

В. А. Косинец<sup>1</sup>, Е. А. Матусевич<sup>1,2</sup>

## КОРРЕКЦИЯ ИММУННОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ ГНОЙНЫМ ПЕРИТОНИТОМ

УО «Витебский государственный медицинский университет»<sup>1</sup>,  
УЗ «Браславская центральная районная больница»<sup>2</sup>

*В статье представлен обзор современных представлений о коррекции патологических нарушений в системе иммунитета при распространенном гнойном перитоните. Подробно рассмотрены и систематизированы цели и основные принципы иммунокоррекции при перитоните, освещены последние достижения а также результаты экспериментальных и клинических исследований по данному вопросу, критерии эффективности и причины возможных неудач иммунокорректирующей терапии при распространенном гнойном перитоните.*

**Ключевые слова:** распространенный гнойный перитонит, иммунокоррекция, система иммунитета, иммунокорректоры.

**V. A. Kosinets, E. A. Matusevich**

### **CORRECTION IMMUNE DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH WIDESPREAD PURULENT PERITONITIS**

*The article provides an overview of the current concepts of correction of pathological disorders in the immune system with widespread purulent peritonitis. Discussed in detail and systematized goals and basic principles of immunocorrection peritonitis, highlight recent advances and the results of experimental and clinical studies on the subject, performance criteria and reasons for the possible failure of immunotherapy with widespread purulent peritonitis.*

**Key words:** widespread purulent peritonitis, immunocorrection, the immune system, immunomodulators.

Несмотря на очевидные успехи в развитии абдоминальной хирургии и достижения смежных дисциплин, вопросы интенсивной терапии распространенного гнойного перитонита (РПГ) не утратили своей значимости. Актуальность проблемы обусловлена, в первую очередь, сохраняющимся высоким, не имеющим тенденции к снижению уровнем летальности, достигающим при манифестации полиорганной недостаточности 71–85% [1, 10, 11, 15, 26, 31]. В ближайшей перспективе ожидается увеличение количества пациентов с данной патологией, обусловленное ростом вирулентности и антибиотикорезистентности микроорганизмов, увеличением в популяции количества иммунокомпрометированных лиц [20, 29]. Необходимо отметить, что перитонит остается наиболее частым осложнением хирургических вмешательств в абдоминальной хирургии и травматических повреждений органов брюшной полости, составляя также социальную проблему, требующую значительных экономических затрат [10, 17, 31].

Основной причиной неудовлетворительных результатов лечения распространенного перитонита является возникновение сложно корригируе-

мой полиорганной недостаточности с развитием тяжелого абдоминального сепсиса, приводящего к летальным исходам. Ведущая роль при этом отводится неуправляемой, каскадно прогрессирующей системной воспалительной реакции на инфекцию в брюшной полости [1, 8, 20, 26].

Одной из наиболее вовлеченных в патологический процесс при распространенном гнойном перитоните является система иммунитета [1, 8, 10]. В настоящее время убедительно показано, что при прогрессировании перитонита развивается многокомпонентная общая иммунодепрессия, одной из причин которой являются системные нарушения метаболизма, в том числе и на уровне иммунокомпетентных клеток [11, 16, 18]. Отмечено, что именно состояние системы иммунитета (СИ), при прочих равных условиях, может иметь решающее значение для исхода перитонита, а возможность выведения пациента из критического состояния с элиминацией инфекционного агента из организма, в значительной мере связана с нормализацией иммунной функции [1, 10, 14, 23]. При этом степень дисфункции иммунной системы коррелирует с распространенностью и тяжестью воспалительного

## □ Клинический обзор

процесса в брюшной полости и за ее пределами [10, 11, 20].

Таким образом, современная концепция патогенеза распространенного гнойного перитонита актуализирует поиск новых путей и методов иммуотропной терапии как патогенетически обоснованного и необходимого компонента в лечении пациентов с данной патологией [10].

**Цель данной работы** – провести обзор и анализ литературных данных, посвященных вопросам проведения иммунокоррекции при распространенном гнойном перитоните.

В настоящее время основным принципом лечения перитонита стал комплексный подход, обязательными компонентами которого являются: своевременное и в полном объеме выполненное оперативное вмешательство с радикальным, либо максимально возможным устранением источника инфекции («source control»), адекватная интраи послеоперационная санация брюшной полости и забрюшинного пространства, по показаниям – с использованием метода программированных релапаротомий (etappen lavage), подавление жизнедеятельности микроорганизмов при помощи рациональной деэскалационной антимикробной терапии, адекватная респираторная, инотропная, инфузионная, нутриентная поддержка, эфферентная детоксикация, коррекция энтеральной недостаточности, электролитных и реологических нарушений, иммуноориентированная терапия [1, 10, 11, 14, 15, 20–23, 29].

Показано, что включение в комплексную программу лечения перитонита лекарственных средств, способных к протекции основных звеньев иммунного ответа (либо замещающих их), способствует снижению выраженности полиорганной дисфункции и осложнений у пациентов с данной патологией, а также уровня летальности, позволяет сократить длительность пребывания пациентов в стационаре [2, 4, 7, 11, 21, 28]. Напротив, игнорирование данного постулата может привести к генерализации воспалительного процесса с развитием абдоминального сепсиса и тяжелых послеоперационных осложнений.

Основными **целями иммунокоррекции** при лечении пациентов с РПГ являются:

- нейтрализация микробного возбудителя с элиминацией ауто- и экзотоксинов [1, 14, 31];
- устранение дисбаланса цитокиновой регуляции и снятие Т-клеточной иммуносупрессии [10, 11];
- воздействие на моноцитарно-макрофагальную систему с центростремительной активацией естественной резистентности [10, 11, 27];
- восстановление функциональных свойств иммунокомпетентных клеток (ИКК) (моноцитов,

макрофагов, нейтрофилов, лимфоцитов) для адекватной модуляции воспалительного ответа и профилактики ПОН [1, 20, 29, 31];

- активация процессов репарации и регенерации на клеточном, тканевом и системном уровнях [10, 15];

- устранение дезинтеграции различных звеньев иммунного ответа [1, 24, 29].

**По способу применения** иммунотерапия разделяется на общую (иммуотропное вещество, введенное в организм различными способами, влияет на иммунитет системно, на уровне всего организма) и местную (воздействие лечебного эффекта в основном на регионарную лимфоидную ткань, находящуюся в очаге поражения, в пределах которого использовалось иммуотропное вещество) [11]. Выбор способа иммунокоррекции индивидуален и зависит от наличия либо отсутствия исходной иммунокомпроментации, давности заболевания, наличия сопутствующей патологии, то есть от конкретных изменений в иммунном статусе пациента [14, 15].

В настоящее время предложено большое количество методов иммунокоррекции при лечении РПГ: пассивная иммунокоррекция препаратами обогащенных донорских иммуноглобулинов (интраглобин, пентаглобин), донорской плазмой, лейкоконцентратом, антилимфолином, гипериммунной плазмой направленного действия и активная иммунокоррекция, осуществляемая гормонами тимуса (тималин, тимоген, тактивин, тимопентин), синтетическими иммуномодуляторами (иммунофан, ликопид, полиоксидоний, галавит, гепон, тамерит, глутоксим), препаратами рекомбинантных цитокинов человека (беталейкин, ронколейкин, колониестимулирующий фактор, интерферон- $\gamma$ ), пептидными модуляторами (миелопид), и донорскими лейкоцитами, обогащенными цитокинами ранней фазы СВП (лейкинферон) [1, 2, 4, 8–11, 23, 24, 31].

Также установлено, что эффективность лечения зависит от способа введения иммунокорректоров [2]. Доказано, что включение пентаглобина, галавита и полиоксидония, а также препаратов рекомбинантных цитокинов (беталейкина, ронколейкина и лейкинферона) в комплексную программу лечения перитонита у пациентов с тяжелой сочетанной травмой живота, способствует как нормализации иммунологических показателей, так и улучшению клинических результатов лечения [10].

Показана эффективность сочетанного применения иммунокорректоров при перитоните [1, 9, 14], а также значительное повышение эффективности лечения при комбинировании антибиотиков и иммунокорректоров [24, 29].

Разработан ряд комбинированных методик, обладающих иммуностропным эффектом при перитоните: фармакологическая нейроиммунокоррекция, а также экстракорпоральная клеточно-опосредованная антибиотикотерапия и иммунокоррекция [1, 11], локальная иммунокоррекция, с использованием супернатанта аутонейтрофилов [14], комбинированное подавление синтеза воспалительных медиаторов [1], комплексная лазеро- и фотодинамическая терапия [5, 13], сочетание фармакологической иммунотерапии и экстракорпоральной детоксикации [1, 12]. При этом отмечено повышение эффективности лечения при сочетании применения иммунокорректоров с мероприятиями экстракорпоральной детоксикации, позволяющими эффективно устранять гиперцитокинемию за счет удаления из системной циркуляции «провоспалительных» цитокинов [20].

В ряде работ показана эффективность коррекции иммунных расстройств с помощью «иммунных нутриентов» для зондового питания, омега-3 жирных кислот, эфферентных технологий (микровазоплегия, селективная деконтаминация кишечника), ксеноспленосборции [11, 16, 21]. Положительные результаты в плане влияния на летальность пациентов с абдоминальным сепсисом получены при раннем использовании внутривенных иммуноглобулинов (интраглобин, пентаглобин, габриглобин) [20].

Определенное значение в предупреждении развития системного воспалительного ответа имеют технические особенности оперативного вмешательства, длительность операции, лекарственные средства, использующиеся для анестезиологического обеспечения. Так, например, применение ультразвуковой диссекции вместо стандартной электрической (монополярной) при лапароскопическом вмешательстве у пациентов с острым калькулезным холециститом, осложненным перитонитом, позволяет снизить явления системного воспаления, эндотоксемии, экспрессии **HLA-DR-антигена на моноцитах и, в конечном итоге, частоту развития сепсиса** [39].

На актуальность проблемы указывает большое количество экспериментальных исследований, проведенных за рубежом в последние годы. Данные изыскания направлены на поиск новых методов и средств коррекции главным образом преиммунного ответа организма на инфекционный очаг в брюшной полости. Эффективность новых технологий изучается на клеточном и молекулярном уровнях. В первую очередь апробируются возможности воздействия на молекулы адгезии, рецепторный аппарат ИКК, универсальные флогены. Так, в процессе изучения нахо-

дятся возможности применения при перитоните агонистов **toll-like – рецепторов** [32], фармакологической блокады провоспалительной активности рецептора **plexin C1** [38], использования ЛПС-активированных аутофагов для элиминации бактериальных антигенов из перитонеальных мезотелиоцитов [35]. Показано, что применение флуоксетина при инуцированном перитоните у мышей способствует замедлению движения лейкоцитов по эндотелию сосудов и снижает проявления местного воспаления [25].

Предложены различные варианты регуляции миграционных свойств лейкоцитов, что позволяет ограничивать их поступление в очаг перитонеального воспаления. Такими регуляторами, в частности, могут выступать большие дозы витамина С, фактор, угнетающий миграцию лейкоцитов (ФУМ), некоторые субстратные антигипоксантаы [12, 20, 36, 40].

Продолжается изучение возможностей антицитокиновой терапии. В экспериментах показана иммуномодулирующая противовоспалительная эффективность антагониста фактора некроза опухоли (**anti-tumor necrosis factor**), ингибитора интерферона 1-го типа, карвакрила ацетата, фракции полисахарида сульфата, выделенной из растительного сырья [27, 28, 30]. В настоящее время изучаются возможности селективной блокады некоторых провоспалительных цитокинов, в первую очередь ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6 [31, 37].

Активно исследуются новые иммуномодуляторы, такие как рекомбинантный лактоферрин, метаболиты севофлюрана, озонированный перфортран, галавит, лонгидаза [18, 33, 34]. Показано, что применение до лечебной программы малых доз липополисахарида позволяет повысить выживаемость мышей с экспериментальным коли-бациллярным перитонитом [35]. Таким образом, ранняя иммунокоррекция осуществляется в рамках концепции «управления воспалением на начальных этапах» и направлена на предупреждение развития системного воспалительного ответа и перитонеального сепсиса [20].

Однако, несмотря на обилие лекарственных средств и предложенных методик, пока не удалось выделить «универсальный иммунокорректор» и радикально улучшить результаты лечения пациентов с перитонитом. Более того, из международных рекомендаций лечения абдоминального сепсиса периодически исключаются лекарственные средства, эффективность которых не подтверждена в мультицентровых исследованиях (пример – активированный протеин С – «дротрекгин альфа», «зигрис»). Помимо этого, проведенные исследования по иммунокоррекции при перитоните зачастую противоречивы, не всегда

## □ Клинический обзор

соответствуют принципам доказательной медицины и методологически выверены, поэтому разработка данной проблемы не теряет своей актуальности [20, 26, 29].

Значительный опыт использования иммунотропных препаратов позволил сформулировать **основные принципы иммунокоррекции** у пациентов с распространенным гнойным перитонитом и абдоминальным сепсисом:

1. Иммунотропные препараты должны назначаться с учетом клинической картины и фазы процесса только после радикального устранения источника ЭИ с обязательным пред- и послеоперационным иммунологическим мониторингом [1]. При выраженных проявлениях синдрома системной воспалительной реакции иммунокоррекция должна быть направлена на ингибирование избыточной продукции провоспалительных цитокинов, а в случае ареактивного течения воспалительного процесса – на стимуляцию клеточного иммунитета [1, 11, 14]. При декомпенсированной иммунной недостаточности в поздних стадиях развития перитонита применение любых иммунокорректоров не прямого, а индуктивного типа действия, как средств патогенетической терапии, бесполезно [10, 20].

Лабораторно-диагностические и лечебные возможности клиники, особенно на первом уровне оказания медицинской помощи, не всегда позволяют быстро и адекватно оценить иммунный статус пациента. Развитие абдоминального сепсиса является доказательством наличия иммунодефицита и, по сути, не требует подтверждения в рутинной практике [20]. Именно поэтому многие авторы рекомендуют начинать «ургентную» иммунокоррекцию в ближайшие сутки после операции, основываясь на данных общего анализа крови и клинической ситуации, что позволяет провести параллели со стартовой эмпирической антимикробной терапией [11, 22, 24, 28, 31].

2. Иммунокорректирующие средства должны дополнять основное лечение и потенцировать бактерицидный эффект антимикробных лекарственных средств [1, 15].

3. При использовании иммуномодуляторов необходимо комбинировать пути их введения и сочетать с немедикаментозными методами воздействия на органы системы иммунитета [1, 11].

4. При отсутствии клинического эффекта от иммунотропной терапии необходима замена, либо комбинация иммунокорректоров, при этом, чем более выражен вторичный иммунодефицит, тем большего объема требует программа иммунотерапии [10, 15, 22].

5. При наличии ПОН целесообразно комбинировать интра- и экстракорпоральные методы иммуностимуляции [1, 11, 21].

Отмечено, что при глубокой иммунной недостаточности, сопровождающей поздние стадии распространенного гнойного перитонита, необходимо использование иммунокорректоров прямого, а не индуктивного типа действия, способных воздействовать на различные звенья патогенеза иммунных дисфункций, так как стимуляция СИ в данной ситуации не улучшает прогноз [10, 11]. Наибольшую доказательную базу имеет в данном случае заместительная иммунокоррекция препаратами донорских иммуноглобулинов [20].

**Для оценки эффективности иммунокорректирующей** терапии при перитоните выделяют следующие конечные точки:

1. Неспецифический преиммунный ответ (восстановление фагоцитарной активности нейтрофилов и макрофагов) [1, 2, 11].

2. Состояние гуморального иммунитета (повышение титра иммуноглобулинов классов G и M, устранение дисиммуноглобулинемии, стимуляция В-лимфоцитов) [1, 12, 14].

3. Состояние клеточного иммунитета (нормализация иммунограммы, хелперно-супрессорного отношения, функциональной активности, функционирования ферментных систем ИКК и их кооперативного взаимодействия, апоптоза) [20].

4. Характеристика цитокиновой сети (снижение гиперпродукции провоспалительных и нормализация продукции провоспалительных цитокинов – стабилизация цитокинового профиля) [7, 24].

Наиболее актуальным и применимым среди перечисленного, с учетом оснащенности клиники и уровня оказания медицинской помощи, является общеклиническое исследование, выполнение иммунограммы, оценка иммуноглобулин-интерлейкинового профиля методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА).

На сегодняшний день четко сформулированы **требования к иммунокорректирующим лекарственным средствам**: доказанная эффективность и безопасность с минимальным количеством нежелательных реакций, быстрое, целенаправленное действие с дозозависимым эффектом, четкие параметры контроля [10, 11, 20]. Ожидаемые результаты от проводимой терапии должны проявляться через несколько суток и фиксироваться с помощью доступных лабораторно-клинических методов исследования [20]. Поэтому необходимо учитывать диагностические возможности клиники для адекватного лабораторного мониторинга основных показателей иммунного

ответа, что в рутинной практике не всегда выполнимо.

**К причинам возможных неудач** иммунотерапии при распространенном перитоните в стадии абдоминального сепсиса относят высокую стабильность и устойчивость к внешней коррекции каждого из звеньев СИ, сложность выбора вида и продолжительности иммунокоррекции ввиду большого количества разнонаправленных одновременных изменений в системе иммунитета, отсутствие строгой специфичности действия компонентов СИ, непосредственное совместное участие в иммунном ответе нейроэндокринной и коагуляционной составляющих, относительную автономность очага локального воспаления [10, 18, 20].

В ряде исследований указано, что одной из причин вторичного иммунодефицита при РПГ является нарушение в энергообеспечении ИКК, сопровождающееся снижением их функциональной активности и уменьшением количества аденозинтрифосфата (АТФ) [22, 38]. Некоторые авторы указывают на наличие структурно-ферментных нарушений в ИКК при перитоните и возможность их коррекции лекарственными средствами метаболического действия [3, 6]. Именно поэтому в послеоперационном периоде особую важность приобретают мероприятия по восстановлению иммунного гомеостаза.

Установлено, что при угнетении НАДН-зависимого пути окисления при критических состояниях различного генеза первым компенсаторным механизмом является сукцинатоксидазный путь окисления [12]. Превращение янтарной кислоты в организме связано с продукцией энергии в клетке. Сукцинат обеспечивает поддержание метаболизма всех органических кислот, являясь продуктом пятой и субстратом шестой реакции цикла Кребса. При этом мощность системы энергопродукции, использующей янтарную кислоту, во много раз превосходит все другие системы энергообразования организма, что обеспечивает широкий диапазон неспецифического терапевтического действия солей янтарной кислоты [12, 19]. Особенностью сукцината является его способность сохранять энергосинтезирующую функцию митохондрий в условиях гипоксии клеток и ферментной недостаточности, когда НАД-зависимый транспорт электронов в дыхательной цепи тормозится, что характерно для распространенного гнойного перитонита в стадии абдоминального сепсиса [10]. Экзогенное пополнение клеточного пула сукцината в условиях его эндогенного дефицита при распространенном перитоните способствует синтезу восстановительных эквивалентов в клетке, обеспечивает под-

держание пула динуклеотидов. Биологическое значение данного явления заключается в быстром ресинтезе АТФ клетками и повышении их антиоксидантной резистентности [12].

В основе антигипоксантных свойств янтарной кислоты и ее соединений лежит модифицирующее влияние на процессы тканевого метаболизма – клеточное дыхание, ионный транспорт, синтез белков. При этом амплитуда и направленность модификаций зависят от исходного функционального состояния клеток и тканей. Одним из механизмов энерготропного действия ЯК является способность сукцината быстро переключаться на преимущественное окисление при участии сукцинатдегидрогеназы (СДГ) – феномен «монополизации дыхательной цепи» [3]. Таким образом, в условиях эндотоксикоза пополнение пула янтарной кислоты, в том числе и экзогенное, является необходимым для восстановления и дальнейшего поддержания энергообразования на необходимом уровне, соответствующем потребностям органов, тканей и клеток [12, 22]. При этом конечные эффекты действия экзогенного сукцината выражаются в оптимизации параметров функционирования организма.

В последние годы значительно возрос интерес к лекарственным средствам-антиоксидантам со свойствами цитопротекции и увеличения внутриклеточного энергетического потенциала. Некоторыми авторами препараты, восстанавливающие энергетический потенциал ИКК, расцениваются как «иммуноактивные средства клеточно-реставрационной терапии метаболического типа действия» [10]. К ним можно отнести лекарственные средства, содержащие янтарную кислоту, которые в интенсивной терапии и клинической фармакологии позиционируются как корректоры клеточного метаболизма – субстратные антигипоксанты [12]. Эффективность их использования при критических состояниях различной этиологии доказана многими исследователями и признается одним из перспективных направлений интракорпоральной детоксикации [3, 4, 16, 19]. При перитоните и эндотоксикозе различной этиологии использовались мексикор, реамберин, ремаксол. Показано, что применение данных лекарственных средств способствовало ограничению гиперметаболического ответа на воспаление, устранению митохондриальной дисфункции, снижению выраженности полиорганной недостаточности [12, 19]. Клинический эффект применения субстратных антигипоксантов заключается в снижении количества осложнений, сроков госпитализации и летальности [12].

Таким образом, перед современным здравоохранением стоит серьезная проблема эффектив-

## Клинический обзор

ного лечения перитонита. Полифокальность патогенеза иммунной дисфункции при РПГ объясняет множество точек приложения иммунотерапевтических воздействий. Однако, значительное количество методик, предложенных для коррекции иммунодефицита при РПГ, не привело к «прорыву» и значимому улучшению результатов лечения данной категории пациентов. Неудачи иммунотерапии также объясняются наличием множества взаимосвязанных звеньев СИ и ее стабильностью к влиянию извне. При этом воздействие на одно звено не оказывает значимого эффекта на систему в целом. Резюмируя вышеизложенное, необходимо отметить, что вопросы иммунокоррекции при перитоните далеки от окончательного разрешения и требуют дальнейшего изучения. Необходимо выяснение фундаментальных причин прогрессирования иммунодефекта с целью воздействия на универсальные механизмы развития иммунодепрессии. Разработка новых, патогенетически обоснованных методов коррекции иммунной дисфункции при РПГ позволит в дальнейшем улучшить результаты лечения пациентов с данной патологией. Перспективным направлением представляется исследование энерготропных лекарственных средств – корректоров клеточного метаболизма, способных восстанавливать энергетический потенциал иммунокомпетентных клеток.

### Литература

1. Алексеев, С. А. Абдоминальный хирургический сепсис: практическое руководство / С. А. Алексеев. – Минск: Юнипак, 2005. – 253 с.
2. Алексеев, С. А. Клиническая эффективность циклоферона при акупунктурной фармакологической нейроиммуностимуляции в комплексном лечении перитонита / С. А. Алексеев // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии. – 2002. – № 1. – С. 115–120.
3. Антиоксиданты в повышении детоксикационной способности организма / А. П. Власов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 2. – С. 29–30.
4. Влияние мексикора на течение синдромов системной воспалительной реакции и внутрибрюшной гипертензии при распространенном перитоните / Б. С. Суковатых [и др.] // Хирург. – 2011. – № 11. – С. 4–12.
5. Внутривенное лазерное облучение крови (длина волны – 405 НМ) в комплексном лечении больных с перитонитом / А. В. Гейниц [и др.] // Лазерная медицина. – 2012. – № 1. – С. 13–17.
6. Гаврилюк, В. П. Иммунокорректирующая и антиоксидантная эффективность лонгидазы при аппендикулярном перитоните у детей / В. П. Гаврилюк, А. И. Конопля // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2010. – № 4. – С. 897–900.
7. Гаджиев, Н. Д. Результаты цитокинотерапии в лечении больных с распространенным перитонитом / Н. Д. Гаджиев // Украинский журнал хирургии. – 2013. – № 1. – С. 114–121.
8. Действие имунофана на уровень провоспалительных цитокинов и показатели системной воспалительной реакции у больных острым гнойным перитонитом / Б. И. Кузник [и др.] // Анналы хирургии. – 2012. – № 3. – С. 30–33.
9. Джафаров, Ч. М. Оценка эффективности применения озонированного перфторана и глутоксима в лечении распространенного перитонита / Ч. М. Джафаров, И. А. Абдуллаев // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2013. – № 4. – С. 460–463.
10. Ефименко, Н. А. Иммунопатогенез и концепция современной иммунотерапии перитонита у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой живота / Н. А. Ефименко, В. Е. Розанов, А. И. Болотников. – М.: ООО «АВТОГРАФ», 2008. – 302 с.
11. Иммунный статус при перитоните и пути его патогенетической коррекции: руководство для врачей / Ю. М. Гаин [и др.]. – Минск: ООО «Юнипресс», 2001. – 256 с.
12. Использование антигипоксантных инфузионных растворов в хирургии / Г. А. Софронов [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. – 2011. – № 1. – С. 87–91.
13. Клинический опыт применения фотодинамической терапии в лечении перитонита / А. В. Гейниц [и др.] // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье. – 2013. – № 3 – С. 5–10.
14. Кулирование воспалений у пациентов разного возраста с вторичным перитонитом с использованием в комплексном лечении иммуномодулирующей терапии / Н. Ю. Епифанова [и др.] // Успехи геронтологии. – 2011. – № 3. – С. 488–494.
15. Мареев, Д. В. Этиология, патогенез и лечение абдоминального сепсиса / Д. В. Мареев // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2011. – № 4. – С. 856–863.
16. Метаболическая терапия постперитонеальной интоксикации / А. П. Власов [и др.] // Клиническая медицина. – 2012. – № 10. – С. 56–59.
17. Оценка тяжести поражения органов брюшной полости при перитоните / В. С. Савельев [и др.] // Инфекции в хирургии. – 2013. – № 2. – С. 5–9.
18. Параметры неспецифического иммунитета при перитоните и их коррекция озонированным перфтораном / А. О. Османов [и др.] // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2012. – № 2. – С. 9–12.
19. Реамберин в программе интенсивной терапии у пациентов с распространенным перитонитом / О. А. Терещенко [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2013. – № 6. – С. 11–19.
20. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение: Практическое руководство / под ред. В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда. 2-е изд., доп. и перер. – М.: ООО Медицинское информационное агенство, 2011. – 352 с.
21. Ситников, В. А. Эффективность применения препарата «спленолипид», лазеротерапии и озонотерапии в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний органов брюшной полости и забрюшинного пространства / В. А. Ситников, С. Н. Стяжкина, М. В. Варганов // Проблемы экспертизы в медицине. – 2006. – № 4. – С. 63–65.

22. *Фармакологическая коррекция иммунных нарушений при аппендикулярном перитоните у детей* / В. П. Гаврилюк [и др.] // Профилактическая и клиническая медицина. – 2011. – № 3. – С. 150–152.

23. *Черноусов, Ф. А. Профилактика послеоперационных осложнений с применением иммуномодулятора галавита: метаанализ исследований* / Ф. А. Черноусов, Л. И. Винницкий // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2012. – № 4 – С. 33–40.

24. *Эффективность использования биолейкина в комплексном лечении больных с острым разлитым перитонитом* / Б. И. Слонцкий [и др.] // Запорожский медицинский журнал. – 2013. – № 2. – С. 49–52.

25. *Acute fluoxetine treatment induces slow rolling of leukocytes on endothelium in mice* / N. Herr // PLoS One [Electronic resource]. – 2014. – № 10. – Mode of access: <http://plosone.org>. – Date of access: 07.01.2015.

26. *Analysis of organ failure and mortality in sepsis due to secondary peritonitis* / J. Hernández-Palazón [et al.] // Med. Intensiva. – 2013 – Vol. 37, № 7. – P. 461–467.

27. *Anti-inflammatory effect of a sulphated polysaccharide fraction extracted from the red algae Hypnea musciformis via the suppression of neutrophil migration by the nitric oxide signalling pathway* / T. V. de Brito [et al.] // J Pharm. Pharmacol. – 2013. – Vol. 65, № 5. – P. 724–733.

28. *Anti-tumor necrosis factor therapy is associated with infections after abdominal surgery in Crohn's disease patients* / A. Syed [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 108, № 4. – P. 583–593.

29. *Basic principles of diagnosis and treatment of secondary peritonitis – recommendations of experts with the support of SIS* / R. Gürlich [et al.] // Rozhl. Chir. – 2014. – Vol. 93, № 6. – P. 334–352.

30. *Carvacryl acetate, a derivative of carvacrol, reduces nociceptive and inflammatory response in mice* / S. R. Damasceno [et al.] // Life Sci. – 2014. – Vol. 94, № 1. – P. 58–66.

31. *Complicated intra-abdominal infections in a worldwide context: an observational prospective study (CIAOW Study)* / M. Sartelli [et al.] // World J. Emergency Surgery. – 2013. – Vol. 3, № 8. – P. 12–19.

32. *Dushkin, M. I. Effect of toll-like receptor agonists on the formation of macrophage foam cells upon acute peritonitis in mice* / M. I. Dushkin, G. G. Kovshik // Bull. Exp. Biol. Med. – 2013. – Vol. 156, № 1. – P. 49–52.

33. *Immunomodulatory effects of recombinant lactoferrin during MRSA infection* / S. A. Hwang [et al.] // Int Immunopharmacol. – 2014. – Vol. 20, № 1. – P. 157–163.

34. *Intravenous application of a primary sevoflurane metabolite improves outcome in murine septic peritonitis: first results* / I. K. Herrmann [et al.] // PLoS One [Electronic resource]. – 2013. – Vol. 19. – Mode of access: <http://plosone.org>. – Date of access: 07.01.2015.

35. *Lipopolysaccharide (LPS)-induced autophagy is involved in the restriction of Escherichia coli in peritoneal mesothelial cells* / J. Wang [et al.] // BMC Microbiology [Electronic resource]. – 2013. – Vol. 13. – Mode of access: <http://www.biomedcentral.com/1471-2180/13/255/>. – Date of access: 04.12.2014.

36. *Mechanisms of attenuation of abdominal sepsis induced acute lung injury by ascorbic acid* / B. J. Fisher [et al.] // Am J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. – 2012. – Vol. 303, № 1. – P. 20–32.

37. *Pharmacological inhibition of type I interferon signaling protects mice against lethal sepsis* / L. DeJager [et al.] // J. Infect. Dis. – 2014. – Vol. 209, № 6. – P. 960–970.

38. *The plexin C1 receptor promotes acute inflammation* / K. König [et al.] // Eur. J. Immunol. – 2014. – Vol. 44, № 6. – P. 1573–1577.

39. *Ultrasonic versus standard electric dissection in laparoscopic cholecystectomy in patients with acute calculous cholecystitis, complicated by peritonitis: influence on the postoperative systemic inflammation and immune response. A prospective randomized study* / F. Sista [et al.] // J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A. – 2014. – № 3. – P. 151–158.

40. *Vitamin C: a novel regulator of neutrophil extracellular trap formation* / B. M. Mohammed [et al.] // Nutrients. – 2013. – Vol. 9, № 5. – P. 3131–3151.