

ПЕРЕДИКТОРЫ СЕПСИСА У ПАЦИЕНТОВ С НЕОТЛОЖНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ

Хасанов Ш.Н.

*ассистент кафедры Анестезиологии-реаниматологии
и экстренной медицинской помощи АГМИ*

Целью нашего исследования: С учетом того, что в патогенезе сепсиса важную роль играет дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов, представляет интерес оценка их прогностической значимости у пациентов в ранние сроки от начала заболевания или травмы. Изучение изменения концентраций биомаркеров воспалительного процесса в 1–2-е сут у пациентов с высоким риском развития сепсиса.

Материал и методы: В 1–2-е сут с момента поступления исследована кровь 48 пациентов с высоким риском развития сепсиса: 9 — с медиастинитом, 6 — с распространенным гнойным перитонитом, 24 — с тяжелой сочетанной травмой, 9 — с острым деструктивным панкреатитом. Сепсис развился у 28 пациентов 1-й группы. 2-я группа включала 20 пациентов без сепсиса. Исследовали концентрации прокальцитонина, С-реактивного белка (СРБ), интерлейкинов-6 (ИЛ-6) и -10 (ИЛ-10), липополисахаридсвязывающего белка (ЛСБ) и растворимого рецептора к интерлейкину-2 (ИЛ-2R).

Результаты исследования: Статистически значимые различия концентраций в группах были выявлены уже в 1–2 сут в отношении СРБ ($p=0,00009$), ИЛ-2R ($p=0,0005$), ЛСБ ($p=0,00002$) и ИЛ-6 ($p=0,0192$).

Заключение. При гиперпродукции ЛСБ и СРБ на фоне высокой концентрации ИЛ-2R и ИЛ-6, риск развития сепсиса повышается.

Ключевые слова: abdominal sepsis, disseminated peritonitis, plasmapheresis abdominal compartment syndrome, ischemic reperfusion syndrome, disseminated peritonitis, relaparotomy, laparostomy.

PREDICTORS OF SEPSIS IN EMERGENCY PATIENTS

Xasanov Sh.N.

*assistant at the Department of Anesthesiology Reanimatology
and emergency medical care ASMI*

The purpose of our research: Given that the imbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines plays an important role in the pathogenesis of sepsis, it is of interest to assess their prognostic significance in patients early from the onset of illness or injury. The study of changes in the concentrations of inflammatory biomarkers in the 1-2nd day in patients at high risk of sepsis.

Research results: Statistically significant differences of concentrations in groups were revealed already in 1-2 days in relation to SRB ($p=0,00009$), IL-2R ($p=0,0005$), LSB ($p=0,00002$) and IL-6 ($p=0,0192$).

Conclusion: In case of hyperproduction of LSB and SRB on the background of high concentration of IL-2R and IL-6, the risk of sepsis development is increased.

Keywords: abdominal sepsis, widespread peritonitis, plasmapheresis, abdominal compartment syndrome, ischemic reperfusion syndrome.

Введение

Анализ мировой научной литературы, посвященной современным представлениям о патогенезе сепсиса и подходам к его лабораторной диагностике, позволил выделить несколько ключевых моментов, с учетом которых строятся современные диагностические и лечебные стратегии. В основе лабораторной диагностики сепсиса лежат три основных составляющих его патогенеза: микробиологическая (бактериемия, микробная токсемия), нарушения в свертывающей системе с развитием ДВС-синдрома, органная дисфункция и иммунореактивность организма с признаками дисбаланса основных систем, обеспечивающих противoinфекционную защиту [1, 2]. Несмотря на хорошо изученный патогенез септического процесса, исследователи всего мира выделяют следующие основные проблемы диагностики: схожесть клинических и лабораторных проявлений асептической системной воспалительной реакции (СВР) и сепсиса; генетически обусловленные различия и особенности иммунного ответа на повреждение и инфицирование; влияние проводимого лечения на динамику лабораторных показателей, отражающих активность воспалительного процесса; отсутствие весомой доказательной базы в отношении молекулярных маркеров сепсиса [3-5]. Основное внимание при выборе лабораторных тестов для ранней диагностики сепсиса и прогноза его развития уделяется оценке состояния иммунной системы, так как несостоятельность или избыточность ее функций прямо связана с развитием септического процесса, степенью эндотоксикоза, тяжестью течения и исходами [2, 6, 7]. Кроме того, известно, что на характер, продолжительность нарушений в иммунной системе и развитие осложнений как при легкой, так и тяжелой механической или послеоперационной травме, влияет иммунная реактивность и обусловленная этим способность к иммунному ответу разной силы.

С учетом доказанной значимости, для диагностики иммунных нарушений при сепсисе и развитии воспалительного ответа рекомендовано определять ряд биомаркеров, в число которых входят прокальцитонин (ПКТ), С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-10 (СРБ), рецептор к ИЛ-2 (ИЛ-2R) и липополисахарид-связывающий белок (СРБ). Концентрация этих белков, значительно повышаясь в крови больных с септическими осложнениями, тем самым значительно отличается от их концентрации у пациентов со сходными заболеваниями и повреждениями, но не имевшими таких осложнений (9,10), например, лишь кратковременно возрастая сразу после тяжелой сочетанной травмы, острой кровопотери, ожогов и других состояний, обусловленных развитием воспалительной реакции в ответ на повреждения тканевых структур организма (11-14).

Выраженность таких изменений может косвенно указывать на вероятность развития сепсиса вследствие неадекватного ответа организма на инфицирование или массивное повреждение.

Целью: Настоящего исследования стало изучение концентраций биомаркеров воспалительного процесса и их прогностического значения в первые 2 сут у пациентов с высоким риском развития сепсиса.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ: Проведен ретроспективный анализ результатов иммунологического исследования, выполненного в 1-2-е сут от начала заболевания или после тяжелой сочетанной травмы. Исследованы образцы крови 48 пациентов с высоким риском развития сепсиса: 9 — с медиастинитом, 6 — с распространенным гнойным перитонитом, 24 — с тяжелой сочетанной травмой и повреждением 3 и более анатомических областей (ISS>25 баллов), 9 — с деструктивным панкреатитом (табл. 1).

В зависимости от развития сепсиса больные были разделены на 2 группы. В 1-ю группу включены 28 пациентов с верифицированным сепсисом и умерших от него (6), в том числе 10 пациентов, переживших септический шок (4). 20 больных, составивших 2-ю группу, не имели клинической

картины сепсиса, но у 7 из них в ранние сроки была диагностирована пневмония. Все больные этой группы выздоровели.

Распределение больных в сравниваемых группах

	Тяжелый сепсис 1-я группа		Без сепсиса 2-я группа	
	Возраст	Кол-во (м/ж)	Возраст	Кол-во (м/ж)
Сочетанная травма (ISS>25)	39±12	10 (8/2)	35±9	14 (11/3)
Медиастинит	53,4±5,2	7 (5/2)	49±2	2 (2/0)
Перитонит	51,6±11,2	4 (3/1)	45±4	2 (1/1)
Острый деструктивный панкреатит	39,6±5,8	7 (5/2)	47±1	2 (1/1)

Больные с медиастинитом и перитонитом были оперированы в течение нескольких часов после поступления в Институт (в 1-2-е сут от начала заболевания). Выполнена санация гнойных полостей с последующим дренированием. Все пациенты получали комплексное лечение, включающее инфузионную, трансфузионную и антибактериальную терапию. Активность воспалительного процесса в ответ на повреждения и инфицирование оценивали с помощью определения концентрации ПКТ, СРБ, ИЛ-6, ИЛ-10, ЛСБ и ИЛ-2Л. Концентрацию ПКТ, ИЛ-6 и ИЛ-10 определяли иммуноферментным методом с помощью набора реагентов «Вектор-Бест» на микропланшетном ридере Synergy HT (Bio-Tek Instruments, США). СРБ исследовали на автоматическом анализаторе BN “ProSpec” (Dade Behring, Германия). ЛСБ и ИЛ-2Л определяли на автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе IMMULITE 2000 (DPC, США). Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакетов прикладных программ MS Excel, STATISTICA и SPSS. Нормальность распределений оценивали с использованием критерия Шапиро-Уилка. Оценки центральных тенденций и их вариаций представлены средними значениями (M) и стандартными ошибками (m), а также медианами (Me) с квартильным размахом (1 и 3 квартиль), так как более половины распределений не соответствовало критерию нормальности. Данные в

таблицах представлены в виде $M \pm m$; Me (1 кв.; 3 кв.). Сравнения независимых групп проводили с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Р-значение теста для каждой пары сравнений представлено в тексте и таблицах. Для уточнения взаимосвязи между количественными признаками и их совместного влияния на зависимую переменную (есть сепсис или нет) использовались логистическая регрессия и ROC-анализ. Пороговым значением для статистических критериев считалось $p=0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средние концентрации маркеров сепсиса в сыворотке крови пациентов сравниваемых групп в 1-2-е сут от начала заболевания, после операции или травмы были существенно выше величин, соответствующих верхним границам норм (табл. 2). У больных, составивших группу 1, были зарегистрированы более высокие концентрации биомаркеров ИЛ-6, ИЛ-2Л, ЛСБ и СРБ по сравнению с группой 2. Различия для последних трех маркеров показали высокий уровень статистической значимости (p 0,0005, p 0,00002, p 0,00009 соответственно для критерия Манна-Уитни). Межгрупповые различия в концентрации ПКТ и ИЛ-10 в ранние сроки не были выявлены (p 0,54 и p 0,88 для критерия Манна-Уитни). На рис. 1 наглядно представлен разброс значений каждого из изученных маркеров для обеих групп. Высокая статистическая значимость межгрупповых различий для ИЛ-2R, ЛСБ и СРБ позволила предположить возможность их использования для раннего прогнозирования развития сепсиса. Последнее могло бы позволить принять превентивные меры — внести изменения в тактику интенсивной терапии, усилить детоксикацию и иммунокоррекцию для улучшения исхода и снижения летальности. При выявлении направленной связи между значениями концентрации ИЛ-2LR, ЛСБ, СРБ, ИЛ-6 и бинарным исходом (сепсис развился / сепсис не развился) методом логистической регрессии установлено, что наиболее эффективным показателем оказался ЛСБ с

уровнем значимости $p = 0,0016$. При пороговом значении, равным 0,5, общая доля верных предсказаний для показателя ЛСБ оказалась 83,3%. При ROC-анализе показано, что площадь под кривой (AUC) составила 0,849, ее 95 доверительный интервал — 0,734-0,964, что указывает на «очень хорошее» качество модели (рис. 2). Пороговое значение, рассчитанное на основе индекса J (0,721), составило 30,7 мкг/мл. Определенные для этой точки показатели чувствительности и специфичности составили соответственно 82,1 и 90,0. Таким образом, показатель ЛСБ вполне может быть использован в качестве предиктора развития сепсиса. На диаграмме рассеяния (рис. 3) представлено распределение значений ЛСБ вокруг точки отсечения для «септических» и «несептических» пациентов. Хотя для биомаркеров СРБ, ИЛ-2R, ИЛ6 как предикторов сепсиса статистические показатели логистической регрессии были вполне удовлетворительные, доминирование ЛСБ было значительным. Это наглядно подтверждается ROC-кривыми (рис. 3). Для СРБ, ИЛ-2R, ИЛ-6 площади под кривой (AUC) составили 0,821; 0,788; 0,700 соответственно, что указывает на сложный характер взаимоотношений между предикторами при прогнозировании сепсиса и, в то же время, на возможность улучшения статистической модели при увеличении объема выборки и перспективность дальнейшего изучения этих показателей как предикторов сепсиса.

С учетом того, что в сформированные группы вошли пациенты как с инфекционными хирургическими заболеваниями (медиастинит, перитонит), так и пациенты, не имевшие признаков инфицирования в ранние сроки от начала заболевания или травмы (острый панкреатит и тяжелая сочетанная травма), логично предположить, что продукция про- и противовоспалительных цитокинов и маркеров активности воспалительного процесса у них будет различаться. Однако скромный объем сравниваемых нозологических групп не позволил выполнить полноценный статистический анализ.

Результаты определения концентрации ПКТ в 1-2-е сут после травмы или начала заболевания показали, что Этот маркер не является специфическим и реагирует не только на инфекционный процесс. Показатели у большинства обследованных больных, вошедших в 1-ю и 2-ю группы, превышали верхнюю границу нормы в 2 и более раз. Только у 4 пациентов из 1-й группы (у 2 с медиастинитом и у 2 с панкреатитом) и у 4 — из 2-й группы (3 — с сочетанной травмой и 1 — с панкреатитом) концентрация ПКТ находилась на подпороговом уровне и колебалась в пределах 0,05-0,48 нг/мл.

С-реактивный белок, который всегда повышается при развитии воспаления, также многократно превышал верхнюю границу нормы у пациентов всех групп. Однако при асептическом воспалении (после тяжелой сочетанной травмы и при деструктивном панкреатите) в 1-2-е сут его концентрация была значительно выше у пациентов, вошедших в 1-ю группу: 264,0 (151,0); 290,7 и 201,0 (89,7); 232,0 против 57,8 (26,2); 102,6 и 88,1 (87,1); 89,05 мг/л у пациентов, вошедших во 2-ю группу.

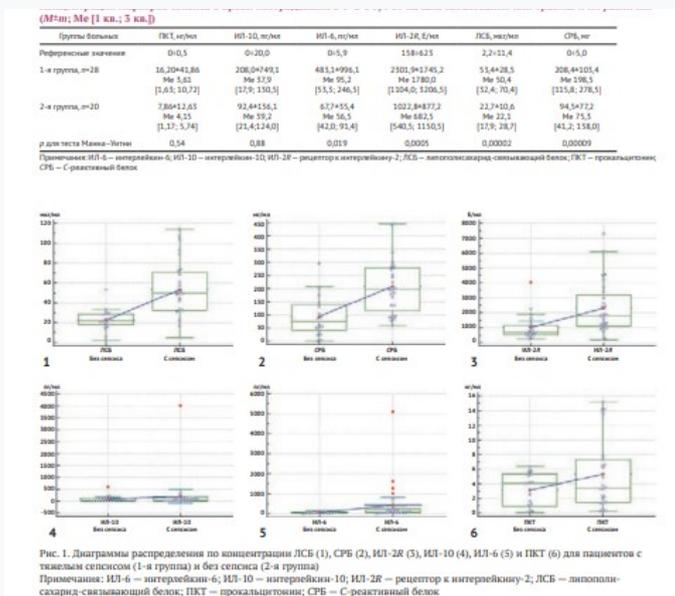


Рис. 1. Диаграммы распределения по концентрации ЛСБ (1), СРБ (2), ИЛ-2R (3), ИЛ-10 (4), ИЛ-6 (5) и ПКТ (6) для пациентов с тяжелой сепсисом (1-я группа) и без сепсиса (2-я группа).
Примечания: ИЛ-6 – интерлейкин-6; ИЛ-10 – интерлейкин-10; ИЛ-2R – рецептор к интерлейкину-2; ЛСБ – липополисахарид-связывающий белок; ПКТ – прокальцитонин; СРБ – С-реактивный белок.

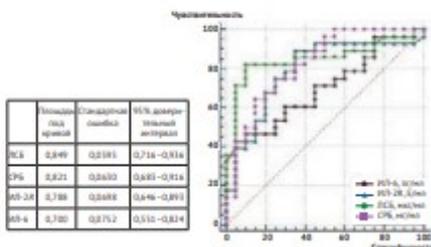


Рис. 2. ROC-кривые ЛСБ, СРБ, ИЛ-2R и ИЛ-6 для оценки риска развития септических осложнений в 1-2-е сут от начала заболевания или травмы.
Примечания: ИЛ-6 – интерлейкин-6; ИЛ-2R – рецептор к интерлейкину-2; ЛСБ – липополисахарид-связывающий белок; СРБ – С-реактивный белок.

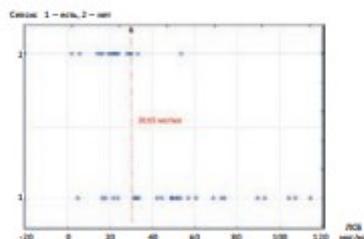


Рис. 3. Диаграмма рассеяния. Уровень ЛСБ у пациентов с верифицированным сепсисом и без него. Точка отсечения 30,65 мкг/мл.
Примечание: ЛСБ – липополисахарид-связывающий белок.

При хирургических заболеваниях инфекционного характера (медиастинит, перитонит) разница между концентрациями СРБ в 1-2-е сут у больных, вошедших в 1-ю и 2-ю группы, практически отсутствовала и составила 196,0 (174,0); 276,0 и 139,7 (95,3); 188,5 у пациентов 1-й группы и 247,5 (223,7); 271,2 и 135,6 (99,9); 171,3 у пациентов 2-й группы. Цитокинам отводится ведущая роль в развертывании медиаторного механизма сепсиса, для которого характерен дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов за счет их неотрегулированной экспрессии. Считается, что важную роль в развитии генерализованного воспалительного каскада при сепсисе играют такие цитокины, как ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-2 и его растворимый рецептор (ИЛ-2R), ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 >1, 12. При длительно сохраняющемся дисбалансе цитокинов развивается или гиперактивный воспалительный процесс, приводящий к формированию ранней полиорганной дисфункции, или воспаление принимает ареактивный характер, клинически проявляющийся торпидным течением септического процесса, также приводящего к органной дисфункции в более поздние сроки (2). Спектр биологического действия цитокинов проявляется в многообразных изменениях метаболизма, гемопоэза, свойств сосудистой стенки, функции регуляторных систем, в том числе центральной нервной и иммунной систем. Поэтому с учетом индивидуальной реактивности пациентов несомненный интерес представляет оценка изменений концентрации цитокинов в ранние сроки от начала заболевания для определения характера реагирования организма на повреждающие воздействия и прогноза развития септических осложнений. Кроме цитокинов в патогенезе септических осложнений определенную роль играют такие белковые соединения, как ПКТ, СРБ и РСБ, продукция которых тесно связана с развитием воспаления. С практической точки зрения

важным было указание на связь высокой концентрации ПКТ с системной воспалительной реакцией в ответ на разного рода повреждающие воздействия и инфекционную агрессию. Наши результаты подтвердили, что повышение концентрации ПКТ сразу после травмы или начала заболевания происходило как при асептическом, так и инфекционном характере системной воспалительной реакции. Это полностью согласуется с опубликованными данными, объясняющими значительное повышение ПКТ не только при септических, но и асептических процессах, таких как травма, ожоги, острый панкреатит вследствие того, что синтез ПКТ в мононуклеарных клетках, кодируемый мРНК, активируется провоспалительными цитокинами ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6 ФНО- α , уровень в крови которых при таких состояниях существенно повышается (15, 16). Таким образом, повышение уровня ПКТ сразу после механической или хирургической травмы более вероятно является маркером тяжести повреждений, а не индикатором септического статуса, так как на концентрацию ПКТ оказывают влияние множество факторов, в том числе — обширность и локализация повреждений, объем хирургического вмешательства, интенсивная трансфузионная терапия >17, что создает предпосылки к развитию сепсиса. Вне зависимости от характера воспалительного процесса, в 1-2-е сут после травмы, операции или начала заболевания концентрация ПКТ была повышена у большинства (у 40 из 48 обследованных больных). Известно, что пиковые концентрации ПКТ наблюдаются через 8-12 ч после тяжелой травмы, сохраняются до 48 ч и быстро снижаются в случае отсутствия инфекционных осложнений. Полученные нами результаты не позволили выявить статистически значимых различий этого показателя в 1-2-е сут в сравниваемых группах.

Это можно объяснить тем, что в их состав вошли разнородные по Этиологии, но примерно одинаковые по тяжести состояния пациенты. В то же время ранее нами было показано, что у пострадавших с тяжелой

сочетанной травмой (ISS более 30 баллов) повышение в первые сутки концентрации ПКТ более 1,4 нгмл является достоверным предиктором бронхо-легочных осложнений (18). Из литературы известно, что самые высокие концентрации СРБ и ПКТ регистрируются у пациентов с септическим шоком, что для прогнозирования исхода необходимо исследовать этот показатель в динамике, тогда как однократное исследование не позволяет прогнозировать исход (19). Однако результаты настоящего исследования показали, что уже с первых суток от начала заболевания, после операции или травмы концентрация СРБ в крови пациентов с воспалением асептического характера и развившимся впоследствии сепсисом значительно превышала таковую у пациентов без сепсиса, что подчеркивает прогностическую значимость данного показателя у этой категории больных. Отсутствие различий в концентрации СРБ у пациентов с воспалительным процессом инфекционного характера (медиастинитом и перитонитом), вошедших в 1-ю и 2-ю группы, косвенно указывает на отличие механизмов, стимулирующих продукцию этого белка в ранние сроки от начала заболевания.

Липополисахарид-связывающий белок — секретируемый белок, компонент острой фазы, усиливающий воспаление, с высокой аффинностью связывает бактериальный липополисахарид и усиливает соединение с ним макрофагального рецептора CD14, обеспечивая тем самым первый этап в процессе моноцитарного иммунного ответа. Высокие уровни ЛСБ являются предикторами неблагоприятного исхода, включая респираторный дистресс-синдром и смерть, поэтому измерение его концентрации может выявить пациентов, которым необходимо усилить превентивные лечебные процедуры, направленные на уменьшение интоксикации и коррекцию иммунных нарушений (20). В настоящем исследовании была установлена пороговая концентрация ЛСБ — 30,7 мкгмл, превышение которой с высокой достоверностью указывает на вероятность развития сепсиса.

В последние годы внимание многих исследователей привлекает одновременное измерение ИЛ-6 и ЛСБ. Интерес обусловлен тем, что активный синтез ИЛ-6 начинается сразу после воздействия на клетки иммунной системы различных медиаторов, бактерий, вирусов, митогенов. Быстрая и выраженная реакция на всю эту многообразную группу эндогенных и экзогенных веществ указывает на то, что данный цитокин относится к категории ранних медиаторов. Период полувыведения у ИЛ-6 — 45 мин, поэтому, измеряя его содержание в сыворотке крови в динамике, можно контролировать развитие острого воспалительного ответа на хирургическую агрессию, травму или инфекции. В зависимости от того, развивается эта реакция быстро или медленно, можно прогнозировать степень риска развития септического осложнения и его исход (21). Полученные нами результаты позволили отнести ИЛ-6 к прогностически значимым параметрам даже при однократном исследовании у пациентов с тяжелой сочетанной травмой и медиастинитом. Одновременное повышение концентрации ИЛ-6 и ЛСБ в 1-2-е сут от начала заболевания позволяет с высокой степенью достоверности прогнозировать развитие сепсиса.

Интерлейкин-10 (ИЛ-10) относится к числу противовоспалительных цитокинов. Его продуцентами могут быть моноциты, макрофаги, активированные Тхелперы. ИЛ-10 ингибирует продукцию всех провоспалительных цитокинов макрофагами, в том числе продукцию ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α . В ряде случаев, например, под влиянием иммунных комплексов, продукция ИЛ-10 резко усиливается. При этом избыток ИЛ-10 ведет к снижению противомикробной защиты и развитию хронических инфекций (22).

Наиболее информативным оказалось измерение растворимых рецепторов к ИЛ-2, которые при патологических состояниях в большинстве случаев находятся в периферической крови и связывают избыток ИЛ-2 в кровяном русле. ИЛ-2R играет решающую роль в регуляции иммунного ответа.

Связывание ИЛ-2 с его рецептором (ИЛ-2R) на поверхности Т-лимфоцита запускает серию внутриклеточных сигнальных процессов, в результате которых происходит активация и пролиферация покоящихся Т-клеток с образованием субпопуляций Т-хелперов, Т-супрессоров и цитотоксических Т-лимфоцитов, которые реализуют иммунный ответ. Таким образом, растворимый ИЛ-2R можно использовать в качестве маркера для диагностики и мониторинга септических состояний, а также в качестве индикатора широкого спектра нарушений, в которых затрагивается иммунная активация (23, 24). В большинстве исследований, посвященных оценке диагностической значимости различных биомаркеров, представлены довольно противоречивые результаты, что обусловлено, скорее всего, тем, что в группы больных с сепсисом включали пациентов, отвечающих неспецифическим критериям системного воспалительного ответа в соответствии с рекомендациями согласительных конференций 1991, 2002 и 2012 гг. (25, 26).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами результаты показали, что, несмотря на то, что содержание исследованных маркеров у подавляющего большинства обследованных больных существенно превышало верхнюю границу нормы и менялось в широком диапазоне концентраций, наиболее высокие показатели выявлены у пациентов с развившимся сепсисом.

Не имея возможности проведения генетических исследований, которые по данным ряда научных исследований помогают выявить лиц с высоким риском развития септических осложнений (27), нам, тем не менее, удалось определить прогностически значимые показатели, с высокой степенью вероятности указывающие на риск развития сепсиса.

Оценивая полученные результаты, можно заключить, что в случае избыточной продукции провоспалительного цитокина ИЛ-6 и ЛСБ на фоне высокой концентрации СРБ, недостаточной продукции ИР-10 и

гиперпродукции ИЛ-2R вероятность развития сепсиса многократно повышается.

Несмотря на малочисленность сравниваемых групп, полученные результаты указывают на возможность использовать в качестве предикторов сепсиса у пациентов с высоким риском его развития такие маркеры, как ЛСБ, СРБ, ИЛ-2R и ИЛ-6.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее высокие концентрации маркеров активности воспалительного процесса в 1-2-е сутки от начала заболевания или травмы определяются в крови пострадавших с развившимся в более поздние сроки сепсисом.
2. В качестве предикторов сепсиса у пациентов с высоким риском его развития возможно использовать такие маркеры, как ЛСБ, СРБ, ИЛ-2R и ИЛ-6 в 1-2-е сутки от начала заболевания или после травмы.
3. Вероятность сепсиса многократно повышается при избыточной продукции в 1-2-е сутки провоспалительного цитокина ИЛ-6 и ЛСБ на фоне высокой концентрации СРБ, недостаточной продукции ИЛ-10 и гиперпродукции ИЛ-2R.

ЛИТЕРАТУРА

1. Baranov AI, Leshchishin YaM, Atamanov KV, Martynov AA, Potekhin KV. Laparostomiya: istoriya razvitiya i tekhnicheskiye aspekty vypolneniya. Siberian medical review. 2018;3(111):34–42. <https://doi.org/10.20333/2500136-2018-3-34-42> (In Russ.).
2. Shchegolev AA, Tovmasyan RS, Chevokin AYu, Muradyan TG, Plotnikov VV. Tretichnyy peritonit: sostoyaniye problem i vozmozhnyye perspektivy. Lechebnoye delo. 2018;(4):32–35. (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2071-5315-2018-12063>
3. Salakhov EK, Vlasov AP, Sheyranov NS, Glukhova IV, Khudayberanova GD. Funktsional'noye sostoyaniye serdechnoy i dykhatel'noy system pri razlichnykh

sposobakh sanatsii bryushnoy polosti. Surgical practice. 2019;(1):18–22. (In Russ.). <https://doi.org/10.15507/0236-2910.026.201603.402-410>

4. Atema JJ, Ram K, Schultz MJ, Boermeester MA. External Validation of a Decision Tool to Guide Post-Operative Management of Patients with Secondary Peritonitis. Surg Infect. (Larchmt). 2017;2(18):189–195. PMID: 27991844 <https://doi.org/10.1089/sur.2016.017>

5. Zdzitovetskiy DE, Borisov RN. Analiz chastity rasprostranennogo peritonita i rezul'tatov ego lecheniya v mnogoprofil'nom statsionare. Modern problems of science and education. 2012; (2). Available at: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=5771> [Accessed March 02, 2020] (In Russ.).

6. Savel'yev VS, Gel'fand BR, Filimonov MI, Podachin PV, Sergeyeva NA. Kriterii vybora effektivnoy taktiki khirurgicheskogo lecheniya rasprostrannogo peritonita. Annaly khirurgii. 2013;(2):48–54. (In Russ.).

7. Linder MM, Wacha H, Feldmann U, Wesch G, Streifensand RA, Gundlach E. The Mannheim peritonitis index. An instrument for the intraoperative prognosis of peritonitis. Chirurg. 1987;2(58):84–92. PMID: 3568820.