

© КОСИНЕЦ В.А., 2014

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ ГНОЙНЫМ ПЕРИТОНИТОМ

КОСИНЕЦ В.А.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Республика Беларусь

Резюме.

В статье представлен обзор данных литературы, а также результатов собственных исследований по проблеме лечения пациентов с распространенным перитонитом. Несмотря на достижения современной медицины, перитонит по-прежнему занимает одну из лидирующих позиций актуальности в абдоминальной хирургии. Многочисленные экспериментальные и клинические исследования способствовали разработке фундаментальных принципов лечения данного заболевания, которые позволили перестать считать исход перитонита неизбежно летальным. Тем не менее, согласно современным литературным данным, летальность при распространенном гнойном перитоните колеблется в широких пределах от 9,79 до 84% и в среднем составляет 38,6-45%, что, по-прежнему, свидетельствует об отсутствии единого эффективного комплексного подхода при его лечении. В статье рассмотрены значимые звенья заболевания, а также возможные пути воздействия на них. Акцентировано внимание на важности изучения фундаментальных причин развития патологических каскадных изменений в организме при перитоните и необходимости применения с целью их устранения комплекса разнонаправленных методов.

Ключевые слова: распространенный гнойный перитонит, биоэнергетические процессы, янтарная кислота, липид-транспортная система, омега-3-жирные кислоты, иммунотерапия, интерлейкин-2.

Abstract.

In this article the review of literature data and also the results of our own researches on the problem of treatment of patients with generalized peritonitis is presented. Despite the achievements of modern medicine, peritonitis still occupies one of the leading positions in regard to its relevance in abdominal surgery. Numerous pilot and clinical trials promoted the development of fundamental principles of this disease treatment which allowed to cease considering peritonitis outcome to be inevitably lethal. Nevertheless, according to modern literature data, the lethality in generalized purulent peritonitis widely ranges from 9,79 to 84% and averages 38,6-45% which, still, testifies to the lack of a uniform effective integrated approach to its treatment. In the article significant links of the disease and also possible ways of impact on them are considered. The attention is focused on the importance of studying the fundamental reasons of the development of pathological cascade changes in an organism in peritonitis and the necessity of complex application of multidirectional methods for the purpose of their elimination.

Key words: generalized purulent peritonitis, bioenergetic processes, amber acid, lipid-transport system, omega-3-fatty acids, immunotherapy, interleukin-2.

Несмотря на постоянное совершенствование хирургических технологий, методов интенсивной терапии, достигнутые успехи в создании новых антибактериальных препаратов, летальность при распространенном гнойном перитоните остается стабильно высокой и колеблется в весьма широком диапазоне [1, 2, 3]. Во многом причиной этому является тяжелое

течение перитонита, обусловленное стремительной каскадно прогрессирующей системной воспалительной реакцией и развитием полиорганной недостаточности. У значительной части пациентов заболевание протекает в клинических вариантах абдоминального сепсиса и инфекционно-токсического шока.

Комплексное лечение данного заболева-

ния должно быть сопоставимо с масштабами патологических изменений, происходящих в организме и опережать их. Генерализация инфекции является наиболее тяжелым осложнением, неблагоприятным прогностическим признаком и причиной высокого процента случаев летальных исходов. В условиях развития системной воспалительной реакции, абдоминального сепсиса адекватность и полнота хирургического вмешательства, рациональная антибактериальная терапия, к сожалению, не всегда являются залогом успеха [4-11].

Ведущую роль в развитии полиорганной дисфункции при распространенном гнойном перитоните играет синдром энтеральной недостаточности, ключевым патогенетическим звеном которого является парез кишечника [2, 12-20]. Снижение барьерной функции кишечной стенки и утрата колонизационной резистентности приводят к развитию неконтролируемых процессов системной воспалительной реакции и эндогенной интоксикации. Проксимальная транслокация микрофлоры с заселением несвойственных зон кишечника, увеличение внутрипросветного давления, ишемия и застойные явления в кишечной стенке способствуют проникновению микроорганизмов и токсинов через микроциркуляторное русло в системный кровоток с генерализацией и вовлечением в воспалительный процесс всех органов и систем организма [8, 21, 22].

Для распространенного гнойного перитонита характерно раннее развитие энтеральной недостаточности. Об этом свидетельствуют структурные изменения в стенке тонкой кишки уже через 6 часов после введения в брюшную полость аэробно-анаэробной культуры *E. coli* и *V. fragilis*. Расстройство крово- и лимфообращения, деструктивные повреждения ворсин слизистой оболочки являются предпосылкой к транслокации микрофлоры кишечника в системный кровоток, а дистрофические и некротические изменения в мышечной оболочке – к нарушению перистальтики тонкой кишки [23].

Одной из причин нарушения двигательной функции кишечника является гиперкатаболический сдвиг обменных процессов в условиях эндогенной интоксикации и гипоксии [4, 10, 11, 17].

Проведенные нами экспериментальные и клинические исследования показали, что

развитие распространенного гнойного перитонита сопровождается значительным снижением функциональной активности митохондрий мышечной оболочки тонкой кишки [24]. Выраженное нарушение сопряжения процессов дыхания и окислительного фосфорилирования следует расценивать как глубокие повреждения элементов дыхательной цепи и мембранной структуры митохондрий. Следствием разобщения процесса окислительного фосфорилирования является резкое снижение образования макроэргических фосфорных соединений, что ведет к энергетическому «голоду» - одному из ключевых звеньев в патологическом круге нарушения моторной функции кишечника и прогрессирования энтеральной недостаточности.

Использование в послеоперационном периоде метаболических препаратов на основе янтарной кислоты («Реамберин», «Цитофлавин») при распространенном гнойном перитоните показало высокую эффективность их воздействия на функциональную активность митохондрий мышечной оболочки тонкой кишки и образование АТФ. Как следствие, существенно увеличивался электрический потенциал и ритмичность сокращений тонкой кишки [24, 25].

Важным составляющим интенсивной терапии послеоперационного периода пациентов с распространенным гнойным перитонитом является парентеральное питание [26]. В условиях энтеральной недостаточности данный путь введения фармаконутриентов остается фактически единственным в обеспечении организма энергетическими и пластическими субстратами [2, 19]. Выраженный воспалительный процесс, гиперкатаболический сдвиг метаболических реакций приводят к существенной структурной перестройке внутренних органов [27].

Одна из ключевых ролей в процессе развития полиорганной недостаточности принадлежит дисфункции печени, являющейся важнейшим катаболическим центром и детоксикационным барьером, запас прочности которого во многом определяет эффективность борьбы с инфекцией.

Уже через 6 часов после инициации перитонита в эксперименте отмечаются существенные гемодинамические изменения, интерстициальный отек, диффузная нейтрофильная

воспалительная инфильтрация паренхимы печени, что указывает на стремительное формирование несостоятельности ее барьерно-детоксикационной функции с генерализацией воспалительного процесса. Деструктивные изменения митохондриального аппарата свидетельствуют о дефиците обеспечения клеток энергией макроэргических соединений и возможном запуске процесса апоптоза. Нарастание деструктивных изменений через сутки после оперативного вмешательства определяет важность раннего начала проведения мероприятий, направленных на коррекцию патологических изменений в ткани печени и предотвращение негативной тенденции развития печеночной дисфункции [27].

Жирные кислоты служат материалом для построения мембран клеток, синтеза гормонов, а также оказывают влияние на продукцию про- и противовоспалительных факторов, таких как простагландины и лейкотриены [28, 29]. Особое значение принадлежит группе полиненасыщенных жирных кислот, обладающих высокой биологической активностью. Омега-3-жирные кислоты, к которым относятся эйкозапентановая и докозогексаеновая, являются важными компонентами фосфолипидов всех клеточных мембран. Изменения в составе мембраны влияют на ее текучесть и такие функции, как ферментная активность, передача импульсов и работа рецепторов. Полиненасыщенные жирные кислоты также являются предшественниками для синтеза липидных медиаторов, которые регулируют ряд физиологических процессов [29]. Механизм противовоспалительного действия омега-3 жирных кислот связан с их способностью конкурентно взаимодействовать с арахидоновой кислотой при циклооксигеназном пути синтеза медиаторов липидного происхождения (простагландины, тромбоксаны, лейкотриены и др.). Также данные соединения ингибируют синтез провоспалительных цитокинов TNF и IL-1 [30, 31].

В настоящее время в терапии критических состояний широко применяются жировые эмульсии на основе соевого масла (Интралипид, Липовенон). Однако высокое содержание в данных препаратах триацилглицеридов обуславливает увеличение активности липолитических ферментов и определяет их основную направленность как энергетиче-

ских субстратов. Это обстоятельство может иметь негативное значение при генерализованных инфекциях, так как приводит к дополнительной метаболической нагрузке на организм. Кроме того, применение жирных кислот исключительно в качестве источника энергии не всегда целесообразно, поскольку при генерализованном воспалении отмечены значительные повреждения мембран митохондрий и, как следствие, разобщение тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования, развивается выраженное гипохроэнергетическое состояние [24]. Добавление субстратов окисления в таких ситуациях способно нанести больше вреда, чем принести пользы, так как может способствовать активации перекисного окисления липидов и порождению патологического круга повреждения мембран митохондрий.

В экспериментальных исследованиях нами было установлено, что препарат «Омегавен», содержащий омега-3-жирные кислоты, оказывает эффективное положительное воздействие на белково-липидные соотношения и фосфолипидный спектр митохондрий печени при распространенном гнойном перитоните. Действие препарата связано со снижением процентного содержания в спектре фосфолипидов митохондрий лизофосфатидов, увеличением уровня полиглицерофосфатидов и кардиолипина, что, возможно, способствует сохранению осмотической устойчивости митохондрий, препятствует разобщению окислительного фосфорилирования и гиперактивации перекисного окисления липидов [32].

«Омегавен» предотвращает снижение содержания общего количества фосфолипидов в мембранах митохондрий, что совместно с ростом содержания белка также указывает на высокие протективные свойства препарата, которые позволяют сохранить функциональный потенциал митохондрий печени в условиях распространенного гнойного перитонита [32].

В послеоперационном периоде при экспериментальном распространенном гнойном перитоните препарат способствовал восстановлению структуры тонкой кишки, печени и сердца, снижению выраженности воспаления, препятствовал развитию дистрофических и некротических изменений [33].

Применение в комплексном лечении пациентов с распространенным гнойным пе-

ритонитом «Омегавена» достоверно снижало негативное влияние воспалительного процесса на состояние липид-транспортной системы и липидный состав липопротеинов высокой плотности, не допускало глубоких патологических изменений, способствуя их восстановлению на 5-е сутки послеоперационного периода, что оказывало положительное влияние на клиническое течение послеоперационного периода и исход заболевания [34].

Развитие абдоминального сепсиса с массивной бактериальной токсемией и антигенной гиперстимуляцией системы иммунитета, оперативное вмешательство, антимикробная терапия способствуют развитию комбинированного вторичного иммунодефицита [5, 35, 36, 37, 38, 39].

Важным звеном в патогенезе иммунной дисфункции является дефицит эндогенного ИЛ-2 [37, 40, 41]. Этот цитокин, продуцируемый Т-лимфоцитами, является одним из ключевых компонентов общей цитокиновой сети, поскольку участвует в формировании адекватной иммунореактивности [37, 42, 43].

Значительная роль в формировании иммунного ответа организма принадлежит кожному покрову, который в настоящее время характеризуется как периферический орган иммунной системы, обладающий необходимым составом иммунокомпетентных клеток: Т-лимфоцитов, нейтрофилов, макрофагов и эозинофилов, клетки Лангерганса и кератиноциты [44, 45]. Иммунные клетки кожи способны не только более интенсивно, чем клетки крови, реагировать на действие чужеродного агента, но и обладают длительной памятью [46].

Известно, что заместительная иммунотерапия препаратом рекомбинантного ИЛ-2 «Ронколейкин» при распространенном перитоните способствует купированию явлений полиорганной недостаточности и снижению летальности [47, 48]. Описаны внутривенный и подкожный способы введения препарата при перитоните, а также использование с данной целью метода экстракорпоральной иммунофармакотерапии [48, 49, 50].

Оценка влияния рекомбинантного ИЛ-2 на функциональное состояние митоген-индуцированных иммунокомпетентных клеток венозной крови, Пейеровых бляшек, селезенки и периферических лимфатических узлов в условиях экспериментального распространен-

ного гнойного перитонита при внутривенном, подкожном и внутрикожном способах введения показала, что препарат оказывал выраженное иммуностимулирующее действие при внутрикожном введении. Эффект характеризовался повышением функциональной активности мононуклеаров при их стимуляции фитогемагглютинином (ФГА). В крови наблюдалось достоверное, по сравнению с внутривенным и подкожным способами введения, восстановление регуляции миграционных свойств нейтрофильных лейкоцитов под влиянием ФГА-активированных мононуклеарных клеток до значений, полученных у здоровых животных. Данный эффект был наиболее характерен для иммунокомпетентных клеток крови, Пейеровых бляшек и периферических лимфоузлов, но не селезенки [51].

Внутрикожный способ введения препарата рекомбинантного ИЛ-2 способствует оптимизации регуляторного потенциала иммунокомпетентных клеток крови по отношению к миграционным свойствам нейтрофильных гранулоцитов. Применение препарата внутрикожно в комплексном лечении распространенного гнойного перитонита позволяет эффективно корректировать миграционные свойства нейтрофильных лейкоцитов под действием митоген-активированных клеток крови (мононуклеары, моноциты и лимфоциты), по сравнению с контрольной группой, обеспечивая восстановление их регуляторных свойств на 7-10-е сутки послеоперационного периода [52, 53, 54].

Выявленные иммуностимулирующие свойства «Ронколейкина» при внутрикожном введении позволяют в клинической практике лечения перитонита максимально локализовать воспалительную реакцию в брюшной полости, посредством регуляции миграционных свойств нейтрофильных гранулоцитов на ранних этапах воспаления до развития развернутой картины абдоминального сепсиса. Теоретическим обоснованием целесообразности данной методики является присутствие в коже как значительного количества регуляторных иммунокомпетентных клеток, осуществляющих трансдукцию модуляционных сигналов, так и множества лимфатических микрососудов.

Комплексное применение в послеоперационном периоде при лечении пациентов с распространенным гнойным перитонитом им-

мунокоррекции путем внутрикожного введения «Ронколейкина», нормализации биоэнергетических процессов с помощью препарата янтарной кислоты «Цитофлавин», коррекции изменений в липид-транспортной системе с помощью препарата омега-3-жирных кислот «Омегавен» позволило достигнуть снижение летальности с 32,38% до 13,46%.

При этом очевидно, что в изолированном виде ни одно из лечебных мероприятий не является решающим, так как оказывает влияние только на отдельные звенья сложного патогенеза данного заболевания. Таким образом, многогранная проблема лечения пациентов с распространенным гнойным перитонитом по-прежнему весьма актуальна и требует дальнейшего изучения с учетом возможностей современных методов исследования. Улучшение результатов лечения пациентов с распространенным гнойным перитонитом имеет большое не только медицинское, но и социально-экономическое значение.

Литература

1. Гостищев, В. К. Перитонит / В. К. Гостищев, В. П. Сажин, А. Л. Авдовенко. – М.: ГЭОТАР-медиа, 2002. – 238 с.
2. Савельев, В. С. Абдоминальный сепсис: современная концепция и вопросы классификации / В. С. Савельев [и др.] // *Анналы хирургии*. – 1999. – № 6. – С. 14-18.
3. Шуркалин, Б. К. Гнойный перитонит / Б. К. Шуркалин. – М.: Два Мира Прин, 2000. – 224 с.
4. Гаин, Ю. М. Синдром энтеральной недостаточности при перитоните: теоретические и практические аспекты, диагностика и лечение / Ю. М. Гаин, С. И. Леонович, С. А. Алексеев. – Молодечно, 2001. – 265 с.
5. Гринев, М. В. Хирургический сепсис / М. В. Гринев, М. И. Громов, В. Е. Комраков. – СПб., 2001. – 315 с.
6. Специальные нутрицевтики в лечении синдрома кишечной недостаточности у больных перитонитом / Н. А. Ефименко [и др.] // *Вестник интенсивной терапии*. – 2005. – № 6. – С. 33-35.
7. Кузин, М. И. Лечение перитонита с полиорганной недостаточностью / М. И. Кузин, С. А. Дадвани, М. И. Сорокина // *Хирургия*. – 1994. – № 5. – С. 8-13.
8. Теплый, В. В. Роль кишечника в развитии полиорганной недостаточности при острой хирургической патологии / В. В. Теплый // *Український медичний журнал*. – 2004. – № 5. – С. 84-92.
9. Bochud, P. Y. Pathogenesis of sepsis: new concepts and implication for future treatment / P. Y. Bochud, T. Calandra // *BMJ*. – 2003 Feb. – Vol. 326, N 7383. – P. 262-266.
10. Bacterial translocation from the gastrointestinal tract: catalyst of multiple organ dysfunction syndrome / S. Khinev [et al.] // *Khirurgiia (Sofia)*. – 2000. – Vol. 56, N 2. – P. 20-23.
11. Leaphart, C. L. The gut is a motor of organ system dysfunction / C. L. Leaphart, J. J. 3rd Tepas // *Surgery*. – 2007 May. – Vol. 141, N 5. – P. 563-569.
12. Бурневич, С. З. Энтеральная детоксикация и деконтаминация при распространенном гнойном перитоните: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.36 / С. З. Бурневич. – М., 1994. – 16 с.
13. Синдром кишечной недостаточности в неотложной абдоминальной хирургии (от теории к практике) / А. С. Ермолов [и др.]. – М.: МедЭкспертПресс, 2005. – 462 с.
14. Роль кишечника в патогенезе синдрома полиорганной дисфункции при распространенном перитоните / И. А. Криворучко [и др.] // *Клініч. хірургія*. – 2000. – № 6. – С. 45-47.
15. Коррекция проявлений синдрома энтеральной недостаточности при распространенном перитоните / Л. А. Лаберко [и др.] // *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*. – 2004. – № 9. – С. 25-28.
16. Никитенко, В. И. Роль транслокации бактерий в патогенезе хирургической инфекции / В. И. Никитенко, В. В. Захаров, А. В. Бородин // *Хирургия*. – 2001. – № 2. – С. 63-65.
17. Попова, Т. С. Синдром кишечной недостаточности в хирургии / Т. С. Попова, Т. Ш. Томазашвили, А. Е. Шестопапов. – М.: Медицина, 1991. – 240 с.
18. Хрупкин, В. И. Синдром энтеральной недостаточности у больных с распространенным перитонитом: оценка степени тяжести и исхода процесса / В. И. Хрупкин, С. А. Алексеев // *Вестник хирургии им. И. И. Грекова*. – 2004. – Т. 163, № 2. – С. 46-49.
19. Anti-inflammatory properties of omega-3 fatty acids in critical illness: novel mechanisms and an integrative perspective / P. Singer [et al.] // *Intensive Care Med*. – 2008 Sep. – Vol. 34, N 9. – P. 1580-1592.
20. Deitch, E. A. Bacterial translocation or lymphatic drainage of toxic products from the gut: what is important in human beings / E. A. Deitch // *Surgery*. – 2002 Mar. – Vol. 131, N 3. – P. 241-244.
21. Mortality in murine peritonitis correlates with increased *Escherichia coli* adherence to the intestinal mucosa / P. T. Burch [et al.] // *Am. Surg.*

- 2004 Apr. – Vol. 70, N 4. – P. 333-341.
22. Han, D. W. Intestinal endotoxemia as a pathogenetic mechanism in liver failure / D. W. Han // *World J. Gastroenterol.* – 2002 Dec. – Vol. 8, N 6. – P. 961-965.
 23. Косинец, В. А. Структурные изменения в тонкой кишке при экспериментальном распространенном гнойном перитоните / В. А. Косинец, И. В. Самсонова, Е. Л. Рыжковская // *Новости хирургии.* – 2011. – Т. 19, № 5. – С. 9-16.
 24. Косинец, В. А. Коррекция биоэнергетических процессов в тонкой кишке при экспериментальном распространенном гнойном перитоните / В. А. Косинец // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 2012. – Т. 75, № 8. – С. 39-43.
 25. Косинец, В. А. Влияние препарата «Реамберин», содержащего янтарную кислоту, на функциональную активность митохондрий мышечного слоя тонкой кишки при распространенном перитоните / В. А. Косинец // *Новости хирургии.* – 2007. – Т. 15, № 4. – С. 8-15.
 26. Бахман, А. Л. Искусственное питание / А. Л. Бахман. – М. : БИНОМ ; СПб. : Невский диалект, 2001. – 192 с.
 27. Косинец, В. А. Структурные изменения в печени при экспериментальном распространенном гнойном перитоните / В. А. Косинец, И. В. Самсонова, Е. Л. Рыжковская // *Новости хирургии.* – 2011. – Т. 19, № 6. – С. 8-14.
 28. Ленинджер, А. Основы биохимии : в 3 т. Т. 2 / А. Ленинджер. – М. : Медицина, 1985. – 368 с.
 29. Martin, J. M. Omega-3 fatty acids in critical illness / J. M. Martin, R. D. Stapleton // *Nutr. Rev.* – 2010 Sep. – Vol. 68, N 9. – P. 531-541.
 30. Immunonutrition with long-chain fatty acids prevents activation of macrophages in the gut wall / F. Eisner [et al.] // *Gastrointest. Surg.* – 2011 May. – Vol. 15, N 5. – P. 853-859.
 31. The effect on human tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 beta production of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil or fish oil / G. E. Caughey [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1996 Jan. – Vol. 63, N 1. – P. 116-122.
 32. Косинец, В. А. Влияние препарата «Омегавен» на состояние мембран митохондрий печени при экспериментальном распространенном гнойном перитоните / В. А. Косинец, С. С. Осочук, Н. Н. Яроцкая // *Новости хирургии.* – 2012. – Т. 20, № 1. – С. 10-15.
 33. Гостищев, В. К. Влияние «Омегавена» на структурные изменения внутренних органов при экспериментальном распространенном гнойном перитоните / В. К. Гостищев, В. А. Косинец // *Вестник экспериментальной и клинической хирургии.* – 2012. – Т. 5, № 4. – С. 621-627.
 34. Косинец, В. А. Состояние липид-транспортной системы и возможности ее коррекции при распространенном гнойном перитоните / В. А. Косинец // *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях.* – 2012. – № 4. – С. 81-86.
 35. 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. : АВТОГРАФ, 2008. – 302 с.
 36. Гаин, Ю. М. Иммунный статус при перитоните и пути его патогенетической коррекции : рук. для врачей / Ю. М. Гаин, С. И. Леонович, Н. В. Завада. – Минск : Юнипресс, 2001. – 249 с.
 37. Козлов, В. К. Сепсис: этиология, патогенез, концепция современной иммунотерапии / В. К. Козлов. – Киев : АННА-Т, 2007. – 296 с.
 38. Сачек, М. Г. Иммунологические аспекты хирургической инфекции / М. Г. Сачек, А. Н. Косинец, Г. П. Адаменко. – Витебск, 1994. – 140 с.
 39. Иммунодефицитные состояния / под ред. В. С. Смирнова, И. С. Фрейндлин. – СПб. : Фолиант, 2000. – 568 с.
 40. Козлов, В. К. Иммунопатогенез и цитокиноterapia хирургического сепсиса / В. К. Козлов // *Вестник Российской Военно-медицинской академии.* – 2002. – № 2. – С. 12-22.
 41. Характеристика некоторых компонентов системной воспалительной реакции у больных с распространенным перитонитом / Ю. А. Чурляев [и др.] // *Анестезиология и реаниматология.* – 2003. – № 2. – С. 31-33.
 42. Atkinns, M. B. Therapeutic applications of Interleukin-2 / M. B. Atkinns, J. W. Mier. – New York : Marcel Dekker, 1993. – P. 389-408.
 43. Sedlacek, H. H. Immune reactions / H. H. Sedlacek, T. Moroy. – Springer-Verlag, 1995. – 581 p.
 44. Кашутин, С. Л. Содержание иммунокомпетентных клеток в коже у практически здоровых людей / С. Л. Кашутин, Л. К. Добродеева // *Медицинская иммунология.* – 2000. – Т. 2, № 2. – С. 128-129.
 45. Ярилин, А. А. Кожа и иммунная система / А. А. Ярилин // *Косметика и медицина.* – 2001. – № 2. – С. 5-13.
 46. Skin infection generates non-migratory memory CD8+ T(RM) cells providing global skin immunity / X. Jiang [et al.] // *Nature.* – 2012 Feb. – Vol. 483, N 7388. – P. 227-231.
 47. Анисимов, А. Ю. Иммунотерапия Ронколейкином в комплексном лечении больных абдоминальным сепсисом : пособие для врачей / А. Ю. Анисимов. – Казань, 2004. – 28 с.
 48. Роль Ронколейкина (интерлейкина-2) в лече-

- нии перитонита / Н. А. Бубнова [и др.] // Современная многопрофильная клиническая больница: проблемы и перспективы : сб. – СПб. : СПбГМУ, 1995. – С. 35-36.
49. Женило, В. М. Экстракорпоральная иммунофармакотерапия ронколейкином при лечении больных перитонитом / В. М. Женило, В. К. Кострюков, И. В. Дударев // Вестник интенсивной терапии. – 2010. – № 5. – С. 19-20.
50. Козлов, В. К. Коррекция дисфункций иммунной системы ронколейкином / В. К. Козлов, М. Ф. Лебедев, В. Н. Егорова // TerraMedica. – 2001. – № 2. – С. 12-14.
51. Гостищев, В. К. Иммуностропное действие «Ронколейкина» при различных способах введения в условиях экспериментального распространенного гнойного перитонита / В. К. Гостищев, В. А. Косинец // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2012. – Т. 5, № 1. – С. 38-46.
52. Косинец, В. А. Изменения в системе иммунитета при распространенном гнойном перитоните и возможности их коррекции / В. А. Косинец // Новости хирургии. – 2012. – Т. 20, № 3. – С. 36-42.
53. Косинец, В. А. Иммунокоррекция в комплексном лечении распространенного гнойного перитонита / В. А. Косинец // Хирургия. Восточная Европа. – 2012. – № 3. – С. 81-82.
54. Косинец, В. А. Иммунокорректирующая терапия в комплексном лечении распространенного гнойного перитонита / В. А. Косинец // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2012. – № 4. – С. 46-49.

Поступила 28.08.2014 г.

Принята в печать 07.10.2014 г.

Сведения об авторах:

Косинец В.А. – д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии с курсами урологии и детской хирургии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра госпитальной хирургии с курсами урологии и детской хирургии. E-mail: vkosinets@yandex.ru – Косинец Владимир Александрович.