с аппендикулярным перитонитом на этапе отдаленного послеоперационного периода.

Цель исследования. Повысить эффективность лечения и снизить частоту осложнений у детей с распространенным аппендикулярным перитонитом на этапе послеоперационного периода на основании изучения ряда патогенетических механизмов заболевания и научного обоснования включения в комплекс лечебных мероприятий медицинского озона и мультипробиотика.

Задачи исследования:

1. Провести ретроспективный анализ особенностей течения послеоперационного периода у детей, перенесших РАП, за период с 2010 по 2020 гг.
2. Установить основные анамнестические факторы, оказывающие негативное влияние на длительность послеоперационного периода у детей с РАП.
3. Изучить распространенность синдрома избыточного бактериального роста тонкой кишки (СИБРТК); динамику показателей острого воспалительного ответа; характер системной эндотоксинемии и состояние антиэндотоксинового иммунитета у детей, перенесших оперативное лечение по поводу РАП.

4. Оптимизировать методику применения ОТ у детей с РАП на этапе послеоперационного лечения и оценить ее эффективность на основании динамики клинических проявлений, а также показателей острого воспалительного ответа и ЭА.

5. Изучить эффективность использования мультипробиотика у детей в послеоперационном лечении РАП, в отношении профилактики гастроинтестинальных симптомов и коррекции СИБРТК.

Объект исследования: дети школьного возраста, прооперированные по поводу распространенного аппендикулярного перитонита.

Предмет исследования: частота РАП, особенности течения послеоперационного периода у пациентов школьного возраста; анамнестические факторы, оказывающие влияние на течение послеоперационного периода у детей с РАП; распространенность СИБРТК; лабораторные показатели острого воспалительного ответа, ЭА, антиэндоксинового иммунитета у детей с РАП; разработка и оценка информативности скринингового опросника оценки гастроэнтерологических жалоб пациента; разработка методики применения ОТ на этапе послеоперационного лечения перитонитов у детей и оценка ее эффективности; оценка эффективности использования мультипробиотика на этапе реабилитации у детей, прооперированных по поводу РАП.

Научная новизна исследования. В работе впервые проведен ретроспективный анализ результатов лечения перитонитов у детей Донецкого региона в возрасте от 2 до 17 лет за период с 2010 по 2020 гг.

Впервые изучена распространенность СИБРТК, лабораторных показателей острого воспалительного ответа, характера системной эндотоксинемии и состояние антиэндоксинового иммунитета у детей, перенесших оперативное лечение по поводу РАП.

Впервые разработан «Скрининговый опросник оценки гастроэнтерологических жалоб пациента», доказавший свою информативность.

Впервые установлены основные анамнестические факторы, оказывающие негативное влияние на длительность послеоперационного периода у детей с РАП.

Оптимизирована методика применения ОТ у детей с РАП на этапе послеоперационного лечения, установлена эффективность ее применения в отношении нормализации показателей острого воспалительного ответа, ЭА и клинических симптомов.

Впервые определена эффективность использования мультипробиотика на этапе реабилитации у детей с РАП в отношении профилактики гастроэнтерологических жалоб и коррекции СИБРТК.

Теоретическая и практическая значимость работы. В работе на современном методологическом уровне, на основании проведенного комплексного изучения состояния микроэкологии ЖКТ, серологических показателей острой фазы воспаления, эндотоксиновой агрессии расширены представления о патогенезе РАП у детей. Установлены основные анамнестические факторы, оказывающие влияние на длительность течения послеоперационного периода у детей, прооперированных по поводу РАП.

Для практического звена здравоохранения разработан «Скрининговый опросник оценки гастроэнтерологических жалоб пациента», который возможно применять при обследовании детей с различной соматической патологией. Разработана методика проведения ОТ на этапе ПОП у детей с РАП, доказана ее эффективность в отношении нормализации показателей острого воспалительного ответа, ЭА и клинических симптомов. Установлена эффективность использования мультипробиотика на этапе реабилитации у детей, прооперированных по поводу РАП, в отношении профилактики развития гастроинтестинальных симптомов и коррекции СИБРТК.

Методология и методы исследования. В ходе диссертационного исследования осуществлено последовательное применение общенаучных и специальных методов научного познания. Работа выполнена в соответствии с поставленной целью и задачами, для решения которых были использованы современные клиничко-лабораторные и статистические методы, а именно: клиничко-лабораторные, биохимические, бактериологические, функциональные и статистические методы исследования.

Положения, выносимые на защиту:

1. Аппендикулярный перитонит продолжает занимать лидирующую позицию в структуре перитонитов у детей – 86,0%. На сегодняшний день отмечается пролонгация сроков проведения антибактериальной терапии на этапе ПОП у данных пациентов.

2. Основными факторами, влияющими на длительность послеоперационного периода у детей школьного возраста с РАП, являются давность заболевания, наличие сопутствующей патологии ЖКТ, прием более 5 курсов антибактериальной терапии в анамнезе у ребенка, а также прием антибактериальных препаратов в раннем неонатальном периоде.

3. Развитие РАП у детей школьного возраста протекает со значительным повышением уровней СРБ и ЛФ, как показателей активности воспалительного процесса, а также с формированием ЭА на фоне активации показателей антиэндотоксинового иммунитета.

4. Применение озонотерапии в комплексном лечении детей с РАП, начиная с раннего послеоперационного периода, позволяет ускорить регрессию гастроинтестинальных симптомов, а также в более короткие сроки нормализовать лабораторные показатели, отражающие активность воспаления и ЭА.

5. Использование мультипробиотика на этапе реабилитации у детей школьного возраста, прооперированных по поводу РАП, позволяет достоверно снизить частоту возникновения гастроинтестинальных симптомов в послеоперационном периоде у данных пациентов, а также является эффективным методом коррекции микробиотического дисбаланса кишечника.

Степень достоверности результатов диссертации. Достоверность результатов исследования определяется достаточным объемом и корректным формированием изучаемых выборок, применением современных принципов и методов доказательной медицины, высокой информативностью современных методов обследования, адекватностью математических методов обработки данных поставленным задачам. Сформулированные выводы и практические

рекомендации аргументированы, логически вытекают из результатов исследования.

Апробация результатов исследования. Материалы диссертационной работы были представлены и обсуждены на III Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать...болезнь» (г. Донецк, 2019 г.); IV Республиканской научно-практической конференции «Детская гинекология как пример эффективного междисциплинарного взаимодействия» (г. Донецк, 2021 г.); III Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрии» (г. Донецк, 2021 г.); Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной педиатрии: от новорожденного до подростка» (г. Луганск, 2021 г.); V Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать...болезнь» (г. Донецк, 2021 г.), II Республиканской научно-практической конференции «Современные и инновационные подходы в сфере репродуктивного здоровья» (г. Донецк, 2021 г.), заседании педиатрических кафедр и кафедр детской хирургии и анестезиологии ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО, Апробационном семинаре по специальности 14.01.08 – педиатрия при Диссертационном совете Д 01.009.01 при ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО (15.12.2021, протокол № 6); на заседании Ученого Совета НИИ Репродуктивного здоровья детей, подростков и молодежи ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО (02.02.2022 г, протокол № 6).

Публикации. По материалам и результатам диссертационного исследования опубликовано 10 печатных работ, в том числе 8 статей в журналах и сборниках Донецкой Народной Республики, Луганской Народной Республики и Российской Федерации, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, ученой степени доктора наук, утвержденный приказом Министерства образования и науки Донецкой Народной Республики.

Внедрение в практику результатов исследования. Результаты диссертационного исследования внедрены в практику работы Республиканской

детской клинической больницы г. Донецка, гастроэнтерологического отделения государственного бюджетного учреждения «Городская детская клиническая больница № 1 г. Донецка», Детского клинического центра г. Макеевки, а также в педагогический процесс ГОСУДАРСТВЕННОЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО».

Структура и объем диссертации. Диссертация представлена на 151 странице компьютерного текста, из них 126 страниц составляет основной текст. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, главы методологии и методов исследования, 5 глав собственных исследований, заключения, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, который включает 215 источников, в том числе 123 – на кириллице и 92 – на латинице, иллюстрирована 15 рисунками и 17 таблицами.

ГЛАВА 1

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ

С АППЕНДИКУЛЯРНЫМ ПЕРИТОНИТОМ

(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Эпидемиология аппендикулярного перитонита и этиопатогенетические основы заболевания

Острый аппендицит представляет собой острое воспалительно-дегенеративное заболевание червеобразного отростка слепой кишки и является наиболее распространенным хирургическим заболеванием органов брюшной полости у детей, приводящее к необходимости экстренного оперативного вмешательства [1].

Среди всех экстренных операций на органах брюшной полости на долю аппендэктомии приходится до 75 % [2]. Общая заболеваемость ОА составляет от 3 до 6 на 1000 детей. Частота встречаемости заболевания не зависит от пола ребенка. Популяционный риск заболеваемости ОА у детей равен 8,7 % для мальчиков и 6,7 % для девочек [3]. Отмечено закономерное увеличение количества больных в осенне-весенний период времени года [4]. Аппендицит может возникнуть у ребенка любого возраста, тем не менее, в первые два года жизни его встречаемость остается достаточно редкой. В последующие годы частота заболевания возрастает, достигая пика в возрасте 9–12 лет [2]. Одним из частых и наиболее тяжелых осложнений ОА является перитонит, который наблюдается у 6–20 % больных [1].

Аппендикулярный перитонит – острое воспаление брюшины вследствие осложненного течения деструктивных форм аппендицита. У детей школьного возраста частота перитонита при ОА составляет 6–10 %, а среди пациентов раннего возраста она достигает 50–52 %. Летальность при перитоните у детей составляет 0,3–0,4 %, а в раннем детском возрасте – до 3–20 % [1; 2].

По данным Исакова Ю. Ф. и Юдина Я. Б., в Российской Федерации распространенность осложненных форм острого аппендицита составляет 11–33 % [2; 4]. Частота перфоративных форм аппендицита в США составляет 82 % у детей младше 5 лет, 100 % – в возрасте до года и варьирует от 20 % до 76 % (в среднем – 36 %) среди общей популяции [22].

Среди множества предложенных классификаций наибольшее распространение получил принцип классификации перитонита по стадийности течения процесса и распространенности поражения брюшины, выраженности пареза кишечника [2; 25].

Наиболее целесообразным следует считать разделение перитонита на местный и распространенный [31]. Местный перитонит, в свою очередь, делится на отграниченный и неотграниченный. Последний характеризуется воспалительными изменениями в области поражения с возможным затеком экссудата в смежную область по пути естественного распространения (правый латеральный канал и полость малого таза) [26].

Распространенный перитонит делится на диффузный и разлитой. При диффузном перитоните воспалительные изменения распространяются в пределах одного этажа брюшной полости, а при разлитом – занимают оба этажа брюшной полости [2].

Наибольшее распространение при перитоните получило выделение трех фаз его течения (реактивной, токсической и фазы полиморфных нарушений), отражающих тяжесть клинических проявлений заболевания. Фазность течения перитонита по результатам лабораторной и инструментальной диагностики подтверждают изменения центральной гемодинамики, микроциркуляции и иммунологической реактивности [2].

Несмотря на успехи в терапии гнойно-воспалительной патологии, низкие показатели летальности, аппендикулярный перитонит является основной причиной развития сепсиса и синдрома полиорганной недостаточности у детей [25; 26].

Главными клиническими проявлениями ОА и аппендикулярного перитонита у детей являются абдоминальный болевой синдром, рвота и повышение температуры тела [4].

При РАП отмечается наличие свободной жидкости во всех отделах брюшной полости, включая поддиафрагмальные и подпеченочные пространства. Жидкость также неоднородна за счет взвешенных структур фибрина, перистальтика кишечника резко снижена или отсутствует, что свидетельствует о развитии динамической кишечной непроходимости [3; 31].

В работах Исакова Ю. Ф. приводятся данные об этиологии перитонита как полимикробного заболевания [2]. Основная роль в ее развитии принадлежит *E.coli*, однако, также немалое значение имеют *Enterococcus*, *Klebsiella* и другие микроорганизмы. При формировании внутрибрюшных абсцессов почти в 100 % случаев высевают анаэробных возбудителей [2].

Известно, что резистентность микроорганизмов к антибиотикам приводит к осложненному течению перитонитов у детей. По мнению Москаленко В. З., существуют две основные причины данного явления [32]. Первая из них достаточно освещена в современной литературе и состоит в нерациональном использовании одних и тех же антибактериальных препаратов для лечения однотипных патологических состояний в течение длительного промежутка времени, т.е. развивается феномен «привыкания» (в современной литературе чаще используется термин «резистентность»). Другая причина заключается в существовании биодинамики микроорганизмов на разных уровнях, или принципиально возможном развитии ситуации, когда на смену одному виду микроорганизмов, заселяющих определенный отдел кишечной трубки, приходит другой – резистентный к тем или иным группам антибиотиков. Отсюда следует, что назначение оптимальных антибактериальных схем лечения перитонита у детей зависит не только от первичной бактериологической идентификации, но и от определения последующей биологической миграции микрофлоры.

В исследовании, проведенном Москаленко В. З. и соавторами, были изучены видовые особенности микрофлоры и ее изменчивость у 95 детей,

прооперированных по поводу аппендикулярного перитонита [32]. У пациентов с местным аппендикулярным перитонитом в 67,4 % случаев посев из отдельных анатомических областей роста аэробной микрофлоры не дал. Лишь у 4,4 % детей роста микробной флоры не было во всех отделах брюшной полости. Наиболее часто высевались *E. coli* (28,9 %), *St. epidermidis* (9,3 %), *St. aureus* (8,9 %) и *Lactobacillus spp.* (7,4 %). Гораздо меньший удельный вес приходился на *P. aeruginosa*, *Clostridii spp.*, *P. mirabilis* и *Klebsiella spp.* Ассоциации микроорганизмов составили 1,9 %. Наиболее часто инфицировались левое подреберье и обе подвздошно-паховые области [32].

В ходе микробиологических исследований у детей с диффузным аппендикулярным перитонитом были получены следующие результаты: преобладали *E. coli* – 53,9 % и *St. aureus* – 21,1 %. Некоторые встречались только у пациентов с разлитым гнойным перитонитом – *Enterococcus spp.*, *Pyocianum spp.*, *Lactobacillus spp.* и *Klebsiella spp.* Полученные результаты свидетельствует о том, что течение аппендикулярного перитонита у детей сопровождается постоянной конкурентной борьбой и миграцией микрофлоры, причем микробиологическая оценка зависит от стадии процесса и изменяется в течение относительно короткого промежутка времени. Обилие видов микроорганизмов, заселяющих брюшную полость при местном перитоните, постепенно сменяется превалированием при распространенном воспалении патогенного стафилококка и, особенно, *E. coli*, что необходимо учитывать при назначении стартовой антибактериальной терапии.

По данным Morrow S., Карасевой О. В., в большинстве случаев перитонит является полимикробным заболеванием и чаще всего возбудителями при нем являются *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *S. marcessens* и *M. Morganii* [5; 22]. Практически всегда у больных с аппендикулярным перитонитом обнаруживают смешанную флору аэробно-анаэробную, причем, анаэробы представлены главным образом группой *Bacteroides spp.*; в меньшей степени – *Clostridium spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, в связи с чем основная роль в развитии аппендикулярного

перитонита отводится микробному заражению брюшной полости. Можно говорить о том, что возбудителем перитонита чаще всего является микробиота ЖКТ. При этом характер микрофлоры во многом определяет прогноз заболевания. В перитонеальном экссудате рост микрофлоры обнаруживается до 95,5 % случаев. Определенную сложность представляет выделение бактерий в связи с особенностями культивирования строгих анаэробов. При целенаправленном исследовании анаэробную флору высевают более чем у 35 % больных, а при формировании внутрибрюшных абсцессов – практически в 100 % случаев [22]. Этот факт необходимо учитывать при назначении эмпирической антибиотикотерапии, так как многие антибиотики являются неэффективными при анаэробной инфекции.

В последнее десятилетие отмечается резкий рост числа антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов и повышение их вирулентности, что значительно затрудняет проведение адекватной антибактериальной терапии [33]. Патологический процесс при перитоните протекает по всем законам, характерным для любого воспаления, однако, в условиях замкнутой брюшной полости, оптимальном температурном режиме и благоприятной питательной среде он быстро прогрессирует [34; 35].

В исследовании Султангужина А. Ф. сообщается, что основной причиной, способствующей возникновению послеоперационных внутрибрюшных осложнений у детей, является продолжающийся внутрибрюшной гнойно-воспалительный процесс [36]. У 47,9 % обследованных пациентов встречались такие осложнения, как внутрибрюшные абсцессы, в 34,3 % случаях был выявлен местный продолжающийся послеоперационный перитонит, а у 17,9 % детей – распространенный продолжающийся послеоперационный перитонит. При этом осложнения у девочек встречались чаще, чем у мальчиков – 65 % и 35 %, соответственно [36].

Комаров О. А. приводит данные, что спаечные осложнения чаще всего встречаются у больных, прооперированных по поводу аппендикулярного перитонита. Так, из 62 больных спаечной болезнью брюшины, включенных в его

исследование, по поводу острого аппендицита и аппендикулярного перитонита был прооперирован 41 пациент, что составило 66,1 % [37].

В работах Доржиева Б. Д. сообщается о том, что по поводу осложнений аппендицита и аппендикулярного перитонита у детей проводится от 42 до 76 % всех релапаротомий [38]. Исследователь отмечает, что среди отдаленных последствий распространенных форм аппендикулярного перитонита, перенесенного в детском возрасте и осложнившегося развитием абсцесса Дугласова пространства, у 16,2 % женщин развивается бесплодие, как следствие нарушения проходимости маточных труб [38].

Анатомо-физиологические особенности пациентов детского возраста определяют динамику воспалительного процесса в брюшной полости. У детей преобладают разлитые формы перитонита [39]. Очевидно, что развитие той или иной формы перитонита связано с тем, что в патогенезе ведущую роль играют процессы экссудации и отграничения, которые, в свою очередь, являются основными звеньями в развитии перитонита [40–43]. Распространенность и течение воспалительного процесса в брюшной полости определяется, главным образом, индивидуальными особенностями брюшины, способностью купировать воспалительный процесс, локализуя последний около червеобразного отростка, а также реактивностью макроорганизма, вирулентностью микрофлоры и своевременностью лечебных мероприятий [44; 45].

Согласно современной концепции, в качестве основных патогенетических звеньев аппендикулярного перитонита, развития его клинических симптомов и формирования наиболее тяжелых форм заболевания лежат процессы ЭИ с повышением уровня ЭА в результате микробиологического кишечного дисбаланса [46; 47].

1.2. Основные лабораторные маркеры эндогенной интоксикации при аппендикулярном перитоните у детей

На сегодняшний день в клинической медицине использование таких традиционных лабораторных показателей активности воспалительного процесса, как количество лейкоцитов в периферической крови, лейкоцитарная формула, лейкоцитарный индекс интоксикации, скорость оседания эритроцитов отходит на второй план, учитывая низкую их корреляцию с тяжестью воспаления [48–51].

На смену использованию указанных традиционных лабораторных маркеров воспалительного процесса пришло определение белков острой фазы воспаления. Особенностью большинства данных показателей является их неспецифичность по отношению к этиологии воспаления и высокая корреляция их концентраций в крови с тяжестью и стадией патологического процесса, что является особенно актуальным при ургентных состояниях, в частности, при острой хирургической патологии, когда необходимо в короткие сроки оценить тяжесть состояния больного.

В настоящее время считается, что наиболее чувствительным индикатором воспаления является количественное определение С-реактивного белка (СРБ). Данный белок – один из центральных компонентов острой фазы воспаления и рассматривается в качестве общепризнанного «золотого маркера» воспалительных процессов. Изменение уровня СРБ отражает изменение тяжести воспалительного процесса, т. к. возрастает он в очень короткие сроки (в первые 6–8 часов развития патологического процесса) и очень выражено (в 20–100 раз, иногда в 1000 раз) [49]. Концентрация СРБ коррелирует со степенью тяжести воспаления различного генеза. Именно поэтому измерение уровня СРБ широко применяется для мониторинга и контроля эффективности терапии бактериальных и вирусных инфекций, хронических воспалительных заболеваний, при хирургической патологии, в том числе и при аппендикулярном перитоните среди пациентов разного возраста [49–54].

Другим широко изучаемым и применяемым на сегодняшний день лабораторным показателем эндогенной противoinфекционной защиты, а также ранним доклиническим маркером инфекционной агрессии является лактоферрин (ЛФ). В ряде современных исследований ЛФ проявил себя как высокочувствительный маркер острого воспалительного процесса [56–59]. Лактоферрин проявляет бактериостатическую и бактерицидную активность, антиоксидантные и мембраностабилизирующие свойства и относится к факторам неспецифической защиты нашего организма. Концентрация сывороточного ЛФ повышается как при локальных, так и при генерализованных деструктивно-воспалительных процессах (сепсис, пневмонии, перитонит и другая тяжелая хирургическая патология), а определение повышенных уровней ЛФ в сыворотке крови является надежным тестом выявления воспалительного процесса любой этиологии [60–66].

В настоящее время одним из звеньев патогенеза различных воспалительных заболеваний ЖКТ рассматривают также метаболические нарушения, в том числе – ЭИ, обусловленную появлением в тканях и биологических жидкостях эндогенных токсических субстанций, являющихся промежуточными либо конечными продуктами обмена – эндотоксинов [67–70].

Одним из путей формирования ЭИ может являться усиленный рост условно патогенной и патогенной флоры в кишечнике либо транслокация микроорганизмов в несвойственные им биотопы [71; 72].

1.3. Роль кишечной микробиоты в развитии синдрома эндогенной интоксикации

В настоящее время микробиота человека рассматривается в качестве «эктракорпорального органа», который участвует в поддержании гомеостаза нашего организма, обладает высокой метаболической и иммунологической активностью и определяет состояние здоровья всего макроорганизма. Количество клеток микробиома человека в 10–100 раз превышает общее число

эукариотических клеток всех тканей и органов человека, а количество генов микробиома на три порядка выше такового генома человека [6; 73; 74]. При этом 80 % представителей кишечной микробиоты остаются на сегодняшний день не изученными [9; 75]. Специфическая бактериальная поликультура (эндоэкосистема) и организм человека представляют собой уникальную надорганизменную структуру, которая находится в уравновешенном состоянии [11; 76].

В последние десятилетия реализован ряд крупных международных проектов, направленных на определение характеристик микробиоты различных биотопов и выяснения ее роли в формировании здоровья человека. Накопленный материал о патогенетически значимой связи между микробиотой и рядом патологических состояний позволяет говорить о микробиоте как о ключевом факторе. Однако понимание данной взаимосвязи остается практически на начальном уровне [77–79].

Микробиота человека многообразна, специфична и индивидуальна. Данный «сверхорган» начинает формироваться в утробе матери во время беременности [80]. Затем он продолжает видоизменяться в родах и в дальнейшем зависит от состояния человека, а также окружающей его среды (от характера питания, приема лекарственных средств, воздействия вредных веществ, места проживания, возраста и т.д.) [81].

Роль большинства бактерий еще не установлена. Большинство микроорганизмов не поддаются культивированию в лабораторных условиях, что послужило поводом к развитию целой науки – метагеномики. На сегодня реализован и закончен ряд международных проектов, изучающих видовое многообразие бактерий и набор их генов – HMP, Metahit, Русский метагеном [82–84]. Это стало возможно в связи с совершенствованием современных молекулярно-генетических технологий и методов секвенирования – определяется нуклеотидная последовательность гена 16S рибосомальной РНК, которая имеется в геномах всех бактерий. Данные исследования открыли более 10 000 видов микробов и показали, что набор микробных генов в 100 раз превышает набор генов человеческого организма, а их масса может достигать почти 3 % массы тела

человека [85]. При этом исследователи считают, что идентифицировано от 8 до 99 % всех микроорганизмов у здоровых взрослых [9; 72]. Продолжают поступать новые данные, что создает необходимость пересмотра и реклассификации известных видов.

Малоизученным остается механизм взаимодействия микроорганизмов друг с другом и их консорциума с человеческим организмом [69; 70]. Взаимодействие микробной экосистемы и хозяина основано на принципах симбиоза. Нормальное функционирование микробиоты позволяет сохранять здоровье человека [67].

Важнейшими функциями микробиоты ЖКТ являются: трофическое и энергетическое обеспечение организма, регуляция перистальтики кишечника, детоксикация и выведение экзогенных и эндогенных субстратов, метаболитов, поддержание ионного гомеостаза организма, образование сигнальных молекул, в том числе – нейротрансмиттеров, стимуляция иммунной системы, обеспечение цитопротекции и колонизационной резистентности, ингибирование роста патогенов и влияния мутагенов на эпителиальные клетки, поддержание физико-химических параметров гомеостаза периэпителиальной зоны, доставка субстратов глюконеогенеза и липогенеза, ряда витаминов и т.д. [51; 70]. Такое многообразие положительных эффектов микробиоты человека играет важную роль в поддержании адекватного функционирования макроорганизма.

Нормальная численность и состав микробиоты, а также ее функциональная активность в различных отделах ЖКТ может быть только при нормальном физиологическом состоянии организма [82]. С одной стороны, нарушение качественного и количественного состава микробиоты кишечника связано с повышением риска развития различной патологии внутренних органов. Колонизация кишечника «патогенными ассоциациями» микроорганизмов способствует структурным изменениям слизистой оболочки кишки, нарушениям местного иммунитета, что приводит к формированию ряда заболеваний ЖКТ [83]. С другой стороны, наличие хронических воспалительных процессов, особенно – патологии пищеварительного тракта, ведет к возникновению и прогрессированию микробиотического дисбаланса кишечника в результате воздействия ЭТ

грамотрицательных бактерий, нарушению адаптационных и иммунологических механизмов защиты, что, в свою очередь, повышает риск развития осложнений основного заболевания [68; 74; 75].

Доказано, что ЖКТ заселен микроорганизмами неравномерно [80]. Наибольшее количество наиболее важных для человеческого организма бактерий обнаруживается в толстой кишке. В ней содержится около 10^{14} КОЕ/мл микроорганизмов, т.е. почти 70 % всех микроорганизмов человека [81].

Результаты метагеномных исследований показали, что большей частью микробной популяции кишечника являются бактерии, подразделяющиеся на 4 вида: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* и *Actinobacteria*. Почти 95 % *Firmicutes* принадлежат к классу *Clostridia*. Около 1 % микробиоты ЖКТ приходится на грибы (преимущественно *Candida spp.*), вирусы, простейшие, гельминты [84]. Подавление бактериальной микрофлоры толстой кишки, развитие дисбиотических состояний приводит к сдвигу метаболического баланса и к развитию различных заболеваний не только со стороны ЖКТ [67; 71; 85].

Ранее считалось, что к развитию болезни приводят патогенная и условно-патогенная флора. Однако в современных реалиях клиническое значение нормальной микробиоты до конца не установлено. Имеются работы, которые указывают на неоднозначную роль облигатной микрофлоры кишечника для организма [82].

Исследования последних лет убедительно свидетельствуют о том, что нарушения физиологических защитных механизмов, развитие различных заболеваний, снижение качества и продолжительности жизни тесно ассоциированы со сбоями в сложнейшей системе взаимных связей между кишечной микробиотой и макроорганизмом, в том числе – эпителиальными, иммунными и нейроэндокринными его клетками [7; 69]. Становится все более очевидным, что микробиота кишечника играет огромную роль в поддержании здоровья человека во всех возрастных категориях [70–72].

В свою очередь, на сегодняшний день большое внимание уделяется изучению микробиоты как возможного модулятора различных заболеваний человека. Многие научные работы показали взаимосвязь болезней человека

(атеросклероз, ожирение, сахарный диабет 2-го типа, воспалительные заболевания кишечника, синдром раздраженного кишечника, аллергическая патология, аутизм, аутоиммунные заболевания и др.) с дисбиотическими процессами в кишечнике. Для некоторых заболеваний даже уже определены микробиотические маркеры [64; 72–74].

За последнее время опубликовано множество сообщений о непосредственной роли кишечной микробиоты как пускового механизма различных заболеваний. Так, ассоциированная с антибиотиками диарея вызвана повышением титра *Cl. difficile* и *Kl. oxytoca*; воспалительные заболевания кишечника – преобладанием *Enterobacteria*, *Proteobacteria*, адгезивной *E. coli* и дефицитом *Cl. coccoides*, *Faecalibacterium* [75]; синдром раздраженного кишечника – избытком *Cl. coccoides*, *Veillonella*, *Eubacterium rectale* и дефицитом *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium*; при сахарном диабете происходит уменьшение численности *Firmicutes* (*Clostridiales spp.*, *Eubacterium rectale*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia intestinalis*, *Roseburia inulinivorans*) и повышение *Bacteroides caccae*, *Cl. ramosum*, *Cl. symbiosum*, *E. coli*, *Lactobacillus*, а при атопическом дерматите увеличивается численность *S. aureus*. В большинстве случаев происходит дисбаланс между *Bacteroidetes* и *Firmicutes* в пользу последних, которые являются «провоспалительными» бактериями [74].

Нормальное состояние микрофлоры в верхних отделах кишечника колеблется в довольно узких пределах – 10^3 – 10^4 КОЕ/мл. Терминальный отдел подвздошной кишки представляет собой пограничную зону между нормальной толстокишечной флорой и микроорганизмами, обитающими в более проксимальных отделах тонкой кишки [34; 68]. Основная масса представлена *Actinobacteria*, в небольшом количестве присутствуют *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*.

Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (Small intestinal bacterial overgrowth syndrome) – является чрезмерным заселением бактериальной микрофлорой тонкой кишки, преимущественно фекальными микроорганизмами в концентрации 10^5 и более КОЕ/мл [85; 86]. При СИБРТК

увеличивается не только количество, но меняется и спектр микроорганизмов со сдвигом в сторону грамотрицательных бактерий и анаэробов [87–91]. Избыточная концентрация флоры тонкой кишки может приводить к нарушению транзита кишечного содержимого, повреждению эпителия слизистой оболочки кишечника и всасыванию токсических продуктов в кровоток [87; 88; 92–95].

Характерным явлением при СИБРТК служит избыточная продукция микробиотой в процессе пищеварения водорода, метана и углекислого газа, что способствует развитию таких симптомов, как абдоминальная боль и вздутие живота. Образование метана ассоциировано с замедлением моторики. Бактерии участвуют в утилизации ряда компонентов пищи, параллельно с этим образуют метаболиты, которые влияют на местный и системный обмен веществ. При СИБРТК образуется ряд токсических соединений: аммиак, пептидогликаны и D-лактат, которые способствуют повреждению щеточной каемки энтероцитов, увеличению проницаемости кишечного эпителия, активации кишечной иммунной системы, что ведет к развитию неспецифического воспаления [96–103].

Распространенность СИБРТК в популяции неизвестна. Это связано с тем, что пациенты часто не обращаются к врачу за помощью при возникновении характерных симптомов, общепринятые методы обследования не всегда способны выявить данное состояние, к тому же микробиотические изменения кишечника часто протекают бессимптомно либо проявляются исключительно неспецифическими симптомами, наличие которых может быть обусловлено основным заболеванием [96]. Частота выявления СИБРТК при различной патологии ЖКТ (хронический гастрит/гастродуоденит, язвенная болезнь, патология гепатобилиарной системы, поджелудочной железы, воспалительные заболевания кишечника и т.д.) составляет 40–99 % [96; 98–100; 102–104].

Развитие СИБРТК может инициировать целый ряд факторов, среди которых наиболее часто рассматриваются функциональные или воспалительные заболевания кишечника, нарушение функции илеоцекального клапана (воспаление, опухолевые процессы, функциональная недостаточность) или кишечного всасывания, последствия хирургических операций (анатомическая или

хирургически сформированная слепая петля; тонко-толстокишечный анастомоз или свищ, ваготомия, холецистэктомия, резекция тонкой кишки), в особенности – в области илеоцекального клапана [97]. Нередко причиной СИБРТК бывает побочное действие длительного бесконтрольного применения лекарственных средств, таких как антибиотики, ингибиторы протонной помпы и т. д. [101].

Провоцирующие факторы определяют то, что СИБРТК не имеет органической природы и базируется на нарушении функциональных путей регуляции деятельности микробиоты. Следовательно, при длительном изменении микробиоценоза тонкой кишки можно предполагать долговременные неблагоприятные патофизиологические последствия в работе органов ЖКТ, которые в дальнейшем будут связаны с высокой частотой манифестации хронических заболеваний [100; 101]. Являясь следствием имеющихся патологических состояний, СИБРТК в свою очередь усугубляет течение имеющейся патологии [91].

Данный синдром не имеет специфических клинических симптомов. К типичным клиническим проявлениям данного микробиотического дисбаланса относят: боль в животе, отрыжку и метеоризм, стеаторею, нарушение всасывания, диарею, мальабсорбцию [101].

«Золотым стандартом» диагностики СИБРТК считается микробиологическое исследование аспирата из тонкой кишки с посевом на культуральные среды [92; 102; 103]. Однако данный метод имеет ряд технических особенностей, связанных с тем, что бактерии могут активно размножаться вне пределов досягаемости инструментария – избыточный рост бактерий может затрагивать наиболее дистальные участки тонкой кишки; исследования культуры бактерий характеризуются высоким процентом ложноотрицательных результатов, что связано со сложностью анаэробного культивирования [72; 103]. Необходимо учитывать, что в педиатрической практике использование зондового метода в большинстве случаев связано с негативной реакцией ребенка, что еще более усложняет технический аспект проведения исследования. Все эти особенности привели к тому, что в рутинной педиатрической практике данный метод

становится тяжело выполнимым и малоинформативным [103]. В настоящее время альтернативу бактериологическим методам исследования составляют косвенные методы диагностики СИБРТК, к которым относятся тесты, основанные на изучении метаболитов микрофлоры в выдыхаемом пациентом воздухе [104].

Одним из альтернативных неинвазивных вариантов диагностики СИБРТК являются дыхательные тесты, основанные на измерении концентрации газов (углекислый газ, метан, водород, аммиак) в выдыхаемом воздухе, которые продуцируются толстокишечной микробиотой в процессе полостной ферментации углеводов [104–107]. Появление данных газов в выдыхаемом воздухе ранее поступления химуса, содержащего углеводы, в толстую кишку свидетельствует о чрезмерном росте тонкокишечной микрофлоры. Наиболее простым и доступным является водородный дыхательный тест с нагрузкой лактулозой [108–112]. Чувствительность и специфичность данного теста, согласно различным литературным данным, составляет до 80–90 % [111; 112]. Преимуществами метода являются возможность обследования на наличие микробиотических изменений всей тонкой кишки; положительная корреляция между скоростью продукции водорода в кишке и выделением его легкими; скорость получения результатов, неинвазивность, низкая себестоимость [75; 113–115]. Эти данные позволяют считать данный тест методом выбора для использования его в качестве экспресс-диагностики СИБРТК в клинической практике, в том числе и в педиатрии [116; 117].

Микроорганизмы могут индуцировать возникновение заболеваний посредством продукции факторов вирулентности (токсинов и генных продуктов), изменения проницаемости кишечного эпителия, а также запуская хроническое системное воспаление. Это приводит к выработке провоспалительных цитокинов и активных форм кислорода. Длительное воспаление может приводить к уменьшению численности видов микробиома [118; 119]. В качестве защитного механизма рассматривается ферментация сложных углеводов (клетчатки) в короткоцепочечные жирные кислоты, которые формируют слизистый барьер,

поддерживают плотные контакты между эпителиальными клетками слизистой оболочки толстой кишки, обеспечивают энергией колоноциты [120].

В последнее время большое внимание уделяется участию липополисахарида (ЛПС) грамотрицательных бактерий в патогенезе различных заболеваний организма. Основным источником данного ЭТ является грамотрицательная микрофлора кишечника. Любые качественные и количественные изменения кишечного микробиоценоза сопровождаются увеличением проницаемости кишечной стенки, бактериальной транслокацией в порталный кровоток и повышением уровня эндотоксинемии. При избыточном росте условно патогенной или патогенной флоры, особенно грамотрицательных бактерий, значительно возрастает концентрация бактериальных ЭТ в просвете кишечника [83–87; 121]. Эндотоксины грамотрицательных бактерий – ЛПС, относящиеся к высокотоксичным компонентам клеточной стенки микроорганизмов, являются одним из самых известных патоген-ассоциированных молекулярных паттернов всех грамотрицательных бактерий и самым активным из кишечных токсинов [88; 89; 122]. Несмотря на то, что ЭТ достаточно прочно связаны с мембраной клеток, в процессе деления и смерти бактериальных клеток происходит их высвобождение.

В печень поступает 95 % содержащей ЭТ порталной крови, где ЛПС используется системой фиксированных макрофагов в качестве индуктора синтеза провоспалительных цитокинов (концентрация которых определяет уровень активности иммунитета), таких как фактор некроза опухоли, интерлейкины (особенно IL-6 и IL-1), стимуляцию продукции эндогенного пирогена, интерферона, активацию синтеза белков острой фазы; митогенный эффект; активацию миелопоэза; поликлональную активацию В-клеток; подавление тканевого дыхания; развитие гиперлипидемии; активацию системы комплемента; активацию тромбоцитов и факторов свертывания крови; гибель клеток; диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови; эндотоксиновый шок, острую полиорганную недостаточность, что может обусловить развитие послеоперационных осложнений [90–93]. Примерно 5 % порталной крови по

порто-кавальным шунтам поступает в общий кровоток, где ЭТ оказывает активирующее влияние на макрофаги легких, миелоцитарный росток костного мозга и все иммунокомпетентные клетки (независимо от уровня их дифференцировки), нейроглию (задающий уровень активности работы нейрона), гемостаз и клетки иных адаптивных систем [85; 94; 123].

Известно, что в крови здоровых людей всегда присутствует небольшое количество кишечного ЛПС [95; 96]. Системная эндотоксинемия является физиологическим механизмом регуляции активности адаптационных систем (в том числе иммунитета) изменением концентрации кишечного ЭТ в общем кровотоке [87; 124]. В физиологической концентрации от 0,1 до 1,0 ЕУ/мл в сыворотке крови ЛПС бактерий играют роль своеобразных «экзогормонов», которые выполняют адаптационную функцию, поддерживают в тонусе защитные механизмы врожденного иммунитета, обеспечивают физиологический уровень активности иммунной, свертывающей, центральной нервной систем [97; 98].

В экстремальных условиях, требующих более высокого уровня активности адаптивных систем (в т. ч. иммунитета), стресс-реакция обеспечивает большой объем сброса портальной крови, минуя печень, в общий кровоток и увеличение концентрации кишечного ЭТ в гемоциркуляции, вызывая повышенный синтез провоспалительных цитокинов. В этом и заключается единство кишечной микрофлоры и системы гипоталамус – гипофиз – надпочечники в поддержании гомеостаза организма [99; 100; 125].

При поступлении в системный кровоток в условиях патологии ЛПС являются мощным фактором, поддерживающим хроническое воспаление; играют важную роль в регуляции активности иммунитета и инициации воспаления, вызывая антигенную стимуляцию макроорганизма [39; 78; 79; 86; 91; 92; 126]. Возникновение патологического каскада реакций и различных синдромов, обусловленных избыточным поступлением в кровоток ЛПС, получило название «эндотоксиновая агрессия» [86; 87; 93–95; 127–131]. Данный термин употребляется в экспериментальной биологии уже достаточно давно для констатации факта присутствия в общей гемоциркуляции ЛПС, который в

зависимости от дозы парентерально введенного ЭТ обуславливает совокупность патологических изменений: от лейкоцитоза до синдрома ЭИ и полиорганной недостаточности [132–134]. Однако, как дефиниция, ЭА появилась в медицине в середине 80-х гг. прошлого столетия, благодаря работам профессора Яковлева М. Ю. и соавторов, и в последних публикациях определение данного процесса сформулировано как патологический процесс, обусловленный избытком ЭТ в общем кровотоке кишечного и/или иного происхождения, является предболезнью, или универсальным фактором патогенеза заболеваний, который манифестируется той или иной нозологической формой в силу генетической и/или приобретенной предрасположенности [135].

Избыточная концентрация ЛПС в системной гемоциркуляции сопровождается токсическим воздействием практически на все системы организма, вызывая развитие клеточной гипоксии с нарушением метаболических процессов, лизисом лейкоцитов с выходом биологически активных веществ, что вызывает повреждение кишечных барьеров, развитие ЭИ и еще большее поступление ЛПС в кровотоки [133; 134]. При всех изученных нозологических формах заболеваний наблюдается наличие лабораторных признаков ЭА – у больных аллергиями, аутоиммунными болезнями, ВИЧ-инфекцией, женским бесплодием, нервной анорексией, эндогенными иридоциклитами и эндофтальмитами, психозами, у детей с хирургической патологией и ранними реакциями адаптации новорожденных [136–139]. Кроме того, повышение концентрации ЭТ в системном кровотоке играет важную роль в процессах старения организма [83; 92; 94; 140–143]. ЭИ как звено общего синдрома интоксикации является одновременно и составным компонентом системного воспалительного ответа [144; 145].

Структура ЛПС включает 3 ковалентно связанных компонента: липид А, центральный олигосахарид (core-регион), О-антиген. В то время как липид А и core-регион являются относительно стабильными структурами, состав О-антигена варьирует в зависимости от штамма бактерии. Именно липид А в составе

хиломикроннов поступает из кишечника в общий кровоток и оказывает токсическое действие на организм человека [135; 146].

Рост уровня ЭТ в крови может быть обусловлен как повышением его продукции в кишечнике, так и увеличением проницаемости энтерогематического барьера. ЭА поддерживает метаболические нарушения, что способствует формированию порочного круга воспаления [140]. В ряде работ доказано повышение уровня кишечного ЭТ при СИБРТК у пациентов с патологией ЖКТ [141–143].

В ходе эволюции сформированы ряд механизмов, обеспечивающих защиту организма от ЭТ, поступающих в системный кровоток. Биологическая активность ЛПС значительно нейтрализуется в результате деятельности нескольких гуморальных и клеточных антиэндотоксиновых систем. Проникая в системный кровоток, ЛПС образуют комплекс со специфическим белком, связывающим ЛПС – LBP (Lipolysaccharide-binding protein), представляющий собой белок острой фазы воспаления, продуцируемый гепатоцитами и энтероцитами [144]. Именно LBP называется многими исследователями в качестве маркера эндотоксикоза [145–147]. Данному протеину принадлежит центральная роль в обеспечении взаимодействия бактериальных ЛПС с белками-рецепторами клеток врожденного иммунитета и дальнейшем запуске сложного каскада реагирования, который состоит в распознавании, связывании ЛПС, их транспортировке, усилении сигнала опасности инфицирования [148; 149]. LBP связывает ЛПС, переносит их на рецепторы CD14 мононуклеарных фагоцитов, повышая чувствительность клеток к данному фактору патогенности в 100–1000 раз [150–152]. Провоспалительные медиаторы, секретируемые клетками, вызывают в организме каскад системных патологических реакций [151–155].

Способность устранять ЭА или уменьшать ее патогенное действие обнаружили селективная гемосорбция (ЛПС-фильтры), иммунопрепараты (концентраты анти-ЛПС-антител, полученные из человеческой крови, моноклональные антитела к липиду А), энтеросорбенты, антибиотики, пробиотики и желчегонные средства [107; 156–165].

1.4. Пробиотические препараты в коррекции микробиотического дисбаланса кишечника

В настоящее время конкретные схемы лечения СИБРТК находятся в процессе изучения. Это можно объяснить тем, что указанный синдром нередко является вторичным по отношению к другим нозологиям, поэтому лечение главным образом основано на терапии основного заболевания. Многофакторный патогенез и разнообразие клинических проявлений, ассоциация СИБРТК с различными заболеваниями делает необходимым персонализированный и комплексный подход к ведению пациентов с микробиотическим кишечным дисбалансом [166].

Лечебно-профилактические мероприятия при СИБРТК включают широкий арсенал средств. Основными принципами, помимо лечения основной патологии, приведшей к его развитию, являются: диетическая коррекция; деконтаминация условно-патогенной флоры; восстановление кишечного эубиоза; поддерживающая терапия основного заболевания и профилактика возникновения развития микробной контаминации тонкой кишки [167; 168].

Очевидно, что изучение данных коммуникативных бактериальных связей может быть использовано в разработке новых стратегических подходов в лечении бактериальных инфекций [169; 170]. Применение антибактериальных препаратов при инфекционно-воспалительных заболеваниях у детей позволило в значительной мере решить проблему снижения заболеваемости и смертности от инфекционной патологии. Однако их зачастую необоснованное применение нередко приводит к осложнениям, среди которых особое место занимает нарушение микроэкологии ЖКТ пациента.

Современная классификация препаратов, предназначенных для коррекции микробиоценоза, включает следующие группы.

Пробиотики – живые микроорганизмы, которые приносят пользу здоровью организма хозяина при введении в адекватных количествах [171; 172]. В качестве пробиотиков чаще всего применяются бактерии родов *Lactobacillus*,

Bifidobacterium, *Streptococcus* и *Bacillus*, некоторые виды *E. coli* и грибы рода *Saccharomyces* [173].

Помимо пробиотиков, на здоровье человека также оказывают влияние *пребиотики*. К пребиотикам относятся ферментируемые микробиотой субстанции, которые приводят к специфическим изменениям в составе и/или активности микробиоты ЖКТ, принося, таким образом, пользу здоровью организма хозяина. К наиболее важным группам пребиотиков относят фруктоолигосахариды и галактоолигосахариды [174].

Продукты, имеющие в своем составе пробиотические штаммы и пребиотики, носят название *синбиотики* [175].

Современным направлением является применение *метабиотиков* – структурных компонентов пробиотических микроорганизмов и/или их метаболитов, и/или сигнальных молекул, которые способны оптимизировать специфические для макроорганизма физиологические функции, регуляторные, метаболические, поведенческие реакции, связанные с деятельностью индигенной микробиоты организма хозяина [176; 177].

Наиболее широко применяемыми и доказавшими свою эффективность являются пробиотики. Пробиотики могут быть монокомпонентными, содержащими один штамм микроорганизма, и поли- или мультикомпонентными, содержащими два или более штаммов.

Несмотря на существенное разнообразие и широкое применение пробиотических штаммов, их механизмы действия окончательно не изучены. Функции пробиотиков во многом схожи с таковыми у представителей нормальной кишечной микробиоты человека, однако их эффект может различаться в зависимости от рода, вида или даже штамма.

В основе поддержания колонизационной резистентности лежит способность пробиотических штаммов предотвращать колонизацию ЖКТ условно-патогенными и патогенными микроорганизмами за счет угнетения их активности и способности к размножению вследствие конкуренции за питательные вещества,

а также путем синтеза ряда антибактериальных метаболитов, активных в отношении патогенных бактерий (органические кислоты, бактериоцины [178]).

Находясь в просвете кишечника, пробиотики метаболизируют компоненты пищи (например, растительные волокна) и некоторые другие субстанции (например, первичные желчные кислоты) за счет наличия специфических ферментов, отсутствующих у человека. К таким ферментам, в частности, относятся β -галактозидаза (осуществляет гидролиз β -галактозидов в моносахариды) и гидролаза желчных солей (участвует в деконъюгации желчных кислот и их солей) [174].

В процессе своей жизнедеятельности пробиотические штаммы осуществляют синтез метаболитов, которые поступают в системный кровоток и участвуют в поддержании гомеостаза макроорганизма.

В первую очередь, к таким метаболитам относятся короткоцепочечные жирные кислоты – ацетат, пропионат и бутират, поддерживающие регуляцию энергетического гомеостаза (особенно в колоноцитах), а также служат сигнальными молекулами для клеток иммунной системы, определяя их дифференцировку и противовоспалительную активность [170]. В ходе своей жизнедеятельности пробиотические микроорганизмы продуцируют различные медиаторы – допамин (участвует в формировании мотивации и поведенческих реакций, является предшественником норадреналина и адреналина), норадреналин (регулирует процессы в центральной нервной системе, ответственные за бодрствование, запоминание, обучение и внимание), серотонин (регулирует желудочно-кишечную секрецию и перистальтику, вазоконстрикцию и психоэмоциональный статус), гамма-аминомасляную кислоту (основной ингибиторный нейротрансмиттер в центральной нервной системе), ацетилхолин (основной медиатор в холинергических нервных [171]). Кроме этого, пробиотики синтезируют такие незаменимые для макроорганизма метаболиты, как, например, триптофан [167] и витамины группы В, выполняющие роль коферментов множества биохимических процессов в организме человека – рибофлавин (витамин В2), кобаламин (витамин В12) и фолиевую кислоту (витамин В9) [170].

Взаимодействие компонентов пробиотических бактерий с иммунокомпетентными клетками хозяина прямо или опосредованно ведет к активации местного и системного противовоспалительного иммунного ответа за счет стимуляции синтеза противовоспалительных цитокинов (в основном, ИЛ-4 и ИЛ-10), повышенный уровень которых также определяет направленность дифференцировки регуляторных иммунных клеток (в первую очередь, Т-регуляторных лимфоцитов), что проявляется угнетением провоспалительных реакций и поддержанием противовоспалительного иммунного ответа [171].

1.5. Перспективы применения озонотерапии в лечении различной патологии

В последние годы в связи с увеличением частоты смешанных инфекций на фоне сниженного иммунитета, повышением роли вирусов в возникновении воспалительных заболеваний, ухудшением экологических условий проживания и увеличением числа аллергических проявлений, в том числе – и на медикаменты, интерес к применению озона в терапии различных заболеваний значительно возрос. Использование ОТ позволяет значительно снизить лекарственную нагрузку на организм пациента [17–20; 178].

Озон (O_3) представляет собой аллотропную модификацию кислорода, его молекула состоит из трех атомов кислорода и может существовать во всех трех агрегатных состояниях. Поскольку озон является мощным окислителем – он вступает в реакции с большинством органических и неорганических веществ до их полного окисления, то есть до образования воды, оксидов углерода и высших оксидов других элементов [17]. Скорость разложения озона в растворе в 5–8 раз выше, чем в газовой фазе. Растворимость озона в воде в 10 раз выше, чем кислорода [19].

В научной литературе первое упоминание об озоне сделано голландским физиком М. van Marum в 1785 г. [18]. В 1840 г. профессор Базельского университета Schonbein C. F. связал данные изменения свойств кислорода с

образованием особого газа, которому он дал название «озон». В 1857 г. с помощью созданной V. fon Siemens «современной трубки магнитной индукции» была сконструирована первая техническая озоновая аппаратура, которая была использована в установке для очистки питьевой воды. В 1911 г. Eberhardt M. использовал озон при лечении туберкулеза, анемии, пневмонии и других заболеваний. Впервые озон, как антисептическое средство, был опробован Wolff H. в 1915 г. во время Первой мировой войны [17].

В зависимости от дозировки озон может оказывать различные терапевтические эффекты на организм. Если высокие концентрации (2,5–3,0 мг/мл для внутривенного введения) необходимы для проявления бактерицидного действия озона, т.е. при лечении септических процессов, то низкие концентрации (0,5–2,0 мг/мл), как правило, используются для ускорения заживления дефектов тканей и регенерации [18].

В терапевтических концентрациях озон вызывает:

- снижение уровня липидов;
- улучшение оксигенации органов и тканей;
- активизацию процессов метаболизма в организме;
- уменьшение боли (как острой, так и хронической);
- снижение воспаления в органах и тканях за счет снижения уровня провоспалительных цитокинов;
- повышение чувствительности к лекарственным препаратам, что позволяет снизить их дозировку, получая более выраженный эффект, чем при традиционном лечении;
- вирусоцидное, бактерицидное и фунгицидное действие [19].

Непосредственной причиной гибели бактерий при действии озона являются локальные повреждения плазматической мембраны, приводящие к утрате жизнеспособности бактериальной клетки и (или) способности ее к размножению [20]. Вирусоцидное действие озона реализуется путем инактивации вирусов самим озоном или его пероксидами и в силу непереносимости пероксида инфицированными клетками [21; 179].

Кроме того, по данным ряда авторов, ОТ способствует улучшению метаболизма кислорода, реологических свойств крови, повышению общей антиоксидантной активности плазмы [17; 180].

В настоящее время медицинский озон широко применяется в таких областях медицины, как акушерство и гинекология, хирургия и комбустиология, дерматология и косметология, эндокринология, урология, детская хирургия [178; 180; 181].

У беременных ОТ доказала свою эффективность в лечении острой внегоспитальной пневмонии, гестационного пиелонефрита, синдрома системного воспалительного ответа, преэклампсии, острой респираторной вирусной инфекции любой этиологии, анемии легкой и средней степени, при угрозе аборта, хронической фетоплацентарной недостаточности и т.д. [17; 181–184].

Так, Гречканев Г. О., обследуя беременных с гестационным пиелонефритом, которые в комплексе лечебных мероприятий получали медицинский озон, выявил, что применение ОТ позволило предотвратить обострение данного заболевания у этих женщин, в то время как у пациенток, получавших стандартную терапию, манифестация пиелонефрита произошла в 40 % случаев. Кроме того, автор приводит данные, что анемия у беременных, получавших ОТ, встречалась в 1,9 раза реже, чем у пациенток, которым проводились традиционные профилактические мероприятия. При сравнении состояния новорожденных от обследованных женщин, автор обнаружил, что среди детей, чьи матери получали ОТ, перинатальная энцефалопатия гипоксического генеза развилась в 4 раза реже, чем в подгруппе, где в аналогичные сроки назначались растительные уросептики, адаптогены и витамины [183].

Применением медицинского озона в акушерстве и гинекологии занимались и ученые Донецкой Народной Республики. Так, в диссертационной работе Рогового А. Н. приводятся данные об успешном применении ОТ при лечении беременных с обструктивным пиелонефритом [184]. Автор доказал, что ОТ благотворно влияет на микроциркуляцию фетоплацентарного комплекса, маточно-плацентарный и фетоплацентарный кровотоки, что проявлялось в

улучшении состояния плода и подтверждалось с помощью доплерометрии. Внедрение разработанного автором лечебно-диагностического алгоритма ведения беременности у пациенток с обструкцией мочевыводящих путей способствовало уменьшению количества перинатальных осложнений, а именно: преждевременных и патологических родов – в 2,2 и 1,5 раза соответственно, дистресса плода – в 2,3 раза. У новорожденных от матерей, получавших предложенную схему лечения обструкции мочевыводящих путей, синдром дыхательных расстройств плода встречался в 3,4 раза реже, перинатальное поражение ЦНС – в 1,3 раза и реализация внутриутробной инфекции – в 3,5 раза. Количество детей, нуждавшихся в интенсивной терапии, уменьшилось в 2,2 раза, и они в 1,5 раза чаще выписывались домой в удовлетворительном состоянии [184]. Таким образом, медицинский озон создает наиболее оптимальные условия для адаптации новорожденных в перинатальном периоде.

В дерматологии и косметологии медицинский озон используют при лечении экземы, атопического дерматита, угревой болезни, пиодермии, псориаза, микозов, язвенных формах ангиитов кожи, аллопеций [185–188]. Qin G. обследовал 60 детей с атопическим дерматитом, которые были поровну разделены на основную группу и группу контроля. Детям основной группы проводилось орошение пораженных участков кожи озонированной водой (3–5 раз в неделю) с последующей обработкой озонированным маслом (дважды в день). Контрольная группа получала стандартную схему лечения. Эффективность лечения составила 80,0 % в основной группе и 20,0 % – в контрольной группе в течение 1 недели, а также 89,6 % и 30,7 % в течение 2-х недель соответственно [20].

Сообщений о применении ОТ в детской практике значительно меньше, чем среди взрослого контингента больных. По-видимому, это связано с необходимостью более тщательного дозирования и сложностью инъекционного введения озono-кислородной смеси у детей младшего возраста. Однако, имеется ряд работ, указывающих на эффективность использования медицинского озона в педиатрии. Так, Черноусова Л. Д, учитывая, что наиболее частой причиной частых респираторных инфекций у ребенка является наличие очагов хронической

инфекции в носоглотке и полости рта, в комплекс санаторно-курортного лечения 288 детей с хроническими заболеваниями носоглотки (тонзиллиты, аденоидиты, ринофарингиты) включала метод орошения носоглотки и миндалин озонированной дистиллированной водой [178]. Анализ заболеваемости в течение последующего года показал, что в группе сравнения (без орошения носоглотки и миндалин озонированной дистиллированной водой) не болели острыми респираторными заболеваниями 31 % детей, а в основной группе – 56,3 %. Болели в течение года 2–3 раза в группе сравнения – 12 %, в основной группе – 27,1 %. Болели 4–5 раз в год соответственно – 57 % и 16,6 % [178].

В детской хирургии медицинский озон используется при гнойно-воспалительных заболеваниях различной локализации [187–193].

Так, Кузьмичев П. П. сообщает о результатах лечения 124 детей, получавших терапию по поводу лимфаденитов, лимфангитов, инфильтратов мягких тканей. 39 детей получали противовоспалительные препараты и физиолечение, 48 – монотерапию озоном и 37 – комплексное лечение с включением ОТ. После 1–2-х озоновых процедур отмечался ранний клинический положительный эффект, выражающийся в уменьшении гипертермии, местной гиперемии, отечности и болезненности. Наиболее оптимальным оказалось сочетание ОТ и лазеротерапии. В группе получивших противовоспалительные препараты и физиолечение вскрытие гнойного очага на 2–4-й день от начала лечения произведено 12 (30,76 %) детям. В группах, получающих ОТ, оперативное вмешательство не понадобилось [193].

Тот же автор указывает на эффективность применения медицинского озона при абсцессах, флегмонах, панарициях, нагноившихся кистах. В исследовании под наблюдением находилось 120 детей, из них с абсцессами различной локализации – 32 ребенка, с флегмонами – 28, с панарициями – 27, нагноившимися кистами – 19, маститами – 14 девочек. Всем детям проводилась ОТ в сочетании с традиционным лечением. У всех детей отмечалось быстрое улучшение состояния, уменьшение отека и стихание болевого синдрома на второй день. Длительность лечения сократилась в среднем на 5–8 дней. Дети, лечение

воспалительного процесса у которых было начато в стадии инфильтрации, выписаны с выздоровлением без оперативного вмешательства [194].

Азов Н. А. наблюдал 100 детей с деструктивными формами острого аппендицита, осложненного разлитым перитонитом [180]. У 70 из них в схеме лечения на всех этапах применялся озонированный физиологический раствор. В предоперационном периоде внутривенное введение проводилось с целью дезинтоксикации, оксигенации, коррекции кислотно-щелочного баланса. В процессе оперативного вмешательства озонированный физиологический раствор использовался для интраоперационного лаважа брюшной полости. Применение этой схемы позволило сократить сроки использования антибиотиков и обезболивающих препаратов, а у 82,3 % не использовать наркотические анальгетики [180].

В работах Кузьмичевой Н. В. приводятся данные о наблюдении 22 детей, в том числе с диффузным перитонитом – 14 детей, с разлитым – 8 [194]. В группу сравнения вошло 20 детей, получавших традиционную терапию. Методика применения ОТ была аналогична методике Азова Н. А. В результате, все исследуемые дети были выписаны на 3–4 суток раньше детей, получавших традиционное лечение. Следовательно, сокращались сроки проведения антибактериальной терапии. Кроме того, дети, получавшие ОТ, не имели послеоперационных осложнений, в отличие от 2-х пациентов группы сравнения с абсцессами брюшной полости [194].

В работе Кузьмичева П. П. в отделении патологии новорожденных пролечено 19 детей. Нозологии распределялись следующим образом: флегмоны новорожденных – 3 случая, омфалиты – 5, мастит новорожденных – 9, псевдофурункулез – 2 случая. ОТ проводилась в сочетании с медикаментозным и физиотерапевтическими методами. Высокоэффективным оказалось лечение озоном флегмоны новорожденных. Процедуры ОТ проводились после соответствующей хирургической обработки пораженной области. Состояние детей нормализовалось быстрее в сравнении с классическим вариантом лечения. Гнойное отделяемое из ран прекращалось на 3–4-е сутки. При маститах в стадии

инфильтрации проводилось обкалывание очагов озono-кислородной смесью. При лечении данной патологии не потребовалось ни одного хирургического вмешательства [194].

Гончарук С. Ф. с соавторами в санаторных условиях наблюдали группу из 47 детей с диагнозами хронический гастрит и гастродуоденит, 26 из которых дополнительно назначался прием озонированной дистиллированной воды [187]. Сравнительный анализ результатов лечения показал, что дополнительный прием озонированной дистиллированной воды приводил к более выраженной положительной динамике клинических и лабораторных показателей у всех этих больных. Отмечалось исчезновение боли в эпигастрии, отрыжки, улучшался аппетит. В группе сравнения с аналогичным лечением, но без применения озона, у 19 % больных указанные жалобы сохранялись [187].

Паюченко И. В. с соавторами был проведен анализ 45 историй болезней детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки: 21 ребенок получал стандартную терапию (антациды, антисекреторные и противовоспалительные препараты), в программу лечения 24 детей дополнительно была включена ОТ – внутривенное введение озонированного физиологического раствора и прием озонированной дистиллированной воды per os [18]. Было установлено, что в группе, получающих ОТ, болевой синдром купировался в среднем на 3,4 дня, а диспептические проявления – на 2,7 дня раньше, чем в контрольной группе. Ремиссия, по данным эндоскопии, через 4 недели наступала в основной группе у 97,2 % пациентов, тогда как в контрольной группе – у 74 %. Также ОТ позволила сократить фармакологическую нагрузку [18].

В настоящее время существует ряд методов применения озона: внутриартериальное введение, ректальное введение, озонирование воды, внутрикожное введение, применение газа, подкожное введение, внутрисуставное введение, внутримышечное введение, большая и малая аутогемотерапия, использование озонированных масел, введение газа в полости.

Для ОТ характерна простота применения, высокая эффективность, хорошая переносимость, практическое отсутствие побочных действий, экономическая доступность.

Широкое распространение ОТ получила во многих странах всего мира [17–21; 180; 196–201]. В клиниках ряда городов России накоплен значительный опыт применения ОТ в комплексном лечении заболеваний, сопровождающихся проявлениями гипоксии (включая атеросклероз сосудов нижних конечностей, в том числе – с трофическими расстройствами кожных покровов, тромбозы нижних конечностей, заболевания желудочно-кишечного тракта, хронические неспецифические заболевания легких, полиартриты, заболевания кожи и др.) [182; 189; 193].

Кроме того, согласно последним исследованиям, цитопротекторное действие медицинского озона успешно используется для лечения и реабилитации пациентов с новой коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 / COVID-19 [202–205].

Немаловажен тот факт, что наряду с высокой клинической эффективностью, применение ОТ как отдельного метода лечения, так и в комплексе с традиционной терапией несет существенный экономический эффект. Это объясняется низкой себестоимостью проведения большинства процедур ОТ (расходуется только кислород и доступный расходный материал) [206].

Следовательно, при лечении вышеуказанных заболеваний обосновано и целесообразно применение ОТ и, учитывая низкую себестоимость процедуры, значительное повышение эффективности лекарственной терапии, заметное уменьшение фармакологической нагрузки на пациента, может применяться практически во всех медицинских учреждениях Республики.

Таким образом, проведя анализ отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационной работы, мы пришли к следующим выводам:

1. Наиболее тяжелым патологическим процессом в брюшной полости является острая абдоминальная хирургическая патология, когда развиваются воспалительно-деструктивные процессы в стенке кишки.

2. Формирование микробиотических сдвигов кишечной микробиоты, активация условно-патогенных кишечных бактерий, транслокация фекальной микробиоты в тонкую кишку на фоне дисфункции илеоцекального клапана, повышенное поступление ЛПС в кровь с последующим развитием эндотоксиновой агрессии, может приводить к пролонгации воспалительного процесса в кишечнике с поддержанием персистенции абдоминального болевого и диспептического синдромов на этапе послеоперационного периода.

3. В свою очередь, коррекция микробиотического дисбаланса кишечника может лежать в основе укорочения длительности купирования основных клинических проявлений острой абдоминальной хирургической патологии на этапе послеоперационного периода и периода реабилитации, а также предотвратить развитие послеоперационных осложнений.

4. Разработка методики проведения ОТ у пациентов с распространенным аппендикулярным перитонитом на этапе послеоперационного периода, возможно, позволит снизить медикаментозную нагрузку на пациента и уменьшить длительность и количество курсов антибиотикотерапии. Изучению этих вопросов посвящена данная диссертационная работа.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика обследованных групп детей и дизайн исследования

Исследование проводилось в период с 2017 по 2021 гг. на кафедре детской хирургии и анестезиологии ГОСУДАРСТВЕННОЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО» Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики (ректор – член-корр. НАМНУ, д. м. н., профессор Игнатенко Г. А., заведующий кафедрой – к. м. н., доцент Щербинин А. В.).

Клиническое наблюдение за детьми осуществлялось на базе Республиканской детской клинической больницы г. Донецка, Государственного бюджетного учреждения «Городская детская клиническая больница № 1 г. Донецка», Общества с ограниченной ответственностью «Медицинский центр «Гастро-Лайн» г. Донецк».

Планирование работы и ее завершение выполнены в соответствии с требованиями, предъявляемыми к осуществлению научных исследований. Диссертационное исследование отвечает всем этическим требованиям, предъявляемым к научным работам, о чем свидетельствовало полученное разрешение этического комитета ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО. Перед обследованием все родители либо законные представители ребенка были проинформированы о характере клинического исследования, назначении препаратов и возможных побочных эффектах от их использования. Исследования проводились после получения информированного согласия на участие в нем у родителей (законных представителей ребенка) в письменном виде.

В процессе выполнения диссертации предпринято последовательное, поэтапное использование общенаучных и специальных методов исследования.

Для решения поставленных задач и достижения цели представленной работы была составлена программа исследования, которая включала четыре последовательных этапа.

На разных этапах исследования было обследовано 90 детей, прооперированных по поводу РАП. Диагноз РАП основывался на основании жалоб больного, данных анамнеза, объективного обследования, результатах проведенного оперативного вмешательства, а также морфологического исследования.

Для формирования выборки были разработаны критерии включения пациентов в анализируемые группы и исключения из них.

Критерии включения пациентов в исследование:

- наличие у ребенка операции по поводу РАП;
- школьный возраст (7–17 лет);
- согласие родителей либо законных представителей ребенка на участие в исследовании.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- несоответствие критериям включения;
- наличие у ребенка сопутствующей соматической патологии в стадии декомпенсации или инфекционной патологии.

Группу контроля составили 30 детей аналогичного возраста, прооперированных по поводу плановой хирургической патологии (неущемленные пупочные грыжи, паховые грыжи, грыжи белой линии живота).

Дизайн проведенного исследования представлен на Рисунке 2.1.

Исследование носило характер когортного, проспективного, контролируемого, с элементами ретроспективного анализа и катамнестического исследования. Формирование подгрупп для оценки эффективности схем лечения осуществлялось с соблюдением принципов рандомизации и простого слепого метода.

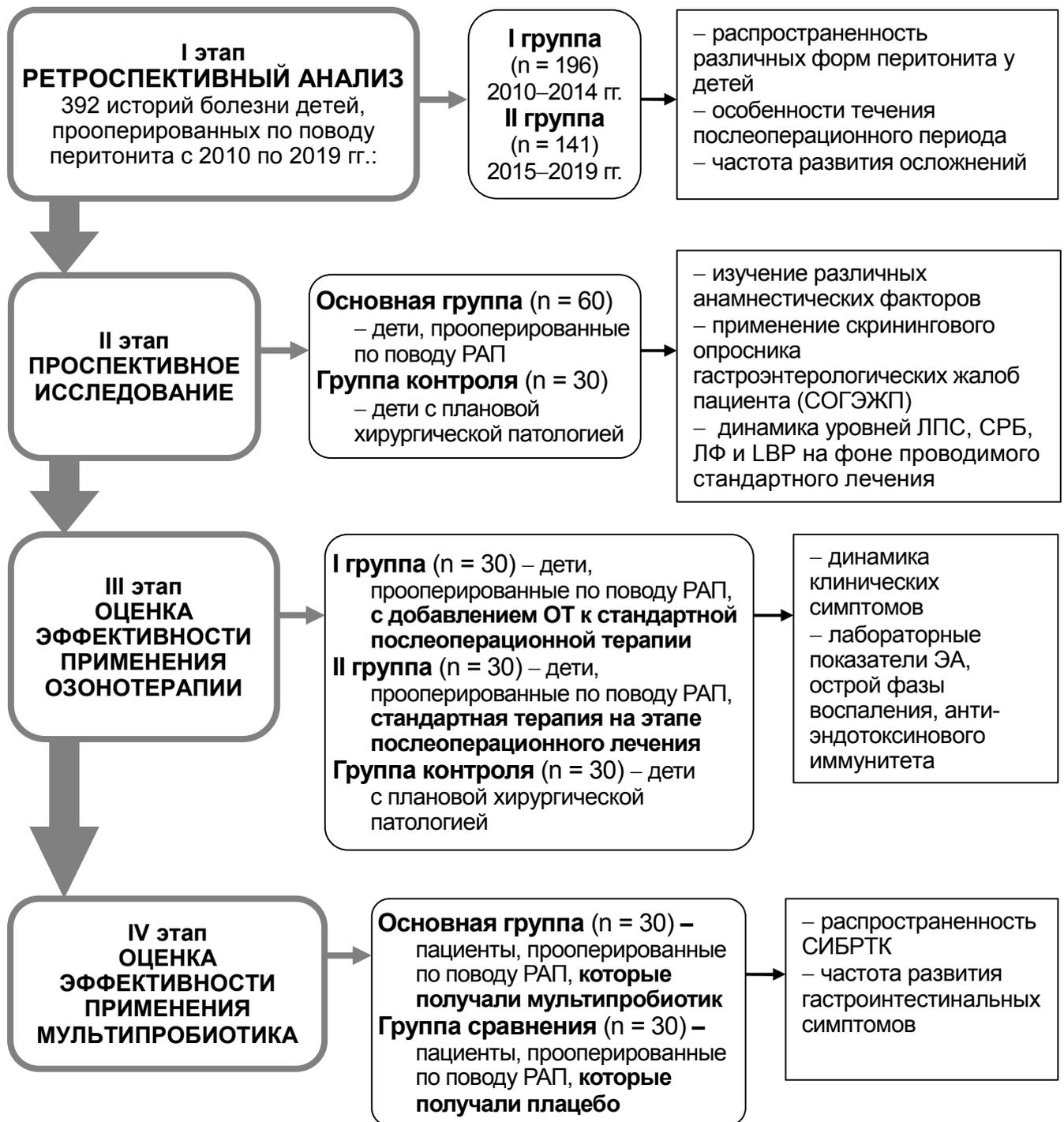


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

На I этапе исследования были изучены современные показатели распространенности различных типов перитонита у детей в разные возрастные периоды, рассмотрена распространенность аппендикулярного перитонита, проведена оценка особенностей клинического течения заболевания, ПОП, а также частоты развития осложнений.

В этой связи был проведен ретроспективный анализ историй болезни, пациентов, находящихся на стационарном лечении в клинике детской хирургии Республиканской детской клинической больницы с 2010 по 2019 гг. (с 2010 по 2014 гг. – Областная детская клиническая больница г. Донецка), прооперированных по поводу перитонита. Всего было проанализировано 392 истории болезни. В процессе изучения медицинской документации нами были отобраны дети с первичным и аппендикулярным перитонитом, а также осложнившиеся перитонитом следующие нозологии: язвенная болезнь желудка с перфорацией, тупая травма живота с повреждением внутренних органов, дивертикулит с перфорацией, проникающее ранение брюшной полости и лимфома забрюшинного пространства.

На II этапе изучено влияние различных анамнестических факторных признаков на длительность течения ПОП у пациентов с перитонитом.

В соответствии с данной задачей на базе хирургического отделения № 2 Республиканской детской клинической больницы было обследовано 60 детей школьного возраста (7–17 лет), прооперированных по поводу РАП. Всем пациентам было произведено оперативное вмешательство лапаротомным способом, включающее аппендэктомию, санацию и дренирование брюшной полости, а на этапе ПОП была проведена стандартная терапия.

С целью более детального изучения влияния сопутствующей гастроэнтерологической патологии на течение послеоперационного периода у детей, прооперированных по поводу перитонита, нами была разработана специальная анкета «Скрининговый опросник оценки гастроэнтерологических жалоб пациента» (СОГЭЖП) (Таблица 2.1).

Максимальное количество баллов составляет 24, что свидетельствует о наличии сопутствующей гастроэнтерологической патологии. Сумма 0–6 баллов (симптомы низкой интенсивности) – свидетельствует о низкой вероятности, 6–12 баллов (симптомы средней интенсивности) – об умеренной, 12–24 баллов (симптомы высокой интенсивности) – о высокой вероятности наличия сопутствующей патологии органов ЖКТ.

Таблица 2.1 – Скрининговый опросник оценки гастроэнтерологических жалоб пациента

Вопрос	Не возникали	1 раз в месяц	Чаше чем 1 раз в месяц	1 раз в неделю	Чаше чем 1 раз в неделю
Как часто в течение полугода у Вашего ребенка возникали боли в животе?	0 баллов	1 баллов	2 балл	3 балла	4 балла
Как часто в течение полугода у Вашего ребенка возникала тошнота?	0 баллов	1 баллов	2 балл	3 балла	4 балла
Как часто в течение полугода у Вашего ребенка возникала рвота?	0 баллов	1 баллов	2 балл	3 балла	4 балла
Как часто в течение полугода у Вашего ребенка возникала диарея?	0 баллов	1 баллов	2 балл	3 балла	4 балла
Как часто в течение полугода у Вашего ребенка наблюдались запоры?	0 баллов	1 баллов	2 балл	3 балла	4 балла
Как часто в течение полугода у Вашего ребенка возникало вздутие живота, дискомфорт?	0 баллов	1 баллов	2 балл	3 балла	4 балла

На III этапе исследования изучена эффективность применения ОТ у детей с РАП на этапе раннего ПОП. Пациенты, включенные в данный этап исследования, были разделены на группы.

– I группа – 30 пациентов школьного возраста, которым на этапе послеоперационного периода был проведен курс ОТ по разработанной нами методике в комплексной терапии перитонита.

– II группа – 30 пациентов школьного возраста, которым на этапе послеоперационного периода была проведена стандартная комплексная терапия [1].

Эффективность лечения оценивали по нормализации стандартных клинико-лабораторных показателей, лабораторных показателей ЭА, маркеров острого воспалительного ответа и ускорению регрессии основных клинических симптомов.

Распределение пациентов по возрасту и полу на третьем этапе исследования представлено в Таблице 2.2. Статистически значимой разницы распределения пациентов по возрасту между группами не выявлено ($p > 0,05$), статистически значимого различия распределения по полу между группами не выявлено ($p > 0,05$).

Таблица 2.2 – Распределение детей в исследуемых группах по возрасту и полу на III этапе исследования

Группы пациентов	Показатели				
	Средний возраст, лет, $\bar{X} \pm m$	Девочки		Мальчики	
		Абс.	$P \pm m$ (%)	Абс.	$P \pm m$ (%)
Группа I (n = 30)	11,4 ± 0,9	17	56,7 ± 9,0	13	43,3 ± 9,0
Группа II (n = 30)	11,6 ± 0,8	16	53,3 ± 9,1	14	46,6 ± 9,1
Группа контроля (n = 30)	11,3 ± 0,9	16	53,3 ± 9,1	14	46,6 ± 9,1

У детей, прооперированных по поводу РАП, была изучена динамика и сроки исчезновения основных клинических симптомов заболевания на этапе послеоперационного периода: абдоминальный болевой, диспепсический (снижение аппетита, тошнота, запор), интоксикационный (лихорадка) синдромы в зависимости от схемы проводимой комплексной терапии. Кроме того, оценивалась переносимость проводимой терапии, а также частота возникновения побочных эффектов от лечения.

У всех детей, включенных в данный этап исследования, было проведено определение исходного уровня системной эндотоксинемии (концентрация ЛПС в сыворотке крови), показателей антиэндотоксинового иммунитета (LBP), а также показателей острого воспалительного ответа (СРБ и ЛФ). Забор крови у пациентов группы I и группы II проводился исходно перед оперативным вмешательством. Для оценки динамики изучаемых показателей на фоне проводимой терапии, повторные заборы крови для определения показателей

проводили на 7-е и 14-е сутки послеоперационного периода. У детей группы контроля забор крови для исследования проводился однократно перед плановым оперативным вмешательством.

На IV этапе исследования была оценена эффективность использования мультипробиотика в комплексном лечении детей, прооперированных по поводу РАП, на этапе периода реабилитации в отношении профилактики возникновения гастроэнтерологических жалоб и нормализации микробиотического состояния тонкой кишки у данных пациентов.

В этой связи обследовано 60 детей школьного возраста на этапе реабилитации, прооперированных по поводу РАП.

Детям основной группы (30 пациентов) после выписки из стационара был назначен мультипробиотик, содержащий 9 штаммов живых лиофилизированных бифидо- и лактобактерий, идентичных человеческой микрофлоре в количестве более 3×10^9 КОЕ, в т. ч. 3 штамма живых лактобактерий (*L. Gasseri* KS-13, *L. Gasseri* LAC-343, *L. Rhamnosus* LCS-742) в количестве более 1×10^9 КОЕ, 6 штаммов живых бифидобактерий (*B. Bifidum* G9-1, *B. Longum* MM-2, *B. Longum* BB536 Strain M, *B. Infantis* M-63, *B. Breve* M16V Tun T, *B. Lactis* B1-04) в количестве более 2×10^9 КОЕ. Мультипробиотик пациенты получали 1 раз в сутки утром после еды по 1 капсуле в течение месяца.

Пациентам группы сравнения дополнительных лекарственных препаратов назначено не было. Дети в течение одного месяца получали плацебо.

Распределение пациентов по возрасту и полу на IV этапе исследования представлено в Таблице 2.3.

Как видно из представленной таблицы, статистически значимой разницы распределения пациентов по возрасту между группами не выявлено ($p > 0,05$), статистически значимого различия распределения по полу между группами не выявлено ($p > 0,05$).

Исходно у пациентов обеих групп была изучена распространенность СИБРТК.

Таблица 2.3 – Распределение детей в группах сравнения по возрасту и полу на IV этапе исследования

Группы пациентов	Показатели				
	Средний возраст, лет, $\bar{X} \pm m$	Девочки		Мальчики	
		Абс.	$P \pm m$ (%)	Абс.	$P \pm m$ (%)
Основная группа (n = 30)	11,6 ± 0,8	16	53,3 ± 9,1	14	46,7 ± 9,1
Группа сравнения (n = 30)	11,9 ± 0,9	17	56,7 ± 9,0	13	43,3 ± 9,0

Оценку эффективности терапии в отношении нормализации микробиотического баланса тонкой кишки проводили через 1 и 6 месяцев. Через 6 месяцев оценивали у детей наличие либо отсутствие основных гастроинтестинальных симптомов.

2.2. Методы исследования

В исследовательской работе применена классификация периодов детского возраста, предложенная Мазуриным А. В., Воронцовым И. М. [145].

Лечение детей с РАП проводили согласно Приказу № 1325 от 31.07.2018 Министерства здравоохранения ДНР «Об утверждении унифицированного клинического протокола медицинской помощи «Острый аппендицит у детей»»:

- антибиотикотерапия: цефалоспорины третьего поколения (цефтриаксон) в комбинации с метронидазолом в возрастной дозировке курсом до 14 дней;
- местное лечение послеоперационных ран с использованием электрофореза с 20 % раствором димексида (6–8 процедур);
- симптоматическая терапия для купирования болевого синдрома в первые двое суток послеоперационного периода (метамизол натрия и дифенгидрамин внутривенно или внутримышечно);
- пробиотический препарат, содержащий *B. bifidum* в течение 20 дней.

Оценку характера стула у пациента проводили при помощи Бристольской шкалы формы кала (Таблица 2.4).

Таблица 2.4 – Бристольская шкала формы кала

Тип	Характеристика
Тип 1	Отдельные твердые комки, как орехи (трудно проходящие)
Тип 2	В форме колбаски, но комковатые
Тип 3	В форме колбаски, но с трещинами на поверхности
Тип 4	В форме колбаски или змеи, гладкие и мягкие
Тип 5	Мягкие комочки с ровными краями (легко проходящие)
Тип 6	Рыхлые хлопья с неровными краями, кашицеобразный стул
Тип 7	Водянистый, без твердых частиц. Полностью жидкий

При постановке диагноза была использована классификация перитонита по Савельеву В.С., 2011 г. [2].

При оперативном вмешательстве у всех пациентов проводилась лапаротомия, аппендэктомия, дренирование брюшной полости.

Объективное обследование проводили по общепринятым методикам, изучали данные рутинных лабораторных тестов, а при необходимости и инструментальных методов исследования.

Также были проанализированы протоколы оперативного вмешательства, которому подвергались обследованные дети.

Для оценки выраженности и динамики абдоминального болевого синдрома была использована простая описательная шкала интенсивности боли: нет боли, легкая, умеренная, сильная, очень сильная, невыносимая боль.

Методика проведения ОТ заключалась в озонировании 0,9 %-го раствора NaCl на аппарате «Медозонс-БМ» (Нижний Новгород, Россия). Количество раствора (15 мл/кг массы тела, не более 200 мл) и концентрация озона подбирались индивидуально (до 8 лет – 600 мкг/л; 9–14 лет – 1000 мкг/л; 15–17 лет – 1200 мкг/л) в соответствии с весом и возрастом ребенка. Озонированный

физиологический раствор вводили внутривенно капельно со скоростью 60 капель/минуту сразу после предварительного барботирования. Процедуры повторяли через день, курс ОТ составлял 6 сеансов.

Диагностику СИБРТК осуществляли при помощи водородного дыхательного теста с использованием цифрового анализатора выдыхаемого водорода «Лактофан2» (ООО «АМА», Россия). Для диагностики СИБРТК использовали нагрузочную пробу с лактулозой (20 г). Повышение уровня водорода на 10 ppm от исходного в выдыхаемом воздухе через 30 или 60 минут после нагрузки свидетельствовало о наличии СИБРТК.

Концентрацию ЛПС в сыворотке крови устанавливали с помощью адаптированного к клинике ЛАЛ-теста «E-toxate» («Sigma Chem Co», США), основанного на способности эндотоксина вызывать коагуляцию белковых фракций лизата гемолимфы краба *Limulus polyphemus*, в ЕУ/мл.

Количественное определение LBP в сыворотке крови обследованных пациентов проводили при помощи фотометра «PR2100» («Sanofi diagnostic Pasteur, Inc.», Франция) методом иммуноферментного анализа (ИФА) на аппарате ELISA («HyCult biotechnology», Голландия); единицы измерения – нг/мл; диапазон измерений – 4,4–50 нг/мл; чувствительность – 4,4 нг/мл.

Концентрацию ЛФ и СРБ в сыворотке крови обследуемых пациентов определяли методом твердофазного ИФА с использованием соответствующих наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск.

Статистическую обработку полученных данных и анализ результатов исследования проводили с помощью пакетов программ «Microsoft Office Excel 7.0» и «Statistica 7.0».

При анализе использовали методы точечной оценки параметров генеральной совокупности (выборочные характеристики). Для качественных характеристик приводится значение показателя частоты проявления признака (%) и его стандартная ошибка ($m\%$). Для оценки результатов количественных характеристик в работе приводится значение среднего арифметического (\bar{x})

оцениваемого параметра и значение ошибки среднего (m), а также медианы (Me), минимума (Min) и максимума (Max) значений.

Сравнение групп количественных данных осуществляли с использованием однофакторного анализа и методов множественных сравнений: метод Шеффе (в случае нормального закона распределения); метод множественных сравнений Данна (в случае отличия закона распределения от нормального).

Сравнение средних качественных данных было выполнено с использованием парного сравнения доли (хи-квадрат (χ^2) с учетом поправки Йейтса). Для наиболее важных характеристик анализируемых признаков в работе рассчитывали 95 % доверительный интервал (95 % ДИ) [149–152].

Для количественной оценки степени выраженности влияния различных анамнестических факторных признаков на длительность послеоперационного периода у детей, прооперированных по поводу РАП, нами было проведено изучение абсолютного риска воздействия выделенного факторного признака, снижение абсолютного риска (САР) развития аппендикулярного перитонита при отсутствии воздействия данного факторного признака, а также отношение шансов (ОШ) для каждого из отобранных факторных признаков.

ГЛАВА 3
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АППЕНДИКУЛЯРНОГО
ПЕРИТОНИТА И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА У ДЕТЕЙ
(РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ)

На первом этапе проведенного клинического исследования нами были изучены показатели распространенности различных форм перитонита у детей за последние 10 лет (с 2010 по 2019 гг.), проведена оценка особенностей клинического течения аппендикулярного перитонита в послеоперационном периоде, а также рассмотрена частота развития осложнений при данной патологии.

Для выполнения поставленной задачи был проведен ретроспективный анализ всех историй болезни пациентов, прооперированных по поводу различных форм перитонита и находившихся на стационарном лечении в хирургических отделениях Республиканской детской клинической больницы Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики с 2010 по 2019 гг. (с 2010 по 2014 гг. – Областная детская клиническая больница г. Донецка). Всего за данный период нами было проанализировано 392 истории болезни, отобранные методом сплошной выборки.

В процессе изучения медицинской документации нами было выявлено, что из всех случаев перитонита 337 (86,0 %) случаев составили аппендикулярный, 46 (11,7 %) – первичный перитонит; в 3 (0,8 %) случаях причиной перитонита явилась язвенная болезнь желудка с перфорацией, в 2 (0,5 %) – тупая травма живота с повреждением внутренних органов, в 2 (0,5 %) – дивертикулит с перфорацией, в 1 (0,2 %) – проникающее ранение брюшной полости и в 1 (0,2 %) – перитонитом осложнилась лимфома забрюшинного пространства (Рисунок 3.1).

Полученные данные анализа подтверждают тот факт, что деструктивные формы аппендицита являются наиболее частой причиной развития перитонитов у пациентов детского возраста.

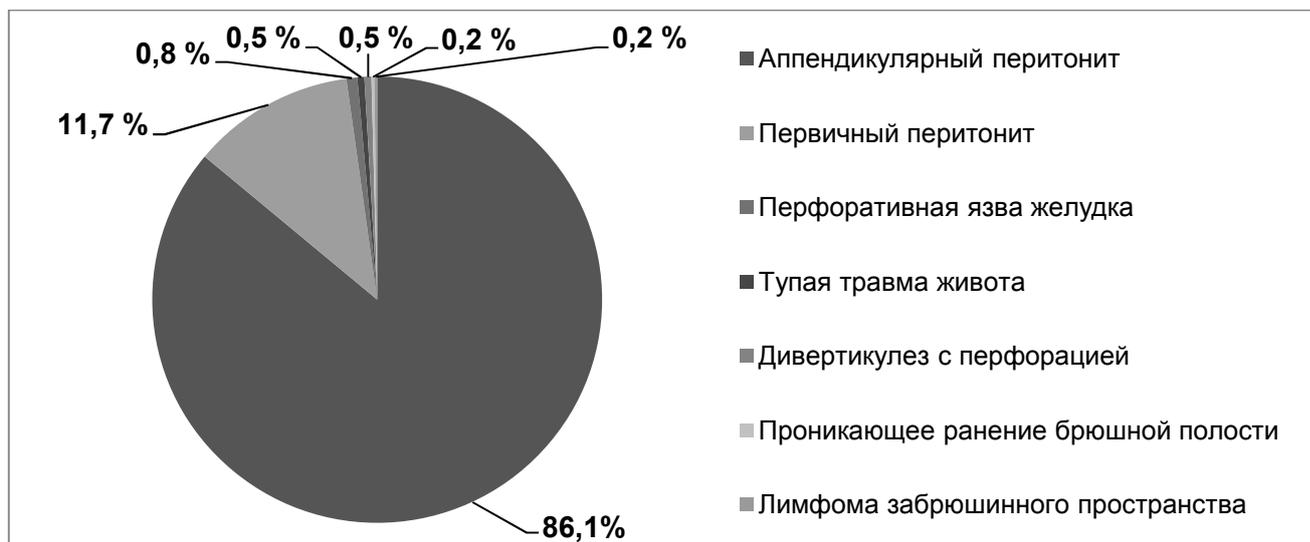


Рисунок 3.1 – Структура причин перитонитов у детей по данным ретроспективного анализа

Среди всех случаев аппендикулярного перитонита с местными формами наблюдались 190 (56,4 %) пациентов, из них 173 (91,0 %) – с местным неотграниченным перитонитом и 17 (9,0 %) – с местным отграниченным перитонитом. В свою очередь, распространенные формы перитонита составили 147 (44,5 %) случаев, из них диффузный перитонит встречался у 92 (62,6 %) пациентов, а разлитой – у 55 (37,4 %) (Рисунок 3.2).

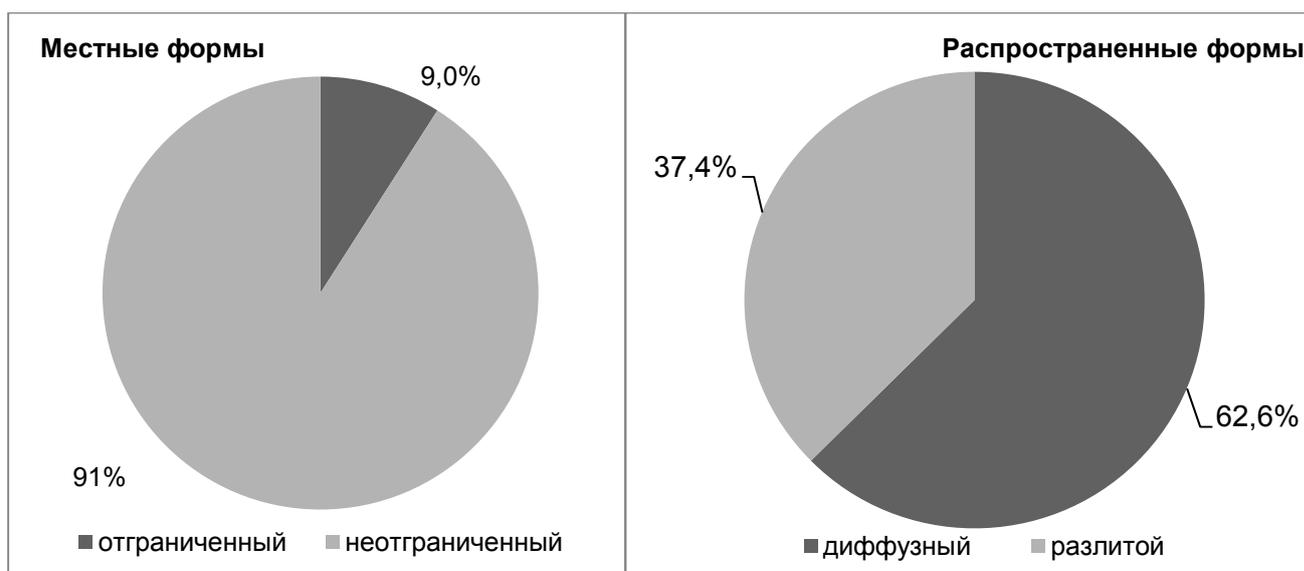


Рисунок 3.2 – Структура форм аппендикулярного перитонита у детей по данным ретроспективного анализа

Учитывая сложившуюся геополитическую обстановку, связанную с началом вооруженного конфликта на территории Донбасса, уменьшение территории Донецкой области до современных границ Донецкой Народной Республики, а также массовый отток населения, в том числе и детского, за пределы Республики, нами был проведен сравнительный анализ историй болезни пациентов с аппендикулярным перитонитом в разные временные периоды (довоенный и военный периоды).

В дальнейшем были отобраны пациенты, прооперированные по поводу аппендикулярного перитонита. В исследование были включены пациенты только с деструктивными формами острого аппендицита. Случаев катарального аппендицита с развитием перитонита среди обследованных нами пациентов не было установлено.

В группу I вошло 196 пациентов, проживающих в Донецкой области и получавших лечение по поводу аппендикулярного перитонита с 2010 по 2014 гг. (довоенный период), а в группу II – 141 пациент с территории Донецкой Народной Республики, находившийся на лечении с данным диагнозом в период с 2015 по 2019 гг. (время военного конфликта).

Распределение по годам пациентов с аппендикулярным перитонитом, прооперированных в Республиканской детской клинической больнице, представлено на Рисунке 3.3.

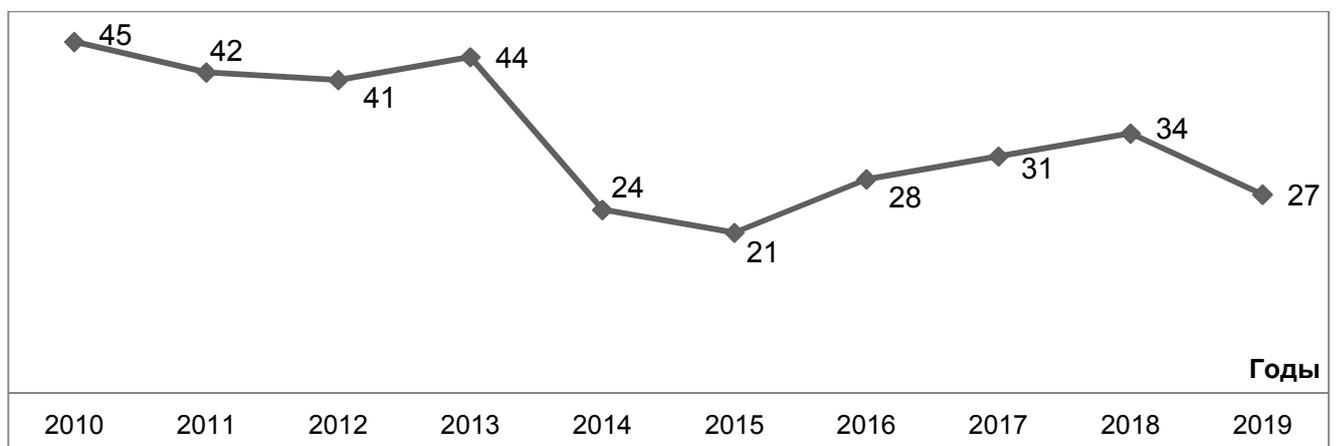


Рисунок 3.3 – Распределение пациентов с аппендикулярным перитонитом по годам за анализируемый период (абс.)

Соотношение количества детей с аппендикулярным перитонитом и общего числа детей с «острым животом», свидетельствовало о том, что распространенность данной патологии продолжает оставаться на достаточно высоком уровне при снижении общего количества пациентов (Рисунок 3.4). Так, в 2010 г. доля пациентов с аппендикулярным перитонитом составила 12,0 %, в 2011 г. – 9,0 %; в 2012 г. – 10,5 %; в 2013 г. – 11,3 %; в 2014 г. – 14,5 %; в 2015 г. – 8,9 %; в 2016 г. – 12,3 %; в 2017 г. – 11,7 %; в 2018 г. – 12,9 % и в 2019 г. – 9,3 %.

Таким образом, доля пациентов с аппендикулярным перитонитом за довоенный период в среднем составила – 11,5 %, а в военный период – 11,0 %.

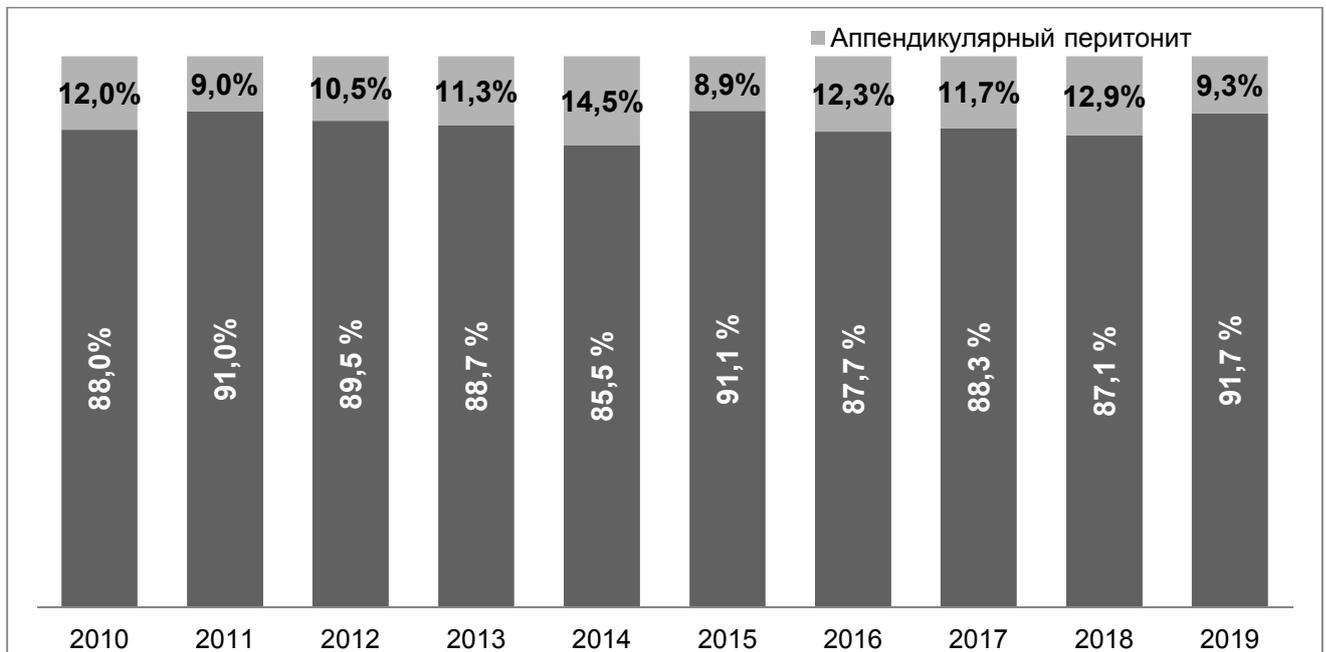


Рисунок 3.4 – Отношение количества пациентов с аппендикулярным перитонитом к общему числу пациентов с «острым животом»

Исходя из представленных данных, можно сделать вывод о том, что доля детей с аппендикулярным перитонитом остается на одинаковом уровне в течение всего анализируемого периода.

Распределение по возрасту больных с аппендикулярным перитонитом в сравниваемых группах представлено на Рисунке 3.5. Средний возраст пациентов группы I составил $8,8 \pm 0,3$ лет, а в группе II – $8,7 \pm 0,4$ лет, что не имело статистически значимого уровня отличий ($p > 0,05$).

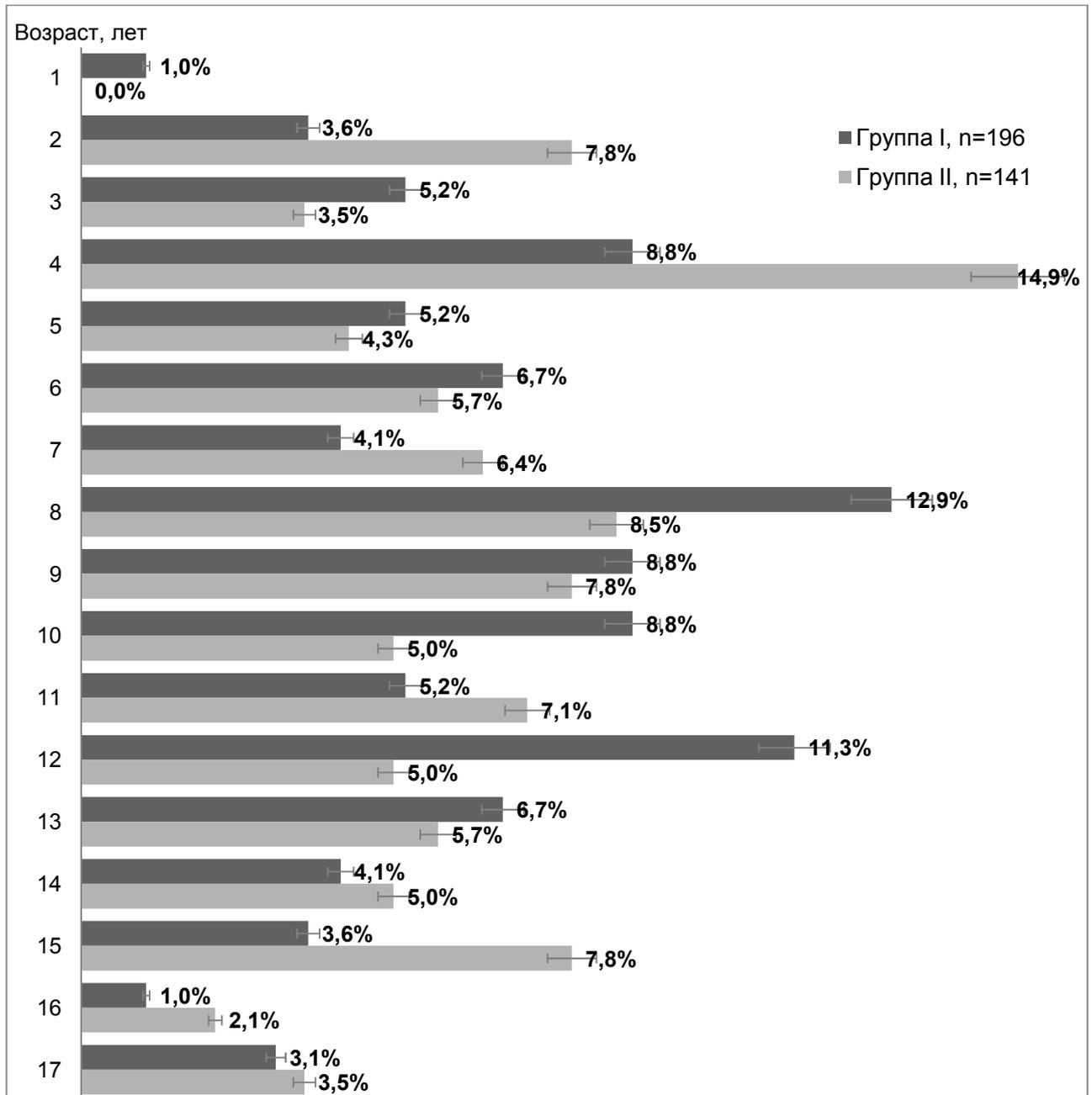


Рисунок 3.5 – Возрастная структура сравниваемых групп пациентов с аппендикулярным перитонитом

Анализ распространенности различных форм аппендицита у пациентов, включенных в ретроспективное исследование, позволил установить, что флегмонозный аппендицит в 1,7 раза чаще встречался в группе I – 50 (25,5 %) детей, относительно группы II – 21 (14,9 %) ребенок (отличия являются статистически значимыми – $p < 0,05$). По другим формам аппендицита статистически значимой разницы выявлено не было (Таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Распространенность различных форм аппендицита среди пациентов сравниваемых групп (абс. (% ± m %))

Форма аппендицита	Группа I, n = 196	Группа II, n = 141	p
Флегмонозный	50 (25,5 ± 3,5)	21 (14,9 ± 2,6)	p < 0,05
Гангренозный	21(10,7 ± 3,1)	25 (17,7 ± 3,8)	p > 0,05
Перфоративный	125(63,8 ± 3,1)	95 (67,4 ± 3,7)	p > 0,05

При анализе распространенности аппендикулярного перитонита среди пациентов обследованных групп было выявлено, что в группе I больных отграниченный перитонит встречался в 5,4 раза чаще относительно детей группы II – у 15 (7,6 %) и у 2 (1,4 %) детей, соответственно (уровень значимости отличий является статистически значимым – p < 0,05). Диффузный перитонит в группе I также отмечался в 1,6 раза чаще относительно детей группы II – у 92 (46,9 %) и 81 (57,4 %) детей, соответственно (уровень значимости отличий является статистически значимым – p < 0,05). По частоте встречаемости местного неотграниченного и разлитого перитонитов статистически достоверных различий между группами выявлено не было (Таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Структура распространенности перитонита у пациентов сравниваемых групп (абс. (% ± m %))

Распространенность перитонита	Группа I, n = 196	Группа II, n = 141	p
<i>Местный:</i>			
– отграниченный	15 (7,6 ± 1,9)	2 (1,4 ± 0,1)	p < 0,05
– неотграниченный	92 (46,9 ± 3,6)	81 (57,4 ± 4,2)	p > 0,05
<i>Распространенный:</i>			
– диффузный	64 (32,6 ± 3,4)	28 (19,9 ± 3,4)	p < 0,05
– разлитой	25 (12,8 ± 2,4)	30 (21,3 ± 3,5)	p > 0,05

При исследовании характера экссудата, выявленного при проведении оперативного вмешательства у пациентов сравниваемых групп, статистически

значимой разницы между группами обнаружено не было ($p > 0,05$), результаты представлены в Таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Характер экссудата при аппендикулярном перитоните у пациентов групп сравнения (абс. (% \pm m %))

Характер экссудата	Группа I, n = 196	Группа II, n = 141	p
Серозно-фибринозный	18 (9,2 \pm 2,1)	9 (6,4 \pm 1,1)	$p > 0,05$
Гнойный	178 (90,8 \pm 4,1)	132 (93,6 \pm 5,1)	$p > 0,05$

Относительно особенностей течения перитонита у обследованных пациентов следует отметить, что среди детей группы I оментиты наблюдались у 140 (71,4 %) пациентов, тифлиты – у 66 (33,7 %), а межпетельные абсцессы – у 4 (2,0 %) детей. Среди пациентов группы II данная патология встречалась у 98 (69,5 %), 45 (31,9 %) и 7 (5,0 %) детей соответственно (Рисунок 3.6).

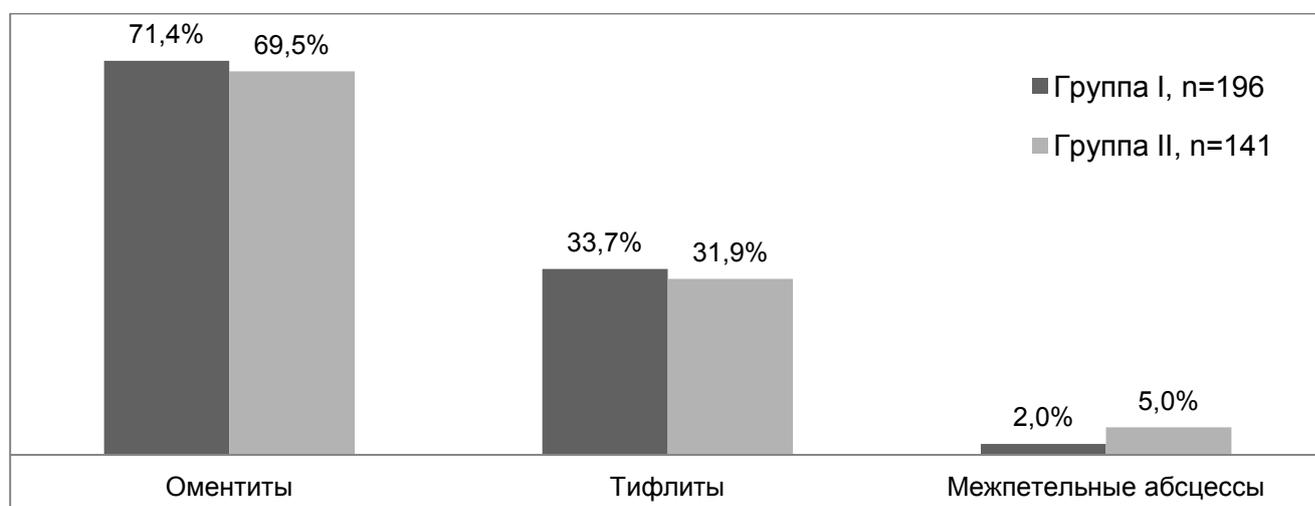


Рисунок 3.6 – Распространенность осложнений перитонита у пациентов сравниваемых групп

Статистически значимого уровня отличий по частоте встречаемости данных осложнений перитонита выявлено не было ($p > 0,05$).

Анализ частоты послеоперационных осложнений у пациентов сравниваемых групп выявил, что среди пациентов группы II абсцесс брюшной

полости наблюдался у 10 (7,1 %) детей, что было в 3,5 раза чаще относительно группы I – у 4 (2,1 %) детей, уровень значимости отличий – $p < 0,05$ (Таблица 3.4). По распространенности таких послеоперационных осложнений, как инфильтрат брюшной полости и ранняя спаечная непроходимость, статистически значимого уровня отличий между сравниваемыми группами выявлено не было ($p > 0,05$).

Что касается осложнений со стороны послеоперационной раны, то при проведении сравнительного анализа по уровню встречаемости сером послеоперационной раны, инфильтратов подкожно-жировой клетчатки и лигатурных свищей статистически значимой разницы между группами сравнения выявлено не было ($p > 0,05$). В то же время, инфильтрат послеоперационного рубца в 4,3 раза чаще наблюдался среди пациентов группы II (у 9 (6,4 %) детей) относительно группы I (у 3 (1,5 %) больных), что имело статистически значимый уровень отличий ($p < 0,05$).

Таблица 3.4 – Структура послеоперационных осложнений у пациентов сравниваемых групп (абс. (% \pm m %))

Показатель	Группа I, n = 196	Группа II, n = 141	p
<i>Осложнения интраабдоминальные</i>			
– абсцесс брюшной полости	4 (2,1 \pm 1,0)	10 (7,1 \pm 2,2)	$p < 0,05$
– инфильтрат брюшной полости	4 (2,1 \pm 1,0)	9 (6,4 \pm 2,1)	$p > 0,05$
– ранняя спаечная непроходимость	3 (1,5 \pm 0,1)	5 (3,6 \pm 1,6)	$p > 0,05$
<i>Осложнения со стороны послеоперационной раны</i>			
– серома послеоперационной раны	2 (1,0 \pm 0,7)	1 (0,7 \pm 0,3)	$p > 0,05$
– инфильтрат подкожно-жировой клетчатки	2 (1,0 \pm 0,7)	5 (3,6 \pm 1,6)	$p > 0,05$
– лигатурный свищ	2 (1,0 \pm 0,7)	1 (0,7 \pm 0,3)	$p > 0,05$
– инфильтрат послеоперационного рубца	3 (1,5 \pm 0,9)	9 (6,4 \pm 2,1)	$p < 0,05$

К особенностям лечения пациентов, включенных в ретроспективное исследование, можно отнести то, что средняя продолжительность антибактериальной терапии среди пациентов группы I составила $13,7 \pm 0,4$ суток,

в то время как в группе II она была статистически значимо большей – $16,3 \pm 0,5$ суток ($p < 0,05$). Сравнение продолжительности антибактериальной терапии у пациентов обеих групп представлено на Рисунке 3.7.

На Рисунке 3.8 представлено количество курсов антибактериальной терапии у пациентов исследуемых групп.

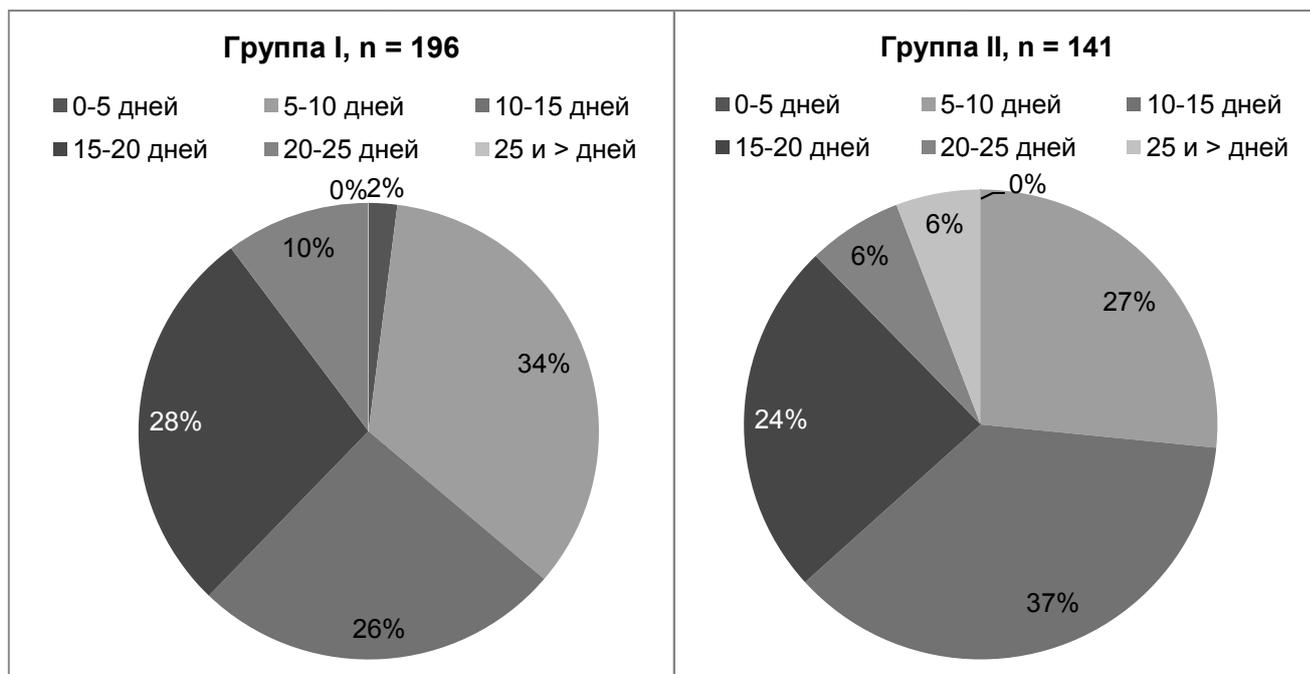


Рисунок 3.7 – Продолжительность антибактериальной терапии у пациентов сравниваемых групп

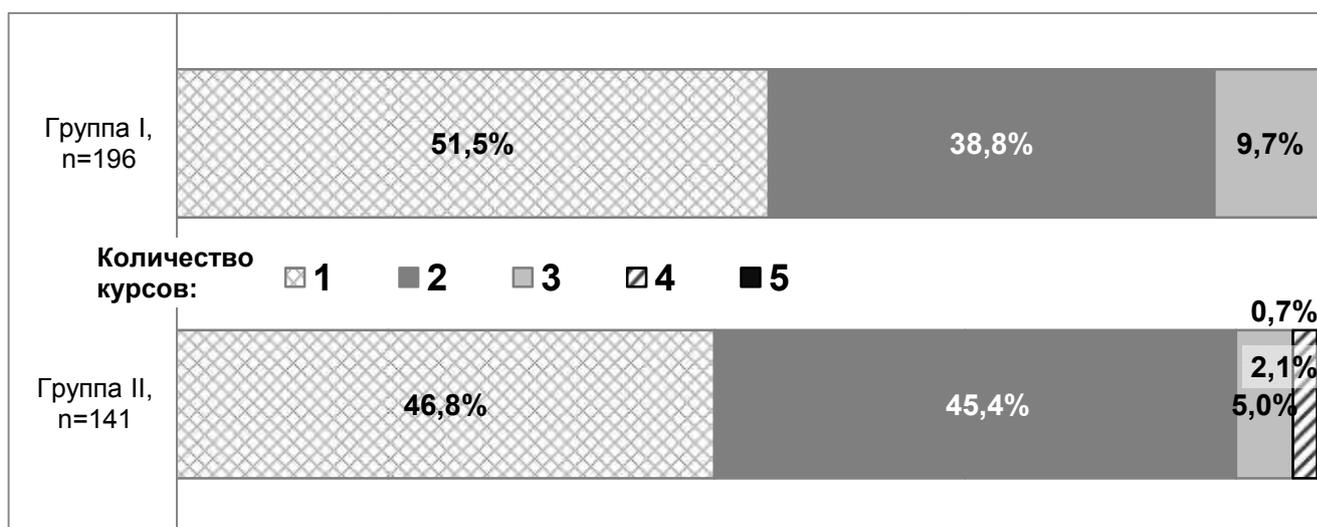


Рисунок 3.8. – Структура сравниваемых групп пациентов по количеству курсов антибактериальной терапии

Анализ структуры методов физиотерапевтического лечения не показал статистически значимой разницы по данному параметру между двумя исследуемыми группами ($p > 0,05$) (Таблица 3.5).

Таблица 3.5 – Характер физиотерапевтического лечения пациентов в сравниваемых группах (абс. (% \pm m %))

Процедуры	Группа I, n = 196	Группа II, n = 141	p
Электрофорез + ультразвуковая терапия	96 (49,0 \pm 3,3)	76 (53,9 \pm 4,2)	$p > 0,05$
Электрофорез	77 (39,3 \pm 3,2)	47 (33,3 \pm 3,6)	$p > 0,05$
Ультразвуковая терапия	23 (11,7 \pm 3,5)	18 (12,8 \pm 3,2)	$p > 0,05$

Давность заболевания в группе I в среднем составила $1,7 \pm 0,1$ суток, а в группе II – $1,6 \pm 0,2$ суток, что не имело статистически значимого уровня отличий ($p > 0,05$). При этом в обеих группах встречались дети, которые поступили в клинику только на 11-е сутки от начала заболевания. Структура сравниваемых групп по давности заболевания детей, включенных в исследование, показана на Рисунке 3.9.

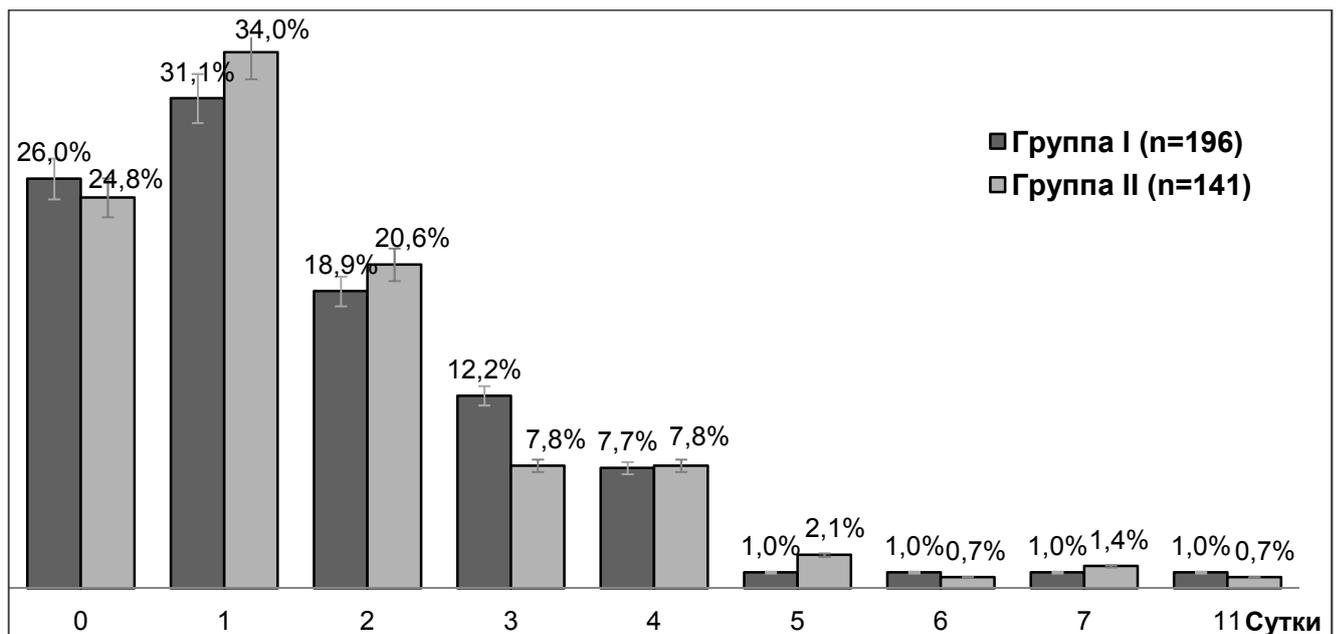


Рисунок 3.9 – Распределение пациентов, включенных в ретроспективное исследование, по давности заболевания

Среднее количество койко-дней у детей в исследуемых группах составило $16,1 \pm 0,5$ в группе I и $17,2 \pm 0,8$ – в группе II, что не имело статистически значимого уровня отличия ($p > 0,05$). При этом средняя длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии на этапе раннего послеоперационного периода составила $3,5 \pm 0,2$ дня в группе I и $3,9 \pm 0,2$ дня в группе II соответственно, что не имело статистически значимого уровня отличия ($p > 0,05$).

Таким образом, на основании проведенного ретроспективного анализа историй болезни детей, находящихся на лечении по поводу перитонита, можно сделать следующие выводы.

1) Аппендикулярный перитонит продолжает занимать лидирующую позицию в структуре перитонитов у детей. Среди всех пациентов, включенных в исследование, его доля занимает 86,0 %. Наиболее часто аппендикулярный перитонит встречается среди пациентов младшего школьного возраста – средний возраст составляет $8,7 \pm 0,2$ года.

2) На сегодняшний день наблюдается пролонгация сроков антибактериальной терапии на этапе послеоперационного периода у пациентов с перитонитом. Так, по сравнению с довоенным периодом, сроки антибактериальной терапии у детей с перитонитом увеличились на $2,6 \pm 0,4$ дня, что является статистически значимым ($p < 0,05$).

3) Несмотря на данную тенденцию в антибиотикотерапии, распространенность послеоперационных осложнений у детей остается на достаточно высоком уровне (абсцессы брюшной полости выявляются в 3,5 раза чаще, а инфильтраты послеоперационного рубца – в 4,3 раза чаще относительно пациентов группы I, $p < 0,05$). Кроме того, на фоне пролонгации курсов антибиотикотерапии установлена тенденция к увеличению количества койко-дней у пациентов, прооперированных по поводу аппендикулярного перитонита.

4) Все вышеперечисленное требует дальнейшего исследования данной проблемы с изучением возможных причин пролонгации антибиотикотерапии и поиска новых эффективных методов терапии, позволяющих уменьшить сроки применения антибиотиков и частоту развития послеоперационных осложнений.

ГЛАВА 4

АНАЛИЗ ФАКТОРНЫХ ПРИЗНАКОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА У ДЕТЕЙ С АППЕНДИКУЛЯРНЫМ ПЕРИТОНИТОМ

4.1. Изучение анамнестических факторов, оказывающих влияние на течение послеоперационного периода у детей с распространенным аппендикулярным перитонитом

На данном этапе клинического исследования было изучено влияние воздействия различных анамнестических факторных признаков на длительность течения послеоперационного периода у пациентов с распространенным аппендикулярным перитонитом.

В качестве результирующего показателя выступала средняя длительность послеоперационного периода у пациента. С этой целью была проанализирована средняя длительность послеоперационного периода у детей, прооперированных по поводу РАП за период последних 10 лет до начала военных действий, которая составила $15,1 \pm 0,4$ суток. Данные показатели были нами расценены, как нормальные, т. к. на десятые сутки производилось снятие послеоперационных швов (согласно протоколу МЗ Украины «Лечение острого аппендицита у детей»), на $14,4 \pm 0,3$ сутки заканчивался курс антибактериальной терапии, нормализовались показатели общего анализа крови, при проведении контрольного УЗИ органов брюшной полости абсцессов, аппендикулярных инфильтратов не выявлялось, жалобы у пациентов отсутствовали, самочувствие расценивалось как удовлетворительное.

Таким образом, длительность послеоперационного периода свыше 15 суток нами расценивалась, как пролонгированная.

Согласно литературным данным, одним из важных факторов, влияющих на длительность послеоперационного периода, является давность заболевания на момент поступления.

Путем корреляционного анализа мы подтвердили, что давность заболевания влияла на продолжительность послеоперационного периода и у обследованных нами пациентов, а именно: при средней давности заболевания $1,65 \pm 0,1$ суток продолжительность послеоперационного лечения составила $15,1 \pm 0,4$ койко-дней, а при средней давности заболевания $2,3 \pm 0,2$ суток – $16,5 \pm 1,3$ койко-дней – разница показателей является статистически значимой ($p < 0,05$). При этом наблюдалась высокая прямая корреляционная зависимость ($r = 0,75$) между давностью заболевания и длительностью послеоперационного периода.

Таким образом, нами подтвержден тот факт, что с увеличением давности заболевания на момент поступления увеличивается и продолжительность послеоперационного лечения.

Для определения дополнительных факторов, влияющих на пролонгацию послеоперационного периода у детей с РАП, нами из числа детей с плановой хирургической патологией была отобрана группа контроля. Соответственно, сравнительный анализ по параметрам давности заболевания и длительности послеоперационного периода между основной группой и группой контроля не проводился.

Для достижения поставленной задачи исследования после изучения анамнеза заболевания и анамнеза жизни пациентов с РАП были отобраны анамнестические факторные признаки, которые, по нашему мнению, могли бы оказывать влияние на течение послеоперационного периода. Всего в процессе изучения анамнеза детей были выделены 9 возможных факторных признаков.

Результаты статистического анализа влияния анамнестических факторных признаков на длительность послеоперационного периода у детей с РАП представлены в Таблице 4.1. Как можно видеть из представленных данных, наибольшее влияние на длительность послеоперационного периода у детей с РАП, помимо давности заболевания, оказывает наличие у ребенка сопутствующей патологии органов ЖКТ, которая была диагностирована ранее, или при изучении анамнеза мы предполагали ее наличие, учитывая определенные жалобы (периодический абдоминальный болевой синдром или диспепсические симптомы)

у пациента. Так, патология пищеварительного тракта при изучении анамнеза нами была выявлена у 45 ($75,0 \pm 5,6$ %; 95 % ДИ 64,0–85,9 %) пациентов основной группы. В группе контроля таких детей было 10 ($33,3 \pm 8,6$ %; 95 % ДИ 16,4–50,1 %).

Таблица 4.1 – Оценка влияния различных анамнестических факторных признаков на длительность послеоперационного периода у детей с распространенным аппендикулярным перитонитом

Фактор	Абсолютный риск в группе, абс. (% \pm m %)		САР, %	ОШ (95 % ДИ ОШ)
	Основная группа (n = 60)	Группа контроля (n = 30)		
Наличие сопутствующей патологии ЖКТ у ребенка	45 ($75,0 \pm 5,6$)	10 ($33,3 \pm 8,6$)	–22,5	6,0 (2,3–15,6)*
Более 5 курсов антибиотикотерапии в анамнезе у ребенка	46 ($76,7 \pm 5,5$)	11 ($36,7 \pm 8,8$)	–28,1	5,7 (2,2–14,7)*
Наличие пищевой аллергии	14 ($23,3 \pm 5,5$)	5 ($16,7 \pm 6,8$)	–0,7	1,3 (0,5–4,7)
Задержка внутриутробного развития плода, малая масса при рождении	11 ($18,3 \pm 5,0$)	4 ($13,4 \pm 6,2$)	–0,4	0,9 (0,4–5,0)
Недоношенность	10 ($16,7 \pm 4,8$)	3 ($10,0 \pm 5,5$)	–0,7	0,8 (0,3–2,5)
Кесарево сечение	21 ($35,0 \pm 6,2$)	8 ($26,7 \pm 8,1$)	–0,3	1,2 (0,6–3,9)
Прием антибиотиков на первом году жизни	21 ($35,0 \pm 6,2$)	7 ($23,3 \pm 7,7$)	–15,0	2,8 (0,3–4,9)*
Прекращение грудного вскармливания (на первом месяце жизни)	21 ($35,0 \pm 6,2$)	9 ($30,0 \pm 8,4$)	–0,2	0,6 (0,1–1,4)
Прием антибиотиков матерью ребенка во время беременности	15 ($25,0 \pm 5,6$)	5 ($16,7 \pm 6,8$)	–0,5	0,7 (0,5–7,2)
Примечание – *– наблюдаемая зависимость является статистически значимой ($p < 0,05$).				

При этом при отсутствии воздействия данного анамнестического признака САР составило –22,5 %, что является статистически значимым ($p < 0,05$).

При определении ОШ среди обследованных групп детей было установлено статистически значимое ($p < 0,05$) воздействие данного анамнестического факторного признака на течение послеоперационного периода у этих детей – ОШ = 6,0 (95 % ДИ 2,3–15,6 %),

Таким образом, при наличии патологии ЖКТ у ребенка вероятность более длительного течения послеоперационного периода увеличивается в 6,0 раз, чем при отсутствии воздействия данного факторного признака.

Среди анамнестических предикторов увеличения длительности послеоперационного периода у детей можно выделить наличие более 5 курсов антибактериальной терапии в анамнезе у ребенка. Так, данный фактор был выявлен у 46 ($76,7 \pm 5,5$ %; 95 % ДИ 66,0–87,4 %) детей основной группы и у 11 ($36,7 \pm 8,8$ %; 95 % ДИ 24,5–48,9 %) детей группы контроля. Наиболее часто дети получали антибиотики из группы цефалоспоринов II–III поколений, а также аминопеницилины и в т. ч. «защищенные». Установлено, что САР при отсутствии воздействия данного анамнестического фактора составило –28,1 %, что является статистически значимым ($p < 0,05$) в отношении данного факторного признака.

При изучении ОШ влияния использования более 5 курсов антибактериальной терапии у ребенка в первые годы его жизни на длительность течения послеоперационного периода у детей с РАП было установлено, что вероятность пролонгации послеоперационного периода при воздействии этого факторного признака увеличивается в 5,7 раза (ОШ = 5,7 (95 % ДИ 2,2–14,7 %), что являлось статистически значимым ($p < 0,05$).

Прием антибиотиков в раннем неонатальном периоде был установлен у 21 ($35,0 \pm 6,2$ %; 95 % ДИ 22,9–47,1 %) пациента основной группы и у 7 ($23,3 \pm 7,7$ %; 95 % ДИ 8,2–38,4 %) детей контрольной группы. При отсутствии в анамнезе приема антибактериальных препаратов в раннем неонатальном периоде снижение САР составило –15,0 %, что является статистически значимым ($p < 0,05$) в отношении данного факторного признака.

При определении влияния данного анамнестического факторного признака на пролонгацию послеоперационного периода ОШ = 2,8 (95 % ДИ 0,3–5,0 %), т. е.

прием антибактериальных препаратов в раннем неонатальном периоде в 2,8 раза повышает вероятность увеличения длительности послеоперационного периода.

Таким образом, при изучении анамнестических факторных признаков, оказывающих возможное воздействие на увеличение длительности послеоперационного периода у детей, прооперированных по поводу РАП, было установлено, что наряду с таким фактором, как давность заболевания, на длительность послеоперационного периода оказывают влияние такие факторы, как наличие сопутствующей патологии ЖКТ, прием более 5 курсов антибактериальной терапии в анамнезе у ребенка, а также прием антибактериальных препаратов в раннем неонатальном периоде.

4.2. Влияние наличия сопутствующей патологии пищеварительного тракта на течение послеоперационного периода у детей с распространенным аппендикулярным перитонитом

С целью более детального изучения влияния сопутствующей гастроэнтерологической патологии на течение послеоперационного периода у детей, прооперированных по поводу РАП, нами была разработана специальная анкета «Скрининговый опросник оценки гастроэнтерологических жалоб пациента».

Данный опросник доказал возможность использования в качестве экспресс-метода выявления сопутствующей патологии пищеварительного тракта у ребенка с любой соматической патологией на этапе первичного контакта с пациентом. За короткий промежуток времени использование данной анкеты позволяет предположить наличие патологии ЖКТ у пациента и оценить ее выраженность.

В дальнейшем был проведен анализ разработанного нами опросника на его валидность, чувствительность и специфичность.

Оценка валидности опросника была проведена с помощью расчета критерия альфа Кронбаха (Cronbach's alpha test). Опросник признан высоко валидным (тест Кронбаха составил более 0,8).

Чувствительность, специфичность, отношение правдоподобия для оригинальных опросников рассчитаны с помощью таблиц сопряженности. В качестве контраста использовались точные результаты тестирования пациентов независимым экспертом, полученные слепым методом.

Чувствительность разработанного опросника составила 92,8 %, его специфичность – 82,4 %, ложноотрицательные значения – 7,2 %, а ложноположительные значения – 17,6 %.

При помощи опросника было обследовано 60 детей основной группы, прооперированных по поводу острого аппендицита, осложненного распространенным перитонитом. При анализе данных, полученных при использовании данного опросника, а также данных анамнеза нами были получены следующие результаты, представленные на Рисунке 4.1.

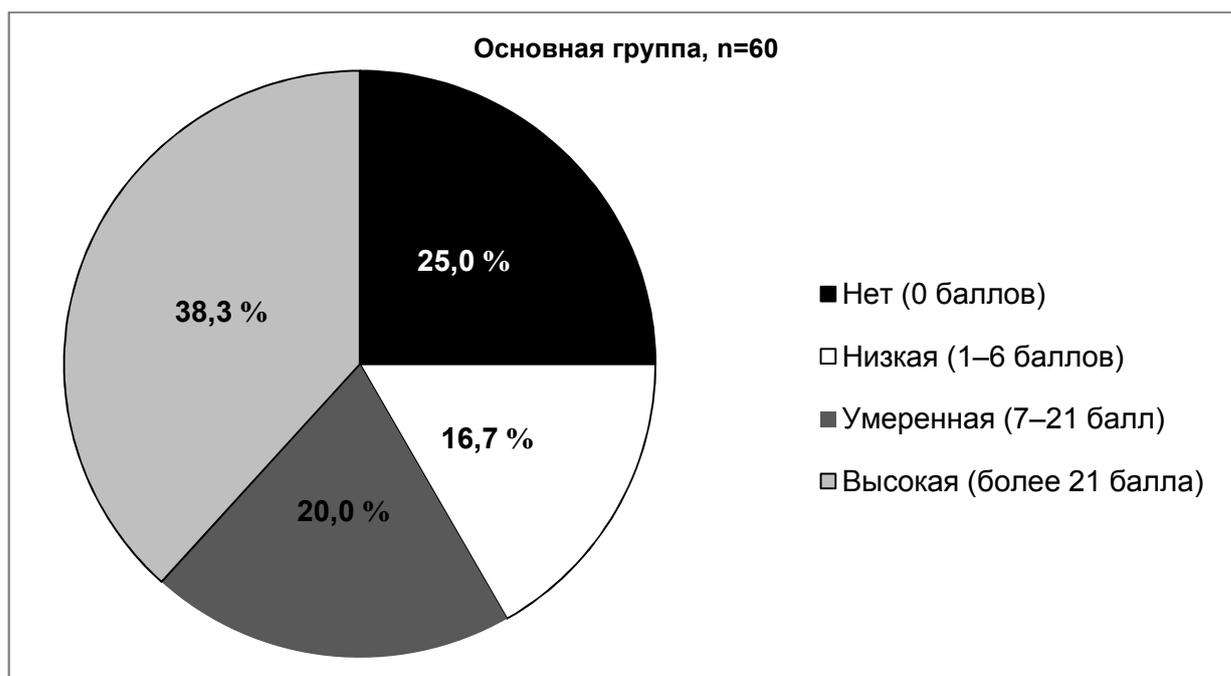


Рисунок 4.1 – Выраженность гастроэнтерологических симптомов у обследованных детей, согласно данным опросника

Так, у 45 детей ($75,0 \pm 5,6$ %; 95 % ДИ 64,0–86,0 %) основной группы при оценке результатов анкеты было предположено наличие гастроэнтерологической патологии. При этом у 23 ($38,3 \pm 6,3$ %; 95 % ДИ 26,0–56,0 %) интенсивность симптомов была высокой, у 12 ($20,0 \pm 5,2$ %; 95 % ДИ 9,9–30,1 %) – средней и у 10 ($16,7 \pm 4,8$ %; 95 % ДИ 7,3–26,1 %) – низкой. У остальных 15 ($25,0 \pm 5,6$ %;

95 % ДИ 14,0–36,0 %) опрошенных детей не было предварительно установлено наличия сопутствующей патологии органов ЖКТ.

В процессе сбора дополнительных анамнестических данных на этапе поступления детей в стационар было выявлено, что у 45 ($75,0 \pm 5,6$ %; 95 % ДИ 64,0–85,9 %) пациентов отмечалась периодическая боль в животе различной степени интенсивности и различной локализации.

Диспептический синдром был выявлен у 26 ($43,3 \pm 6,4$ %; 95 % ДИ 30,8–55,8 %) пациентов. Так, тошнота беспокоила 7 ($11,7 \pm 4,1$ %) детей, периодическая рвота отмечена у 12 ($20,0 \pm 5,2$ %), явления хронического запора – у 15 ($25,0 \pm 5,6$ %), диарея выявлена у 11 ($18,3 \pm 5,0$ %) пациентов.

При изучении амбулаторных карт было выявлено, что хронический гастрит был ранее диагностирован у 18 ($30,0 \pm 5,9$ %) детей, персистенция инфекции *H. pylori* – у 12 ($20,0 \pm 5,2$ %), язвенная болезнь – у 3 ($5,0 \pm 2,8$ %), дисфункция билиарного тракта – у 19 ($31,7 \pm 6,0$ %), синдром раздраженного кишечника – у 16 ($26,7 \pm 5,7$ %) пациентов основной группы.

В ходе анализа особенностей течения послеоперационного периода у обследованных пациентов и зависимости от выраженности гастроэнтерологических жалоб было выявлено, что у 23 ($38,3 \pm 6,3$ %; 95 % ДИ 26,0–50,6 %) детей с высокой интенсивностью гастроэнтерологических жалоб (более 21 балла по СОГЭЖП) длительность послеоперационного периода в среднем составила $16,9 \pm 0,7$ суток, при этом длительность антибиотикотерапии в послеоперационном периоде составила $15,4 \pm 0,5$ суток. У 12 детей ($20,0 \pm 5,2$ %; 95 % ДИ 9,9–30,1 %) со средней интенсивностью (7–21 балл по СОГЭЖП) – $16,3 \pm 0,4$ и $14,6 \pm 0,3$ суток соответственно, а у 10 детей ($16,7 \pm 4,8$ %; 95 % ДИ 7,3–26,1 %) с низкой интенсивностью гастроэнтерологических жалоб (1–6 баллов по СОГЭЖП) – $15,1 \pm 0,3$ и $14,0 \pm 0,4$ суток соответственно. У 15 детей ($25,0 \pm 5,6$ %; 95 % ДИ 14,0–36,0 %) с отсутствием гастроэнтерологических жалоб (0 баллов по СОГЭЖП) длительность послеоперационного периода не превышала 14,5 суток, а длительность антибактериальной терапии – $13,4 \pm 0,3$ суток.

При анализе течения послеоперационного периода у детей, прооперированных по поводу РАП, была выявлена высокая прямая корреляционная зависимость ($r = 0,77$) между наличием патологии ЖКТ у детей и длительностью курсов антибактериальной терапии в раннем послеоперационном периоде. Следовательно, наличие патологии ЖКТ с высокой степенью вероятности оказывает влияние на длительность послеоперационного периода.

Таким образом, использование разработанного нами опросника СОГЭЖП доказало свою эффективность в предварительной экспресс оценке гастроэнтерологических жалоб у детей. В свою очередь, наличие сопутствующей патологии ЖКТ, выраженность ее клинических симптомов оказывает влияние на пролонгацию сроков послеоперационного периода у детей с РАП.

ГЛАВА 5**ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЫВОРОТОЧНЫХ МАРКЕРОВ
ЭНДОТОКСИНОВОЙ АГРЕССИИ И ОСТРОГО
ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА У ДЕТЕЙ
С РАСПРОСТРАНЕННЫМ АППЕНДИКУЛЯРНЫМ ПЕРИТОНИТОМ**

На следующем этапе исследования была проведена оценка характера системной эндотоксинемии, уровней лабораторных показателей сывороточных белков острой фазы воспаления, а также их динамика на фоне проводимого лечения у детей, прооперированных по поводу РАП.

Определение характера системной эндотоксинемии и ее динамики на фоне проводимой терапии у обследованных пациентов нами было проведено путем оценки уровня ЛПС в сыворотке крови на момент поступления ребенка в стационар (перед проведением оперативного вмешательства), а также на седьмые сутки послеоперационного периода.

При изучении характера системной эндотоксинемии у обследованных нами детей было установлено, что среди пациентов группы контроля в подавляющем большинстве случаев был выявлен физиологический уровень эндотоксинемии (28 (93,3 ± 4,6 %) детей). Среднее значение ЛПС в группе составило 0,6 ± 0,1 EU/мл. Повышение уровня ЛПС в сыворотке крови выше нормативных значений было установлено лишь у 2 (6,7 ± 4,6 %) детей группы контроля.

В свою очередь, в основной группе у всех пациентов с РАП было выявлено развитие ЭА. При этом среднее значение ЛПС в основной группе составило 2,8 ± 0,2 EU/мл, что было статистически значимо больше ($p < 0,001$) соответствующего показателя у детей группы контроля (Таблица 5.1).

При повторном определении уровня ЛПС в сыворотке крови у пациентов основной группы на седьмые сутки послеоперационного периода на фоне проводимого традиционного лечения было установлено, что повышенный уровень данного показателя сохранялся у 50 (83,3 ± 4,8 %) детей, что оставалось статистически значимо ($p < 0,001$) больше относительно детей группы контроля.

При этом среднее значение ЛПС составило $1,9 \pm 0,1$ EU/мл, что также было статистически значимо выше аналогичного показателя группы контроля ($p < 0,001$).

Таблица 5.1 – Уровень ЛПС у пациентов обследованных групп

Показатель, ед. изм.		Среднее значение показателя, $\bar{X} \pm m$		p
		Основная группа, n = 60	Группа контроля, n = 30	
ЛПС, EU/мл	перед операцией	$2,8 \pm 0,2$	$0,6 \pm 0,1$	$p < 0,001$
	через 1 неделю	$1,9 \pm 0,1$		$p < 0,001$

В дальнейшем нами был оценен уровень LBP – сывороточного белка острой фазы воспаления, который связывает мономер ЛПС и доставляет его к молекуле CD14, запуская иммунный ответ организма и воспалительную реакцию. Установлено, что уровень LBP в сыворотке крови исходно перед проведением оперативного вмешательства среди пациентов основной группы составил $29,3 \pm 1,7$ нг/мл, что было статистически значимо выше ($p < 0,001$) относительно детей группы контроля – $6,7 \pm 0,7$ нг/мл, что представлено в Таблице 5.2.

Таблица 5.2 – Уровень сывороточных белков острой фазы воспаления у пациентов обследованных групп

Показатель, ед. изм.		Среднее значение показателя, $\bar{X} \pm m$	
		Основная группа, n = 60	Группа контроля, n = 30
СРБ, мг/л	перед операцией	$84,5 \pm 3,2^*$	$2,8 \pm 0,2$
	через 1 неделю	$32,6 \pm 0,8^*$	
ЛФ, нг/мл	перед операцией	$2850,0 \pm 180,0^*$	$1030,0 \pm 62,0$
	через 1 неделю	$1850,0 \pm 135,0^*$	
LBP, нг/мл	перед операцией	$29,3 \pm 1,7^*$	$6,7 \pm 0,7$
	через 1 неделю	$22,3 \pm 1,3^*$	

Примечание – * – отличие от показателей группы контроля является статистически значимым, $p < 0,001$.

При повторном исследовании на 7-е сутки на фоне проводимой традиционной терапии уровень LBP в основной группе составил $22,3 \pm 1,3$ нг/мл, что оставалось также статистически значимо ($p < 0,001$) выше относительно группы контроля.

При изучении уровней СРБ, как наиболее чувствительного индикатора воспаления, у детей с РАП мы выявили, что исходный уровень данного показателя у пациентов основной группы был повышен более чем в 15 раз. Так, в основной группе среднее значение СРБ составило $84,5 \pm 3,2$ мг/л, что было статистически значимо больше ($p < 0,001$) относительно пациентов контрольной группы – $2,8 \pm 0,2$ мг/л (см. Таблицу 5.2). При повторном определении уровня СРБ в сыворотке крови на 7-е сутки послеоперационного периода при проведении традиционного лечения у пациентов основной группы была отмечена тенденция к снижению его уровня до $32,6 \pm 0,8$ мг/л, но тем не менее, его концентрация оставалась статистически значимо выше показателя группы контроля ($p < 0,001$).

При изучении концентрации ЛФ – маркера эндогенной противoinфекционной защиты – исходно в группе пациентов с РАП был установлен уровень $2850,0 \pm 180,0$ нг/мл, что в 2,7 раза превышало ($p < 0,001$) средние значения данного показателя в группе контроля – $1030,0 \pm 62,0$ нг/мл. При повторном определении уровня ЛФ в сыворотке крови на 7-е сутки послеоперационного периода у пациентов основной группы при проведении стандартной терапии также наметилась тенденция к снижению данного маркера, но его среднее значение $1850,0 \pm 135,0$ нг/мл оставалось статистически значимо ($p < 0,001$) больше относительно показателя детей группы контроля.

Таким образом, полученные нами на данном этапе проведенного исследования результаты доказывают, что развитие РАП протекает у детей с развитием ЭА и повышением концентрацией таких белков острой фазы воспаления в сыворотке крови, как СРБ, ЛФ, LBP.

В свою очередь, в период раннего послеоперационного периода у большинства пациентов на фоне проведения стандартного послеоперационного лечения не происходит нормализации показателей системной эндотоксинемии и

системного воспалительного ответа, что указывает на то, что традиционная терапии не купирует данные процессы, и проводимое лечение может иметь низкую эффективность. Эти процессы могут лежать в основе пролонгации сроков исчезновения клинических симптомов заболевания, назначении повторных курсов антибиотиков, а также длительности этих курсов, что соответственно будет отражаться в пролонгации сроков послеоперационного периода и, возможно, приводить к развитию осложнений.

ГЛАВА 6

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ОЗОНОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ АППЕНДИКУЛЯРНОГО ПЕРИТОНИТА У ДЕТЕЙ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

6.1. Оценка клинической эффективности использования озонотерапии на этапе послеоперационного периода у детей с аппендикулярным перитонитом

На III этапе исследования на базе Клиники детской хирургии Республиканской детской клинической больницы (г. Донецк) обследовано 60 детей школьного возраста (7–17 лет), прооперированных по поводу распространенного аппендикулярного перитонита (классификация В. С. Савельева, 2011 г.).

Всем пациентам была проведена стандартная терапия: цефалоспорины третьего поколения (цефтриаксон) в комбинации с метронидазолом в возрастных дозировках курсом до 14 дней; пробиотический препарат, содержащий *B. bifidum*, в течение 20 дней; симптоматическая терапия для купирования болевого синдрома в первые двое суток послеоперационного периода (метамизол натрия и дифенгидрамин внутримышечно); местное лечение послеоперационных ран с использованием электрофореза с 20 %-ым раствором димексида (6–8 процедур).

В группу I вошли 30 детей, которым на этапе послеоперационного периода в дополнение к комплексной терапии был проведен курс ОТ.

Методика озонотерапии заключалась в озонировании 0,9 %-го раствора NaCl на аппарате «Медозонс-БМ» (Нижний Новгород, Россия). Количество раствора (15 мл/кг массы тела, не более 200 мл) и концентрацию озона подбирали индивидуально в соответствии с весом и возрастом ребенка (до 8 лет – 600 мкг/л; 9–14 лет – 1000 мкг/л; 15–17 лет – 1200 мкг/л). Озонированный физиологический раствор вводился внутривенно капельно со скоростью 60 капель/минуту сразу после предварительного барботирования. Процедуры повторяли через день, курс – 6 сеансов.

Пациентам группы II (30 детей) была назначена стандартная схема лечения, согласно унифицированному клиническому протоколу медицинской помощи «Острый аппендицит у детей» (Приказ МЗ ДНР № 1325 от 31.07.2018).

Группа контроля состояла из 30 детей аналогичного возраста, прооперированных по поводу плановой хирургической патологии.

У пациентов групп I и II при ежедневном осмотре была проведена оценка динамики исчезновения болевого абдоминального (активные жалобы пациента, болезненность при пальпации живота) и диспептического (тошнота, снижение аппетита) синдромов, послеоперационного пареза кишечника, нормализации температуры тела.

При анализе динамики клинической картины было установлено, что использование ОТ в комплексном лечении РАП на этапе послеоперационного периода способствовало ускорению регрессирования основных клинических симптомов у пациентов основной группы относительно детей, получавших стандартное лечение (Таблица 6.1). Так, устранение абдоминального болевого синдрома среди пациентов группы I происходило в среднем на $5,2 \pm 0,2$ сутки, что было статистически значимо раньше ($p < 0,05$) показателя группы II – $6,4 \pm 0,2$ сутки. Исчезновение тошноты в группе I отмечено в среднем на $1,9 \pm 0,1$ сутки, а в группе II – на $2,1 \pm 0,1$ сутки ($p > 0,05$).

Таблица 6.1 – Сроки купирования основных клинических симптомов у пациентов в обследованных группах ($\bar{X} \pm m$, сутки)

Клинический синдром	Группа I, n = 30	Группа II, n = 30
Абдоминальный болевой синдром	$5,2 \pm 0,2$	$6,4 \pm 0,2^*$
Тошнота	$1,9 \pm 0,1$	$2,1 \pm 0,1$
Снижение аппетита	$5,5 \pm 0,3$	$7,4 \pm 0,1^*$
Послеоперационный парез кишечника	$2,5 \pm 0,2$	$4,3 \pm 0,3^*$
Нормализация температуры тела	$3,1 \pm 0,2$	$3,3 \pm 0,2$
Примечание – * – отличие от группы I статистически значимо, $p < 0,05$.		

Купирование послеоперационного пареза кишечника в группе I произошло статистически значимо раньше ($p < 0,05$) группы II. Так, нормализация стула у пациентов группы I отмечалась на $2,5 \pm 0,2$ сутки, а в группе II – на $4,3 \pm 0,3$ сутки ($p < 0,05$).

Наиболее длительные сроки имело восстановление аппетита у пациентов в обеих группах. В группе I восстановление аппетита отмечено у детей на $5,5 \pm 0,3$ сутки, что было статистически значимо ($p < 0,05$) раньше относительно группы II – $7,4 \pm 0,1$ сутки послеоперационного периода.

Нормализация температуры тела у пациентов группы I происходила на $3,1 \pm 0,2$, а в группе II – на $3,3 \pm 0,2$ сутки ($p > 0,05$).

При анализе среднего количества койко-дней было выявлено, что пациенты группы I находились на стационарном лечении $14,3 \pm 0,4$ суток, а пациенты группы II – $16,5 \pm 0,4$ суток, что было статистически значимо меньше на $2,2 \pm 0,3$ суток ($p < 0,05$).

Таким образом, полученные результаты доказывают, что применение ОТ по предложенной нами методике на этапе послеоперационного периода в комплексном лечении детей с РАП позволяет ускорить регрессию болевого абдоминального и диспептического синдромов, а также послеоперационного пареза кишечника, что позволяет сократить количество койко-дней по сравнению с пациентами, получающими стандартную терапию ($p < 0,05$).

6.2. Применение озонотерапии на этапе послеоперационного периода в отношении коррекции воспалительных процессов и эндотоксиновой агрессии у детей с распространенным аппендикулярным перитонитом

На фоне сокращения сроков регрессирования основных клинических симптомов среди пациентов группы I также была установлена более выраженная динамика воспалительных показателей в сыворотке крови. С целью изучения динамики показателей эндотоксиновой агрессии у всех обследованных детей было проведено определение исходного уровня системной эндотоксинемии

(концентрация ЛПС в сыворотке крови), а также показателей антиэндотоксинового иммунитета (LBP). Кроме того, у всех детей были определены уровни ЛФ и СРБ исходно и в динамике. Забор крови у пациентов обеих исследуемых групп изначально проводился перед оперативным вмешательством, а повторные заборы крови для оценки динамики изучаемых показателей на фоне терапии проводили на 7-е и 14-е сутки послеоперационного периода. У детей группы контроля забор крови для исследования проводили однократно перед плановым оперативным вмешательством.

Сроки нормализации лабораторных показателей в обеих группах были значительно больше сроков исчезновения клинических симптомов заболевания. Однако в группе I установлена достоверно более выраженная динамика лабораторных маркеров воспалительного процесса.

Исходный уровень СРБ у детей с аппендикулярным перитонитом был повышен более чем в 10 раз у всех пациентов. Так, в группе I среднее значение СРБ составило $84,5 \pm 3,2$ мг/л, а в группе II – $82,6 \pm 3,1$ мг/л ($p > 0,05$) (Таблица 6.2).

Таблица 6.2 – Динамика изучаемых лабораторных показателей у пациентов обследованных групп ($\bar{X} \pm m$)

Показатель, ед. изм.		Группа I, n = 30	Группа II, n = 30	Группа контроля (n = 30)
СРБ, мг/л	перед операцией	$84,5 \pm 3,2^2$	$82,6 \pm 3,1^2$	$2,8 \pm 0,2$
	через 1 неделю	$14,4 \pm 0,5^2$	$32,6 \pm 0,8^{1,2}$	
	через 2 недели	$5,2 \pm 0,2$	$17,6 \pm 0,5^1$	
ЛФ, нг/мл	перед операцией	$2850,0 \pm 180,0^2$	$2790,0 \pm 175,0^2$	$1030,0 \pm 62,0$
	через 1 неделю	$1468,0 \pm 114,0^2$	$1850,0 \pm 135,0^2$	
	через 2 недели	$1150,0 \pm 93,0^2$	$1456,0 \pm 111,0^{1,2}$	

Примечания

1. ¹ – отличие от группы I статистически значимо ($p < 0,05$),

2. ² – отличие от группы контроля статистически значимо ($p < 0,05$).

При повторном определении уровня СРБ в сыворотке крови на 7-е сутки послеоперационного периода у пациентов основной группы среднее значение СРБ в группе I было статистически значимо меньше относительно группы II ($14,4 \pm 0,5$ и $32,6 \pm 0,8$ мг/л соответственно, $p < 0,05$). Через 2 недели после проведения оперативного вмешательства у пациентов повышенный уровень СРБ сохранялся лишь у 5 ($16,6 \pm 6,8$ %) детей группы I, что не имело достоверного отличия от группы контроля ($p > 0,05$), и было статистически значимо меньше относительно группы II ($p < 0,05$), где повышенный уровень СРБ был установлен у 28 ($93,3 \pm 4,6$ %) детей. Среднее значение данного маркера в группе I составило $5,7 \pm 0,2$ мг/л, что было достоверно меньше показателя группы II ($17,6 \pm 0,5$ мг/л, $p < 0,05$), и не имело статистически значимого уровня отличий относительно группы контроля ($p > 0,05$).

При изучении концентрации ЛФ в группах пациентов с РАП было установлено превышение в 2,7 раза его исходного уровня относительно группы контроля ($1030,0 \pm 62,0$ нг/мл, $p < 0,05$). Так, среднее значение ЛФ в группе I составило $2850,0 \pm 180,0$ нг/мл, а в группе II – $2790,0 \pm 175,0$ нг/мл ($p > 0,05$). При повторном определении уровня ЛФ в сыворотке крови на 7-е сутки послеоперационного периода у пациентов группы I среднее значение данного маркера было статистически значимо меньше относительно группы II ($1468,0 \pm 114,0$ и $1850,0 \pm 135,0$ нг/мл, соответственно ($p < 0,05$)). Через 2 недели после проведения оперативного вмешательства у пациентов основной группы среднее значение ЛФ в группе I составило $1150,0 \pm 93,0$ нг/мл, что было достоверно меньше относительно группы II – 1456 ± 111 нг/мл ($p < 0,05$), и не имело статистически значимого отличия ($p > 0,05$) от аналогичного показателя группы контроля.

Анализ показателей уровня эндотоксинемии показал, что среди пациентов группы контроля в большинстве случаев был установлен физиологический уровень эндотоксинемии – у 28 ($93,3 \pm 4,6$ %) детей, при этом среднее значение ЛПС у детей группы контроля составило $0,6 \pm 0,1$ EU/мл.

В свою очередь, у всех детей (100 %) основной группы было выявлено развитие ЭА ($p < 0,05$ в сравнении с группой контроля).

Исходные показатели средних значений ЛПС между группами детей с аппендикулярным перитонитом не имели статистически значимого уровня отличий: в группе I – $2,9 \pm 0,2$ EU/мл, а в группе II – $2,8 \pm 0,2$ EU/мл ($p > 0,05$), что было статистически значимо больше показателя у детей группы контроля ($p < 0,05$) (Таблица 6.3).

Таблица 6.3 – Изучаемые лабораторные показатели у пациентов обследованных групп исходно и в динамике ($\bar{X} \pm m$)

Показатель, ед. изм.		Группа I, n = 30	Группа II, n = 30	Группа контроля (n = 30)
ЛПС, EU/мл	перед операцией	$2,9 \pm 0,2^2$	$2,8 \pm 0,2^2$	$0,6 \pm 0,1$
	через 1 неделю	$1,1 \pm 0,1^2$	$1,7 \pm 0,1^{1,2}$	
	через 2 недели	$0,8 \pm 0,1^2$	$1,5 \pm 0,1^1$	
LBP, нг/мл	перед операцией	$28,9 \pm 1,7^2$	$29,3 \pm 1,7^2$	$6,7 \pm 0,7$
	через 1 неделю	$13,1 \pm 1,3^2$	$22,3 \pm 0,9^{1,2}$	
	через 2 недели	$8,6 \pm 0,9^2$	$16,5 \pm 0,7^1$	
Примечания				
1. ¹ – отличие от группы I статистически значимо ($p < 0,05$),				
2. ² – отличие от группы контроля статистически значимо ($p < 0,05$).				

При повторном определении уровня ЛПС в сыворотке крови на 7-е сутки послеоперационного периода у пациентов группы I было установлено, что повышенный уровень ЛПС сохранялся у статистически значимо ($p < 0,05$) меньшего количества пациентов детей – 12 ($40,0 \pm 8,9$ %) относительно группы II. При этом среднее значение ЛПС в группе I было статистически значимо меньше ($1,1 \pm 0,1$ EU/мл, $p < 0,05$) относительно группы II. В группе II на 7-е сутки повышенный уровень данного показателя сохранялся у 25 ($83,3 \pm 6,8$ %) детей, что имело достоверный уровень отличия как в отношении группы контроля, так и группы I ($p < 0,05$), а среднее значение ЛПС составило $1,7 \pm 0,1$ EU/мл, что также

было статистически значимо ($p < 0,05$) выше относительно группы контроля и группы I. Через 2 недели после проведения оперативного вмешательства у пациентов группы I повышенный уровень ЛПС сохранялся лишь у 6 ($20,0 \pm 7,3 \%$) детей, что не имело достоверного уровня отличий от группы контроля ($p > 0,05$), и было статистически значимо меньше относительно группы II ($p < 0,05$). При этом среднее значение ЛПС составило $0,8 \pm 0,1$ ЕУ/мл, что не имело статистически значимого уровня отличий от группы контроля ($p > 0,05$) и было достоверно ниже относительно группы II ($p < 0,05$). В свою очередь, среди пациентов группы II на 14-е сутки послеоперационного периода у 15 ($50,0 \pm 9,1 \%$) детей установлено сохранение повышенного уровня ЛПС в сыворотке крови, что было статистически значимо ($p < 0,05$) больше относительно детей группы контроля и группы I, а среднее значение показателя в группе составило $1,5 \pm 0,1$ ЕУ/мл, что оставалось также статистически значимо ($p < 0,05$) выше относительно группы контроля и группы I.

Уровень LBP в сыворотке крови перед проведением оперативного вмешательства среди пациентов группы I составил $28,9 \pm 1,7$ нг/мл, а в группе II – $29,3 \pm 1,7$ нг/мл ($p > 0,05$). Данный показатель в обеих группах был достоверно выше ($p < 0,05$) относительно группы контроля – $6,7 \pm 0,7$ нг/мл. При повторном исследовании на 7-е сутки уровень LBP в группе I составил $13,1 \pm 1,3$ нг/мл, что оставалось статистически значимо выше относительно группы контроля ($p < 0,05$). При этом в группе II на 7-е сутки уровень LBP был статистически значимо выше относительно показателя группы I ($22,3 \pm 0,9$ нг/мл, $p < 0,05$). На 14-е сутки уровень LBP в группе I составил $8,6 \pm 0,7$ нг/мл, что было статистически значимо меньше относительно группы II ($p < 0,05$) и достоверно не отличалось от показателя группы контроля ($p > 0,05$). При этом в группе II на 14-е сутки уровень LBP составил $16,5 \pm 0,7$ нг/мл, что было статистически значимо выше относительно показателя группы I и группы контроля ($p < 0,05$).

Таким образом, в ходе данного этапа исследования было установлено, что применение курса ОТ по разработанной нами методике на этапе послеоперационного периода у детей с РАП позволяет в более ранние сроки

купировать основные клинические проявления заболевания на фоне нормализации уровня лабораторных показателей острого воспаления и эндотоксиновой агрессии в сравнении с пациентами, получающими стандартное лечение на послеоперационном этапе.

ГЛАВА 7

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МУЛЬТИПРОБИОТИКА
В ТЕРАПИИ ДЕТЕЙ С АПЕНДИКУЛЯРНЫМ ПЕРИТОНИТОМ
НА ЭТАПЕ РЕАБИЛИТАЦИИ**

На четвертом этапе исследования была оценена эффективность применения мультипробиотика на этапе реабилитации детей, прооперированных по поводу РАП, в отношении профилактики развития абдоминального болевого и диспептического синдромов, а также развития микробиотического дисбаланса тонкой кишки.

Для выполнения данной задачи 60 пациентов школьного возраста, которые были прооперированы по поводу РАП, а в дальнейшем на этапе реабилитации (после выписки из стационара), были разделены на 2 группы наблюдения по 30 человек в каждой (основная группа и группа сравнения).

Все пациенты обеих групп перед началом четвертого этапа исследования были выписаны из хирургического стационара для амбулаторного долечивания. Группы не имели статистически значимого уровня различий ($p > 0,05$) по показателям давности заболевания, течению послеоперационного периода, а также длительности и количества курсов антибиотикотерапии в нем. Исходно после выписки из стационара пациенты не предъявляли каких-либо жалоб и их общее состояние можно было расценить как удовлетворительное.

Пациентам основной группы был назначен мультипробиотик, содержащий 9 штаммов живых лиофилизированных бифидо- и лактобактерий, идентичных человеческой микрофлоре в количестве более 3×10^9 КОЕ, в т.ч. 3 штамма живых лактобактерий (*L. Gasseri* KS-13, *L. Gasseri* LAC-343, *L. Rhamnosus* LCS-742) в количестве более 1×10^9 КОЕ, 6 штаммов живых бифидобактерий (*B. Bifidum* G9-1, *B. Longum* MM-2, *B. Longum* BB536 Strain M, *B. Infantis* M-63, *B. Breve* M16V Tun T, *B. Lactis* B1-04) в количестве более 2×10^9 КОЕ, курсом 1 месяц. Мультипробиотик дети принимали 1 раз в сутки утром после еды.

Пациентам группы сравнения дополнительных лекарственных препаратов назначено не было. Дети в течение одного месяца получали плацебо.

Результаты эффективности дополнительного приема мультипробиотика оценивались через 1 месяц после выписки из стационара (после завершения курса пробиотика – для пациентов основной группы) и через 6 месяцев после выписки из стационара (через 5 месяцев после завершения курса приема мультипробиотика – для пациентов основной группы) путем оценки частоты возникновения абдоминального болевого и диспептического синдромов, а также по результатам проведенного водородного дыхательного теста с нагрузкой лактулозой для диагностики СИБРТК, которое было проведено всем пациентам, включенным в данный этап исследования.

Каждый пациент должен был фиксировать появляющиеся гастроинтестинальные симптомы, беспокоящие его на протяжении периода наблюдения, в дневник, выданный детским гастроэнтерологом при первом визите.

В ходе проведения наблюдения 5 детей были исключены из исследования в связи с тем, что они не явились на контрольный прием и не реагировали на все попытки контактировать с ними. Для сохранения объема выборки данные больные были заменены другими пациентами аналогичного возраста, прооперированными по поводу РАП.

Переносимость применения мультипробиотика у всех пациентов, включенных в данный этап исследования, была хорошей. Побочных эффектов от его использования зафиксировано не было.

7.1. Оценка эффективности использования мультипробиотика в снижении частоты рецидивов гастроинтестинальных синдромов

При контрольном визите через 1 месяц от начала наблюдения был проведен опрос пациентов, а также проанализированы данные дневников в отношении оценки частоты возникновения основных клинических симптомов за анализируемый период.

Так в основной группе пациентов, которые получали мультипробиотик, за одномесячный период наблюдения у 15 ($50,0 \pm 9,1$ %) детей было отмечено отсутствие клинических гастроинтестинальных симптомов, что было статистически значимо ($p < 0,05$) больше аналогичного показателя группы сравнения – 7 ($23,3 \pm 7,7$ %) (Рисунок 7.1).

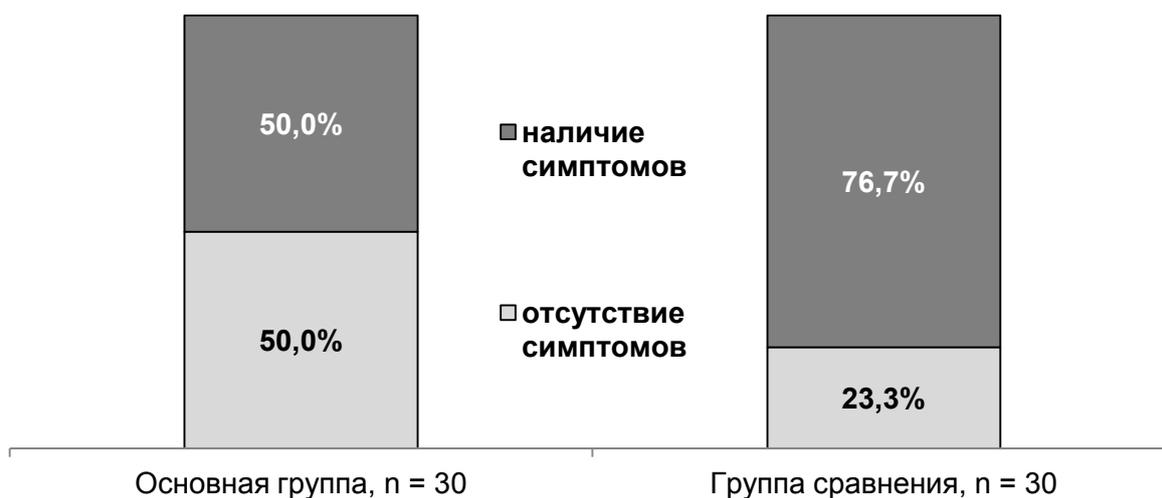


Рисунок 7.1 – Соотношение долей пациентов с наличием клинических гастроинтестинальных симптомов в сравниваемых группах при контрольном визите через 1 месяц

Возникновение гастроинтестинальных симптомов в течение первого месяца наблюдения было отмечено соответственно у 15 ($50,0 \pm 9,1$ %; 95 % ДИ 32,1–67,9 %) детей основной группы, что было статистически значимо меньше ($p < 0,05$) относительно показателя группы сравнения – 23 ($76,7 \pm 7,7$ %; 95 % ДИ 61,6–91,8 %) ребенка.

Периодическое возникновение абдоминального болевого синдрома выявлено у 8 ($26,7 \pm 8,1$ %) пациентов в основной группе, что было статистически значимо меньше ($p < 0,05$) относительно группы сравнения – 15 ($50,0 \pm 9,1$ %) детей.

Анализируя частоту возникновения болей в животе у пациентов основной группы, установлено, что возникновение абдоминального болевого синдрома 1–3 раза за период наблюдения было выявлено у 2 ($6,7 \pm 4,6$ %) детей основной

группы и у 3 ($10,0 \pm 5,5$ %) детей группы сравнения, 4–6 раз – у 3 ($10,0 \pm 5,5$ %) пациентов основной группы и у 5 ($16,7 \pm 6,8$ %) детей группы сравнения, 7–10 раз за период наблюдения – у 3 ($10,0 \pm 5,5$ %) пациентов основной группы и у 5 ($16,7 \pm 6,8$ %) детей группы сравнения. Более 10 раз за месяц абдоминальный болевой синдром в основной группе не отмечался ни у одного пациента, в группе сравнения таких детей было 2 ($6,7 \pm 4,6$ %) (Рисунок 7.2).

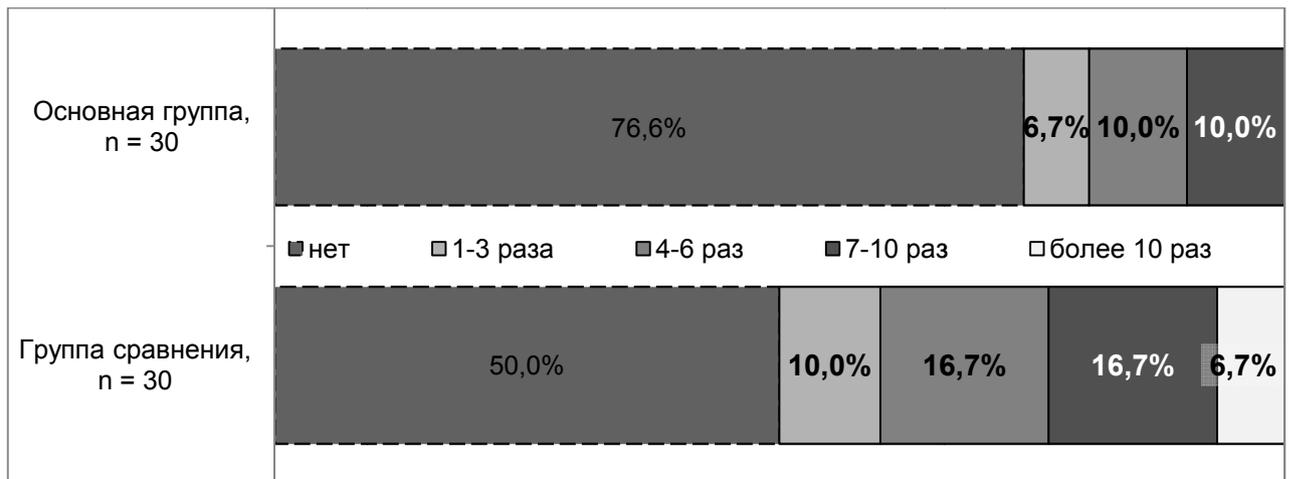


Рисунок 7.2 – Частота возникновения абдоминального болевого синдрома среди пациентов обследованных групп на первом месяце наблюдения

Частота возникновения диспептического синдрома среди пациентов обследованных групп на этапе реабилитации за первый контрольный промежуток наблюдения также имела статистически значимый уровень отличий ($p < 0,05$). Так, среди пациентов основной группы проявления диспептического синдрома в течение первого месяца регистрировались у 14 ($46,7 \pm 9,1$ %) детей, что было статистически значимо реже ($p < 0,05$) относительно детей группы сравнения – 23 ($76,7 \pm 7,7$ %) больных.

Среди основных проявлений диспептического синдрома у пациентов основной группы регистрировали снижение аппетита – у 4 ($13,3 \pm 6,2$ %) детей, тошноту – у 5 ($16,7 \pm 6,8$ %), рвоту – у 1 ($3,3 \pm 3,3$ %), метеоризм – у 2 ($6,7 \pm 4,5$ %), изменения характера стула в виде диареи – у 5 ($16,7 \pm 6,8$ %) либо запора – у 3 ($10,0 \pm 5,5$ %) больных (Таблица 7.1).

Таблица 7.1 – Частота диспептических симптомов среди пациентов в группах сравнения на первом месяце реабилитации (абс. (% ± m %))

Симптом	Основная группа (n = 30)	Группа сравнения (n = 30)
Снижение аппетита	4 (13,3 ± 6,2 %)	10 (33,3 ± 8,6 %)*
Тошнота	5 (16,7 ± 6,8 %)	9 (30,0 ± 8,4 %)*
Рвота	1 (3,3 ± 3,3 %)	3 (10,0 ± 5,5 %)
Метеоризм	2 (6,7 ± 4,5 %)	6 (20,0 ± 7,3 %)*
Диарея	5 (16,7 ± 6,8 %)	10 (33,3 ± 8,6 %)*
Запор	3 (10,0 ± 5,5 %)	6 (20,0 ± 7,3 %)*
Примечание – * – отличие от основной группы статистически значимо, $p < 0,05$.		

В свою очередь, в группе сравнения снижение аппетита установлено – у 10 (33,3 ± 8,6 %) детей, тошнота – у 9 (30,0 ± 8,4 %), рвота – у 3 (10,0 ± 5,5 %), метеоризм – у 6 (20,0 ± 7,3 %), изменения характера стула: диарея – у 10 (33,3 ± 8,6 %), а запор – у 6 (20,0 ± 7,3 %) пациентов.

При контрольном визите через 6 месяцев после выписки детей из стационара также были установлены статистически значимые отличия по частоте возникновения абдоминального болевого и диспептического синдромов между анализируемыми группами. Так, в основной группе пациентов, которые получили одномесечный курс мультипробиотика, в 21 (70,0 ± 8,4 %) случае не были зарегистрированы гастроинтестинальные симптомы, что статистически значимо чаще аналогичного показателя в группе сравнения – 12 (40,0 ± 8,9 %) ($p < 0,05$) (рисунок 7.3).

Возникновение гастроинтестинальных симптомов в течение пяти месяцев наблюдения было отмечено у 9 (30,0 ± 8,4 %; 95 % ДИ 13,6–46,4 %) детей основной группы, что было статистически значимо меньше относительно аналогичного показателя группы сравнения – 18 (60,0 ± 8,9 %; 95 % ДИ 42,4–77,5 %) детей ($p < 0,05$).

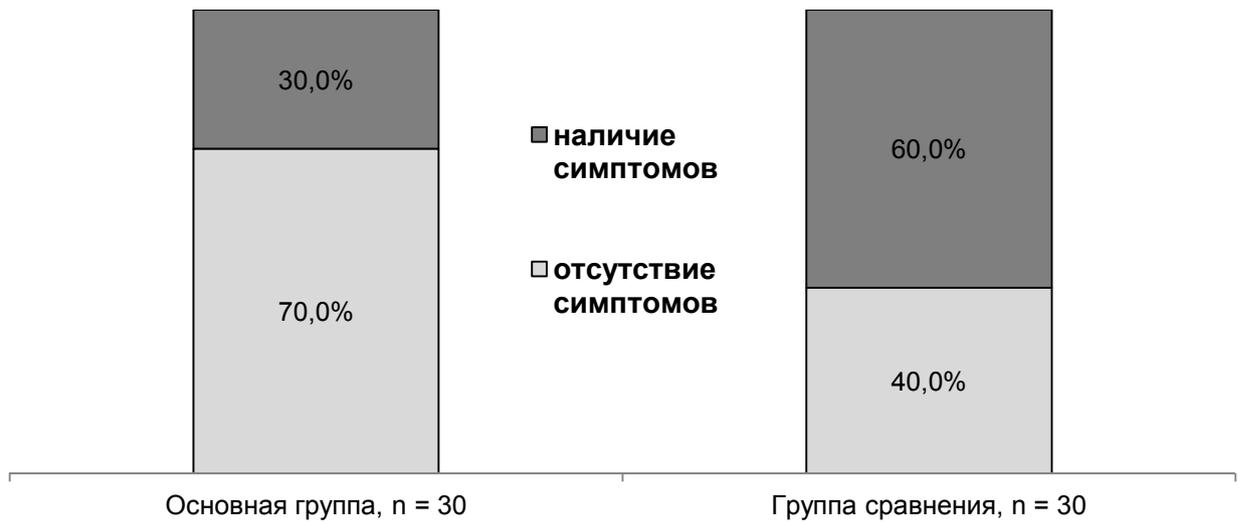


Рисунок 7.3 – Соотношение долей пациентов с наличием клинических гастроинтестинальных симптомов в сравниваемых группах при контрольном визите через 6 месяцев

Периодическое возникновение абдоминального болевого синдрома за 5 месяцев наблюдения выявлено у 5 ($16,7 \pm 6,8$ %) пациентов основной группы и у 14 ($46,7 \% \pm 9,1$ %) детей группы сравнения ($p < 0,05$).

Распространенность диспептического синдрома среди пациентов обследованных групп на этапе реабилитации за 5 месяцев наблюдения также имела статистически значимый уровень отличий ($p < 0,05$). Так, среди пациентов основной группы проявления диспептического синдрома на шестом месяце реабилитации регистрировались у 6 ($20,0 \pm 7,3$ %) детей, что было статистически значимо реже ($p < 0,05$) относительно детей группы сравнения – 13 ($43,3 \pm 9,0$ %) больных.

Среди основных проявлений диспептического синдрома у пациентов основной группы снижение аппетита регистрировали у 5 ($16,7 \pm 6,8$ %) детей, тошноту – у 3 ($10,0 \pm 5,5$ %), рвоту – у 1 ($3,3 \pm 3,3$ %), метеоризм – у 2 ($6,7 \pm 4,6$ %), изменения характера стула в виде диареи – у 1 ($3,3 \pm 3,3$ %) или запора – у 2 ($6,7 \pm 4,6$ %) больных (Таблица 7.2). В свою очередь, в группе сравнения снижение аппетита установлено – у 8 ($26,7 \pm 8,1$ %) детей, тошнота – у 6 ($20,0 \pm 7,3$ %), рвота

– у 3 ($10,0 \pm 5,5$ %), метеоризм – у 5 ($16,7 \pm 6,8$ %), изменения характера стула: диарею – у 2 ($6,7 \pm 4,5$ %), а запор – у 4 ($13,3 \pm 6,2$ %) пациентов.

Таблица 7.2 – Частота диспептических симптомов среди пациентов в группах сравнения на шестом месяце реабилитации (абс. (% \pm m %))

Симптом	Основная группа (n = 30)	Группа сравнения (n = 30)
Снижение аппетита	5 ($16,7 \pm 6,8$ %)	8 ($26,7 \pm 8,1$ %)*
Тошнота	3 ($10,0 \pm 5,5$ %)	6 ($20,0 \pm 7,3$ %)*
Рвота	1 ($3,3 \pm 3,3$ %)	3 ($10,0 \pm 5,5$ %)*
Метеоризм	2 ($6,7 \pm 4,6$ %)	5 ($16,7 \pm 6,8$ %)*
Диарея	1 ($3,3 \pm 3,3$ %)	2 ($6,7 \pm 4,5$ %)
Запор	2 ($6,7 \pm 4,6$ %)	4 ($13,3 \pm 6,2$ %)*
Примечание – * – отличие от основной группы статистически значимо, $p < 0,05$.		

Таким образом, в процессе анализа результатов данного этапа работы было установлено, что использование мультипробиотика одномесячным курсом у пациентов, прооперированных по поводу РАП, на этапе реабилитации позволяет достоверно снизить частоту возникновения абдоминального болевого и диспептического синдромов у детей как на первом месяце после выписки из стационара, так и в течение 6 месяцев послеоперационного периода.

7.2. Эффективность применения мультипробиотика в отношении коррекции синдрома избыточного бактериального роста тонкой кишки у детей с распространенным аппендикулярным перитонитом на этапе реабилитации

Исходно СИБРТК при проведении водородного дыхательного теста с нагрузкой лактулозой был выявлен у 54 ($90,0 \pm 3,9$ %) детей с аппендикулярным перитонитом на этапе реабилитации, включенных в данный этап исследования.

Распространенность микробиотического дисбаланса тонкой кишки в группах сравнения исходно и при контрольном визите через 1 и через 6 месяцев после выписки из стационара представлена на Рисунке 7.4.

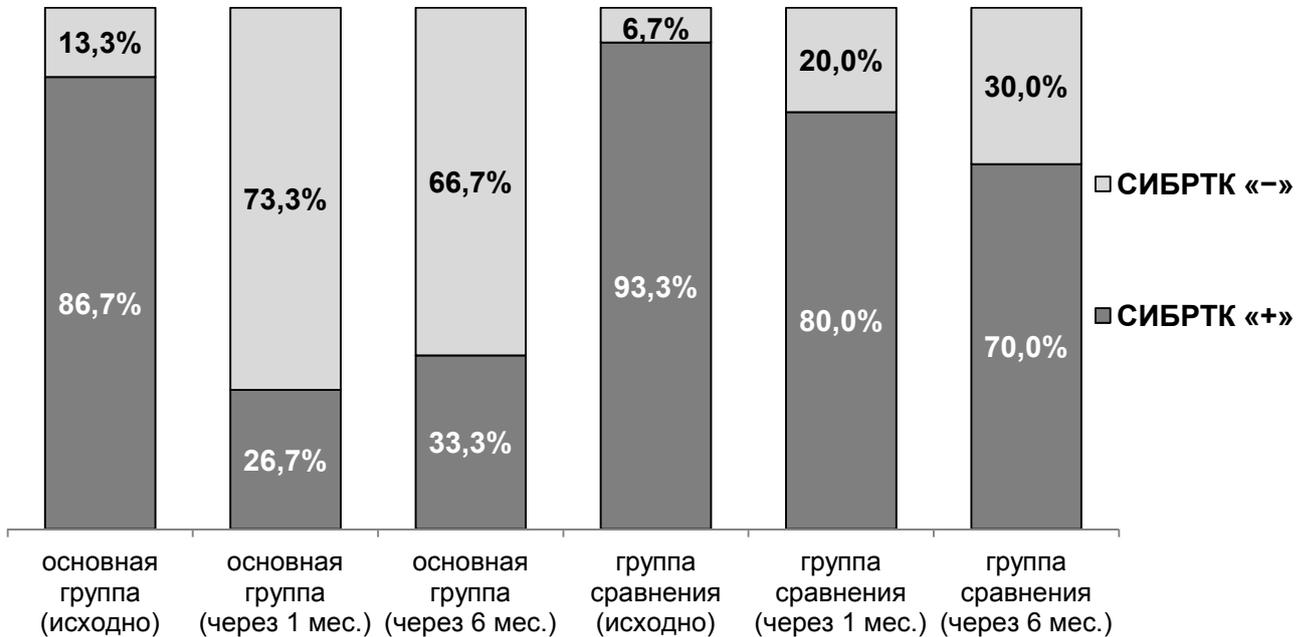


Рисунок 7.4 – Распространенность СИБРТК среди пациентов обследованных групп исходно и после лечения

Не было установлено статистической значимой ($p > 0,05$) разницы в количестве пациентов с микробиотическим дисбалансом тонкой кишки между группами перед началом терапии – 26 ($86,7 \pm 6,2$ %) пациентов в основной группе и 28 ($93,3 \pm 4,5$ %) детей в группе сравнения.

На фоне проводимого лечения через один месяц при контрольном визите СИБРТК при проведении водородного дыхательного теста с нагрузкой лактулозой был выявлен у 8 ($26,7 \pm 8,1$ %; 95 % ДИ 10,9–42,5 %) пациентов основной группы. В группе сравнения таких пациентов было статистически значимо ($p < 0,01$) больше – 24 ($80,0 \pm 8,3$ %; 95 % ДИ 65,7–94,3 %) ребенка.

Через 6 месяцев после выписки из стационара на втором контрольном визите СИБРТК при проведении водородного дыхательного теста с нагрузкой лактулозой был выявлен у 10 ($33,3 \pm 8,6$ %; 95 % ДИ 16,4–50,2 %) пациентов основной группы, а в группе сравнения таких пациентов оставалось

статистически значимо ($p < 0,01$) больше – 21 ($70,0 \pm 8,4 \%$; 95 % ДИ 53,6–86,4 %) ребенок.

Таким образом, включение мультипробиотика в терапию детей, прооперированных по поводу РАП, на этапе реабилитации позволяет устранить СИБРТК у большего количества пациентов в сравнении с применением плацебо. Нормализацию микробиотического состава тонкой кишки возможно рассматривать в качестве одного из механизмов устранения основных проявлений абдоминального болевого и диспептического синдромов у данных пациентов. При этом установленный положительный эффект от применения мультипробиотика сохраняется и через 5 месяцев после завершения одномесячного курса.

Исходя из полученных результатов четвертого этапа исследовательской работы, можно сделать вывод о том, что использование мультипробиотика, содержащего 9 штаммов живых лиофилизированных бифидо- и лактобактерий, у детей школьного возраста, прооперированных по поводу РАП, на этапе реабилитации является эффективным и безопасным методом нормализации не только основных клинических проявлений абдоминального болевого и диспептического синдромов, которые продолжают периодически беспокоить ребенка после выписки из стационара, но и устранения микробиотического дисбаланса кишечника. При этом установлена пролонгация эффекта использования мультипробиотика до 5 месяцев после завершения его приема.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема диагностики и лечения аппендикулярного перитонита у детей постоянно находится в центре внимания детских хирургов, т. к. среди гнойно-воспалительных заболеваний брюшной полости у детей, требующих неотложного хирургического вмешательства, лидирующую позицию занимает острый аппендицит.

Несмотря на почти повсеместное внедрение в практическую хирургию новых информативных методов диагностики, число детей с различными формами аппендикулярного перитонита составляет, по данным разных авторов, от 6 до 20 % случаев [1; 2]. При этом у детей первых трех лет жизни перитонит отмечается в 4–5 раз чаще. В настоящее время до 75 % из общего числа перитонитов, наблюдаемых у детей, приходится на долю аппендикулярного. При распространенных формах перитонита это осложнение в 72 % наблюдений протекает с развитием сепсиса и полиорганной недостаточности. Летальность при перитоните у детей составляет 0,3–0,4 %, однако в раннем возрасте достигает 3–20 % [2].

Учитывая ряд определенных тенденций, наблюдающихся в последние десятилетия в медицине: ухудшение экологических условий проживания населения, увеличение частоты смешанных инфекций на фоне иммунного дисбаланса и увеличение числа аллергической патологии, в том числе и аллергии на лекарственные препараты, значительно возрос интерес к применению медицинского озона в терапии различных заболеваний, в том числе гнойно-септической патологии, у детей и взрослых.

Доказано, что терапевтические дозы озона существенно улучшают микроциркуляцию и трофические процессы в органах и тканях, влияют на реологические свойства крови, обладают выраженным иммуномодулирующим эффектом, способствуют резкой активизации детоксикационной системы организма. Также медицинский озон вызывает повышение оксигенации тканей, нормализацию процессов перекисного окисления липидов и активацию антиоксидантной системы, снижение воспалительных процессов за счет

уменьшения уровня провоспалительных цитокинов, повышение чувствительности к лекарственным препаратам, что позволяет снизить их дозу и длительность их применения, получая более выраженный эффект, в сравнении со стандартными схемами терапии [17–20].

Исследования последних лет убедительно свидетельствуют о том, что нарушения физиологических защитных механизмов, развитие различных заболеваний, снижение качества и продолжительности жизни тесно ассоциированы со сбоями в сложнейшей системе взаимосвязей между кишечной микробиотой и макроорганизмом, в том числе эпителиальными, иммунными и нейроэндокринными его клетками [3–5].

Цель выполненной работы: повысить эффективность лечения детей с распространенным аппендикулярным перитонитом на этапе послеоперационного периода на основании изучения ряда патогенетических механизмов заболевания и научного обоснования включения в комплекс лечебных мероприятий медицинского озона и мультипробиотика.

Работа выполнена на клинических базах: ГОСУДАРСТВЕННОЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО», Республиканской детской клинической больницы г. Донецка, Государственного бюджетного учреждения «Городская детская клиническая больница № 1 г. Донецка», Общества с ограниченной ответственностью «Медицинский центр «Гастро-Лайн» г. Донецк».

Для решения поставленных задач и достижения цели представленной работы была разработана программа исследования, которая включала 3 последовательных этапа.

Планирование работы и ее завершение выполнены в соответствии с требованиями, предъявляемыми к осуществлению научных исследований. Диссертационное исследование отвечает всем этическим требованиям, предъявляемым к научным работам, о чем свидетельствовало полученное разрешение этического комитета ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО».

Перед обследованием все родители либо законные представители ребенка были проинформированы о характере клинического исследования, назначении препаратов и возможных побочных эффектах от их использования. Исследования проводились после получения информированного согласия на участие в нем у родителей (законных представителей ребенка) в письменном виде.

На разных этапах исследования было обследовано 90 детей, прооперированных по поводу РАП. Диагноз РАП основывался на основании жалоб больного, данных анамнеза, объективного обследования, результатах проведенного оперативного вмешательства, а также морфологического исследования.

Исследование носило характер когортного, проспективного, контролируемого, с элементами ретроспективного анализа и катамнестического исследования. Формирование подгрупп для оценки эффективности схем лечения осуществлялось с соблюдением принципов рандомизации и простого слепого метода.

На I этапе исследования были изучены современные показатели распространенности различных типов перитонита у детей в разные возрастные периоды с 2010 по 2019 гг., рассмотрена частота аппендикулярного перитонита, проведена оценка особенностей клинического течения данного заболевания, особенностей послеоперационного периода, а также частоты развития осложнений.

В этой связи был проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов, находящихся на стационарном лечении в клинике детской хирургии Республиканской детской клинической больницы с 2010 по 2019 гг. (с 2010 по 2014 гг. – Областная детская клиническая больница г. Донецка), прооперированных по поводу перитонита. Всего было проанализировано 392 истории болезни. В процессе изучения медицинской документации нами были отобраны дети с первичным и аппендикулярным перитонитом, а также осложнившиеся перитонитом следующие нозологии: язвенная болезнь желудка с перфорацией, тупая травма живота с повреждением внутренних органов,

дивертикулит с перфорацией, проникающее ранение брюшной полости и лимфома забрюшинного пространства.

На II этапе изучено влияние различных анамнестических факторных признаков на длительность течения послеоперационного периода у пациентов с перитонитом.

В соответствии с данной задачей на базе хирургического отделения № 2 Республиканской детской клинической больницы было обследовано 60 детей школьного возраста (7–17 лет), прооперированных по поводу РАП. Всем пациентам было произведено оперативное вмешательство лапаротомным способом, включающее аппендэктомию, санацию и дренирование брюшной полости, а на этапе послеоперационного периода была проведена стандартная терапия согласно Приказу № 1325 от 31.07.2018 Министерства здравоохранения ДНР «Об утверждении унифицированного клинического протокола медицинской помощи «Острый аппендицит у детей»»:

– антибиотикотерапия: цефалоспорины третьего поколения (цефтриаксон) в комбинации с метронидазолом в возрастной дозировке курсом до 14 дней;

– местное лечение послеоперационных ран с использованием электрофореза с 20 %-ым раствором димексида (6–8 процедур);

– симптоматическая терапия для купирования болевого синдрома в первые двое суток послеоперационного периода (метамизол натрия и дифенгидрамин внутривенно или внутримышечно);

– пробиотический препарат, содержащий *B. Bifidum*, в течение 20 дней.

С целью более детального изучения влияния сопутствующей гастроэнтерологической патологии на течение послеоперационного периода у детей, прооперированных по поводу перитонита, нами была разработана специальная анкета «Скрининговый опросник оценки гастроэнтерологических жалоб пациента».

Для формирования выборки были разработаны критерии включения пациентов в анализируемые группы и исключения из них.

Критерии включения пациентов в исследование:

- наличие у ребенка операции по поводу РАП;
- школьный возраст (7–17 лет);
- согласие родителей либо законных представителей ребенка на участие в исследовании.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- несоответствие критериям включения;
- наличие у ребенка сопутствующей соматической патологии в стадии декомпенсации или инфекционной патологии.

Группу контроля составили 30 детей аналогичного возраста, прооперированных по поводу плановой хирургической патологии (неущемленные пупочные грыжи, паховые грыжи, грыжи белой линии живота).

На III этапе исследования изучено влияние ОТ на показатели ЭА. Эффективность лечения оценивали по нормализации стандартных клинико-лабораторных показателей, лабораторных показателей ЭА, маркеров острого воспалительного ответа и ускорению регрессии основных клинических симптомов.

Все пациенты, включенные в данный этап исследования, были разделены на соответствующие группы:

– Группа I – 30 пациентов школьного возраста, которым на этапе послеоперационного периода был проведен курс ОТ по разработанной нами методике в комплексной терапии перитонита.

– Группа II – 30 пациентов школьного возраста, которым на этапе послеоперационного периода была проведена стандартная комплексная терапия [1].

Методика ОТ заключалась в озонировании 0,9 %-го раствора NaCl на аппарате «Медозонс-БМ» (Нижний Новгород, Россия). Количество раствора (15 мл/кг массы тела, не более 200 мл) и концентрация озона (до 8 лет – 600 мкг/л; 9–14 лет – 1000 мкг/л; 15–17 лет – 1200 мкг/л) подбирались индивидуально в соответствии с весом и возрастом ребенка. Озонированный физиологический раствор вводился внутривенно капельно со скоростью 60 капель/минуту сразу

после предварительного барботирования. Процедуры повторяли через день, курс ОТ составлял 6 сеансов.

Эффективность лечения оценивали по нормализации стандартных клинико-лабораторных показателей, лабораторных показателей ЭА, маркеров острого воспалительного ответа и ускорению регрессии основных клинических симптомов.

У детей, прооперированных по поводу РАП, была изучена динамика и сроки исчезновения основных клинических симптомов заболевания на этапе послеоперационного периода: абдоминальный болевой, диспепсический (снижение аппетита, тошнота, запор), интоксикационный (лихорадка) синдромы в зависимости от схемы проводимой комплексной терапии. Кроме того, оценивалась переносимость проводимой терапии, а также частота возникновения побочных эффектов от лечения.

У всех детей, включенных в данный этап исследования, было проведено определение исходного уровня системной эндотоксинемии (концентрация ЛПС в сыворотке крови), показателей антиэндотоксинового иммунитета (LBP), а также показателей острого воспалительного ответа (СРБ и ЛФ). Забор крови у пациентов основной группы и группы сравнения проводился исходно перед оперативным вмешательством. Для оценки динамики изучаемых показателей на фоне проводимой терапии повторные заборы крови для определения показателей осуществляли на 7-е и 14-е сутки послеоперационного периода. У детей группы контроля забор крови для исследования проводили однократно перед плановым оперативным вмешательством.

На IV этапе исследования (в период реабилитации) была оценена эффективность использования мультипробиотика в комплексном лечении детей, прооперированных по поводу РАП, в отношении профилактики возникновения гастроэнтерологических жалоб и нормализации микробиотического состояния тонкой кишки у данных пациентов.

В этой связи на этапе реабилитации нами было обследовано 60 детей школьного возраста, прооперированных по поводу РАП.

Детям основной группы (30 пациентов) после выписки из стационара был назначен мультипробиотик, содержащий 9 штаммов живых лиофилизированных бифидо- и лактобактерий, идентичных человеческой микрофлоре в количестве более 3×10^9 КОЕ, в т. ч. 3 штамма живых лактобактерий (*L. Gasseri* KS-13, *L. Gasseri* LAC-343, *L. Rhamnosus* LCS-742) в количестве более 1×10^9 КОЕ, 6 штаммов живых бифидобактерий (*B. Bifidum* G9-1, *B. Longum* MM-2, *B. Longum* BB536 Strain M, *B. Infantis* M-63, *B. Breve* M16V Tun T, *B. Lactis* B1-04) в количестве более 2×10^9 КОЕ. Мультипробиотик пациенты получали 1 раз в сутки утром после еды по 1 капсуле в течение месяца.

Пациентам группы сравнения дополнительных лекарственных препаратов назначено не было. Дети в течение одного месяца получали плацебо.

Исходно у пациентов обеих групп была изучена распространенность СИБРТК. Оценку эффективности терапии в отношении нормализации микробиотического баланса тонкой кишки проводили через месяц лечения при контрольном визите к детскому гастроэнтерологу. Через 6 месяцев оценивали у детей наличие либо отсутствие основных гастроинтестинальных симптомов, а также наличие СИБРТК.

На первом этапе проведенного клинического исследования были изучены показатели распространенности различных форм перитонита у детей за период последних 10 лет (с 2010 по 2019 гг.), проведена оценка особенностей клинического течения аппендикулярного перитонита в послеоперационном периоде, а также рассмотрена частота развития осложнений при данной патологии. Нами было выявлено, что из всех случаев перитонита 337 (86,0 %) составил аппендикулярный, 46 (11,7 %) – первичный перитонит; в 3 (0,8 %) случаях причиной перитонита явилась язвенная болезнь желудка с перфорацией, в 2 (0,5 %) – тупая травма живота с повреждением внутренних органов, в 2 (0,5 %) – дивертикулит с перфорацией, в 1 (0,2 %) – проникающее ранение брюшной полости и в 1 (0,2 %) – перитонитом осложнилась лимфома забрюшинного пространства.

Таким образом, полученные данные подтверждают тот факт, что деструктивные формы аппендицита являются наиболее частой причиной развития перитонитов у пациентов детского возраста.

Среди всех случаев аппендикулярного перитонита с местными формами наблюдались 190 (56,4 %) пациентов, из них 173 (91,0 %) – с местным неотграниченным перитонитом и 17 (9,0 %) – с местным отграниченным перитонитом. В свою очередь, распространенные формы перитонита составили 147 (44,5 %) случаев, из них диффузный перитонит встречался у 92 (62,6 %) пациентов, а разлитой – у 55 (37,4 %)

Учитывая сложившуюся геополитическую обстановку, связанную с началом активных боевых действий на территории Донбасса, уменьшение территории Донецкой области до современных границ Донецкой Народной Республики, а также массовый отток населения, в том числе и детского, за пределы Республики, нами был проведен сравнительный анализ историй болезни пациентов с аппендикулярным перитонитом в разные временные периоды (довоенный и военный периоды).

В дальнейшем были отобраны пациенты, прооперированные по поводу аппендикулярного перитонита. В исследование были включены пациенты только с деструктивными формами острого аппендицита. Случаев катарального аппендицита с развитием перитонита среди обследованных нами пациентов не было установлено.

В группу I вошло 196 пациентов, проживающих в Донецкой области и получавших лечение по поводу аппендикулярного перитонита с 2010 по 2014 гг. (довоенный период), а в группу II – 141 пациент с территории Донецкой Народной Республики, находившихся на лечении с данным диагнозом в период с 2015 по 2019 гг. (время военного конфликта).

Изучив соотношение количества детей с аппендикулярным перитонитом среди общего числа детей с «острым животом», было установлено, что распространенность данной патологии продолжает оставаться на достаточно высоком уровне при снижении общего количества пациентов. Так, в 2010 г. доля

пациентов с аппендикулярным перитонитом составила 12,0 %, в 2011 г. – 9,0 %; в 2012 г. – 10,5 %; в 2013 г. – 11,3 %; в 2014 г. – 14,5 %; в 2015 г. – 8,9 %; в 2016 г. – 12,3 %; в 2017 г. – 11,7 %; в 2018 г. – 12,9 % и в 2019 г. – 9,3 %.

Доля пациентов с аппендикулярным перитонитом за довоенный период в среднем составила – 11,5 %, а в военный период – 11,0 %.

Исходя из представленных данных, можно сделать вывод о том, что доля детей с аппендикулярным перитонитом остается на прежнем уровне в течение всего анализируемого периода.

Средний возраст пациентов группы I составил $8,8 \pm 0,3$ лет, а в группе II – $8,7 \pm 0,4$ лет ($p > 0,05$).

Анализ распространенности различных форм аппендицита у пациентов, включенных в ретроспективное исследование, позволил установить, что флегмонозный аппендицит в 1,7 раза чаще встречался в группе I – 50 (25,5 %) детей, относительно II группы – 21 (14,9 %) ребенок ($p < 0,05$). По другим формам аппендицита статистически значимой разницы выявлено не было.

При анализе распространенности аппендикулярного перитонита среди пациентов обследованных групп было выявлено, что в группе I больных отграниченный перитонит встречался в 5,4 раза чаще относительно детей группы II (у 15 (7,6 %) и у 2 (1,4 %) детей, соответственно ($p < 0,05$)). Диффузный перитонит в группе I пациентов также отмечался в 1,6 раза чаще относительно детей группы II (у 92 (46,9 %) и 81 (57,4 %) детей, соответственно ($p < 0,05$)). По частоте встречаемости местного неотграниченного и разлитого перитонитов статистически достоверных различий между группами выявлено не было.

При исследовании характера экссудата, выявленного при проведении оперативного вмешательства, у пациентов сравниваемых групп, статистически значимой разницы между группами обнаружено не было ($p > 0,05$).

Изучив особенности течения перитонита у обследованных пациентов, следует отметить, что среди детей группы I оментиты наблюдались у 140 (71,4 %) пациентов, тифлиты – у 66 (33,7 %), а межпетельные абсцессы – у 4 (2,0 %) детей. Среди пациентов группы II данная патология встречалась у 98 (69,5 %),

45 (31,9 %) и 7 (5,0 %) детей, соответственно. Статистически значимого уровня отличий по частоте встречаемости данных осложнений перитонита выявлено не было ($p > 0,05$).

Анализ частоты послеоперационных осложнений у пациентов сравниваемых групп выявил, что среди пациентов группы II абсцесс брюшной полости наблюдался у 10 (7,1 %) детей, что было в 3,5 раза чаще относительно группы I – у 4 (2,1 %) детей, ($p < 0,05$). По распространенности таких послеоперационных осложнений, как инфильтрат брюшной полости и ранняя спаечная непроходимость, статистически значимого уровня отличий между сравниваемыми группами выявлено не было ($p > 0,05$).

При проведении сравнительного анализа осложнений со стороны послеоперационной раны по уровню встречаемости сером послеоперационной раны, инфильтратов подкожно-жировой клетчатки и лигатурных свищей статистически значимой разницы между группами сравнения выявлено не было ($p > 0,05$). В то же время, инфильтрат послеоперационного рубца в 4,3 раза чаще наблюдался среди пациентов группы II – у 9 (6,4 %) детей относительно группы I – у 3 (1,5 %) больных ($p < 0,05$).

К особенностям лечения пациентов, включенных в ретроспективное исследование, можно отнести то, что средняя продолжительность антибактериальной терапии среди пациентов группы I составила $13,7 \pm 0,4$ суток, в то время как в группе II она была статистически значимо большей – $16,3 \pm 0,5$ суток ($p < 0,05$).

Давность заболевания в группе I в среднем составила $1,7 \pm 0,1$ суток, а в группе II – $1,6 \pm 0,2$ суток ($p > 0,05$). Однако в то же время в обеих группах встречались дети, которые поступили в клинику только на 11-е сутки от начала заболевания.

Среднее количество койко-дней у детей в исследуемых группах составило $16,1 \pm 0,5$ в группе I и $17,2 \pm 0,8$ в группе II ($p > 0,05$). При этом средняя длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии на

этапе раннего послеоперационного периода составила $3,5 \pm 0,2$ дня в группе I и $3,9 \pm 0,2$ дня в группе II соответственно ($p > 0,05$).

Таким образом, на основании проведенного ретроспективного анализа историй болезни детей, находящихся на лечении по поводу перитонита, можно сделать следующие выводы.

Во-первых, аппендикулярный перитонит продолжает занимать лидирующую позицию в структуре перитонитов у детей. Среди всех пациентов, включенных в исследование, его доля занимает 86,0 %. Наиболее часто аппендикулярный перитонит встречается среди пациентов младшего школьного возраста – средний возраст составляет $8,7 \pm 0,2$ года.

Во-вторых, на сегодняшний день наблюдается пролонгация сроков антибактериальной терапии на этапе послеоперационного периода у пациентов с перитонитом: по сравнению с довоенным периодом, сроки антибактериальной терапии у детей с перитонитом увеличились на $2,6 \pm 0,4$ дня, что является статистически значимым ($p < 0,05$).

В-третьих, несмотря на данную тенденцию в антибиотикотерапии, распространенность послеоперационных осложнений у детей остается на достаточно высоком уровне (абсцессы брюшной полости выявляются в 3,5 раза чаще, а инфильтраты послеоперационного рубца – в 4,3 раза чаще относительно пациентов I группы, $p < 0,05$). Кроме того, на фоне пролонгации курсов антибиотикотерапии установлена тенденция к увеличению количества койко-дней у пациентов, прооперированных по поводу аппендикулярного перитонита.

Все вышперечисленное требует дальнейшего исследования данной проблемы с изучением возможных причин пролонгации антибиотикотерапии и поиска новых эффективных методов терапии, позволяющих уменьшить сроки применения антибиотиков и частоту развития послеоперационных осложнений.

На втором этапе клинического исследования было изучено влияние воздействия различных анамнестических факторных признаков на длительность течения послеоперационного периода у пациентов с распространенным аппендикулярным перитонитом.

В качестве результирующего показателя выступала средняя длительность послеоперационного периода у пациента. С этой целью была проанализирована средняя длительность послеоперационного периода у детей, прооперированных по поводу РАП за период последних 10 лет до начала военных действий, которая составила $15,1 \pm 0,4$ суток. Данные показатели были нами расценены, как нормальные, т.к. на десятые сутки производилось снятие послеоперационных швов (согласно протоколу МОЗ Украины «Лечение острого аппендицита у детей»), на $14,4 \pm 0,3$ сутки заканчивался курс антибактериальной терапии, нормализовывались показатели общего анализа крови, при проведении контрольного УЗИ органов брюшной полости абсцессов, аппендикулярных инфильтратов не выявлялось, жалобы у пациентов отсутствовали, самочувствие расценивалось как удовлетворительное.

Таким образом, длительность послеоперационного периода свыше 15 суток нами расценивалась, как пролонгированная.

Согласно литературным данным, одним из важных факторов, влияющих на длительность послеоперационного периода, является давность заболевания на момент поступления.

Путем корреляционного анализа мы подтвердили, что давность заболевания влияла на продолжительность послеоперационного периода и у обследованных нами пациентов, а именно: при средней давности заболевания $1,65 \pm 0,1$ суток продолжительность послеоперационного лечения составила $15,1 \pm 0,4$ койко-дней, а при средней давности заболевания $2,3 \pm 0,2$ суток – $16,5 \pm 1,3$ койко-дней ($p < 0,05$). При этом наблюдалась высокая прямая корреляционная зависимость ($r = 0,75$) между давностью заболевания и длительностью послеоперационного периода.

Таким образом, нами подтвержден тот факт, что с увеличением давности заболевания на момент поступления увеличивается и продолжительность послеоперационного лечения.

Для определения дополнительных факторов, влияющих на пролонгацию послеоперационного периода у детей с РАП, нами была отобрана группа

контроля, которую составили дети с плановой хирургической патологией. Соответственно сравнительный анализ давности заболевания и длительности послеоперационного периода между основной группой и группой контроля не проводился.

Для достижения поставленной задачи исследования после изучения анамнеза заболевания и анамнеза жизни пациентов с РАП были отобраны анамнестические факторные признаки, которые, по нашему мнению, могли бы оказывать влияние на течение послеоперационного периода. Всего в процессе изучения анамнеза детей были выделены 9 возможных факторных признаков: наличие сопутствующей патологии ЖКТ у ребенка; более 5 курсов антибиотикотерапии в анамнезе у ребенка; наличие пищевой аллергии; задержка внутриутробного развития плода, малая масса тела при рождении; недоношенность; кесарево сечение; прием антибиотиков на первом году жизни; прекращение грудного вскармливания (на первом месяце жизни); прием антибиотиков матерью ребенка во время беременности.

При проведении математического анализа было установлено, что наибольшее влияние на длительность послеоперационного периода у детей с РАП, помимо давности заболевания, оказывает наличие сопутствующей патологии органов ЖКТ у ребенка, которая была диагностирована ранее, или при изучении анамнеза мы предполагали ее наличие, учитывая определенные жалобы (периодический абдоминальный болевой синдром или диспепсические симптомы) у пациента. Так, патология пищеварительного тракта при изучении анамнеза нами была выявлена у 45 ($75,0 \pm 5,6 \%$; 95 % ДИ 64,0–85,9 %) пациентов основной группы, тогда как в группе контроля таких детей было 10 ($33,3 \pm 8,6 \%$; 95 % ДИ 16,4–50,1 %).

При определении ОШ среди обследованных групп детей было установлено статистически значимое ($p < 0,05$) воздействие данного анамнестического факторного признака на течение послеоперационного периода у этих детей – ОШ = 6,0 (95 % ДИ 2,3–15,6 %), т.е. при наличии у ребенка патологии ЖКТ в 6,0 раз повышается вероятность пролонгации послеоперационного периода в

сравнении с детьми, у которых патология пищеварительного тракта отсутствует ($p < 0,05$).

Среди анамнестических предикторов увеличения длительности послеоперационного периода у детей можно выделить наличие более 5 курсов антибактериальной терапии в анамнезе у ребенка.

Данный фактор был выявлен у 46 ($76,7 \pm 5,5$ %; 95 % ДИ 66,0–87,4 %) детей основной группы и у 11 ($36,7 \pm 8,8$ %; 95 % ДИ 24,5–48,9 %) детей группы контроля. Наиболее часто дети получали антибиотики из группы цефалоспоринов II–III поколений, а также аминопеницилины и в т.ч. «защищенные».

При изучении ОШ влияния использования более 5 курсов антибактериальной терапии у ребенка в первые годы его жизни на длительность течения послеоперационного периода у детей с РАП было установлено, что вероятность пролонгации послеоперационного периода при воздействии этого факторного признака увеличивается в 5,7 раза (ОШ = 5,7 (95 % ДИ 2,2–14,7 %), что являлось статистически значимым ($p < 0,05$).

Прием антибиотиков в раннем неонатальном периоде был установлен у 21 ($35,0 \pm 6,2$ %; 95 % ДИ 22,9–47,1 %) пациента основной группы и у 7 ($23,3 \pm 7,7$ %; 95 % ДИ 8,2–38,4 %) детей контрольной группы.

При определении влияния данного анамнестического факторного признака на пролонгацию послеоперационного периода было выявлено ОШ = 2,8 (95 % ДИ 0,3–5,0 %), т.е. прием антибактериальных препаратов в раннем неонатальном периоде в 2,8 раза повышает вероятность увеличения длительности послеоперационного периода.

Таким образом, при изучении анамнестических факторных признаков, оказывающих возможное воздействие на увеличение длительности послеоперационного периода у детей, прооперированных по поводу РАП, было установлено, что наряду с таким фактором, как давность заболевания, на длительность послеоперационного периода оказывают влияние такие факторы, как наличие сопутствующей патологии ЖКТ, прием более 5 курсов

антибактериальной терапии в анамнезе у ребенка, а также прием антибактериальных препаратов в раннем неонатальном периоде.

С целью более детального изучения влияния сопутствующей гастроэнтерологической патологии на течение послеоперационного периода у детей, прооперированных по поводу РАП, нами была разработана специальная анкета «Скрининговый опросник оценки гастроэнтерологических жалоб пациента».

Данный опросник доказал возможность использования в качестве экспресс-метода выявления сопутствующей патологии пищеварительного тракта у ребенка с любой соматической патологией на этапе первичного контакта с пациентом. За короткий промежуток времени использование данной анкеты позволяет предположить наличие патологии ЖКТ у пациента и оценить ее выраженность.

В дальнейшем был проведен анализ разработанного нами опросника на его валидность, чувствительность и специфичность.

Оценка валидности опросника была проведена с помощью расчета критерия альфа Кронбаха (Cronbach's alpha test). Опросник признан высоко валидным (тест Кронбаха составил более 0,8).

Чувствительность, специфичность, отношение правдоподобия для оригинальных опросников рассчитаны с помощью таблиц сопряженности. В качестве контраста использовались точные результаты тестирования пациентов независимым экспертом, полученные слепым методом.

Чувствительность разработанного опросника составила 92,8 %, его специфичность – 82,4 %, ложноотрицательные значения – 7,2 %, а ложноположительные значения – 17,6 %.

При помощи опросника было обследовано 60 детей основной группы, прооперированных по поводу острого аппендицита, осложненного распространенным перитонитом. При анализе данных, полученных при использовании данного опросника, и данных анамнеза нами были получены следующие результаты: у 45 детей ($75,0 \pm 5,6$ %; 95 % ДИ 64,0–86,0 %) основной группы при оценке результатов анкеты было предположено наличие

гастроэнтерологической патологии. При этом у 23 ($38,3 \pm 6,3 \%$; 95 % ДИ 26,0–56,0 %) интенсивность симптомов была высокой, у 12 ($20,0 \pm 5,2 \%$; 95 % ДИ 9,9–30,1 %) – средней и у 10 ($16,7 \pm 4,8 \%$; 95 % ДИ 7,3–26,1 %) – низкой. У остальных 15 ($25,0 \pm 5,6 \%$; 95 % ДИ 14,0–36,0 %) опрошенных детей не было предварительно установлено наличия сопутствующей патологии органов ЖКТ.

В процессе сбора дополнительных анамнестических данных на этапе поступления детей в стационар было выявлено, что у 45 ($75,0 \pm 5,6 \%$; 95 % ДИ 64,0–85,9 %) пациентов отмечалась периодическая боль в животе различной степени интенсивности и различной локализации.

Диспептический синдром был выявлен у 26 ($43,3 \pm 6,4 \%$; 95 % ДИ 30,8–55,8 %) пациентов. Так, тошнота беспокоила 7 ($11,7 \pm 4,1 \%$) детей, периодическая рвота отмечена у 12 ($20,0 \pm 5,2 \%$), явления хронического запора – у 15 ($25,0 \pm 5,6 \%$), диарея выявлена у 11 ($18,3 \pm 5,0 \%$) пациентов.

При изучении амбулаторных карт было выявлено, что хронический гастрит был ранее диагностирован у 18 ($30,0 \pm 5,9 \%$) детей, персистенция инфекции *H. pylori* – у 12 ($20,0 \pm 5,2 \%$), язвенная болезнь – у 3 ($5,0 \pm 2,8 \%$), дисфункция билиарного тракта – у 19 ($31,7 \pm 6,0 \%$), синдром раздраженного кишечника – у 16 ($26,7 \pm 5,7 \%$) пациентов основной группы.

В ходе анализа особенностей течения послеоперационного периода у обследованных пациентов и зависимости от выраженности гастроэнтерологических жалоб было выявлено, что у 23 ($38,3 \pm 6,3 \%$; 95 % ДИ 26,0–50,6 %) детей с высокой интенсивностью гастроэнтерологических жалоб (более 21 балла по СОГЭЖП) длительность послеоперационного периода в среднем составила $16,9 \pm 0,7$ суток, при этом длительность антибиотикотерапии в послеоперационном периоде составила $15,4 \pm 0,5$ суток. У 12 детей ($20,0 \pm 5,2 \%$; 95 % ДИ 9,9–30,1 %) со средней интенсивностью (7–21 балл по СОГЭЖП) – $16,3 \pm 0,4$ и $14,6 \pm 0,3$ суток соответственно, а у 10 детей ($16,7 \pm 4,8 \%$; 95 % ДИ 7,3–26,1 %) с низкой интенсивностью гастроэнтерологических жалоб (1–6 баллов по СОГЭЖП) – $15,1 \pm 0,3$ и $14,0 \pm 0,4$ суток соответственно. У 15 детей ($25,0 \pm 5,6 \%$; 95 % ДИ 14,0–36,0 %) с отсутствием

гастроэнтерологических жалоб (0 баллов по СОГЭЖП) длительность послеоперационного периода не превышала 14,5 суток, а длительность антибактериальной терапии – $13,4 \pm 0,3$ суток.

При анализе течения послеоперационного периода у детей, прооперированных по поводу РАП, была выявлена высокая прямая корреляционная зависимость ($r = 0,77$) между наличием патологии ЖКТ у детей и длительностью курсов антибактериальной терапии в раннем послеоперационном периоде. Следовательно, наличие патологии ЖКТ с высокой степенью вероятности оказывает влияние на длительность послеоперационного периода.

Таким образом, использование разработанного нами опросника СОГЭЖП доказало свою эффективность в предварительной экспресс-оценке гастроэнтерологических жалоб у детей. В свою очередь, наличие сопутствующей патологии ЖКТ, выраженность ее клинических симптомов оказывает влияние на пролонгацию сроков послеоперационного периода у детей с РАП.

На третьем этапе исследования нами было проведено определение характера системной эндотоксинемии и ее динамики на фоне проводимой терапии у обследованных пациентов путем оценки уровня ЛПС в сыворотке крови на момент поступления ребенка в стационар (перед проведением оперативного вмешательства), а также на седьмые сутки послеоперационного периода.

При изучении характера системной эндотоксинемии у обследованных нами детей было установлено, что среди пациентов группы контроля в большинстве случаев был выявлен физиологический уровень эндотоксинемии – 28 ($93,3 \pm 4,6$ %) детей. Среднее значение ЛПС в группе составило $0,6 \pm 0,1$ EU/мл. Повышение уровня ЛПС в сыворотке крови выше нормативных значений было установлено лишь у 2 ($6,7 \pm 4,6$ %) детей группы контроля.

В свою очередь, среди пациентов основной группы у всех пациентов с РАП – 100 %, было выявлено развитие ЭА. При этом среднее значение ЛПС в основной группе составило $2,8 \pm 0,2$ EU/мл, что было статистически значимо больше относительно соответствующего показателя среди детей группы контроля ($p < 0,01$). При повторном определении уровня ЛПС в сыворотке крови у

пациентов основной группы на седьмые сутки послеоперационного периода на фоне проводимого традиционного лечения было установлено, что повышенный уровень данного показателя сохранялся у 50 ($83,3 \pm 4,8 \%$) детей, что оставалось статистически значимо больше относительно детей группы контроля ($p < 0,01$). При этом среднее значение ЛПС составило $1,9 \pm 0,1$ EU/мл, что также было статистически значимо выше относительно группы контроля ($p < 0,01$).

В дальнейшем нами был оценен уровень LBP – сывороточного белка острой фазы воспаления, который связывает мономер ЛПС и доставляет его к молекуле CD14, запуская иммунный ответ организма и воспалительную реакцию. Установлено, что уровень LBP в сыворотке крови исходно перед проведением оперативного вмешательства среди пациентов основной группы составил $29,3 \pm 1,7$ нг/мл, что было статистически значимо выше относительно детей группы контроля – $6,7 \pm 0,7$ нг/мл ($p < 0,01$).

При повторном исследовании на 7-е сутки на фоне проводимой традиционной терапии уровень LBP в основной группе составил $22,3 \pm 1,3$ нг/мл, что оставалось также статистически значимо выше относительно группы контроля ($p < 0,01$).

При изучении уровней СРБ, как наиболее чувствительного индикатора воспаления у детей с РАП, мы выявили, что исходный уровень данного показателя у пациентов основной группы был повышен более чем в 15 раз. Так, в основной группе среднее значение СРБ составило $84,5 \pm 3,2$ мг/л, что было статистически значимо больше относительно пациентов контрольной группы – $2,8 \pm 0,2$ мг/л ($p < 0,01$).

При повторном определении уровня СРБ в сыворотке крови на 7-е сутки послеоперационного периода при проведении традиционного лечения у пациентов основной группы была отмечена тенденция к снижению его уровня до $32,6 \pm 0,8$ мг/л, но тем не менее, его концентрация оставалась статистически значимо выше относительно группы контроля ($p < 0,01$).

При изучении концентрации ЛФ – маркера эндогенной противомикробной защиты, исходно в группе пациентов с РАП был

установлен уровень данного показателя $2850,0 \pm 180,0$ нг/мл. Полученное значение в 2,7 раза превышало среднее значение концентрации ЛФ в группе контроля – $1030,0 \pm 62,0$ нг/мл ($p < 0,01$). При повторном определении уровня ЛФ в сыворотке крови на 7-е сутки послеоперационного периода у пациентов основной группы при проведении стандартной терапии также наметилась тенденция к снижению данного маркера, но его среднее значение оставалось статистически значимо больше относительно детей группы контроля – $1850,0 \pm 135,0$ и $1030,0 \pm 62,0$ нг/мл, соответственно ($p < 0,01$).

Таким образом, полученные нами на данном этапе проведенного исследования результаты доказывают, что развитие РАП протекает у детей с развитием ЭА и повышением концентрацией таких белков острой фазы воспаления в сыворотке крови, как СРБ, ЛФ, LBP.

В свою очередь, в период раннего послеоперационного периода у большинства пациентов на фоне проведения стандартного послеоперационного лечения не происходит нормализации показателей системной эндотоксинемии и системного воспалительного ответа, что указывает на то, что традиционная терапии не купирует данные процессы, и проводимое лечение может иметь низкую эффективность. Эти процессы могут лежать в основе пролонгации сроков исчезновения клинических симптомов заболевания, назначения повторных курсов антибиотиков, а также длительности этих курсов, что соответственно будет отражаться в пролонгации сроков послеоперационного периода и, возможно, приводить к развитию осложнений.

У пациентов исследуемых групп при ежедневном осмотре была проведена оценка динамики исчезновения болевого абдоминального (активные жалобы пациента, болезненность при пальпации живота), диспептического (тошнота, снижение аппетита) синдромов, послеоперационного пареза кишечника, нормализации температуры тела.

При анализе динамики клинической картины было установлено, что использование ОТ в комплексном лечении РАП на этапе послеоперационного периода способствовало ускорению регрессирования основных клинических

симптомов у пациентов I группы относительно детей, получавших стандартное лечение. Так, устранение абдоминального болевого синдрома среди пациентов группы I происходило в среднем на $5,2 \pm 0,2$ сутки, что было статистически значимо раньше относительно группы II – на $6,4 \pm 0,2$ сутки ($p < 0,05$).

Выявлено, что исчезновение тошноты отмечено в группе I в среднем на $1,9 \pm 0,1$ сутки, а в группе II – на $2,1 \pm 0,1$ сутки ($p > 0,05$).

Купирование послеоперационного пареза кишечника в I группе произошло статистически значимо ($p < 0,05$) раньше относительно II группы. Так, нормализация стула у пациентов группы I отмечалась на $2,5 \pm 0,2$ сутки, а в группе II – на $4,3 \pm 0,3$ сутки ($p < 0,05$).

Наиболее длительные сроки имело восстановление аппетита у пациентов в обеих группах. В группе I восстановление аппетита отмечено у детей на $5,5 \pm 0,3$ сутки, что было статистически значимо ($p < 0,05$) раньше относительно группы II – $7,4 \pm 0,1$ сутки послеоперационного периода.

Нормализация температуры тела у пациентов группы I происходила на $3,1 \pm 0,2$, а в группе II – на $3,3 \pm 0,2$ сутки ($p > 0,05$).

Таким образом, полученные результаты доказывают, что применение ОТ по предложенной нами методике на этапе послеоперационного периода в комплексном лечении детей с РАП позволяет ускорить регрессию болевого абдоминального и диспептического синдромов, а также послеоперационного пареза кишечника.

На фоне сокращения сроков регрессирования основных клинических симптомов среди пациентов группы I также была установлена более выраженная динамика снижения воспалительных показателей в сыворотке крови. С целью изучения динамики показателей эндотоксиновой агрессии у всех обследованных детей было проведено определение исходного уровня системной эндотоксинемии (концентрация ЛПС в сыворотке крови), а также показателей антиэндотоксинового иммунитета (LBP). Кроме того, у всех детей было проведено определение уровня ЛФ и СРБ исходно и в динамике. Забор крови у пациентов исследуемых групп проводился изначально перед оперативным

вмешательством. Для оценки динамики изучаемых показателей на фоне проводимой терапии повторные заборы крови для определения показателей проводили на 7-е и 14-е сутки послеоперационного периода. У детей группы контроля забор крови для исследования проводили однократно перед плановым оперативным вмешательством.

Сроки нормализации лабораторных показателей в обеих группах были значительно больше относительно сроков исчезновения клинических симптомов заболевания. Однако в группе I установлена достоверно более выраженная динамика лабораторных маркеров воспалительного процесса.

Исходный уровень СРБ у детей с аппендикулярным перитонитом был повышен более чем в 10 раз у всех пациентов. Так, в группе I среднее значение СРБ составило $84,5 \pm 3,2$ мг/л, а в группе II – $82,6 \pm 3,1$ мг/л ($p > 0,05$).

При повторном определении уровня СРБ в сыворотке крови на 7-е сутки послеоперационного периода у пациентов основной группы среднее значение СРБ в группе I было статистически значимо ($p < 0,05$) меньше относительно группы II – $14,4 \pm 0,5$ мг/л и $32,6 \pm 0,8$ мг/л, соответственно.

Через 2 недели после проведения оперативного вмешательства у пациентов группы I повышенный уровень СРБ сохранялся лишь у 5 ($16,6 \pm 6,8$ %) детей, что не имело достоверного уровня отличий от группы контроля ($p > 0,05$), и было статистически значимо ($p < 0,05$) меньше относительно группы II, где повышенный уровень СРБ был установлен у 28 ($93,3 \pm 4,6$ %) детей. Среднее значение данного маркера в группе I составило $5,7 \pm 0,2$ мг/л, что было достоверно ($p < 0,05$) меньше относительно группы II – $17,6 \pm 0,5$ мг/л, и не имело статистически значимого уровня отличий ($p > 0,05$) относительно группы контроля.

При изучении концентрации ЛФ исходно в группах пациентов с РАП был установлен уровень данного показателя, в 2,7 раза превышающий ($p < 0,05$) концентрацию в группе контроля – 1030 ± 62 нг/мл. Так, среднее значение ЛФ в группе I составило 2850 ± 180 нг/мл, а в группе II – 2790 ± 175 нг/мл ($p > 0,05$).

При повторном определении уровня ЛФ в сыворотке крови на 7-е сутки послеоперационного периода у пациентов группы I среднее значение данного маркера было статистически значимо ($p < 0,05$) меньше относительно группы II – 1468 ± 114 нг/мл и 1850 ± 135 нг/мл, соответственно.

Через 2 недели после проведения оперативного вмешательства у пациентов основной группы среднее значение ЛФ в группе I составило 1150 ± 93 нг/мл, что было достоверно ($p < 0,05$) меньше относительно группы II – 1456 ± 111 нг/мл, и не имело статистически значимого уровня отличий ($p > 0,05$) относительно группы контроля.

Анализ показателей уровня эндотоксинемии показал, что среди пациентов группы контроля в большинстве случаев был установлен физиологический уровень эндотоксинемии – 28 ($93,3 \pm 4,6$ %) детей. Среднее значение ЛПС в группе составило $0,6 \pm 0,1$ EU/мл.

В свою очередь, среди пациентов основной группы у всех детей (100 %) было выявлено развитие ЭА ($p < 0,05$ в сравнении с группой контроля). Исходные показатели средних значений ЛПС между группами детей с аппендикулярным перитонитом не имели статистически значимого уровня отличий ($p > 0,05$). Так, в группе I среднее значение ЛПС составило $2,9 \pm 0,2$ EU/мл, а в группе II – $2,8 \pm 0,2$ EU/мл, что было статистически значимо больше относительно детей группы контроля ($p < 0,05$).

При повторном определении уровня ЛПС в сыворотке крови на 7-е сутки послеоперационного периода у пациентов группы I было установлено, что повышенный уровень ЛПС сохранялся у статистически значимо ($p < 0,05$) меньшего количества пациентов детей – 12 ($40,0 \pm 8,9$ %) относительно группы II. При этом среднее значение ЛПС в группе I было статистически значимо меньше – $1,1 \pm 0,1$ EU/мл относительно группы II ($p < 0,05$).

В группе II на 7-е сутки повышенный уровень данного показателя сохранялся у 25 ($83,3 \pm 6,8$ %) детей, что имело достоверный уровень отличия как в отношении группы контроля, так и группы I ($p < 0,05$), а среднее значение ЛПС

составило $1,7 \pm 0,1$ EU/мл, что также было статистически значимо ($p < 0,05$) выше относительно группы контроля и группы I.

Через 2 недели после проведения оперативного вмешательства у пациентов группы I повышенный уровень ЛПС сохранялся лишь у 6 ($20,0 \pm 7,3$ %) детей, что не имело достоверного уровня отличий от группы контроля ($p > 0,05$), и было статистически значимо меньше относительно группы II ($p < 0,05$). При этом среднее значение ЛПС составило $0,8 \pm 0,1$ EU/мл, что не имело статистически значимого уровня отличий от группы контроля ($p > 0,05$) и было достоверно ниже относительно группы II ($p < 0,05$).

В свою очередь, среди пациентов группы II на 14-е сутки послеоперационного периода у 15 ($50,0 \pm 9,1$ %) детей установлено сохранение повышенного уровня ЛПС в сыворотке крови, что было статистически значимо ($p < 0,05$) больше относительно детей группы контроля и группы I, а среднее значение показателя в группе составило $1,5 \pm 0,1$ EU/мл, что оставалось также статистически значимо ($p < 0,05$) выше относительно группы контроля и группы I.

Уровень LBP в сыворотке крови перед проведением оперативного вмешательства среди пациентов группы I составил $28,9 \pm 1,7$ нг/мл, а в группе II – $29,3 \pm 1,7$ нг/мл ($p > 0,05$). Данный показатель в обеих группах был достоверно выше ($p < 0,05$) относительно группы контроля – $6,7 \pm 0,7$ нг/мл.

При повторном исследовании на 7-е сутки уровень LBP в группе I составил $13,1 \pm 1,3$ нг/мл, что оставалось статистически значимо выше относительно группы контроля ($p < 0,05$). При этом в группе II на 7-е сутки уровень LBP был статистически значимо выше относительно группы I – $22,3 \pm 0,9$ нг/мл ($p < 0,05$).

На 14-е сутки уровень LBP в группе I составил $8,6 \pm 0,7$ нг/мл, что было статистически значимо меньше относительно группы II ($p < 0,05$) и достоверно не отличалось от группы контроля ($p > 0,05$). При этом в группе II на 14-е сутки уровень LBP составил $16,5 \pm 0,7$ нг/мл, что было статистически значимо выше относительно группы I и группы контроля ($p < 0,05$).

Таким образом, в ходе данного этапа исследования было установлено, что применение курса ОТ по разработанной нами методике на этапе ПОП у детей с

РАП позволяет в более ранние сроки купировать основные клинические проявления заболевания на фоне нормализации уровня лабораторных показателей острого воспаления и эндотоксиновой агрессии в сравнении с пациентами, получающими стандартное лечение на послеоперационном этапе.

На четвертом этапе нами была оценена эффективность применения мультипробиотика в период реабилитации детей, прооперированных по поводу РАП, в отношении профилактики развития абдоминального болевого и диспептического синдромов, а также развития микробиотического дисбаланса тонкой кишки.

Для выполнения данной задачи 60 пациентов школьного возраста, которые были прооперированы по поводу РАП, а в дальнейшем на этапе реабилитации (после выписки из стационара), были разделены на 2 группы наблюдения по 30 человек в каждой (основная группа и группа сравнения).

Все пациенты обеих групп перед началом четвертого этапа исследования были выписаны из хирургического стационара для амбулаторного долечивания. Группы не имели статистически значимого уровня различий ($p > 0,05$) по показателям давности заболевания, течению послеоперационного периода, а также длительности и количества курсов антибиотикотерапии в нем. Исходно после выписки из стационара пациенты не предъявляли каких-либо жалоб, и их общее состояние можно было расценить как удовлетворительное.

Пациентам основной группы был назначен мультипробиотик, содержащий 9 штаммов живых лиофилизированных бифидо- и лактобактерий, идентичных человеческой микрофлоре в количестве более 3×10^9 КОЕ, в т.ч. 3 штамма живых лактобактерий (*L. Gasseri* KS-13, *L. Gasseri* LAC-343, *L. Rhamnosus* LCS-742) в количестве более 1×10^9 КОЕ, 6 штаммов живых бифидобактерий (*B. Bifidum* G9-1, *B. Longum* MM-2, *B. Longum* BB536 Strain M, *B. Infantis* M-63, *B. Breve* M16V Tun T, *B. Lactis* B1-04) в количестве более 2×10^9 КОЕ, курсом 1 месяц. Мультипробиотик дети принимали 1 раз в сутки утром после еды.

Пациентам группы сравнения дополнительных лекарственных препаратов назначено не было. Дети в течение одного месяца получали плацебо.

Результаты эффективности дополнительного приема мультипробиотика оценивались через 1 месяц после выписки из стационара (после завершения курса пробиотика – для пациентов основной группы) и через 6 месяцев после выписки из стационара (через 5 месяцев после завершения курса приема мультипробиотика – для пациентов основной группы) путем оценки частоты возникновения абдоминального болевого и диспептического синдромов, а также по результатам проведенного водородного дыхательного теста с нагрузкой лактулозой для диагностики СИБРТК, которое было проведено всем пациентам, включенным в данный этап исследования.

Каждый пациент должен был фиксировать появляющиеся гастроинтестинальные симптомы, беспокоящие его на протяжении периода наблюдения, в дневник, выданный детским гастроэнтерологом при первом визите.

Переносимость применения мультипробиотика у всех пациентов, включенных в данный этап исследования, была хорошей. Побочных эффектов от его использования зафиксировано не было.

При контрольном визите через 1 месяц от начала наблюдения был проведен опрос пациентов, а также проанализированы данные дневников в отношении оценки частоты возникновения основных клинических симптомов за анализируемый период.

Так, в основной группе отсутствие клинических гастроинтестинальных симптомов за одномесячный период наблюдения было отмечено у 15 ($50,0 \pm 9,1$ %) детей, что было статистически значимо ($p < 0,05$) больше относительно таких пациентов группы сравнения – 7 ($23,3 \pm 7,7$ %).

Возникновение гастроинтестинальных симптомов в течение первого месяца наблюдения было отмечено соответственно у 15 ($50,0 \pm 9,1$ %; 95 % ДИ 32,1–67,9 %) детей основной группы, что было статистически значимо меньше ($p < 0,05$) относительно пациентов группы сравнения – 23 ($76,7 \pm 7,7$ %; 95 % ДИ 61,6–91,8 %) ребенка.

Периодическое возникновение абдоминального болевого синдрома выявлено у 8 ($26,7 \pm 8,1$ %) пациентов в основной группе, что было статистически

значимо меньше ($p < 0,05$) аналогичного показателя группы сравнения – 15 ($50,0 \% \pm 9,1 \%$) детей.

Анализируя частоту возникновения болей в животе у пациентов основной группы, установлено, что возникновение абдоминального болевого синдрома 1–3 раза за период наблюдения было выявлено у 2 ($6,7 \pm 4,6 \%$) детей основной группы и у 3 ($10,0 \pm 5,5 \%$) детей группы сравнения, 4–6 раз – у 3 ($10,0 \pm 5,5 \%$) пациентов основной группы и у 5 ($16,7 \pm 6,8 \%$) детей группы сравнения, 7–10 раз за период наблюдения – у 3 ($10,0 \pm 5,5 \%$) пациентов основной группы и у 5 ($16,7 \pm 6,8 \%$) детей группы сравнения. Более 10 раз за месяц абдоминальный болевой синдром в основной группе не отмечался ни у одного пациента, в группе сравнения таких детей было 2 ($6,7 \pm 4,6 \%$).

Частота возникновения диспептического синдрома среди пациентов обследованных групп на этапе реабилитации за первый контрольный промежуток наблюдения также имела статистически значимый уровень отличий ($p < 0,05$). Так, среди пациентов основной группы проявления диспептического синдрома в течение первого месяца регистрировались у 14 ($46,7 \pm 9,1 \%$) детей, что было статистически значимо реже ($p < 0,05$) относительно детей группы сравнения – 23 ($76,7 \pm 7,7 \%$) больных.

Среди основных проявлений диспептического синдрома у пациентов основной группы регистрировали снижение аппетита – у 4 ($13,3 \pm 6,2 \%$) детей, тошноту – у 5 ($16,7 \pm 6,8 \%$), рвоту – у 1 ($3,3 \pm 3,3 \%$), метеоризм – у 2 ($6,7 \pm 4,5 \%$), изменения характера стула: диарею – у 5 ($16,7 \pm 6,8 \%$), а запор – у 3 ($10,0 \pm 5,5 \%$) больных. В свою очередь, в группе сравнения снижение аппетита установлено – у 10 ($33,3 \pm 8,6 \%$) детей, тошнота – у 8 ($26,7 \pm 8,1 \%$), рвота – у 3 ($10,0 \pm 5,5 \%$), метеоризм – у 5 ($16,7 \pm 6,8 \%$), изменения характера стула: диарея – у 10 ($33,3 \pm 8,6 \%$), а запор – у 6 ($20,0 \pm 7,3 \%$) пациентов.

При контрольном визите через 6 месяцев после выписки детей из стационара также были установлены статистически значимые отличия по частоте возникновения абдоминального болевого и диспептического синдромов между анализируемыми группами.

В основной группе на фоне приема мультипробиотика гастроинтестинальные симптомы не были зарегистрированы у 21 ($70,0 \pm 8,4$ %) пациента, что было статистически значимо чаще относительно таких пациентов в группе сравнения – 12 ($40,0 \pm 8,9$ %) ($p < 0,05$).

Возникновение гастроинтестинальных симптомов в течение пяти месяцев наблюдения было отмечено соответственно у 9 ($30,0 \pm 8,4$ %; 95 % ДИ 13,6–46,4 %) детей основной группы, что было статистически значимо меньше относительно пациентов группы сравнения – 18 ($60,0 \pm 8,9$ %; 95 % ДИ 42,4–77,5 %) детей ($p < 0,05$).

Периодическое возникновение абдоминального болевого синдрома за 5 месяцев наблюдения выявлено у 5 ($16,7 \pm 6,8$ %) пациентов основной группы, что было статистически значимо реже ($p < 0,05$) относительно группы сравнения – 14 ($46,7 \pm 9,1$ %) детей.

Распространенность диспептического синдрома среди пациентов обследованных групп на этапе реабилитации за 5 месяцев наблюдения также имела статистически значимый уровень отличий ($p < 0,05$). Так, среди пациентов основной группы проявления диспептического синдрома в течение шестого месяца реабилитации регистрировались у 6 ($20,0 \pm 7,3$ %) детей, что было статистически значимо реже ($p < 0,05$) относительно детей группы сравнения – 13 ($43,3 \pm 9,0$ %) больных. Среди основных проявлений диспептического синдрома у пациентов основной группы регистрировали снижение аппетита – у 5 ($16,7 \pm 6,8$ %) детей, тошноту – у 4 ($13,3 \pm 6,2$ %), рвоту – у 1 ($3,3 \pm 3,3$ %), метеоризм – у 2 ($6,7 \pm 4,6$ %), изменения характера стула: диарею – у 1 ($3,3 \pm 3,3$ %), а запор – у 2 ($6,7 \pm 4,6$ %) больных. В свою очередь, в группе сравнения снижение аппетита установлено – у 8 ($26,7 \pm 8,1$ %) детей, тошнота – у 6 ($20,0 \pm 7,3$ %), рвота – у 3 ($10,0 \pm 5,5$ %), метеоризм – у 5 ($16,7 \pm 6,8$ %), изменения характера стула: диарея – у 2 ($6,7 \pm 4,5$ %), а запор – у 4 ($13,3 \pm 6,2$ %) пациентов.

Таким образом, в процессе анализа результатов данного этапа работы было установлено, что использование мультипробиотика одномосячным курсом у

пациентов, прооперированных по поводу РАП, на этапе реабилитации позволяет достоверно снизить частоту возникновения абдоминального болевого и диспептического синдромов у детей как на первом месяце после выписки из стационара, так и в течение 6 месяцев послеоперационного периода.

Исходно СИБРТК при проведении водородного дыхательного теста с нагрузкой лактулозой был выявлен у 54 ($90,0 \pm 3,9 \%$) детей с аппендикулярным перитонитом на этапе реабилитации, включенных в данный этап исследования.

Не было установлено статистической значимой ($p > 0,05$) разницы в количестве пациентов с микробитическим дисбалансом тонкой кишки между группами перед началом терапии – 26 ($86,7 \pm 6,2 \%$) пациентов в основной группе и 28 ($93,3 \pm 4,5 \%$) детей в группе сравнения.

На фоне проводимого лечения через один месяц при контрольном визите СИБРТК при проведении водородного дыхательного теста с нагрузкой лактулозой был выявлен у 8 ($26,7 \pm 8,1 \%$; 95 % ДИ 10,9–42,5 %) пациентов основной группы. В группе сравнения таких пациентов было статистически значимо ($p < 0,01$) больше – 24 ($80,0 \pm 8,3 \%$; 95 % ДИ 65,7–94,3 %) ребенка.

Через 6 месяцев после выписки из стационара на втором контрольном визите СИБРТК при проведении водородного дыхательного теста с нагрузкой лактулозой был выявлен у 10 ($33,3 \pm 8,6 \%$; 95 % ДИ 16,4–50,2 %) пациентов основной группы, а в группе сравнения таких пациентов оставалось статистически значимо ($p < 0,01$) больше – 21 ($70,0 \pm 8,4 \%$; 95 % ДИ 53,6–86,4 %) ребенок.

Таким образом, включение мультипробиотика в терапию детей, прооперированных по поводу РАП, на этапе реабилитации позволяет устранить СИБРТК у большего количества пациентов в сравнении с применением плацебо. Нормализацию микробиотического состава тонкой кишки возможно рассматривать в качестве одного из механизмов устранения основных проявлений абдоминального болевого и диспептического синдромов у данных пациентов. При этом установленный положительный эффект от применения мультипробиотика сохраняется и через 5 месяцев после завершения одномесячного курса.

Исходя из полученных результатов данного этапа исследовательской работы, можно сделать вывод о том, что использование мультипробиотика, содержащего 9 штаммов живых лиофилизированных бифидо- и лактобактерий, у детей школьного возраста, прооперированных по поводу РАП, на этапе реабилитации является эффективным и безопасным методом нормализации не только основных клинических проявлений абдоминального болевого и диспептического синдромов, которые продолжают периодически беспокоить ребенка после выписки из стационара, но и устранения микробиотического дисбаланса кишечника. При этом установлена пролонгация эффекта использования мультипробиотика до 5 месяцев после завершения его приема.

ВЫВОДЫ

В диссертации представлено теоретическое обоснование и получено новое решение актуальной научной задачи современной детской хирургии и педиатрии – на основании изучения эпидемиологических особенностей течения распространенного перитонита у детей, показателей эндотоксиновой агрессии, антиэндотоксинового иммунитета разработана и патогенетически обоснована схема лечения, включающая в себя использование озонотерапии на послеоперационном этапе и курс мультипробиотика на этапе реабилитации.

1. Аппендикулярный перитонит продолжает занимать лидирующую позицию в структуре перитонитов у детей – 86,0 %. По сравнению со временем начала вооруженного конфликта сроки антибактериальной терапии у детей с перитонитом статистически значимо ($p < 0,05$) увеличились на $2,6 \pm 0,4$ дня, что, соответственно, приводит к увеличению длительности послеоперационного лечения.

2. Наряду с таким известным анамнестическим фактором, как «давность заболевания», негативно влияющим на течение послеоперационного периода у ребенка с РАП, другими важными факторными признаками является: сопутствующая патология ЖКТ, что увеличивает риск пролонгации послеоперационного периода в 6 раз (ОШ = 6,0 (95 % ДИ 2,3–15,6 %));

более 5 курсов антибактериальной терапии в анамнезе – в 5,7 раза (ОШ = 5,7 (95 % ДИ 2,2–14,7 %)), а также прием антибиотиков в раннем неонатальном периоде – в 2,8 раза (ОШ = 2,8 (95 % ДИ 0,3–5,0 %), ($p < 0,05$)). При этом наличие сопутствующей патологии ЖКТ с более выраженными гастроинтестинальными симптомами приводят к увеличению антибактериальной терапии в раннем послеоперационном периоде ($r = 0,77$).

3. Распространенный аппендикулярный перитонит у детей сопровождается эндотоксиновой агрессией со статистически значимым ($p < 0,05$) повышением уровня ЛПС в сыворотке крови – $2,8 \pm 0,2$ EU/мл, активацией маркеров острой фазы воспаления (СРБ – $84,5 \pm 3,2$ мг/мл, ЛФ – $2850,0 \pm 180,0$ нг/мл) и антиэндотоксинового иммунитета (LBP – $29,3 \pm 1,7$ нг/мл). При этом проведение стандартной, общепринятой терапии у детей с РАП не обеспечивает нормализации показателей на этапе раннего послеоперационного периода.

4. Применение ОТ на этапе послеоперационного периода у детей с РАП позволяет достоверно снизить сроки купирования основных симптомов заболевания в сравнении с пациентами, получающими стандартную терапию: устранение абдоминального болевого синдрома – на 18,8% (с $6,4 \pm 0,2$ до $5,2 \pm 0,2$ суток, $p < 0,05$) и послеоперационного пареза кишечника – на 41,9% (с $4,3 \pm 0,3$ до $2,5 \pm 0,2$ суток, $p < 0,05$), ускорить восстановление аппетита – на 25,7% (с $7,4 \pm 0,1$ до $5,5 \pm 0,3$ суток, $p < 0,05$), соответственно, что позволяет сократить количество койко-дней на $2,2 \pm 0,3$ суток, ($p < 0,05$).

5. Купирование клинических симптомов под воздействием ОТ происходит на фоне более выраженного снижения показателей острой фазы воспаления на 7-е и 14-е сутки: ЛФ – на 20,7% и 21,1% соответственно (с $1850,0 \pm 135,0$ до $1468,0 \pm 114,0$ и с $1456,0 \pm 111,0$ до $1150,0 \pm 93,0$ нг/мл) и СРБ – в 2,3 раза и в 3,1 раза (с $32,6 \pm 0,8$ до $14,4 \pm 0,5$ и с $17,6 \pm 0,5$ мг/л до $5,7 \pm 0,2$ мг/л соответственно), LBP – в 1,7 раза и в 1,9 раза (с $22,3 \pm 0,9$ до $13,1 \pm 1,3$ и с $16,5 \pm 0,7$ до $8,6 \pm 0,9$ нг/мл, соответственно), а также ЭА в 1,5 раза и в 1,9 раза (ЛПС – с $1,7 \pm 0,1$ до $1,1 \pm 0,1$ и с $1,5 \pm 0,1$ EU/мл до $0,8 \pm 0,1$ EU/мл, соответственно) относительно пациентов, получающих стандартную терапию, $p < 0,05$).

6. Использование мультипробиотика курсом в течение 1 месяца у пациентов, прооперированных по поводу РАП, на этапе реабилитации позволяет достоверно снизить частоту рецидивирования гастроинтестинальных синдромов у детей в сравнении с больными, не получающими пробиотическую терапию как на первом месяце после выписки из стационара – в 1,5 раза (с $76,7 \pm 7,7$ % до $50,0 \pm 9,1$ %, $p < 0,05$), так и в течение 6 месяцев послеоперационного периода – в 2,0 раза (с $60,0 \pm 8,9$ % до $30,0 \pm 8,4$ % соответственно, $p < 0,05$). При этом купирование клинических симптомов происходит на фоне достоверного ($p < 0,05$) уменьшения распространенности СИБРТК: через 1 месяц – в 3,0 раза (с $80,0 \pm 8,3$ % до $26,7 \pm 8,1$ %, $p < 0,01$) и через 6 месяцев – в 2,1 раза (с $70,0 \pm 8,4$ % до $33,3 \pm 8,6$ %, $p < 0,01$), соответственно.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В педиатрической практике для оценки наличия и выраженности гастроэнтерологических жалоб и предварительной диагностики патологии ЖКТ рекомендовано использование опросника «Скрининговый опросник оценки гастроэнтерологических жалоб пациента».

2. На этапе послеоперационного периода с целью более раннего купирования основных клинических симптомов и нормализации показателей острого воспалительного ответа и эндотоксиновой агрессии у детей с РАП рекомендовано в комплексном лечении назначать внутривенные инфузии озонированного 0,9 %-го раствора NaCl. Озонированный физиологический раствор вводится со скоростью 60 капель/минуту сразу после предварительного барботирования. Количество раствора и концентрация озона подбираются индивидуально в соответствии с весом (15 мл/кг массы тела, не более 200 мл) и возрастом (до 8 лет – 600 мкг/л; 9–14 лет – 1000 мкг/л; 15–17 лет – 1200 мкг/л) ребенка. Процедуры повторяются через день, курс ОТ – 6 сеансов.

3. На этапе восстановительного периода после завершения стационарного этапа лечения с целью нормализации микробиотического кишечного дисбаланса и

профилактики рецидивирования гастроэнтерологических симптомов детям, прооперированным по поводу РАП, рекомендован прием мультипробиотика, содержащего 9 штаммов живых лиофилизированных бифидо- и лактобактерий, идентичных человеческой микрофлоре, в количестве более 3×10^9 КОЕ, в т. ч. 3 штамма живых лактобактерий (*L. Gasseri* KS-13, *L. Gasseri* LAC-343, *L. Rhamnosus* LCS-742) в количестве более 1×10^9 КОЕ, 6 штаммов живых бифидобактерий (*B. Bifidum* G9-1, *B. Longum* MM-2, *B. Longum* BB536 Strain M, *B. Infantis* M-63, *B. Breve* M16V Tun T, *B. Lactis* B1-04) в количестве более 2×10^9 КОЕ, курсом в течение одного месяца.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ГВЗ	– гнойно-воспалительные заболевания
ДИ	– доверительный интервал
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ИФА	– иммуноферментный анализ
КОЕ	– колониеобразующая единица
ЛПС	– липополисахарид
ЛФ	– лактоферрин
МЗ	– Министерство здравоохранения
ОА	– острый аппендицит
ОТ	– озонотерапия
ОШ	– отношение шансов
ПОП	– послеоперационный период
РАП	– распространенный аппендикулярный перитонит
САР	– снижение абсолютного риска
СИБРТК	– синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки
СОГЭЖП	– Скрининговый опросник гастроэнтерологических жалоб пациента
СРБ	– С-реактивный белок
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ЭА	– эндотоксиновая агрессия
ЭИ	– эндогенная интоксикация
LBP	– lipolysaccharide-binding protein

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Подкаменев, В. В. Неотложная абдоминальная хирургия детского возраста [Текст] : учебное пособие / В. В. Подкаменев. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 208 с.
2. Исаков, Ю. Ф. Детская хирургия [Текст] : национальное руководство / Ю. Ф. Исаков, А. Ф. Дронов. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 1164 с.
3. Донецкая Народная Республика. Министерство здравоохранения. Приказ № 1325 от 31.07.2018 «Об утверждении унифицированного клинического протокола медицинской помощи «Острый аппендицит у детей»» [Текст]. – Донецк, 2018. – 112 с.
4. Острый аппендицит у детей [Текст] / Я. Б. Юдин [и др.]. – Москва : Медицина, 1998. – 256 с.
5. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Disease Society of America [Text] / S. E. Morrow [et al.] // *Clinical Infectious Disease*. – 2010. – Vol. 50. – P. 133–164.
6. The human microbiome in evolution [Text] / E. R. Davenport [et al.] // *MC Biol*. – 2017. – Vol. 15, N 1. – P. 127.
7. Shanahan, F. The Healthy Microbiome – What Is the Definition of a Healthy Gut Microbiome? [Text] / F. Shanahan, T. S. Ghosh, P. W. O'Toole // *Gastroenterology*. – 2021. – Vol. 160, N 2. – P. 483–494.
8. Gomaа, E. Z. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review [Text] / E. Z. Gomaа // *Antonie Van Leeuwenhoek*. – 2020. – Bd. 113, N 12. – S. 2019–2040.
9. Дисбиоз кишечника. Значение нормальной микробиоты кишечника в организме человека [Текст] / Л. А. Тетерева [и др.] // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. – 2016. – № 1–2. – С. 15–18.
10. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report [Text] / M. Simrén [et al.] // *Gut*. – 2013. – Vol. 62, № 1. – P. 159–176.

11. Бондаренко, В. М. Оценка микробиоты и пробиотических штаммов с позиций новых научных технологий [Текст] / В. М. Бондаренко, О. В. Рыбальченко // Фарматека. – 2016. – № 11 (324). – С. 21–34.
12. Пахомовская, Н. Л. Дисбактериоз кишечника у детей при антибиотикотерапии [Текст] / Н. Л. Пахомовская, А. С. Потапов, Г. В. Волынец // Медицинский совет. – 2015. – № 6. – С. 38–42.
13. Суринов, В. А. Технология диагностики и лечения «дисбиоза толстой кишки» и «синдрома избыточного бактериального роста» тонкой кишки у детей [Текст] / В. А. Суринов, Г. В. Лундина // Здоровье семьи – 21 век. – 2012. – Т. 3, № 3. – С. 20.
14. Циммерман, Я. С. Эубиоз и дисбиоз желудочно-кишечного тракта: мифы и реалии [Текст] / Я. С. Циммерман // Клиническая медицина. – 2013. – № 1. – С. 4–11.
15. Яковлев, М. Ю. Глава 8. Кишечный эндотоксин и воспаление [Текст] / М. Ю. Яковлев // Дерматовенерология : национальное руководство / под ред. Ю. К. Скрипника [и др.]. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С. 99–111.
16. Яковлев, М. Ю. Кишечный эндотоксин и воспаление [Текст] / М. Ю. Яковлев // Дерматовенерология : Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Ю. С. Бутова, Ю. К. Скрипкина, О. Л. Иванова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – С. 70–76.
17. Масленников, О. В. Руководство по озонотерапии [Текст] / О. В. Масленников, К. Н. Конторщикова, Б. Е. Шахов. – Нижний Новгород : Исток, 2015. – 346 с.
18. Оценка состояния антиоксидантной системы крови у детей с воспалительными заболеваниями кишечника [Текст] / А. Н. Поповичева [и др.] // Биорадикалы и антиоксиданты. – Нижний Новгород, 2021. – Т.8, №2. – С. 93–98.
19. Эффективность озонотерапии при аппендикулярном перитоните у детей [Текст] / А. М. Шамсиев [и др.] // Детская хирургия. – 2020. – Т. 24, № S1. – С. 94.

20. Topical ozone application: An innovative therapy for infantile atopic dermatitis [Text] / G. Qin [et al.] // Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. – 2018. – Vol. 43, N 2. – P. 163–167.
21. Раупов, Ф. С. Оценка эффективности озонотерапии при гнойной хирургической инфекции у детей [Текст] / Ф. С. Раупов, Э. Э. Кобиллов // Сборник трудов, посвященных 100-летию высшего медицинского образования на Урале. – Пермь, 2016. – С. 77–85.
22. Лечение аппендикулярного перитонита у детей [Текст] / О. В. Карасева [и др.] // Детская хирургия. – 2017. – № 3. – С. 23–27.
23. Ардатская, М. Д. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Современные методы диагностики и подходы к лечебной коррекции [Текст] / М. Д. Ардатская // Медицинский совет. – 2016. – № 14. – С. 88–95.
24. Литяева, Л. А. Особенности кишечной микробиоты у детей с синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке [Текст] / Л. А. Литяева, О. В. Ковалёва, О. Г. Жиленкова // Детские инфекции. – 2018. – Т. 17, № 1. – С. 22–27.
25. Распространенный аппендикулярный перитонит у детей [Текст] / А. М. Шамсиев, Ш. А. Юсупов, М. П. Разин, Ж. А. Шамсиев. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 208 с.
26. Рубцов, В. В. Спаечная кишечная непроходимость как следствие перенесённого перитонита у детей [Текст] / В. В. Рубцов // Детская хирургия. – 2021. – Т. 25, № S1. – С. 62.
27. The Gastrointestinal Microbiome: A Review [Text] / P. C. Barko [et al.] // J. Vet. Intern. Med. – 2018. – Vol. 32, N 1. – P. 9–25.
28. Новикова, В. П. Состав кишечной микробиоты при COVID инфекции (научный обзор) [Текст] / В. П. Новикова, А. В. Полунина // Профилактическая и клиническая медицина. – 2020. – № 4 (77). – С. 81–86.
29. Shamsieva, L. Possibilities of ozone therapy in the treatment of appendicular peritonitis in children (literature review) [Text] / L. Shamsieva, J. Atakulov, D. Djalolov // Sciences of Europe. – 2020. – N 53–2 (53). – P. 10–12.

30. Влияние медицинского озона на спайкообразование при аппендикулярном перитоните у детей [Текст] / Ш. А. Юсупов [и др.] // Осложнения острого аппендицита у детей : материалы Российского симпозиума детских хирургов с международным участием. – Киров, 2021. – С. 33–34.
31. Козулина, Н. В. Клинические проявления острого аппендицита и аппендикулярного перитонита у детей [Текст] / Н. В. Козулина, В. В. Паршиков, Ю. П. Бирюков // Медицина и образование. – 2014. – № 3. – С. 21–24.
32. Диагностика, лечение и клиническое прогнозирование осложненного течения острой хирургической патологии живота у детей [Текст] / В. З. Москаленко, О. П. Минцер, С. В. Веселый, А. А. Лосицкий. – Донецк, 2002. – 282 с.
33. Gastrointestinal surgery and the gut microbiome: a systematic literature review [Text] / S. Ferrie [et al.] // Eur. J. Clin. Nutr. – 2021. – Vol. 75, N 1. – P. 12–25.
34. Карасева, О. В. Лапароскопические операции при абсцедирующих формах аппендикулярного перитонита у детей [Текст] / О. В. Карасева, А. В. Капустин, А. В. Брянцев // Детская хирургия. – 2005. – № 3. – С. 25–29.
35. Шайн, М. Здравый смысл в неотложной и абдоминальной хирургии [Текст] / М. Шайн. – Москва : ГЕОТАР-Медиа, 2003. – 271 с.
36. Султангужин, А. Ф. Ранняя диагностика послеоперационных внутрибрюшных осложнений при аппендикулярном перитоните у детей [Текст]: дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.01.19 : защищена 11 июня 2011 г. / Султангужин Азамат Фагимович; Башкирский государственный медицинский университет. – Уфа, 2011. – 120 с.
37. Комаров, О. А. Прогнозирование спаечной болезни брюшины у детей [Текст]: дис. ...канд. мед. наук : спец. 14.00.35 : защищена 2 ноября 2002 г. / Комаров Олег Александрович; Башкирский государственный медицинский университет. – Уфа, 2005. – 122 с.
38. Доржиев, Б. Д. Послеоперационные осложнения при аппендикулярном перитоните и оптимизация его лечения у детей [Текст] : дис. ...канд. мед. наук : спец. 14.00.35 : защищена 25 апреля 2005 г. / Доржиев Баир

Доржиевич; Иркутский государственный медицинский университет. – Иркутск, 2005. – 97 с.

39. Шамсиев, А. М. Причины возникновения послеоперационных внутрибрюшных абсцессов у детей и пути их профилактики [Текст] / А. М. Шамсиев, Ш. А. Юсупов, А. К. Шахриев // Academy. – 2020. – № 6 (57). – С. 95–98.

40. Эффективная хирургическая тактика при аппендикулярном перитоните у детей [Текст] / К. Е. Уткина [и др.] // Детская хирургия. – 2019. – Т. 23, № 1S4. – С. 62.

41. Динамика роста аппендикулярного перитонита у детей и результаты его лечения [Текст] / Т. О. Омурбеков [и др.] // Вестник КГМА им. И. К. Ахунбаева. – 2020. – № 4. – С. 37–42.

42. Современные клинико-микробиологические параллели распространенного аппендикулярного перитонита у детей [Текст] / М. П. Разин [и др.] // Медицинское образование сегодня. – 2021. – № 2 (14). – С. 15–21.

43. Соколов, Ю. Ю. Лапароскопически-ориентированная классификация аппендикулярного перитонита у детей [Текст] / Ю. Ю. Соколов, С. А. Коровин // Осложнения острого аппендицита у детей : материалы Российского симпозиума детских хирургов с международным участием. – Киров, 2021. – С. 25–26.

44. Yusupov, Sh. A. Assessment of the effectiveness of ultrasound sonography among children with appendicular peritonitis [Text] / Sh. A. Yusupov // European Science Review. – 2017. – N 1–2. – P. 161–163.

45. Early diagnostics of postoperative purulus complications with disseminated appendicular peritonitis in children [Text] / I. Yu. Akhmedov [et al.] // Вопросы науки и образования. – 2019. – № 2 (45). – С. 129–133.

46. The choice of surgical tactics for appendicular peritonitis in children [Text] / A. A. Sleptsov [et al.] // International Journal of Biomedicine. – 2019. – Vol. 9, issue 2. – P. 134–138.

47. Пури, П. Атлас детской оперативной хирургии [Текст] / П. Пури, М. Гольварт. – Москва : МЕДпресс-информ, 2009. – 649 с.

48. Yano, Y. Gut Microbiome over a Lifetime and the Association with Hypertension [Text] / Y. Yano, T. J. Niiranen // *Curr. Hypertens Rep.* – 2021. – Vol. 23, N 3. – P. 15.

49. Алибаева, К. М. Анализ количественного определения уровня С-реактивного белка и прокальцитонина у пациентов с инфекционной патологией [Текст] / К. М. Алибаева, Н. А. Бердиярова, Н. К. Мухамеджанова // *Вестник проблем биологии и медицины.* – 2015. – Т. 2, № 120. – С. 257–263.

50. Клиническое значение определения С-реактивного белка в диагностике внебольничной пневмонии [Текст] / А. А. Бобылев [и др.] // *Клиническая фармакология и терапия.* – 2016. – Т. 25, № 2. – С. 32–42.

51. Анализ количественного определения уровня С-реактивного белка и прокальцитонина у пациентов с инфекционной патологией [Текст] / К. М. Алибаева [и др.] // *Вестник проблем биологии и медицины.* – 2015. – Т. 2, № 120. – С. 257–263.

52. Клиническое значение определения С-реактивного белка в диагностике внебольничной пневмонии [Текст] / А. А. Бобылев [и др.] // *Клиническая фармакология и терапия.* – 2016. – Т. 25, № 2. – С. 32–42.

53. С-реактивный белок – фактор прогноза гнойных послеоперационных осложнений у больных колоректальным раком [Текст] / И. Г. Гатауллин [и др.] // *Кубанский научный медицинский вестник.* – 2013. – № 4 (139). – С. 37–40.

54. Zhang, F. Efficacy of cefotaxime combined with gamma globulins on C-reactive protein and procalcitonin in neonatal sepsis [Text] / F. Zhang // *Cell Mol. Biol.* – 2020. – Vol. 66, N (2). – P. 172–176.

55. Duration of antibiotic therapy in critically ill patients: a randomized controlled trial of a clinical and C-reactive protein-based protocol versus an evidence-based best practice strategy without biomarkers [Text] / I. Borges [et al.] // *Crit. Care.* – 2020. – Vol. 24, N 1. – P. 281.

56. Effect of C-Reactive Protein-Guided Antibiotic Treatment Duration, 7-Day Treatment, or 14-Day Treatment on 30-Day Clinical Failure Rate in Patients With

Uncomplicated Gram-Negative Bacteremia: A Randomized Clinical Trial [Text] / E. von Dach [et al.] // JAMA. – 2020. – Vol. 323, N 21. – P. 2160–2169.

57. Эндогенный лактоферрин в комплексном анализе феррокинетики при анемии недоношенных. [Текст] / Н. Н. Климкович [и др.] // Здоровье матери и ребенка. – 2020. – № 3. – С. 22–25.

58. Изучение железосодержащих белков (лактоферрин, ферритин) при физиологических состояниях и в лабораторной диагностике заболеваний [Текст] / И. А. Кузнецов [и др.] // Инновационное развитие: потенциал науки и современного образования : монография. – Пенза, 2017. – С. 156–165.

59. Лактоферрин человека усиливает экспрессию транскрипционного фактора C-FOS в нейрональных культурах в условиях стимуляции [Текст] / М. Ю. Копаева [и др.] // Патогенез. – 2021. – Т. 19, № 1. – С. 74–78.

60. Лактоферрин как перспективное средство в терапии метаболического синдрома: от молекулярных механизмов до клинических испытаний [Текст] / А. Ю. Елизарова [и др.] // Медицинский академический журнал. – 2019. – Т. 19, № 1. – С. 45–64.

61. Уровни лактоферрина, ИЛ-8, ИЛ-6 и ФНО- α в различных биожидкостях при наружном генитальном эндометриозе / В. Н. Зорина [и др.] // Новости «Вектор-Бест». – 2012. – № 3 (65). – С. 7–10.

62. Лактоферрин как показатель эндогенной интоксикации при распространенном перитоните / Ю. В. Михайличенко [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 5. – С. 71.

63. Оценка динамики уровня лактоферрина сыворотки крови в послеоперационном мониторинге больных, прооперированных по поводу распространенного перитонита / Ю. В. Михайличенко [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2018. – Т. 21, № 1. – С. 98–103.

64. Уровни лактоферрина в сыворотке крови и фекальном экстракте при некоторых воспалительных заболеваниях кишечника / О. А. Луцева,

А. В. Коханов, М. Ю. Воронкова // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 1. – С. 46

65. Dix, C. Bioavailability of a Novel Form of Microencapsulated Bovine Lactoferrin and Its Effect on Inflammatory Markers and the Gut Microbiome: A Pilot Study [Text] / C. Dix, O. Wright // *Nutrients*. – 2018. – Vol. 10, N 8. – P. 1115.

66. Алешина, Г. М. Лактоферрин – эндогенный регулятор защитных функций организма [Текст] / Г. М. Алешина // *Медицинский академический журнал*. – 2019. – Т. 19, № 1. – С. 35–44.

67. Дисбиоз кишечника – инфекция *Helicobacter pylori* – синдром раздраженного кишечника – метаболический синдром: что их объединяет? [Текст] / Н. В. Барышникова [и др.] // *Практическая медицина*. – 2012. – № 3 (58) – С. 11–16.

68. Германенко, И. Г. Дисбактериоз кишечника у детей [Текст] / И. Г. Германенко // *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*. – 2014. – № 2 (8). – С. 67–72.

69. Crane, R. J. Environmental enteric dysfunction: an overview [Text] / R. J. Crane, K. D. Jones, J. A. Berkley // *Food Nutr. Bull.* – 2015. – Vol.36, suppl. 1. – S. 76–87.

70. Налетов, А. В. Эндотоксиновая агрессия и состояние иммунного ответа у детей с хронической гастродуоденальной патологией, ассоциированной с *Helicobacter pylori* [Текст] / А. В. Налетов // *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. – 2014. – № 3. – С. 60–65.

71. Guz, N. P. The endotoxin aggression in children with erosive and ulcerative diseases of the duodenum, associated with *H. pylori* and small intestinal bacterial overgrowth syndrome [Text] / N. P. Guz, A. V. Nalyotov // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2015. – Вып. 117, № 5 (Санкт-Петербург – Гастро-2015 : материалы XV Юбилейного съезда Научного общества гастроэнтерологов России и 17-го Международного медицинского Славяно-Балтийского научного форума). – С. 125.

72. Гуз, Н. П. Эндотоксиновая агрессия у детей с эрозивно-язвенными заболеваниями двенадцатиперстной кишки, ассоциированными с *H. pylori*, на фоне синдрома избыточного бактериального роста [Текст] / Н. П. Гуз, А. В. Налетов // Дыхательные технологии в медицинской диагностике : материалы X Междунар. конкурса им. проф. Е. С. Рысса. – Санкт-Петербург : изд-во Политехн. ун-та, 2015. – С. 5–6.

73. Prokhorov, E. V. The System Endotoxemia and Antiendotoxin Immune Response in Children with Peptic Ulcer Disease, Associated with *Helicobacter Pylori* Virulent Strains [Text] / E. V. Prokhorov, A. V. Nalyotov, D. I. Masyuta // Biological Markers and Guided Therapy. – 2015. – Vol. 2, № 1. – P. 25–31.

74. Патогенез синдрома эндогенной интоксикации при острой кишечной непроходимости [Текст] / В. А. Гольбрайх [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2013. – Т. 8, № 3. – С. 8–12.

75. The role of the microbiome in diabetes mellitus [Text] / S. Zhang [et al.] // Diabetes Res Clin Pract. – 2021. – Vol. 172. – P. 108645.

76. Ronan, V. Childhood Development and the Microbiome – The Intestinal Microbiota in Maintenance of Health and Development of Disease During Childhood Development [Text] / V. Ronan, R. Yeasin, E. C. Claud // Gastroenterology. – 2021. – Vol. 160, N 2. – P. 495–506.

77. Impact of diet and the bacterial microbiome on the mucous barrier and immune disorders [Text] / C. A. Alemao [et al.] // Allergy. – 2021. – Vol. 76, N 3. – P. 714–734.

78. Novelle, M. G. Decoding the Role of Gut-Microbiome in the Food Addiction Paradigm [Text] / M. G. Novelle // Int. J. Environ. Res. Public. Health. – 2021. – Vol. 18, N 13. – P. 682–685.

79. Metabolome – Microbiome Crosstalk and Human Disease [Text] / K. A. Lee-Sarwar [et al.] // Metabolites. – 2020. – Vol. 10, N 5. – P. 181.

80. Steinhagen, P. R. Fundamentals of the microbiome [Text] / P. R. Steinhagen, D. C. Baumgart // Internist (Berl). – 2017. – Vol. 58, N 5. – P. 429–434.

81. Hanson, B. M. The importance of the microbiome in epidemiologic research [Text] / B. M. Hanson, G. M. Weinstock // *Ann. Epidemiol.* – 2016. – Vol. 26, N 5. – P. 301–305.
82. Silbergeld, E. K. The Microbiome [Text] / E. K. Silbergeld // *Toxicol. Pathol.* – 2017. – Vol. 45, N 1. – P. 190–194.
83. A new metagenome binning method based on gene uniqueness [Text] / Y. Kang [et al.] // *Genes Genomics.* – 2020. – Vol. 42, N 8. – P. 883–892.
84. The Gut Microbiome as a Reservoir for Antimicrobial Resistance [Text] / W. E. Anthony [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2021. – Vol. 223, 12, Suppl. 2. – S. 209–213.
85. Changes in indices of chemical composition and mineralizing properties of oral fluid in children with intestinal dysbiosis [Text] / L.F. Kaskova [et al.] // *Світ медицини та біології.* – 2020. – Т. 16, № 2 (62). – С. 67–70.
86. Current views on the etiopathogenesis, clinical manifestation, diagnostics, treatment and correlation with other nosological entities of SIBO [Text] / A. Miazga [et al.] // *Adv. Med. Sci.* – 2015. – Vol. 60, № 1. – P. 118–124.
87. Crane, R. J. Environmental enteric dysfunction: an overview [Text] / R. J. Crane, K. D. Jones, J. A. Berkley // *Food Nutr. Bull.* – 2015. – Vol. 36, suppl. 1. – S. 76–87.
88. Small intestinal transit time is delayed in small intestinal bacterial overgrowth [Text] / B. C. Roland [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 49, N 7. – P. 571–576.
89. Синдром избыточного бактериального роста у пациентов после холецистэктомии по поводу ЖКБ с воспалительными заболеваниями кишечника [Текст] / Ю. А. Кулыгина [и др.] // *Доказательная гастроэнтерология.* – 2018. – Т. 7, № 1. – С. 55–56.
90. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome in children [Text] / K. Siniewicz-Luzeńczyk [et al.] // *Prz. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 10, N 1. – P. 28–32.
91. Синдром избыточного бактериального роста в клинической практике [Текст] / Т. Б. Топчий [и др.] // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* – 2017. – № 3 (139). – С. 71–78.

92. Роль синдрома избыточного бактериального роста тонкой кишки в развитии аллергической патологии у детей [Текст] / С. Н. Недельская [и др.] // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. – 2015. – Т. 15, № 1 (49). – С. 239–244.
93. Evolutionary concepts in the functional biotics arena: a mini-review [Text] / B. H. Nataraj [et al.] // Food Sci Biotechnol. – 2020. – Vol. 30, N 4. – P. 487–496.
94. Diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in the clinical practice [Text] / M. D. Gabrielli [et al.] // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2013. – Vol. 17, suppl. 2. – P. 30–35.
95. Review article: small intestinal bacterial overgrowth – prevalence, clinical features, current and developing diagnostic tests, and treatment [Text] / E. Grace [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2013. – Vol. 38, № 7. – P. 674–688.
96. Налетов, А. В. Распространенность синдрома избыточного бактериального роста при негастроэнтерологической патологии среди пациентов донбасского региона [Текст] / А. В. Налетов, Н. П. Гуз // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2016. – № 1–2. – М22.
97. Налетов, А. В. Микробиологический дисбаланс кишечника и уровень системной эндотоксиновой агрессии у детей при хронической гастродуоденальной патологии, ассоциированной с *Helicobacter pylori* [Текст] / А. В. Налетов // Инновационные перспективы Донбасса – инфраструктурное и социально-экономическое развитие : материалы международной научно-практ. конф. в рамках Международного научного форума. – Донецк, 2015. – С. 84–88.
98. Налетов, А. В. Дисбиотические изменения кишечника и эффективность их коррекции у пациентов с хронической гастродуоденальной патологией [Текст] / А. В. Налетов // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2015. – № 1. – С. 48–53.
99. Налетов, А. В. Синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки у детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки [Текст] / А. В. Налетов, Н. П. Гуз // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – Вып. 102, № 2 (Профилактика, диагностика и лечение заболеваний

органов пищеварения в XXI веке : тезисы 14-го съезда научного общества гастроэнтерологов России). – С. 48–49.

100. Синдром избыточного бактериального роста при заболеваниях желудочно-кишечного тракта у детей [Текст] / А. П. Листопадова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – № 1 (137). – С. 44–48.

101. Урсова, Н. И. Синдром избыточного бактериального роста: от понимания проблемы к лечению [Текст] / Н. И. Урсова // Медицинский совет. – 2017. – № 1. – С. 198–203.

102. Синдром избыточного бактериального роста в детском возрасте [Текст] / А. А. Нижевич [и др.] // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2016. – № 1–2. – М22–М23.

103. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome in children [Text] / K. Siniewicz-Luzencyk [et al.] // Prz. Gastroenterol. – 2015. – Vol. 10, № 1. – P. 28–32.

104. Breath tests in the diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome in comparison with quantitative upper gut aspirate culture [Text] / U. C. Ghoshal [et al.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2014. – Vol. 26, N 7. – P. 753–760.

105. Передерій, В. Г. Порівняльний аналіз різних тестів для діагностики синдрому надлишкового бактеріального росту у тонкій кишці [Текст] / В. Г. Передерій, Л. О. Матяш // Сучасна гастроентерологія. – 2015. – № 5 (85). – С. 83–88.

106. Плотникова, Е. Ю. Диагностика и лечение избыточной бактериальной контаминации тонкой кишки в клинической практике, собственный опыт [Текст] / Е. Ю. Плотникова, М. В. Краснова, Е. Н. Баранова // Вестник клуба панкреатологов. – 2015. – № 2. – С. 42–47.

107. Степанов, И. Я. Дыхательный водородный тест в диагностике патологии желудочно-кишечного тракта [Текст] / И. Я. Степанов, И. Я. Будзьяк, И. С. Коненко // Гастроэнтерология. – 2015. – № 1 (55). – С. 81–85.

108. Передерий, В. Г. Запахи разных болезней: диагностика с помощью дыхательных тестов и анализа летучих органических кислот [Текст] / В. Г. Передерий, А. В. Казнодий // Сучасна гастроентерологія. – 2015. – № 3 (83). – С. 7–14.

109. Rezaie, A. How to test and treat small intestinal bacterial overgrowth: an evidence-based approach [Text] / A. Rezaie, M. Pimentel, S. S. Rao / Curr. Gastroenterol. Rep. – 2016. – Vol. 18, № 2. – P. 8.

110. Марушко, Ю. В. Оцінка дихального тесту з навантаженням лактулозою в дітей з патологією верхніх відділів травного каналу та корекція виявлених порушень лактіалє [Текст] / Ю. В. Марушко, М. Г. Горянська // Здоров'я дитини. – 2015. – № 5 (65). – С. 34–38.

111. Ileocecal valve dysfunction in small intestinal bacterial overgrowth: a pilot study [Text] / L. S. Miller [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 18, N 46. – P. 6801–6808.

112. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция / М. Д. Ардатская [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – № 5. – С. 13–50.

113. Pimentel, M. Breath testing for small intestinal bacterial overgrowth: should we bother? [Text] / M. Pimentel // Am. J. Gastroenterol. – 2016. – Vol. 11, № 3. – P. 307–308.

114. Comparison of lactulose and glucose breath test for diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome [Text] / S. V. Rana [et al.] // Digestion. – 2012. – Vol. 85, № 3. – P. 243–247.

115. Erosive esophagitis may be related to small intestinal bacterial overgrowth [Text] / K. M. Kim [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 47, N 5. – P. 493–498.

116. Small intestinal bacterial overgrowth: duodenal aspiration vs glucose breath test [Text] / A. Erdogan [et al.] // Neurogastroenterol. Motil. – 2015. – Vol. 27, N 4. – P. 481–489.

117. Possible underestimation of SIBO in IBS patients: is lack of Glucose Breath Test standardization responsible? [Text] / Erdogan A. [et al.] // *Neurogastroenterol. Motil.* – 2015. – Vol. 27, № 8. – P. 1192–1193.

118. Связь синдрома раздраженного кишечника и синдрома избыточного бактериального роста: бактериальная гипотеза в основе функционального заболевания [Текст] / К. В. Ивашкин [и др.] // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* – 2021. – Т. 31, №1. – С. 54–63.

119. Ардатская, М. Д. Синдром избыточного бактериального роста [Текст] : учебное пособие / М. Д. Ардатская. – Москва : Форте принт, 2011. – 56 с.

120. Микробиота и болезни человека: возможности диетической коррекции [Текст] / Ю. С. Карпеева [и др.] // *Рос. вестник перинатологии и педиатрии.* – 2020. – Т. 65, № 5. – С. 116–125.

121. Heiman, M. L. A healthy gastrointestinal microbiome is dependent on dietary diversity [Text] / M. L. Heiman, F. L. Greenway // *Mol. Metab.* – 2016. – Vol. 5, N 5. – P. 317–320.

122. Синдром избыточного бактериального роста в клинической практике [Текст] / Т. Б. Топчий [и др.] // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* – 2017. – Т. 139, № 3. – С. 71–78.

123. Топчий, Т. Б. Синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки при воспалительных заболеваниях кишечника [Текст] / Т. Б. Топчий, О. Н. Минушкин, В. Е. Бунева // *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* – 2019. – № 2. – С. 30–35.

124. Implications of the human microbiome in inflammatory bowel diseases [Text] / S. M. Bakhtiar [et al.] // *FEMS Microbiol. Lett.* – 2013. – Vol. 342, N 1. – P. 10–17.

125. Lactulose hydrogen breath test and functional symptoms in pediatric patients [Text] / A. M. Madrid [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2012. – Vol. 57, N 5. – P. 1330–1335.

126. Аниховская, И. А. Кишечный эндотоксин и стресс в адаптации и старении [Текст] / И. А. Аниховская, И. М. Салахов, М. Ю. Яковлев // Вестник РАЕН. – 2016. – Т. 16, № 1. – С. 19–24.

127. Taylor, T. N. The influence of the microbiota on immune development, chronic inflammation, and cancer in the context of aging [Text] / T. N. Taylor, R. L. Lacey, C. A. Janelle // Microbial Cell. – 2019. – Vol. 6, № 8. – P. 324.

128. Быков, А. Т. Микробиота кишечника: вклад в здоровье и профилактику заболеваний человека [Текст] / А. Т. Быков, А. В. Шапошников, Т. Н. Маляренко // Медицинский журнал. – 2016. – № 4. – С. 16.

129. Кузнецова, Э. Э. Микробиота кишечника. Роль в развитии различных патологий [Текст] / Э. Э. Кузнецова, В. Г. Горохова, С. Л. Богородская // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – Т. 61, № 10. – С. 723.

130. Lipopolysaccharide-binding protein plasma levels in children: effects of obstructive sleep apnea and obesity [Text] / L. Kheirandish-Gozal [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2014. – Vol. 99, N 2. – P. 656–663.

131. Бондаренко, В. М. Роль эндотоксина кишечной микрофлоры в физиологии и патологии человека [Текст] / В. М. Бондаренко, В. Г. Лиходед // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. – 2013. – № 3. – С. 3.

132. Самуилова, Д. Ш. Липополисахарид-связывающий белок: основные функции и клиническое значение [Текст] / Д. Ш. Самуилова, У. Л. Боровкова // Клиническая физиология кровообращения. – 2013. – № 4. – С. 5–9.

133. Impact of bacterial endotoxin on the structure of DMPC membranes [Text] / M. Nagel [et al.] // Biochim. Biophys. Acta. – 2015. – Vol. 10, pt. A. – P. 2271–2276.

134. Степнова, Е. С. Влияние эндотоксина на иммунную систему человека и гематологические показатели при эндотоксиновой агрессии [Текст] / Е. С. Степнова // Современное естествознание и охрана окружающей среды : труды Международной молодежной конференции / отв. ред. А. В. Речкалов. – Курган, 2013. – С. 82–84.

135. Шмойлов, Д. К. Показатели активности гуморального звена антиэндотоксинового иммунитета у больных гриппом А [Текст] / Д. К. Шмойлов, И. З. Каримов // Патогенез. – 2020. – Т. 18, № 1. – С. 51–57.

136. Яковлев, М. Ю. Кишечный эндотоксин: иммунитет - воспаление - старение, как звенья одной цепи [Текст] / М. Ю. Яковлев // Патогенез. – 2020. – Т. 18, № 1. – С. 82–94.

137. Дисбаланс гуморального звена антиэндотоксинового иммунитета как вероятный фактор патогенеза аутоиммунных заболеваний [Текст] / А. И. Гордиенко [и др.] // Физиология человека. – 2019. – Т. 45, № 3. – С. 123–128.

138. Эндотоксинемия и антиэндотоксиновый иммунитет у пациенток с неразвивающейся беременностью в I триместре [Текст] / И. Б. Манухин [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2019. – Т. 19, № 3. – С. 17–21.

139. Краткая история изучения роли кишечного фактора в старении и/или индукции системного воспаления: достижения, проблемы, перспективы [Текст] / И. А. Аниховская [и др.] // Патогенез. – 2019. – Т. 17, № 1. – С. 4–17.

140. De Punder, K. Stress induces endotoxemia and low-grade inflammation by increasing barrier permeability [Text] / K. de Punder, L. Pruimboom // Front. Immunol. – 2015. – Vol. 6, N 223. – P. 1.

141. Нормативные показатели системной эндотоксинемии как базисный элемент определения роли липолисахаридов кишечной микрофлоры в общей патологии [Текст] / И. М. Салахов [и др.] // Патогенез. – 2015. – Т. 13, № 1. – С. 18–27.

142. Аниховская, И. А. Эндотоксиновая теория атеросклероза [Текст] / И. А. Аниховская, А. А. Кубатиев, М. Ю. Яковлев // Физиология человека. – 2015. – Т. 41, № 1. – С. 106–116.

143. Современная энтеросорбция в коррекции уровня эндотоксинов при неинфекционной диарее [Текст] / А. И. Павлов [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2019. – Т. 15, № 28. – С. 32–38.

144. Эндотоксиновый компонент патогенеза хронических вирусных заболеваний [Текст] / И. А. Аниховская [и др.] // Физиология человека. – 2015. – Т. 41, № 3. – С. 118–126.

145. Мазурин, А.В. Пропедевтика детских болезней [Текст] / А. В. Мазурин, И. М. Воронцов. – Москва : Медицина, 1985. – 432 с.

146. Роль эндотоксиновой агрессии в патогенезе острого инфаркта миокарда [Текст] / И. А. Аниховская [и др.] // Физиология человека. – 2014. – Т. 40, № 3. – С. 129–133.

147. Павелкина, В. Ф. Совершенствование патогенетической терапии при заболеваниях бактериальной этиологии [Текст] / В. Ф. Павелкина, А. А. Еровиченков, С. Г. Пак // Журнал инфектологии. – 2012. – Т. 4, № 3. – С. 67–75.

148. Направления поиска средств снижения концентрации эндотоксина в общей гемодинамике [Текст] / И. А. Аниховская [и др.] // Патогенез. – 2014. – Т. 12, № 4. – С. 25–30.

149. Яковлев, М. Ю. Кишечный эндотоксин: иммунитет – воспаление – старение, как звенья одной цепи [Текст] / М. Ю. Яковлев // Патогенез. – 2020. – Т. 18, № 1. – С. 82–94.

150. Дисбаланс гуморального звена антиэндотоксинового иммунитета как вероятный фактор патогенеза аутоиммунных заболеваний [Текст] / А. И. Гордиенко [и др.] // Физиология человека. – 2019. – Т. 45, № 3. – С. 123–128.

151. Фадеенко, Г. Д. Эндотоксин и метаболически ассоциированная патология [Текст] / Г. Д. Фадеенко, А. Е. Гриднев, С. В. Гриднева // Современная гастроэнтерология. – 2020. – № 4 (114). – С. 80–89.

152. Алиментарный фактор как вероятный индуктор воспаления или липидный компонент механизма транспорта кишечного эндотоксина [Текст] / П. Л. Огороков [и др.] // Физиология человека. – 2012. – Т. 38, № 6. – С. 649–655.

153. Антиэндотоксиновый иммунитет и уровень С-реактивного белка у больных хронической болезнью почек, находящихся на диализе [Текст] /

В. А. Белоглазов [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Т. 16, № 3–2. – С. 94–99.

154. Воронов, А. Н. Антиэндоксинный иммунитет при остром панкреатите [Текст] / А. Н. Воронов, А. В. Костырной // Молодая наука : сборник научных трудов научно-практической конференции для студентов и молодых ученых. – 2016. – С. 197–199.

155. Ардатская, М. Д. Распространенность синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке и его коррекция у больных неалкогольным стеатогепатитом [Текст] / М. Д. Ардатская, Г. В. Гарушьян, Р. П. Мойсак // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2018. – № 2. – С. 53–54.

156. Ардатская, М. Д. Влияние избыточного бактериального роста в тонкой кишке и бактериальной эндотоксемии на течение неалкогольной жировой болезни печени [Текст] / М. Д. Ардатская, Г. В. Гарушьян, Р. П. Мойсак // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – № 5 (153). – С. 24–31.

157. Ардатская, М. Д. Оценка состояния микробиоценоза кишечника у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени на стадии жирового гепатоза [Текст] / М. Д. Ардатская, Г. В. Гарушьян, Р. П. Мойсак // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2017. – № 1. – С. 64–65.

158. Lipopolysaccharide-binding protein as marker of fetal inflammatory response syndrome after preterm premature rupture of membranes [Text] / M. Pavcnik-Arnol [et al.] // Neonatology. – 2014. – Vol. 105, N 2. – P. 121–127.

159. Lipopolysaccharide-binding protein, a surrogate marker of microbial translocation, is associated with physical function in healthy older adults [Text] / J. R. Jr. Stehle [et al.] // J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. – 2012. – Vol. 67, N 11. – P. 1212–1218.

160. The crystal structure of lipopolysaccharide binding protein reveals the location of a frequent mutation that impairs innate immunity [Text] / J. K. Eckert [et al.] // Immunity. – 2013. – Vol. 39, N 4. – P. 647–660.

161. Lipopolysaccharide-binding protein: a potential marker of febrile urinary tract infection in childhood [Text] / E. A. Tsalkidou [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2013. – Vol. 28, N 7. – P. 1091–1097.

162. Diagnostic accuracy of lipopolysaccharide-binding protein as biomarker for sepsis in adult patients: a systematic review and meta-analysis [Text] / K. F. Chen [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11, № 4. – e0153188.

163. Lipopolysaccharide-binding protein plasma levels as a biomarker of obesity-related insulin resistance in adolescents [Text] / K. E. Kim [et al.] // *Korean. J. Pediatr.* – 2016. – Vol. 59, № 5. – P. 231–238.

164. Фомичева, К. С. Синдром эндогенной интоксикации и эффективность лечения больных системной красной волчанкой [Текст] / К. С. Фомичева // *Вестник неотложной и восстановительной медицины.* – 2014. – Т. 15, № 2. – С. 231–234.

165. Anti-endotoxin properties of polymyxin B-immobilized fibers [Text] / T. Tani [et al.] // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2019. – N 1145. – P. 321.

166. Cross, A. S. Anti-endotoxin vaccines: back to the future [Text] / A. S. Cross // *Virulence.* – 2014. – Vol. 5, N 1. – P. 219.

167. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых [Текст] / В. Т. Ивашкин [и др.] // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* – 2020. – Т. 30, № 2. – С. 76–89.

168. Probiotics and prebiotics. 2017 [Electronic resource] / invited experts: Dan Merenstein, Seppo Salminen; WGO Global Guideline; February 2017. – Boston, 2017. – 35 p. – URL: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-english-2017.pdf>

169. Markowiak, P. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health [Text] / P. Markowiak, K. Śliżewska // *Nutrients.* – 2017. – Vol. 9, N 9. – P. 1021. DOI: 10.3390/nu9091021

170. Prebiotics: Definition, Types, Sources, Mechanisms, and Clinical Applications [Text] / D. Davani-Davari [et al.] // *Foods*. – 2019. – Vol. 8, N 3. – P. 92. DOI: 10.3390/foods8030092

171. Pandey, K. R. Probiotics, prebiotics and synbiotics – a review [Text] / K. R. Pandey, S. R. Naik, B. V. Vakil // *J. Food Sci Technol*. – 2015. – Vol. 52, N 12. – P. 7577–7587. DOI: 10.1007/s13197-015-1921-1

172. Poluektova, E. The Putative Antidepressant Mechanisms of Probiotic Bacteria: Relevant Genes and Proteins [Text] / E. Poluektova, R. Yunes, V. Danilenko // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13, N 5. – P. 1591.

173. Bushyhead, D. Small Intestinal Bacterial Overgrowth [Text] / D. Bushyhead, E. M. Quigley // *Gastroenterol. Clin. North. Am.* – 2021. – Vol. 50, N 2. – P. 463–474.

174. Mechanisms of Action of Probiotics [Text] / J. Plaza-Diaz [et al.] // *Adv. Nutr.* – 2019. – Vol. 10, Suppl. 1. – S49–S66.

175. Halloran, K. Probiotic mechanisms of action [Text] / K. Halloran, M. A. Underwood // *Early Hum. Dev.* – 2019. – Vol. 135. – P. 58–65.

176. Canfora, E. E. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity [Text] / E. E. Canfora, J. W. Jocken, E. E. Blaak // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2015. – Vol. 11, N 10. – P. 577–591.

177. Strandwitz, P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota [Text] / P. Strandwitz // *Brain Res.* – 2018. – Vol. 1693, Pt. B. – P. 128–133.

178. Vitamin Producing Lactic Acid Bacteria as Complementary Treatments for Intestinal Inflammation [Text] / A. de Moreno de LeBlanc [et al.] // *Antiinflamm Antiallergy Agents Med. Chem.* – 2018. – Vol. 17, N 1. – P. 50–56.

179. Черноусова, Л. Д. Оптимизация санаторно-курортного лечения детей с хроническими заболеваниями носоглотки за счет применения озонотерапии [Текст] / Л. Д. Черноусова // *Озон в биологии и медицине : Материалы 1-ой Украинско-русской научно-практической конференции.* – Одесса, 2003. – С. 116–118.

180. Эффективность озонотерапии у детей с атопическим дерматитом и сопутствующим аллергическим ринитом [Текст] / Я. Ю. Иллек [и др.] // Пермский медицинский журнал. – 2016. – Т. 33, № 2. – С. 62–70.

181. Азов, Н. А. Комплексное применение озона, квч-терапии и внутривенного иммуноглобулина в коррекции тяжести заболевания у ребенка [Текст] / Н. А. Азов // Общая реаниматология. – Москва, 2016. – С. 141–142.

182. Voci, V. A. Current Medical Diagnosis and treatment [Text] / V. A. Voci; edited by M. A. Papadakis [et al.]; 53rd ed. – N.Y., 2014. – 1840 p.

183. Иутинский, Э. М. Влияние озонотерапии, используемой в лечении фетоплацентарной недостаточности во время беременности, на развитие детей первого года жизни [Текст] / Э. М. Иутинский, С. А. Дворянский, С. М. Пшеницына // Биорадикалы и антиоксиданты. – 2015. – Т. 2, № 4. – С. 22–31.

184. Гречканев, Г. О. Технологии озонотерапии в акушерстве и гинекологии : монография [Текст] / Г. О. Гречканев. – Нижний Новгород : Издательство Нижегородской государственной медицинской академии, 2016. – 384 с.

185. Роговой, А. Н. Дифференцированный подход к ведению беременности и родов у женщин с обструкцией мочевыводящих путей [Текст] : дис. ...канд. мед. наук : спец. 14.01.01 : защищена апрель 2020 г. / Роговой Алексей Николаевич; ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО. – Донецк, 2020. – 164 с.

186. Topical ozone therapy restores microbiome diversity in atopic dermatitis [Text] / J. Zeng [et al.] // Int. Immunopharmacol. – 2020. – Vol. 80. – abstr. 106191. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106191.

187. Векслер, Н. Ю. Оптимизация интенсивной терапии больных с гнойно-воспалительными заболеваниями брюшной полости методами детоксикации, дезинтоксикации [Текст] / Н. Ю. Векслер // Материалы 9 Всероссийской научно-практической конференции. – Нижний Новгород, 2013. – С. 100–101.

188. Эффективность питьевого приема озонированной дистиллированной воды у детей с гастродуоденальной патологией в комплексе санаторно-

курортного лечения [Текст] / С. Ф. Гончарук [и др.] // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2004. – № 5. – С. 17–18.

189. The effect of ozonotherapy of purulent inflammatory diseases of the head, face and neck in children [Text] / A. M. Shamsiev [et al.] // German International Journal of Modern Science. – 2021. – N 10–1. – S. 40–41.

190. Ozone therapy: an overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility [Text] / N. L. Smith [et al.] // Med. Gas. Res. – 2017. – Vol. 7, N 3. – P. 212–219.

191. Экспериментальный подбор терапевтических доз озона на моделях *in vitro* и их апробирование в клинике [Текст] / Е. И. Кузьмина [и др.] // Нижегородский медицинский журнал. – 2008. – № 3. – С. 37–41.

192. Application of ozone therapy in surgical practice [Text] / S. Y. Karatieieva [et al.] // Wiad Lek. – 2018. – Vol. 71, N 5. – P. 1076–1079.

193. Rowen, R. J. Ozone and oxidation therapies as a solution to the emerging crisis in infectious disease management: a review of current knowledge and experience [Text] / R. J. Rowen // Med. Gas. Res. – 2019. – Vol. 9, N 4. – P. 232–237.

194. Кузьмичев, П. П. Клиническое применение медицинского озона в педиатрии [Текст] / П. П. Кузьмичев, Н. Е. Кузьмичева. – Хабаровск, 2012. – 234 с.

195. Кузьмичев, П. П. Озонотерапия в детской хирургии: проблемы и возможности [Текст] / П. П. Кузьмичев, Н. Е. Кузьмичева. – Биробиджан, 2013. – 55 с.

196. Ozone Therapy in Patients with Diabetic Neuroangiopathy on Ozone Applications [Text] / J. I. Fernandez [et al.]. – Havana, 2007. – 31 p.

197. Paulesu, L. Studies on the biological effects of ozone: 2. Induction of tumor necrosis factor (TNF-alpha) on human leucocytes [Text] / L. Paulesu, E. Luzzi, V. Bocci // Lymphokine and Cytokine Research. – 1991. – Oct. 1. – P. 409–412.

198. Richermi, P. Ossigeno-Ozono terapia [Text] / P. Richermi, M. Franchini, L. Valdenassi. – Pavia–Bergamo, 1985. – Vol. 4. – 66 p.

199. Sagai, M. Mechanisms of Action Involved in Ozone Therapy: Is healing induced via a mild oxidative stress? [Text] / M. Sagai, V. Bocci // *Med. Gas. Res.* – 2011. – N 1. – P. 29.

200. Local therapy with ozone in the management of the exit site in a patient undergoing peritoneal dialysis [Text] / R. Chimenz [et al.] // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* – 2019. – Vol. 33, N 5 (Suppl. 1). – P. 91–94.

201. The effect of ozone on the course and development of complications of peritonitis in children in experiment [Text] / B. B. Abdvoyitov [et al.] // *Достижения науки и образования.* – 2018. – № 18 (40). – С. 89–92.

202. Ozone therapy in veterinary medicine: A review [Text] / R. L. Sciorsci [et al.] // *Res. Vet. Sci.* – 2020. – Vol. 130. – P. 240–246.

203. Ozone therapy in COVID-19: A narrative review [Text] / F. Cattell [et al.] // *Virus Res.* – 2021. – Vol. 291. – P. 198–207.

204. Martínez-Sánchez, G. Potential Cytoprotective Activity of Ozone Therapy in SARS-CoV-2/COVID-19 [Text] / G. Martínez-Sánchez, A. Schwartz, V. D. Donna // *Antioxidants (Basel).* – 2020. – Vol. 9, N 5. – P. 389.

205. Ozone therapy for the treatment of COVID-19 pneumonia: A scoping review [Text] / M. Izadi [et al.] // *Int. Immunopharmacol.* – 2021. – Vol. 92. – P. 107307.

206. Ozone Therapy as a Possible Option in COVID-19 Management [Text] / A. Gavazza [et al.] // *Front. Public Health.* – 2020. – N 8. – P. 417.

207. Роговой, А. Н. Внедрение инновационных технологий в акушерстве и гинекологии для улучшения экономической эффективности работы Донецкого республиканского центра охраны материнства и детства на примере отделения гравитационной хирургии крови [Текст] : дис. ... магистр. / Роговой Алексей Николаевич; ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО. – Донецк, 2017. – 90 с.

208. Игнатенко, Г. А. Системный воспалительный ответ матери и плода при пиелонефрите у беременных [Текст] / Г. А. Игнатенко, Ю. А. Талалаенко, А. С. Прилуцкий // *Университетская клиника.* – 2018. – № 3 (28). – С. 18–25.

209. Effects of antibiotics on prevention of infection, white blood cell counts, and C-reactive protein levels at different times in the perioperative period of cesarean section [Text] / X. Tan [et al.] // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* – 2020. – Vol. 58, N 6. – P. 310–315.

210. Anti-inflammatory Diet In Rheumatoid Arthritis (ADIRA)-a randomized, controlled crossover trial indicating effects on disease activity [Text] / A. K. E. Vadell [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2020. – Vol. 111, N 6. – P. 1203–1213.

211. Мазурин, А. В. Пропедевтика детских болезней [Текст] / А. В. Мазурин, И. М. Воронцов. – Москва : Медицина, 2009. – 432 с.

212. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat [Текст] / Ю. Е. Лях, В. Г. Гурьянов, В. Н. Хоменко, О. А. Панченко. – Донецк : Папакица Е.К., 2006. – 211 с.

213. Петри, А. Наглядная статистика в медицине [Текст] / А. Петри, К. Сэбин; пер. с англ. В. П. Леонова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа 2003. – 144 с.

214. Лях, Ю. Е. Математическое моделирование при решении задач классификации в биомедицине [Текст] / Ю. Е. Лях, В. Г. Гурьянов // *Український журнал телемедицини та медичної телематики.* – 2012. – Т. 10, № 2. – С. 69–76.

215. Ланг, Т. А. Как описывать статистику в медицине [Текст]: аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т. А. Ланг, М. Сесик; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. – Москва : Практическая медицина, 2011. – 480 с.