

Казахстанский медицинский университет «ВШОЗ»

УДК: 616-089.843:616.33:616-091

На правах рукописи

**БАБАХАНОВ АБДУРАХМОН ТОЛКИНОВИЧ**

**Совершенствование техники лапароскопической аппендэктомии**

6D110100 – Медицина

Диссертация на соискание степени  
доктора философии (PhD)

Научные консультанты  
д.м.н. проф. Джумабеков А.Т.

Зарубежный консультант  
д.м.н. проф. Чжао А.В.

Республика Казахстан  
Алматы, 2024

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ</b>	4
<b>ОПРЕДЕЛЕНИЯ</b>	5
<b>ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ</b>	6
<b>ВВЕДЕНИЕ</b>	8
<b>1 ИСТОРИЯ И СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ОСТРОГО АППЕНДИЦИТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)</b>	13
1.1 Острый аппендицит	13
1.2 Методы выполнения лапароскопической аппендэктомии	14
1.3 Микробиом и аппендицит	17
1.4 Микробиология и функция червеобразного отростка	21
1.4.1 Поддержание нормальной микробиоты кишечника	22
1.5 Аппендэктомия как фактор риска функциональной диспепсии ЖКТ	24
1.6 Оценка эффективности лечения у пациентов после аппендэктомии при помощи опросника	25
1.7 Резюме	27
<b>2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	29
2.1 Материалы и методы экспериментальной части	29
2.1.1 Гистологическая и морфометрическая оценка сформированной культуры слепой кишки у лабораторных животных	39
2.2 Материалы и методы клинической части работы	39
2.2.1 Характеристика участников исследования	41
2.3 Клинико-лабораторные и инструментальные методы исследования	45
2.3.1 Оценка качества жизни и желудочно-кишечных симптомов у пациентов основной группы и группы сравнения	46
2.3.2 Оценка данных лабораторного исследования кала у пациентов основной группы и группы сравнения	48
2.4 Статистическая обработка полученных результатов	51
<b>3 РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	52
3.1 Результаты морфометрических и гистологических данных в исследуемых группах	52
3.2 Резюме	63
<b>4 РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	66
4.1 Клиническая и лабораторная оценка пациентов	66
4.1.1 Интенсивность боли (ВАШ) у пациентов основной группы и группы сравнения на 1, 2 и 3 сутки после операции	72
4.1.2 Оценка температуры пациентов в послеоперационном периоде	73
4.1.3 Оценка перистальтики кишечника	74
4.2 Результаты копрологического исследования	76
4.2.1 Резюме	84
4.3 Результаты анализа микробиомов в группах	85
4.3.1 Интерпретация анализов микробиома	87

4.3.2 Резюме	89
4.4 Результаты анкетирования клинического исследования	92
4.4.1 Оценка качества жизни по опроснику EORTC QLQ-C30 в зависимости от групп исследования	92
4.4.2 Резюме по опроснику EORTC QLQ-C30	100
4.4.3 Результаты опроса с использованием анкеты «GSRS: Шкала оценки желудочно-кишечных симптомов»	101
4.4.4 Резюме по опроснику «GSRS: Шкала оценки желудочно-кишечных симптомов»	106
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b>	107
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b>	114
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ</b>	115
<b>ПРИЛОЖЕНИЯ</b>	128

## НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:  
Конституция Республики Казахстан от 30 августа 1995 года.

Кодекс Республики Казахстан «О здоровье народа и системы здравоохранения» - принят 18 сентября 2009 года, No193-IV (с изменениями на 19 января 2011 года).

Государственный стандарт Республики Казахстан «Надлежащая клиническая практика» (Good Clinical Practice, GCP): СТ РК 1616-2006

Государственный стандарт Республики Казахстан «Надлежащая лабораторная практика» (Good Laboratory Practice, GCP): СТ РК 1616-2006

Хельсинкская декларация всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» - принята на 18-ой генеральной ассамблее ВМА, Хельсинки, Финляндия, июнь 1964 г.

ГОСТ 7.32-2001. Межгосударственный стандарт. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления.

ГОСТ 15.101-98. Межгосударственный стандарт. Система разработки и постановки продукции на производство. Порядок выполнения научно-исследовательских работ.

ГОСТ 7.1-84. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления.

ГОСТ 7.9-95. (ИСО 214-76) Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Реферат и аннотация. Общие требования.

ГОСТ 7.54-88. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Представление численных данных о свойствах веществ и материалов в научно-технических документах. Общие требования.

## ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящей диссертации применяются следующие термины с соответствующими определениями:

**Аппендицит** – воспаление червеобразного отростка слепой кишки (аппендикса) разной степени выраженности. Одно из наиболее частых заболеваний брюшной полости, требующих хирургического лечения.

**Лапароскопия** – современный метод хирургии, в котором операции на внутренних органах проводят через небольшие (обычно 0,5—1,5 см) отверстия, в то время как при традиционной хирургии требуются большие разрезы. Лапароскопия обычно проводится на органах внутри брюшной или тазовой полостей.

**Микробиом** - это совокупность всех микроорганизмов (бактерий, вирусов, грибов и т.д.), которые обитают в нашем теле и внутри нас, включая кожу, ротовую полость, желудочно-кишечный тракт и другие органы.

**Биопленка** - это слой микроорганизмов (бактерий, грибов, водорослей и других), который может образовываться на различных поверхностях, как естественных, так и искусственных, например, на зубах, мочеполовой системе, медицинском оборудовании и т.д. Этот слой микроорганизмов может быть достаточно плотным и устойчивым, что приводит к трудностям в его удалении и повышает риск инфекций и других заболеваний.

**Микробный состав** - это соотношение разных видов микроорганизмов в микробной экосистеме. Например, микробный состав кишечной микробиоты может быть изменен при различных заболеваниях или приеме антибиотиков.

**Микробный баланс** - это равновесие между различными видами микроорганизмов в микробной экосистеме. Нарушение микробного баланса может привести к различным заболеваниям и проблемам со здоровьем.

**Микробная экология** - изучение взаимодействий микроорганизмов в разных экосистемах, включая кишечник, кожу, растения и почву.

## ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

- АВ – Акт Внедрения  
АС – Авторское Свидетельство  
ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения  
ВАШ - Визуально-аналоговая шкала  
ЕЛД – Единый лапароскопический доступ  
ЖКТ – Желудочно-кишечный тракт  
ЖХ-МС - Жидкостная хроматография-масс-спектрометрия  
ИВК-индекс ворсинка крипта  
ИЗ – Патент на изобретение  
ИРК- Индивидуальная регистрационная карта  
ИЭЛФ - Интраэпителиальные лимфоциты  
ИМТ – Индекс Массы Тела  
ЛФ – Лимфоциты  
ЛПУ – Лечебно-профилактическое учреждение  
ЛЭМ – Лаборатория Экспериментальной Медицины  
МЗ РК – Министерство Здравоохранения Республики Казахстан  
МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра.  
МРТ – Магнитно-Резонансная Томография  
МФ - Макрофаги  
НИИС – Национальный Институт Интеллектуальной Собственности  
НКП – Надлежащая Клиническая Практика  
НЛП – Надлежащая Лабораторная Практика  
НЛ- Нейтрофилы  
ОА – Острый Аппендицит  
ОТЛАЭ–Однопрокольная      трансумбиликальная      лапароскопическая  
аппендэктомия  
ОЦК – Объем циркулирующей крови  
ПМ – Полезная Модель  
ПЛК-Плазматические клетки  
РЦЭЗ – Республиканский центр электронного здравоохранения  
СВЖХ - Система высокоэффективной жидкостной хроматографии  
УЗИ – Ультразвуковое Исследование  
ЧО – червеобразный отросток  
ЭСИ - Эпителиостромальный индекс  
CG – Контрольная группа, лапаротомия, (открытая) + аппендэктомия  
стандартная  
CGs – контрольная группа, лапароскопия + аппендэктомия стандартная.  
EG – опытная группа, лапаротомия (открытая) + аппендэктомия  
(перевязка культи червеобразного отростка с помощью двухпетлевого узла.  
EGs – опытная группа, лапароскопия + аппендэктомия (перевязка культи  
червеобразного отростка с помощью двухпетлевого узла).

GALT- Gut-associated lymphoid tissue (Ассоциированная с кишечником лимфоидная ткань)

## ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день острый аппендицит является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний органов брюшной полости и занимает первое место среди всех хирургических патологий [1-3]. Данные показывают, что в течение жизни около 7% популяции планеты имеют риск перенести данное заболевание [4-7].

Сообщаемый риск развития аппендицита в течение всей жизни составляет 8,6% у мужчин и 6,7% у женщин, с ежегодной заболеваемостью 9,38 на 100 000 человек [8,9]. По оценкам, в США в 2007 году было выполнено около 326 000 операций по поводу аппендицита. В Великобритании от 42 000 до 47 000 операций по поводу аппендицита проводились ежегодно в период с 2007 по 2012 год [10]. Крупные исследования, проведенные в Великобритании и США, показали, что осложненный аппендицит обнаруживается во время операции примерно в 16,5–24,4% случаев.

В связи со значительной распространенностью острого аппендицита диагностика и лечение остаются одними из актуальных проблем современной хирургии [11,12]. Литературные источники свидетельствуют, что наравне с высоким уровнем заболеваемости сохраняется также большой процент диагностических ошибок [13], влекущих за собой послеоперационные осложнения, которые составляют от 5% до 13,1% [14]. Послеоперационные осложнения после аппендэктомии варьируют от 5 до 9%, а гнойно-воспалительные от 2 до 30%. Летальность при остром аппендиците составляет 0,1–0,3%. Ежегодно в мире умирают до 40000 человек от острого аппендицита.

Также большой проблемой является и значительная частота выполнения необоснованных аппендэктомий [15] с сохраняющимся процентом летальности до 0,3% [16].

На сегодняшний день, в результате активного внедрения в клиническую практику новых высокоточных видеоэндоскопических диагностических методов и современных оперативных вмешательств стало возможным выполнять более раннюю и точную диагностику, а также выполнять хирургическое вмешательство [17,18].

Наиболее перспективным направлением на сегодня является использование малоинвазивных методов лечения, из них самым распространенным является видеолапароскопия. Лапароскопическая аппендэктомия является золотым стандартом экстренной помощи у больных с острым аппендицитом. Немаловажное значение имеют способы обработки культи червеобразного отростка и мобилизация брыжейки. Существующие методы обработки культи аппендикса не универсальны при различных атипичных расположениях аппендикса. При антеградной мобилизации червеобразного отростка значительное содержимое эвакуируется в слепую кишку, что приводит к нарушениям баланса микрофлоры [19-21].

Многие авторы сообщают, что классический вариант аппендэктомии связан с рядом недостатков, к которым можно отнести травматичность во время



доступа, ограничение обзора, последующее развитие спаечного процесса, вероятностью нагноения послеоперационной раны, а также достаточно длительный период нетрудоспособности [22-24].

Существуют также разногласия среди ученых и хирургов в отношении определения показаний и противопоказаний к лапароскопическому способу при остром аппендиците [25,26].

Некоторые хирурги утверждают, что использование лигатурного способа обработки культи червеобразного отростка при ЛА приводит к образованию внутрибрюшных абсцессов с частотой от 2% до 3 % [27,28]. Другие авторы наоборот указывают на то, что отказ от перитонизации культи является психологической проблемой, а не научной [29,30]. Кроме того, одним из недостатков интракорпоральной видеолапароскопической техники аппендэктомии является отсутствие тактильных ощущений и невозможность осуществления пальпаторной ревизии органов и тканей, поэтому возникают затруднения при тракции длинного отростка [31].

Таким образом, несмотря на всю простоту аппендэктомии, выбор способа и/или техники проведения данной операционной процедуры до сих пор является дискуссионным и каждый год наблюдается появление новых методов, либо способов хирургического лечения.

Так, например, анализ результатов применения лапароскопической аппендэктомии показывает нарушение качества жизни пациентов в виде диспепсических расстройств, которые появляются в послеоперационном периоде.

Существуют разногласия не только в отношении техники проведения данной операционной процедуры, а также в отношении этиопатологии данного заболевания.

До недавнего времени аппендикс человека считался рудиментарной частью кишечника. Однако в течение последних лет несколько исследований показали его иммунологическое значение для развития и сохранения кишечной иммунной системы [32,33]. Было доказано, что аппендикс имеет важное взаимодействие с кишечной флорой [34,35].

Рассмотрение аппендикса в качестве «убежища» для комменсальной кишечной флоры выявили важность червеобразного отростка в регуляции микробиоты кишечника и иммунитета слизистой оболочки кишки [36].

Все чаще считается, что микробиом играет ключевую роль в воспалительных заболеваниях кишечника и, аналогичным образом, может играть роль в развитии самого аппендикса [37]. Ряд исследований показали повышенное обилие потенциальных патогенов, например, *Parvimonas* и *Acinetobacter*, а также уменьшение комменсальных таксонов, таких как *Faecalibacterium*, *Blautia* и *Lachnospiraceae* в удаленном отростке и отсутствие данных изменений микробиома в самом кишечнике [38]. Таким образом, логично будет предположить, что во время проведения хирургической манипуляции по удалению червеобразного отростка, занесение из аппендикса в

просвет слепой кишки потенциальных патогенов, способных нарушить баланс кишечной микрофлоры.

В связи с этим существует необходимость изучить роль микробиоты аппендикса в развитии послеоперационных желудочно - кишечных осложнений и разработки метода их профилактики.

Недостаточные исследования биоразнообразия кишечника после лапароскопической аппендэктомии и нарушение качества жизни, а также выявленные недостатки применяемых способов аппендэктомии способствуют дальнейшему поиску новых методик. Это легло в основу настоящего исследования.

### **Цель исследования**

Улучшение результатов хирургического лечения острого аппендицита путем применения двухпетлевого метода перевязки культи червеобразного отростка при ретроградной лапароскопической аппендэктомии и снижения нарушения микробиома кишечника.

### **Для достижения этой цели поставлены следующие задачи**

1. Изучить и обосновать безопасность применения способа обработки культи червеобразного отростка с применением двухпетлевого узла в эксперименте.

2. Разработать и внедрить способ обработки культи червеобразного отростка путем использования двухпетлевого метода перевязки при ретроградной лапароскопической аппендэктомии в клиническую практику.

3. Определить влияние двухпетлевого способа перевязки культи при ретроградной лапароскопической аппендэктомии на попадание патологической микрофлоры из червеобразного отростка в слепую кишку и изучить микробиом кишечника.

4. Оценить частоту желудочно-кишечных расстройств и качество жизни пациентов после применения разработанного метода лапароскопической аппендэктомии.

5. Провести сравнительную оценку результатов лечения в группах пациентов с применением интракорпорального двухпетлевого способа перевязки культи червеобразного отростка и стандартного метода.

### **Объект исследования**

1. Для экспериментального исследования использованы 96 лабораторных кроликов, породы шиншилла. Исследование проведено в Институте экспериментальной биологии им. Ф.М. Мухамедгалиева, Казахстан, Алматы.

2. Для проспективного исследования использованы данные обследования и хирургического лечения 140 пациентов, поступивших в экстренном порядке в РГП на ПХВ «Центральная городская клиническая больница» г. Алматы с февраля 2019 по декабрь 2021 года по поводу острого аппендицита.

### **Методы исследования**

Экспериментальный; Клинический; Лабораторный, Статистический;

### **Научная новизна работы**

1. Впервые применен и обоснован в эксперименте на животных способ двухпетлевой перевязки культи червеобразного отростка.

2. Впервые в экспериментальном исследовании доказана механическая прочность сформированной культи путем использования предложенного способа, позволяющего применить его в клинической практике.

3. Разработан и внедрен в клиническую практику новый способ обработки культи червеобразного отростка с использованием двухпетлевого узла (Инновационный патент на изобретение РК № 27850).

4. Усовершенствована техника выполнения лапароскопической аппендэктомии.

5. Определены закономерности изменения разнообразия кишечного микробиома у пациентов, перенесших лапароскопическую аппендэктомию по предложенной методике (Свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом №28232 от «11» августа 2022 года).

6. Доказано, что применение интракорпорального двухпетлевого метода перевязки культи червеобразного отростка при ретроградной лапароскопической аппендэктомии позволяет минимизировать нарушения функции кишечника и повысить качество жизни (Свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом №32531 от «10» февраля 2023 года).

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Использование двухпетлевого метода обработки культи червеобразного отростка стимулирует регенеративные процессы и снижает воспаление в зоне оперативного вмешательства, увеличивая физическую и биологическую герметичность сформированной культи.

2. Применение разработанного способа ретроградной лапароскопической аппендэктомии препятствует попаданию патологической микрофлоры из аппендикса в слепую кишку, что снижает изменение биоразнообразия кишечника, диспепсические осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта, а также улучшает качество жизни пациентов.

3. Ретроградная лапароскопическая аппендэктомия путем использования двухпетлевого метода перевязки культи безопасна, эффективна за счет отсутствия послеоперационных осложнений и может широко использоваться в хирургической практике.

### **Публикации по теме диссертации**

По материалам диссертации опубликованы 6 печатных работ, из них 1 статья с импакт-фактором в журнале, индексируемом в базе данных Scopus; а также 4 статьи в журналах, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования МНВО РК; одна публикация в материалах международной научно-практической конференции; 1 патент на изобретение РК; 2 свидетельства о внесении в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом.

Патент на изобретение РК №35744 2021/0383.1 от 21.06.2021 «Способ ретроградной лапароскопической аппендэктомии у пациентов с острым и хроническим аппендицитом» (приложение А).

### **Внедрение**

Результаты исследования внедрены в клиническую практику хирургических стационаров ГКП на ПХВ «Центральная городская клиническая больница», г. Алматы, ГКП на ПХВ ГKB №1 г.Шымкент, ГКП на ПХВ ЦРБ Карасайского района в виде актов внедрения «Способ наложения интракорпорального двухпетлевого узла «қазық бау» на основание червеобразного отростка при ретроградной лапароскопической аппендэктомии» (Приложения Ж,И,К).

### **Апробация работы**

Материалы диссертационной работы доложены и опубликованы на «Всероссийском исследовательском форуме» Петрозаводск, 15 ноября 2020 года

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 127 страницах машинописного текста и состоит из списка сокращений и обозначений; введения; обзора литературы; описания материалов и методов; результатов собственных исследований; заключения, включающего выводы; практические рекомендации и список литературы. Работа иллюстрирована 23 рисунками, 38 таблицами. Библиографический указатель включает 187 источников.

# 1 ИСТОРИЯ И СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ОСТРОГО АППЕНДИЦИТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## 1.1 Острый аппендицит

Острый аппендицит (ОА) – воспаление червеобразного отростка слепой кишки (аппендикса) разной степени выраженности. Одно из наиболее частых заболеваний органов брюшной полости, которое чаще всего требует хирургического лечения.

Червеобразный отросток является частью слепой кишки и имеет типичное, всем полым мышечным органам, четырехслойное строение. В подавляющем большинстве случаев он отходит от купола слепой кишки у места слияния мышечных лент (тений). Длина его варьирует от 1-1,5 см до 20-25 см и в среднем составляет 7-8 см. Толщина аппендикса - 5-8 мм [39]. Кровоснабжение червеобразного отростка осуществляется аппендикулярной артерией, отходящей от подвздошно-ободочной артерии (система верхней брыжеечной артерии). Венозный отток осуществляется в систему воротной вены. Лимфоотток происходит в лимфоузлы илеоцекального угла и в лимфоузлы корня брыжейки тонкой кишки. Червеобразный отросток имеет общие коллекторы лимфооттока с органами малого таза. Иннервация отростка осуществляется ветвями верхнего брыжеечного сплетения. Важно различать особенности расположения отростка, обуславливающего особенности клинической картины аппендицита. Типичным является переднемедиальное расположение отростка кнутри от купола слепой кишки. К атипичным локализациям отростка, связанными с онтогенетическими особенностями развития, конституциональными и половыми различиями, относятся: - тазовое - ретроцекальное - левостороннее – подпеченочное [40,41].

В Соединенных Штатах и странах Европы частота встречаемости ОА популяции составляет 7-12 %. Ежегодно в США проводят около 250 тысяч оперативных вмешательств по поводу данной патологии, в Великобритании – до 40 тысяч, в России – более 220 тысяч (2014), летальность составляет 0,13 % [42]. Согласно источникам, ОА может проявиться в любом возрасте, однако чаще его диагностируют у пациентов в возрастной категории 10–19 лет. Известно, что за последнее время в данной группе заболеваемость снизилась на 4,6 %, в то время как в группе пациентов 30–69 лет наоборот - увеличилась на 6,3 %. Соотношение мужчин и женщин составляет, соответственно, 1,3–1,6:1. Тем не менее оперативных вмешательств больше у женщин, что связано с гинекологическими заболеваниями, протекающими под маской острого аппендицита [43, 44].

При диагностике острого аппендицита главную трудность представляют атипичные клинические формы, требующие целенаправленной и быстрой дифференциальной диагностики (аппендицит с дизурическими расстройствами, аппендицит с симптомами заболевания желчного пузыря, аппендицит с диареей, аппендицит с симптомами гинекологических заболеваний, аппендицит с гиперпирексией). В лечебной тактике совершенно другого подхода требуют

осложненные формы острого аппендицита, такие, как аппендикулярные инфильтраты, аппендикулярные или межкишечные абсцессы, забрюшинные флегмоны, местный или разлитой перитонит при деструктивном аппендиците. Летальные исходы при аппендиците чаще наблюдаются среди детей и пожилых людей с сопутствующей патологией (сердечно-легочные и онкологические заболевания, сахарный диабет и пр.) [45,46]. Совершенствование лечебно-диагностической тактики имеет длинную историю. Диагностика заболевания всегда представляла затруднения, частота ошибок за весь период наблюдения составляла от 12 до 55 % [47, 48].

Даже несмотря на то, что, в конце 20-го века определялось незначительное снижение заболеваемости аппендицитом, уровень смертности от этого заболевания за последние десятилетия существенно не изменился и, по данным ряда авторов, составляет от 0,05% до 0,3% [49,50].

## **1.2 Методы выполнения лапароскопической аппендэктомии**

Сегодня существует множество вариаций в методах выполнения лапароскопической аппендэктомии (ЛАЭ) на различных этапах операции, включая расположение троакаров, мобилизацию кишечной связки, обработку основания и верхушки аппендикса, его удаление из брюшной полости и санацию брюшной полости. Однако, классический вариант ЛАЭ был предложен К. Semm (1983) и впоследствии модифицирован немецким хирургом F. Gotz [51].

Как и все хирургические процедуры, ЛАЭ начинается с доступа к операционной области. Развитие миниинвазивных техник направлено на уменьшение или полное исключение травмы кожи. Это можно достичь путем уменьшения диаметра традиционных лапароскопических инструментов. Использование инструментов с малым диаметром (2-3 мм) в лапароскопической хирургии привело к появлению нового направления, названного минилапароскопией [51-55]. Первые публикации о новом методе появились в 90-х годах прошлого века, но за последние два десятилетия количество исследований по минилапароскопии составляет десятки, а в нашей стране - лишь единичны. Большинство работ как в зарубежной, так и в отечественной литературе, посвящены плановой хирургии. В неотложной хирургии эта методика начинает проникать медленно [56-64].

Развитие малоинвазивных технологий привело к уменьшению диаметра инструментов и активному исследованию методов минимизации количества чрескожных доступов. Так, в плановой хирургии стали активно использоваться технологии ЕЛД (операции с единым лапароскопическим доступом) и минилапароскопия. Однако, сравнительно немного публикаций [65-70] исследуют результаты лечения пациентов с хронической патологией, в основном ЖКБ, с применением ЕЛД и минилапароскопии. Не выявлено надежных рандомизированных исследований лечения острого аппендицита с использованием ЕЛД и минилапароскопического доступа для предложения оптимального малоинвазивного метода. ОТЛАЭ, как разновидность ЕЛД,

представляет собой модификацию ЛАЭ, выполняемую через один трансумбиликальный прокол с использованием специальных лапароскопических инструментов [71-74]. Описаны различные методы ОТЛАЭ с разными портами и инструментами [75-77].

Лапароскопическая аппендэктомия стала золотым стандартом из-за нескольких преимуществ по сравнению с традиционной открытой аппендэктомией:

- Поскольку лапароскопическая аппендэктомия использует меньшие надрезы, боль после операции обычно меньше, чем после открытой аппендэктомии.

- Время восстановления после лапароскопической аппендэктомии короче, пациенты могут быстрее вернуться к своей нормальной жизни и работе.

- Минимально инвазивный подход уменьшает вероятность возникновения инфекции и других осложнений, связанных с операцией.

- Меньшие надрезы оставляют после себя менее заметные шрамы, что является важным аспектом для многих пациентов.

В контексте профилактики интраоперационных и послеоперационных осложнений наибольшие дискуссии ведутся касательно вариантов обработки брыжейки и методов формирования культи аппендикса [78-80].

При диагностированном деструктивном процессе в аппендиксе определяются показания к операции, первый этап которой - мобилизация. На данный момент среди авторов нет единого мнения о методах воздействия на брыжеечку аппендикса.

Методы обработки брыжейки аппендикса включают:

1. Монополярную коагуляцию с использованием диссектора или электродного крючка до основания [81-84]. Этот простой метод обеспечивает гемостаз и экономит время, но требует тщательности и осторожности. Некоторые считают, что использование монополярного коагулятора на брыжейке, особенно при отеке и инфильтрации, недопустимо, так как может вызвать кровотечение и ожоги кишечной стенки, что может привести к конверсии и повторному вмешательству [85-88].

2. Биполярную коагуляцию с последующим рассечением ножницами в зоне коагулированных тканей. Этот метод считается безопаснее и предпочтительнее с точки зрения надежности гемостаза, но увеличивает время операции. Биполярная коагуляция может не обеспечить достаточный гемостаз при инфильтрированной утолщенной брыжейке, что требует фрагментации брыжейки [89-92]. Ткачев В.А. и соавторы используют как би-, так и монополярную коагуляцию брыжейки [93-95].

Биполярная коагуляция с одновременным острым пересечением тканей и использованием аппарата типа Liga Sure Atlas, ускоряет мобилизацию аппендикса, особенно при инфильтрированной брыжейке. Преимущества метода включают быстрое рассечение тканей, надежный гемостаз и минимальную вероятность контактных ожогов окружающих тканей. Однако, в сложных случаях аппендэктомии может потребоваться замена Liga Sure Atlas

на монополярный диссектор для точной мобилизации брыжейки у основания аппендикса, что может быть сложным из-за размеров аппарата. С развитием технологии появилась модифицированная версия Liga Sure Atlas диаметром 5 мм с заостренными браншами, что значительно упрощает точную мобилизацию брыжейки [96-99].

3. Использование ультразвукового скальпеля, последний действует как ножницы и безопасен в труднодоступных областях. Ультразвуковой скальпель позволяет полностью мобилизовать аппендикс без дополнительного применения монополярной коагуляции [100-102]. Тонкие бранши аппарата обеспечивают точную коагуляцию, отсутствие задымления брюшной полости, надежный гемостаз, низкий риск контактного ожога тканей и быстроту выполнения [103,104].

4. Применение линейного сшивающего аппарата часто используется при выраженной инфильтрации брыжейки, перфорации основания отростка и тифлите. Этот метод позволяет выполнить краевую резекцию купола слепой кишки и одномоментное прошивание, пересечение брыжейки и культи аппендикса. Хотя это дорогостоящий способ, он значительно ускоряет операцию и позволяет выполнить лапароскопическую аппендэктомию при осложненных формах с надежной обработкой брыжейки и культи аппендикса [105-107].

5. Перевязка брыжейки лигатурой через сформированное окно в области основания аппендикса, довольно надежный метод, но заметно увеличивает время операции из-за необходимости формирования интра- или экстракорпорального узла. В настоящее время этот метод применяется крайне редко [108-110].

Каждый из этих методов имеет свои преимущества и недостатки, поэтому выбор конкретного метода зависит от множества факторов, таких, как сложность случая, оборудование и опыт хирурга [111,112].

В настоящее время широко распространен лигатурный метод обработки культи аппендикса с использованием петли Рёдера, который считается наиболее безопасным и легко выполняемым. В зависимости от предпочтений хирурга, может использоваться одна или две лигатуры, накладываемые на расстоянии 3-5 мм друг от друга.

Однако, некоторые авторы выражают опасения относительно безинвазивной обработки культи аппендикса, считая ее порочной методикой, которая может привести к гнойно-септическим осложнениям. В качестве альтернативы они предлагают использование интракорпорального кисетного шва, хотя этот метод требует более высокой профессиональной техники выполнения лапароскопических операций и увеличивает продолжительность операции [113,114].

Другие методы обработки культи аппендикса, такие, как клипирование, в настоящее время применяются редко из-за высокой частоты послеоперационных осложнений. Клипирование основания аппендикса может быть опасным, так как конструктивные особенности клипаппликатора и клипсы



не позволяют дозировать степень сжатия клипсы в зависимости от толщины тканей, что может привести к соскальзыванию клипсы или пересечению клипсой основания отростка [115,116].

Выбор метода обработки культи аппендикса зависит от ряда факторов, включая сложность случая, доступное оборудование и опыт хирурга. Важно использовать метод, который обеспечит наилучший результат с минимальным риском осложнений для пациента. Дискуссии о способе санационной обработки слизистой оболочки культи аппендикса продолжаются. Некоторые авторы, такие, как O.J. McAnena, не рекомендуют применять диатермию при обработке культи основания аппендикса, так как это может привести к некрозу культи аппендикса, купола слепой кишки и соскальзыванию лигатур с последующим развитием перитонита на 3-4-е сутки послеоперационного периода [117,118].

В настоящее время большинство практических хирургов отказались от этой методики, считая достаточным обработку слизистой культи растворами йода или водного раствора хлоргексидина. Многие считают наиболее безопасным и быстрым способом обработки культи аппендикса использование линейного сшивающего аппарата, что особенно оправдано при выраженной деструкции аппендикса у основания [119,120].

Важно помнить, что в ходе мобилизации аппендикса даже небольшие технические погрешности могут привести к осложнениям, таким, как кровотечение или повреждение стенок тонкой и ободочной кишки. Хирургам необходимо тщательно следить за своими действиями и применять наиболее безопасные и эффективные методы для успешного выполнения операции и снижения риска осложнений.

### **1.3 Микробиом и аппендицит**

В последнее десятилетие многие специалисты все больше обращают внимание на микробиом организма человека и его влияние на течение различных состояний.

Микробиом — это микробная экосистема организма [121-124]. В настоящее время научное сообщество перешло к расширенному описанию разнообразия микробной экосистемы человека, выходя за рамки простого культивирования и чувствительности к антибиотикам. Этот переход был обусловлен быстрым развитием технологии секвенирования ДНК и РНК, а также появлением масс-спектрометрии, которые позволяют измерять множество динамических компонентов этой экосистемы. Таким образом, понимание микробиома одинаково независимо от того, изучаются ли образцы со дна океана, с нашего места проживания или из очага воспаления [125-128].

Существуют исследования, где изучался микробиом у пациентов с разными подходами к аппендэктомии. Так, в исследовании, опубликованном в журнале "Surgical Endoscopy" в 2016 году, авторы провели анализ микробиома кишечника у пациентов, которые перенесли либо лапароскопическую аппендэктомию, либо открытую аппендэктомию. Исследование показало, что состав микробиома кишечника у пациентов после лапароскопической

аппендэктомии отличался от состава микробиома кишечника у пациентов после открытой аппендэктомии. Авторы отметили, что изменения в микробиоме кишечника могут быть связаны с различиями в хирургических подходах и методах анестезии [129,130].

Также в другом исследовании, опубликованном в журнале "The Journal of Surgical Research" в 2019 году, авторы сравнили микробиом кишечника у пациентов, перенесших лапароскопическую аппендэктомию и пациентов с открытой аппендэктомией. Результаты этого исследования показали, что хирургический подход не оказывает значительного влияния на микробиом кишечника у пациентов после аппендэктомии.

Метагеномное секвенирование и масс-спектрометрия могут выявлять не только присутствующие микроорганизмы, но и их взаимодействие друг с другом, а также влияние их на функционирование организма хозяина. Эти инструменты позволяют предсказать, достаточно ли ресурсов для поддержания развития микробного сообщества [131,132].

В результате появление таких методов привело к тому, что можно определить микробиом, способствующий укреплению здоровья, и микробиом, способствующий развитию патологического состояния. Когда показатели функционирования микробиома не соответствуют определенной нормальной конфигурации - например, когда теряется разнообразие, численность или равномерность, или когда известные вредные патогены идентифицируются как преобладающие, часто применяется такой термин как «дисбиоз». В науке о микробиоме развивается концепция, согласно которой очень разнообразный и многочисленный микробиом обеспечивает устойчивость хозяина, во многом подобно тому, как нормальная микробная флора кишечника обеспечивает устойчивость к вторгающимся патогенам [133].

Желудочно-кишечный тракт человека (ЖКТ) можно рассматривать как самую протяженную границу (250–400 м<sup>2</sup>) между организмом человека и факторами окружающей среды [134]. В среднем через желудочно-кишечный тракт человека за всю жизнь проходит около 60 тонн пищи, а также множество микроорганизмов из окружающей среды, которые представляют огромную угрозу для целостности кишечника.

Совокупность бактерий Archaea и Eucarya, колонизирующих желудочно-кишечный тракт, называется «кишечной микробиотой» и эволюционировала вместе с хозяином на протяжении тысячелетий, образуя сложные и взаимовыгодные отношения [135]. Количество микроорганизмов, обитающих в желудочно-кишечном тракте, превышает 10<sup>14</sup>, который включает примерно в 10 раз больше бактериальных клеток, чем количество клеток человека, и более чем в 100 раз превышает количество геномного содержимого (микробиома) по сравнению с геномом человека.

Как известно, самая внутренняя выстилка стенки толстой кишки содержит биопленку и слой комменсальных кишечных бактерий в матрице слизи, которая способствует иммунному ответу на патогены, предотвращая их прохождение через кишечную стенку [136]. Структура такова, что слой толстого твердого

муцина, который лежит непосредственно на эпителиальных клетках кишечника, практически нерастворим, что предотвращает контакт патогенной микрофлоры с эпителием.

Поверх этого твердого слоя находится слой более рыхлого муцина, в котором находятся комменсальные кишечные бактерии, образующие биологическую пленку [137,138].

Помимо прямой барьерной функции плотного внутреннего слоя слизи, иммунное исключение потенциальных патогенов также может быть косвенным эффектом включения микробиоты в биопленку, так как бактерии внутри биопленки с меньшей вероятностью пересекают эпителиальный барьер по сравнению с одиночными планктонными бактериями [139,140].

Помимо образования механического барьера, биопленки активно удаляют бактерии со своей поверхности. Выделение планктонных бактерий можно рассматривать как механизм иммунного исключения патогенов по всему толстому кишечнику. Считается, что отхождение частей самой биопленки способствует повторной колонизации полезных бактерий [141].

Существуют данные, что эта функция выполняется только в просвете червеобразного отростка, поскольку это единственный участок в толстой кишке, который не очищается от нормальной биопленки после любого заболевания, связанного с диареей [142].

Таким образом, самое защищенное место - проксимальная часть толстого кишечника, так как именно это место имеет относительно небольшой контакт с фекалиями, а также ее узкий (червеобразный) просвет. Данные анатомические характеристики позволили предположить, что просвет аппендикса защищен от диареи. Считается, что биопленка в аппендиксе создает безопасное место для комменсальных бактерий и способствует их повторному переселению в кишечник после желудочно-кишечных инфекций [143].

С другой стороны, секреторный IgA и муцин помогают в образовании биопленки за счет увеличения адгезивного роста агглютинированной кишечной флоры, так как секреторный IgA стимулирует агглютинацию бактерий, а муцин связывает эти бактерии со слоем слизи. Таким образом, внешний рыхлый слизистый слой червеобразного отростка обладает промикробной средой, что поддерживает его функцию «убежища» для комменсальной микрофлоры [144,145].

Уже было показано, что присутствие комменсальных бактерий в кишечнике новорожденных мышей вызывает иммунную реакцию, стимулируя В-клетки в зародышевых центрах для выработки антител, тем самым обеспечивая нормальное развитие иммунной системы [146]. У людей сроки развития лимфоидных фолликулов согласованы с присутствием бактерий в слизистой оболочке кишечника, которые возникают через первые 4 недели после рождения [147].

Этот факт подтверждают данные о том, что в кишечнике стерильных животных наблюдается снижение IELs, уровней IgA и лимфоцитов собственной пластинки, происходит изменение созревания агрегатов лимфоцитов в

изолированные лимфоидные фолликулы или пейеровы бляшки, вызванные вероятным отсутствием пролиферирующих В клеток [148].

Предполагается, что взаимодействие с комменсальной флорой помогает GALT (ассоциированная кишечником лимфоидная ткань) в развитии адекватного иммунного ответа на патогены. Учитывая высокую плотность бактерий в червеобразном отростке и его предполагаемой функции в качестве «убежища» для комменсальной микробиоты, это может указывать на то, что биопленка аппендикса играет решающую иммунологическую роль в содействии развитию нормальной иммунной системы в пределах кишечника [149].

Эти устоявшиеся концепции сместились от простого представления о том, что нормальная кишечная микробиота обеспечивает эффект для конкурентного исключения патогенной микрофлоры к той, в которой кишечный микробиом активно взаимодействует с хозяином через рецепторы на слизистой оболочке кишечного эпителия, через дендритные клетки с элементами системной иммунной системы и оказывает благотворное влияние на общее поддержание здоровья хозяина. В настоящее время появляются данные, позволяющие предположить, что на заживление тканей, удаленных от микробиома кишечника, таких как печень, легкие и кожные покровы, положительно влияет разнообразный и функционально стабильный микробиом кишечника хозяина [150].

Например, недавно было показано, что нейропептид окситоцин участвует в заживлении хирургических ран, и есть убедительные доказательства того, что кишечная микробиота может играть важную роль в данном взаимодействии [151,152]. В этом исследовании авторы продемонстрировали, что добавление к пище бактерий, ферментирующих молочную кислоту, ускоряет заживление ран на коже за счет стимуляции окситоцином, опосредованной блуждающим нервом, эффект которой задействует Т-клетки в ране, что приводит к ускоренному заживлению. В другом исследовании на мышах, выращенных в среде, свободной от микроорганизмов, образовывались раны без рубцов, характеризующиеся меньшим привлечением нейтрофилов к участку раны и большей степенью васкуляризации, о чем судили по накоплению фактора роста эндотелия сосудов в ранах. Взятые вместе, эти исследования показывают, что микробная среда кишечника может играть недооцененную регулирующую роль в заживлении ран по всему телу.

Кроме того, методы, используемые в этих исследованиях, наконец, предоставят хирургам-исследователям возможность выяснить механизмы, которые либо улучшают, либо препятствуют восстановлению после операции [153].

Недавнее исследование Дональдсона продемонстрировало, что очень распространенные комменсалы, такие как «*Bacteroides fragilis*» и «*Bifidobacterium*», секретируют ключевые метаболиты, которые обеспечивают тоническую стимуляцию эпителиальных рецепторов, что ведет к значительному воздействию на иммунную функцию во всем организме [154].

Кишечным бактериям не нужно перемещаться, чтобы активировать эти сигналы, поскольку их простого взаимодействия с эпителиальными рецепторами или протяженными ветвями дендритных клеток (антигенпрезентирующих клеток), проникающих между эпителием, достаточно для передачи информации [154,с. 8].

В качестве альтернативы, многие метаболиты кишечных бактерий могут поглощаться эпителиальными клетками и претерпевать модификацию активных соединений, например, когда бактерии метаболизируют триптофан до 5-гидрокситриптофана, который абсорбируется и используется в качестве предшественника для производства серотонина. Однако судьбу бактериальных метаболитов трудно предсказать, учитывая, что просвет кишечника представляет собой сложную среду, в которой бактериальные метаболиты могут либо разлагаться, либо абсорбироваться в зависимости от конкурирующих микробов и особенностей местной физико-химической среды [155].

Следовательно, попытки охарактеризовать разнообразие кишечного микробиома путем извлечения ДНК из стула и применения секвенирования ампликона 16S рРНК, а также путем классификации метаболитов и белков в стуле не всегда могут быть привязаны к конкретному фенотипу заболевания. Экспериментальное использование стерильных мышей с переносом микробиоты от одной мыши к другой, демонстрирующей конкретный клинический фенотип посредством фекальной трансплантации, может дать некоторые причинно-следственные выводы относительно взаимосвязи между этими факторами и интересующим заболеванием.

Сегодня из данных микробиома, полученных из образцов фекалий человека, полученных от травмированных и инфицированных пациентов, можно сделать вывод, что потеря микробного разнообразия и избытия в кишечнике связана с худшими исходами [156].

Однако механизмы, с помощью которых связаны эти наблюдения, все еще нуждаются в уточнении.

Неблагоприятные последствия потери консорциумов кишечных микробов и их экзопродуктов после хирургической травмы приводят к потере механизмов устойчивости хозяина, которые вызваны потерей тонической стимуляции иммунной системы колонизирующей микробиотой.

#### **1.4 Микробиология и функция червеобразного отростка**

Наличие ряда взаимовыгодных клеточных линий в желудочно-кишечном тракте человека (ЖКТ) обеспечивает организму-хозяину генетические и метаболические признаки, ответственные за адекватный иммунный ответ и защиту от патогенной инвазии [157]. Как культуральные методы, так и филогенетические методы, основанные на секвенировании бактериальной рРНК, показали, что кишечник человека содержит три домена, т.е. бактерии, Archaea, Eucarya [158]. Это указывает на разнообразие микробного сообщества в результате экологических предпочтений, процесса естественного отбора и

эволюции. Большое разнообразие микробного состава между особями диктуется разницей в рационе [159], видом хозяина, социальными привычками, расой, полом и другими факторами. Недавние исследования в области физиологии кишечника, иммунологии и микробиологии пролили свет на понимание функции червеобразного отростка, который считался пережитком эволюционного процесса без какой-либо значимой пищеварительной функции. В целом аппендикс характеризуется истинным дивертикулумом слепой кишки длиной от 5 до 10 см с закрытым концом [160]. «Аппендиксоподобные структуры» также были обнаружены на стыке тонкой и толстой кишки у однопроходных, некоторых птиц и актиноптеригов, а также у *Euarchontoglires* и *Diprotodontia*, описываемых как «рекуррентный фенотип» [161].

Аппендицит наиболее распространенная абдоминальная патология, широко рассматривается как острое воспаление аппендикса. Это преимущественно вызвано обструкцией просвета и увеличением лимфоидных тканей или патогенной инфекцией [162-164]. Например, было показано, что наличие проникающих в слизистую оболочку рода *Fusobacteria* из полости рта соответствует тяжести острого аппендицита. Напротив, доминирование *Bacteroides*, *Eubacterium rectal*, *Faecalibacterium prausnitzii* и *Akkermansia muciniphila* в органе обратно коррелировало с аппендицитом [165].

Аппендикс играет ключевую роль в физиологии человека из-за его тесной связи с лимфатической тканью и другими иммунокомпетентными органами [166]. Более того, аппендикс рассматривался как резервуар кишечных бактерий в случае массовой потери здоровых бактерий при таких заболеваниях, как дизентерия [167]. Недавние исследования подтверждают идею о том, что аппендикс у человека отвечает за общее поддержание биоразнообразия кишечника за счет непрерывного отщепления и регенерации биопленки в нишах ниже по течению и, таким образом, за установление иммунной функции [168]. Образующие биопленку микроорганизмы в аппендиксе также предотвращают адгезию патогенных микроорганизмов к эпителию кишечника хозяина. Тем не менее, научных данных о микробном составе червеобразного отростка, а также о возбудителях его воспаления еще недостаточно. Очевидная функция аппендикса впредь ставит вопрос о том, может ли его хирургическое удаление (аппендэктомия) вызывать беспокойство.

#### 1.4.1 Поддержание нормальной микробиоты кишечника

Современные микробиологические инструменты на основе ДНК позволили сформировать большую панель метагеномов кишечника человека. Кроме того, это облегчает понимание функционирования экосистемы толстой кишки в целом, избегая ограниченных возможностей оценки бактерий, основанных на методе анализа культуры. Микробиота кишечника, как важный фактор гомеостаза хозяина, не только выполняет барьерную функцию, продуцируя противомикробные агенты и подавляя патогены, занимая ограниченное пространство и питательные вещества, но также влияет на состав метаболитов крови [169]. На микробное разнообразие кишечника влияют

многие факторы, в том числе диета, употребление алкоголя и наркотиков, курение, физическая активность [170]. Наибольшее разнообразие кишечной микробиоты выявлено в полости рта и ЖКТ [171]. Толстая кишка, наиболее сильно колонизированная область ЖКТ, содержит до  $10^{11}$ – $10^{12}$  КОЕ/мл содержимого. Флора толстой кишки в основном представлена строгими анаэробами, такими как виды *Bacteroides*, мезофил *Clostridium* (включая виды *Ruminococcus*, *Butyrovibrio*, *Fusobacterium*, *Eubacterium* и *Peptostreptococcus*), пептококки, виды *Bifidobacterium* и *Atopobium* [172]. Факультативные анаэробы толстой кишки представлены лактобациллами, энтерококками, стрептококками и энтеробактериями [173].

Как известно, слизистая оболочка толстой кишки обеспечивает необходимую питательную поддержку и защищенную среду для образования биопленок [174]. Недавние исследования показали роль биопленок в установлении комменсальных отношений между кишечной микробиотой и их хозяевами за счет ковалентного прикрепления колоний кишечных бактерий к эпителию слизистой оболочки и роста бактерий, облегчаемого секрецией IgA и муцина [175]. Боллинджер и др. продемонстрировали, что как бактериальная плотность, так и бактериальная непрерывность на слизистых оболочках были наиболее заметными в аппендиксе толстой кишки у умершего донора. Культуральные исследования и технологии секвенирования следующего поколения выявили индивидуально варьирующееся количество типов, таких как *Bacteroides* [176] а также виды *Streptococcus*, *Escherichia coli* и *Firmicutes*, *Proteobacteria* и *Actinobacteria* phyla, а также их субпопуляции как в здоровых, так и в воспаленных аппендиксах [177]. Специфическая микробиота приложения включает следующие семейства протеобактерий: *Bradyrhizobiaceae*, *Caulobacteraceae*, *Comamonadaceae*, *Methylobacteriaceae*, *Methylophilaceae*, *Pseudomonadaceae* и *Sphingomonadaceae*; два семейства *Actinobacteria*: *Corynebacteriaceae* и *Propionibacteriaceae*, а также семейство *Firmicutes* *Christensenellaceae* [178]. Более того, сообщалось, что протеобактерии играют решающую роль в создании анаэробной среды в кишечнике [179]. Кроме того, он также может способствовать формированию оптимальной среды для развития других микробных сообществ. Следует также отметить, что анализ образцов стула продемонстрировал менее разнообразный микробный состав в кишечнике человека. Тем не менее, необходимо учитывать возраст, пол, клиническую картину, экологическое состояние и антибактериальную терапию исследуемых больных.

Выдвигалось мнение, что червеобразный отросток участвует в репопуляции кишечной флоры в случае нарушений, вызванных лечением антибиотиками, паразитарной колонизацией, диарейными заболеваниями, психическими или хроническими расстройствами, ожирением [180] и т. д. Действительно, последние исследования, результаты которых были опубликованы в 2020 г. касательно микробного дисбиоза, вызванного случайной профилактической аппендэктомией, показали, что *Odoribacter*, *Vilophila*, *Butyricimonas* и *Faecalibacterium* были идентифицированы путем

секвенирования гена 16S рРНК только в аппендиксе. Эти штаммы были обнаружены в фекалиях интактных пациентов из группы «случай-контроль» (со схожим социально-экономическим статусом и диетой), но не в фекалиях пациентов постаппендэктомического периода [181]. В этом исследовании было показано, что аппендэктомия может изменить обилие и разнообразие важных бактерий, таких как Firmicutes, Actinobacteria, Fusobacteria и Verrucomicrobia phyla, по сравнению со здоровыми пациентами.

Как упоминалось ранее, микробное разнообразие и плотность демонстрируют значительные межиндивидуальные различия и могут зависеть от возраста, экологического состояния, диеты и потребления антибиотиков.

Однако общепринятая мировая практика хирургического удаления червеобразного отростка ставит под сомнение функцию обсуждаемого слепкишечного кармана. Согласно Лорину и соавт. аппендикс действует иммуномодулирующим образом, восполняя бактериальный состав в толстой кишке, на который иммунная система реагирует патогенным образом, связанным с гигиеной [182].

Таким образом, можно предположить, что сохранение защитного кишечного биоразнообразия не имеет решающего значения в промышленно развитых странах с адекватным медицинским обслуживанием и хорошими санитарными условиями. Эти меры в сочетании с обычным обращением со сточными водами и государственными постановлениями в пищевой промышленности, эффективно устраняют вероятность широкомасштабных эпидемий инфекций желудочно-кишечного тракта, передающихся через воду и пищу, в экономически развитых странах. Напротив, страны с недостаточным здравоохранением, санитарными условиями и высокой вероятностью вспышки кишечных инфекций могут полагаться на аппендикулярный резервный запас комменсальных бактерий.

Выраженный дисбаланс при взаимодействии хозяина и симбионта в кишечнике может инициировать широкий спектр патологических побочных эффектов, вызванных экзогенными вредоносными микроорганизмами или даже микроорганизмами из кишечной флоры.

## **1.5 Аппендэктомия как фактор риска функциональной диспепсии ЖКТ**

Большой интерес ученых и предмет дискуссий вызывают исследования микробных таксонов кишечника и червеобразного отростка в связи с этиологией заболеваний ЖКТ. Аппендэктомия, как и любое другое хирургическое вмешательство, имеет потенциальные осложнения как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе. Уже известен ряд осложнений после аппендектомии. Однако в отношении микробиома Такакура с соавторами сообщили о снижении уровня выдыхаемого метана у пациентов, перенесших аппендэктомию. Авторы предположили, что аппендикс служит микробным резервуаром также для продуцирующих метан Archaea *Methanosphaera stadtmaniae* и *Methanobrevibacter smithii* [183].



Помимо всего, нарушение кишечной флоры было связано с рядом других системных заболеваний, включая ожирение, аллергические расстройства, сахарный диабет 1 типа (СД1), аутизм и ожирение как у людей, так и у животных.

Однако этот обзор направлен на оценку только тех, которые связаны с дисбактериозом, вызванным аппендэктомией. Дальнейшие исследования взаимодействия между нормальной кишечной флорой и аппендиксом могут значительно расширить наши знания об этиологии и патогенезе этих родственных заболеваний.

Дисбаланс взаимодействия хозяина и внутрикишечного симбионта из-за аппендэктомии не только представляет угрозу развития желудочно-кишечных осложнений, хронических воспалительных и неврологических расстройств, но также может спровоцировать воспалительное заболевание кишечника (ВЗК) [184]. Эти результаты имеют фундаментальное значение и могут служить потенциальной терапевтической стратегией для облегчения/профилактики ВЗК в клинической практике.

Упомянутые ранее роды *Butyricimonas* и *Odoribacter* аппендикса могут участвовать в регуляции инсулина человека посредством продукции бутирата, тогда как снижение его продукции, в свою очередь, может приводить к нарушению гомеостаза слизистой оболочки и прогрессированию ВЗК [185].

Однако Anderson et al. [186] описали противоположный эффект, когда хирургическое иссечение червеобразного отростка по поводу аппендицита (не в профилактических случаях) обеспечило защиту от язвенного проктита (колита, ВЗК), выделив аппендицит как необходимое условие для купирования колита. По этой причине характеристика иммунологических и клеточных механизмов, лежащих в основе противовоспалительного эффекта аппендицита, требует дальнейшего изучения.

В других исследованиях также сообщалось о значительном улучшении симптомов у 90% пациентов с диагнозом язвенный проктит, а также о полной ремиссии всех симптомов в 40% случаев [187]. Наконец, было показано, что аппендэктомия у пациентов с уже установленным язвенным колитом может значительно снизить риск колэктомии на 84%.

### **1.6 Оценка эффективности лечения у пациентов после аппендэктомии при помощи опросника**

Для понимания проблем, с которыми сталкиваются пациенты после аппендэктомии, необходимы данные различных аспектов качества жизни, таких как физическое функционирование, психологическое состояние, социальную поддержку и др., что позволит разработать более эффективные стратегии лечения и реабилитации.

Действительно, оценка качества жизни пациентов после аппендэктомии не всегда проводится регулярно и не учитывается при принятии решений о лечении. В связи с этим, проведение исследований оценки качества жизни после аппендэктомии с помощью различных инструментов, включая

опросники, является важной задачей для улучшения результатов лечения и качества жизни пациентов. На сегодняшний день в мировой практике имеются лишь единичные исследования по оценке качества жизни у пациентов после перенесенной аппендэктомии [188].

Например, исследование, опубликованное в журнале "International Journal of Surgery" в 2017 году, оценивало качество жизни у пациентов после аппендэктомии с помощью опросников EORTC QLQ-C30 и QLQ-Appendix 22. Результаты исследования показали, что более 50% пациентов испытывали существенные проблемы в различных аспектах качества жизни, таких как физическое и психологическое состояние, нарушение пищеварения, социальная поддержка и т.д.

Еще одно исследование, проведенное в 2018 году и опубликованное в журнале "Annals of Surgery", оценивало качество жизни у пациентов после лапароскопической и открытой аппендэктомии с помощью опросника EORTC QLQ-C30. Результаты исследования показали, что пациенты, которым была проведена лапароскопическая аппендэктомия, имели лучшее качество жизни по сравнению с пациентами, которым была проведена открытая аппендэктомия.

Эти исследования подчеркивают важность оценки качества жизни у пациентов после аппендэктомии и использования опросников, таких как EORTC QLQ-C30, для этой цели.

Изучение параметров качества жизни у пациентов после аппендэктомии имеет большую значимость в связи с несколькими факторами:

1. Разработка индивидуальных подходов к лечению: изучение параметров качества жизни позволяют выявить наиболее значимые проблемы у пациентов после аппендэктомии и разработать индивидуальные подходы к лечению, учитывающие конкретные потребности каждого пациента.

2. Оптимизация лечения: оценка качества жизни у пациентов после аппендэктомии помогает выявить проблемы, с которыми они могут столкнуться после операции, и определить потребность в дополнительной терапии или реабилитации. Это позволяет оптимизировать лечение и улучшить его результаты для пациентов.

3. Экономическая значимость: оценка качества жизни позволяет также определить экономическую значимость лечения и реабилитации пациентов после аппендэктомии. Это позволяет определить наиболее эффективные стратегии лечения и использовать ресурсы более эффективно.

Эти исследования подчеркивают важность регулярного проведения оценки качества жизни у пациентов после аппендэктомии и использования опросников, таких как EORTC QLQ-C30, для этой цели. Они также указывают на необходимость учета этих данных при принятии решений о лечении.

## **1.7 Резюме**

Нет сомнений в том, что аппендэктомия является наиболее эффективным способом лечения аппендицита, с частотой успеха более > 95%, а также низкой

общей заболеваемостью и смертностью. Однако это более инвазивное лечение, чем курс антибиотиков.

Сравнивая антибиотикотерапию с хирургическим вмешательством, мы должны учитывать, что мы сравниваем две стратегии лечения различной природы, а не две разные хирургические методики. Поэтому мы должны взглянуть шире, а не фокусироваться только на показателях выздоровления.

Хирургическое вмешательство, хотя и считается низким риском, является опасным процессом, влияющим на организм, и представляет собой бремя для многих пациентов. Многие пациенты считают «хирургическое вмешательство» рискованным. Поэтому многие пациенты наверняка предпочли бы неоперативный подход.

Выполнение операции также требует огромных кадровых и технических ресурсов. Поскольку частота аппендицита высока, даже умеренное снижение частоты операций может привести к значительно меньшему количеству необходимых операций.

Основным критерием выбора в пользу лапароскопической аппендэктомии является уменьшение болей после операции, снижение риска послеоперационных инфекционных осложнений, уменьшение срока госпитализации, а также значительно быстрое восстановление и кратковременный срок реабилитации. Однако мнения насчет эффективности и безопасности лапароскопической аппендэктомии среди специалистов практического здравоохранения разнятся.

Некоторые авторы считают, что полноценное исследование живота возможно только при использовании лапаротомной техники, чем с помощью лапароскопии. Более того, существует достаточное количество данных о том, что лапароскопическая техника позволяет снизить время пребывания в стационаре, а также уменьшает вероятность развития послеоперационных осложнений.

Однако существуют данные о том, что пребывание в больнице после открытой аппендэктомии может быть таким же коротким, и данные о том, что нет, или мало различий в частоте послеоперационных осложнений.

Сторонники открытой аппендэктомии придерживаются мнения, что лапароскопическая техника имеет определенные сложности в выполнении, так как молодые хирурги могут столкнуться с проблемой даже на уровне диагностической лапароскопии.

Актуальной является проблема изучения течения острого аппендицита с учетом разнообразия микробиома и его взаимоотношений с «хозяином».

В результате изучения данного вопроса было установлено, что занос кишечной микрофлоры из воспаленного аппендикса в просвет слепой кишки может потенциально вызвать временное нарушение микрофлоры кишечника. Это нарушение может сказаться на составе микробиома кишечника и привести к некоторым дисфункциям в раннем послеоперационном периоде.

В ранее проведенных нами научно-исследовательских работах, проведенных Джумабековым А.Т. - "Иммунологический статус горнорабочих

фосфорного производства при остром аппендиците" (1994) и "Патоморфологические исследования удаленных червеобразных отростков при остром аппендиците у горнорабочих фосфорного производства" (1995), уже было отмечено, что иммунологический статус и соответственно микробиом кишечника может испытывать изменения в результате острого аппендицита [180,с. 8].

Микрофлора воспаленного аппендикса может содержать патогенные микроорганизмы, которые, попав в просвет слепой кишки, могут нарушить баланс микроорганизмов, составляющих кишечный микробиом.

Это может привести к нарушению нормального функционирования кишечника и снижению качества жизни пациента в раннем послеоперационном периоде.

На сегодняшний день существует огромное количество способов аппендэктомии. Однако, с развитием медицины и технологий появляются новые инструменты диагностики и методы исследований, которые могут быть более информативными и позволяют оценить состояние больного путем использования персонализированного подхода.

Таким образом, несмотря на всестороннюю проработку этих вопросов, остается чрезвычайно актуальной задачей изучение влияния аппендэктомии на иммуноопосредованную мутуалистическую кишечную флору, а также ее связь с нарушениями, связанными с нарушением микробиоты.

Исходя из этого, нами была определена цель исследования - улучшение результатов хирургического лечения острого аппендицита путем применения двухпетлевого метода перевязки культи кишечника при ретроградной лапароскопической аппендэктомии и снижения нарушения микробиома кишечника.

## **2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

Программа исследования запланирована как экспериментально-клиническая. Дизайн исследования включает 2 блока: экспериментальный и клинический.

### **2.1 Материалы и методы экспериментальной части**

Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова (Протокол заседания ЛЭК от №78 от 07.02.2019г).

Исследование проводили в соответствии с положением «Государственный стандарт Республики Казахстан Надлежащая Лабораторная Практика. Основные положения СТ РК 1613-2006. Комитет по техническому регулированию и метрологии Министерства индустрии и торговли Республики Казахстан (Госстандарт) Астана» и «Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 12 ноября 2009 года № 697 Об утверждении Правил проведения медико-биологических экспериментов, доклинических (неклинических) и клинических исследований»: все исследования на животных проводились в помещениях, разрешенных для этих целей. Лабораторные животные получали типовой рацион Вивария в соответствии с нормами и со стандартным рационом питания и ухода с учетом «Правил проведения доклинических исследований, медико-биологических экспериментов и клинических испытаний в РК» (от 25 июля 2007 года №442).

Исходя из того, что кролики относятся к селекционной группе, которую разводят в качестве биологического ресурса лабораторных животных, именно кролики пригодны для применения их в медико-биологических экспериментах, с чем и связан наш выбор.

Содержание животных и проведение экспериментов осуществляли в соответствии с международными правилами «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals» (National Research Council, 2011), а также с этическими принципами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 2006).

Экспериментально-патоморфологическая часть исследования (оценка безопасности) была проведена на 96 лабораторных животных (кролики), возраст которых составлял 24–27 месяцев, масса животных  $4,1 \pm 1,7$  кг.

Исследование выполнено в институте экспериментальной биологии им. Мухамедгалиева.

#### *Дизайн исследования*

Животным были присвоены идентификационные номера (ID), далее путем применения генератора истинно случайных чисел <https://www.random.org/> животные рандомизировано были распределены.

Для решения поставленной задачи по оценке безопасности перевязки культи червеобразного отростка с помощью двухпетлевого узла, лабораторные животные были рандомизированно распределены на 4 группы по 24 животных в каждой группе:

- Группа I: контрольная группа (CG): лапаротомия (открытая) + аппендэктомия (стандарт) (n=24).

- Группа II: опытная группа (EG): лапаротомия (открытая) + аппендэктомия (перевязки культи червеобразного отростка с помощью двухпетлевого узла) (n=24).

- Группа III: контрольная группа (CGIs): лапароскопия + аппендэктомия (стандарт) (n=24).

- Группа IV: опытная группа (EGIs): лапароскопия + аппендэктомия (перевязки культи червеобразного отростка с помощью двухпетлевого узла) (n=24).

Срок наблюдения во всех группах исследования составлял – 14 дней после операции.

Рисунок 1 иллюстрирует дизайн экспериментального исследования. Каждая из четырех групп в зависимости от срока выведения животных из эксперимента состояла из 4-х серии: 1 день (n = 6); 3 день (n = 6); 7 день (n = 6); 14 день (n = 6).



Рисунок 1 - Распределение лабораторных животных по оценке безопасности применения перевязки культи червеобразного отростка с помощью двухпетлевого узла

### *Хирургическая процедура*

Операции на лабораторных животных проводились в условиях операционного блока института экспериментальной биологии. Животных с предварительно тщательно выбритым операционным полем под общей анестезией (Калипсол — 10 мг/кг; Листенон — 1,0 мг/кг; Пропофол — 1% 1,5–

2,5 мг/кг; доза и время введения веществ отмечались в журнале эксперимента) фиксировали на станке в положении лежа на спине (рисунок 2).



Рисунок 2 - Подготовка операционного поля в эксперименте на животных

В краевую вену уха устанавливали периферический катетер, к грудной клетке прикрепляли датчики для электрокардиографии, пульсоксиметрический датчик для сравнения насыщения периферической крови кислородом фиксировали на языке.

На следующем этапе животным внутривенно вводили миорелаксант (Ардуан — 0,05 мг/кг) и выполняли интубацию трахеи по методу Д.И. Вачнадзе, для чего применяли изогнутый клинок типа Macintosh №4–5, а также эндотрахеальную трубку диаметром 6–7 мм.

Перед постановкой трубки при проведении прямой ларингоскопии выполняли орошение голосовой щели лидокаином, трубки смазывали лубрикантом. После интубации трахеи проверяли адекватность положения трубки аускультативным способом.

Потенцирование действия пропофола и анальгетиков осуществляли с помощью препарата дроперидол в дозе 0,3 мг/кг массы тела каждые 45 мин с помощью автоматического шприцевого насоса Perfusor Compact (B. Braun, Германия).

Животное подключали к аппарату искусственной вентиляции легких HPV760 (Puritan Bennett, США), принудительную вентиляцию легких выполняли

газовой смесью кислород–воздух в соотношении 1:1. ЭКГ, ЧСС фиксировали в режиме реального времени системой мониторинга IntelliVue (Philips).

Далее, в зависимости от групп лабораторных животных проводили аппендэктомию лапаротомным или лапароскопическим доступом.

*Лапаротомный (открытый) доступ.*

Кожные покровы брюшной стенки обрабатывали 70% спиртовым раствором хлоргексидина. Верхнесрединным доступом вскрывали брюшную полость.

После ревизии органов брюшной полости с целью профилактики гнойных осложнений всем лабораторным животным внутриперитонеально вводили 80 мг гентамицина (2 мл 4% раствора).

Далее проводили мобилизацию купола слепой кишки, в рану выводили аппендикс и изолировали его марлевыми салфетками.

Аппендэктомию проводили путем использования как стандартной методики (СГ-контрольная группа) так и путем перевязки культи червеобразного отростка с помощью двухпетлевого узла (ЕГ – опытная группа).

В контрольной группе лабораторных животных (СГ - контрольная группа) после того, как купол слепой кишки был полностью выведен в рану, брыжейка червеобразного отростка захватывалась зажимом Пеана. Последовательная скелетизация аппендикса начиналась с помощью зажимов Овергольта близко к стенке кишки.

Прилегающая артерия была точно идентифицирована и лигирована. После полной скелетизации отростка его основание раздавливали зажимом для разрушения слизистой оболочки и профилактики последующего формирования мукоцеле, а также меньшего шанса прорезаться сквозь отросток, отечный вследствие воспаления.

Далее отросток перевязывали в месте раздавливания и пересекали на тупфере скальпелем на 0,5 см дистальнее места раздавливания.

Культю отростка вворачивали в слепую кишку кисетным швом с помощью пинцета (рисунок 3). До этого культя была обработана дезинфицирующим раствором.

Проверив герметичность, проводили обработку линии швов раствором хлоргексидина и погружали в брюшную полость.

На заключительном этапе оперативного вмешательства брюшную полость санировали водным раствором хлоргексидина, осушивали марлевыми шариками и ушивали послойно наглухо (рисунок 3).

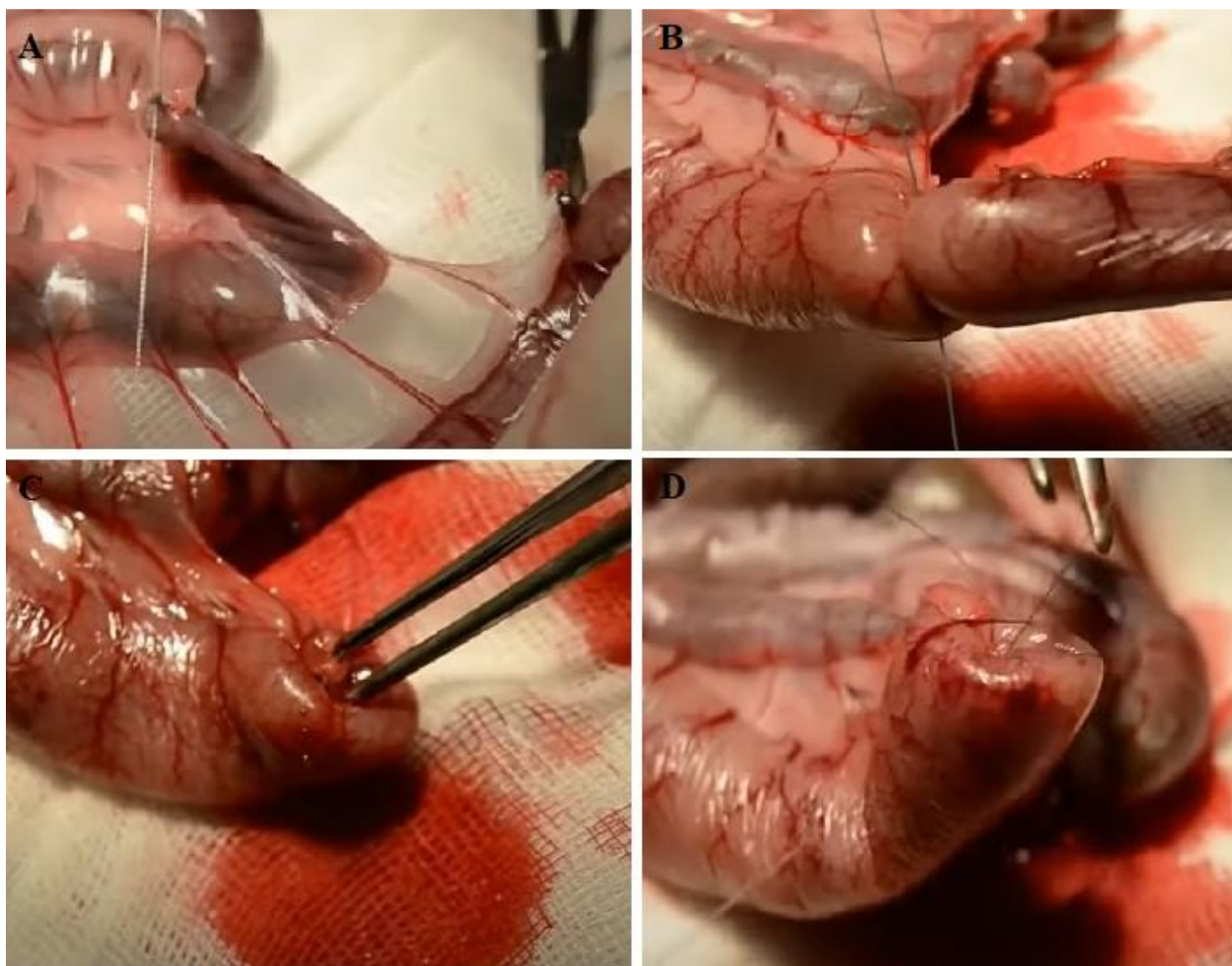
В опытной группе лабораторных животных (ЕГ – опытная группа) перевязка культи червеобразного отростка была проведена с помощью двухпетлевого узла.

При этом мобилизация отростка и дальнейшая хирургическая тактика в обеих группах не отличались.

Лабораторных животных выводили из наркоза путем прекращения введения анестезиологических препаратов. После появления стабильного



спонтанного дыхания проводили экстубацию, затем переводили животное в Виварий НИИФМ им.Б. Атчабарова.



- А – Этап выполнения мобилизации червеобразного отростка
- В – Перевязка основания червеобразного отростка
- С – Наложение кисетного шва и погружение ЧО в купол слепой кишки
- Д – Перитонизация с применением Z-образного шва

Рисунок 3 - Выполнение стандартной лапаротомной аппендектомии у кроликов



Рисунок 4 - Послойно наглухо ушитое операционное поле

*Лапароскопический доступ.*

Лапароскопия была проведена с использованием лапароскопической стойки с эндовидеокамерой "ЭФА-М" и инсуфлятором «Эндомедиум» (Рисунок – 5). До введения эндовидеокамеры проводили инсуффляцию брюшной полости CO<sub>2</sub> с помощью иглы Вереша до 10 мм.рт.ст. После установки эндовидеокамеры ("ЭФА-М"HD) проводили обзор брюшной полости и установку двух портов (5мм).

После фиксации животного к операционному столу в положении на спине операционное поле освобождали от шерсти. Кожные покровы брюшной стенки обрабатывали 70% спиртовым раствором хлоргексидина.

Эксперимент проводился с использованием стандартной модели лапароскопии на кроликах [154,с. 9]. Для инсуффляции газа в брюшную полость вводили 3 мм иглу Вереша.

Для наложения пневмоперитонеума использовали инсуфлятор «Эндомедиум» Россия. Во всех группах скорость поступления углекислого газа составляла  $1,2 \pm 1,6$  л/мин. Давление в брюшной полости составляло 5-6 мм.рт.ст.

Выполняли формирование пневмоперитонеума и введение трех троакаров (5мм.) согласно рисунку 6.



Рисунок 5 - Лапароскопическая стойка с эндовидеокамерой "ЭФА-М" и инсуфлятором «Эндомиум»

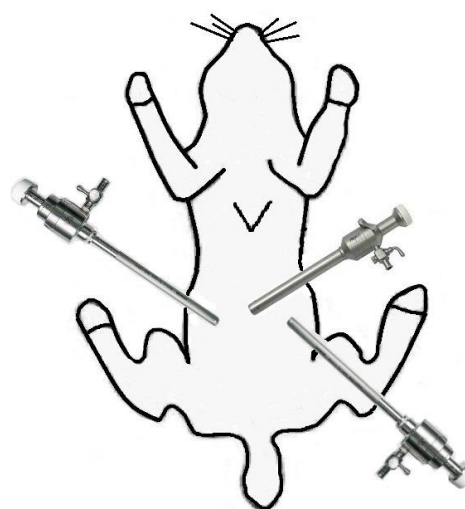


Рисунок 6 - Места введения троакаров при проведении лапароскопической аппендэктомии

В контрольной группе лапароскопическим доступом (CGIs) выполняли аппендэктомию стандартным методом с применением экстракорпорального узла (рисунок 7).

После введения троакаров в брюшную полость аппендикс захватывали эндоскопическим зажимом в области дистального конца или за край брыжейки и приподнимали по направлению к передней брюшной стенке. При наличии различных спаек, их рассекали эндоскопическими ножницами.

Обработку брыжейки червеобразного отростка выполняли с применением электрокоагуляции в биполярном режиме. Лигирование основания червеобразного отростка выполняли с применением экстракорпорального узла.

После наложения экстракорпорального узла выполнялось его затягивание (рисунок 8).

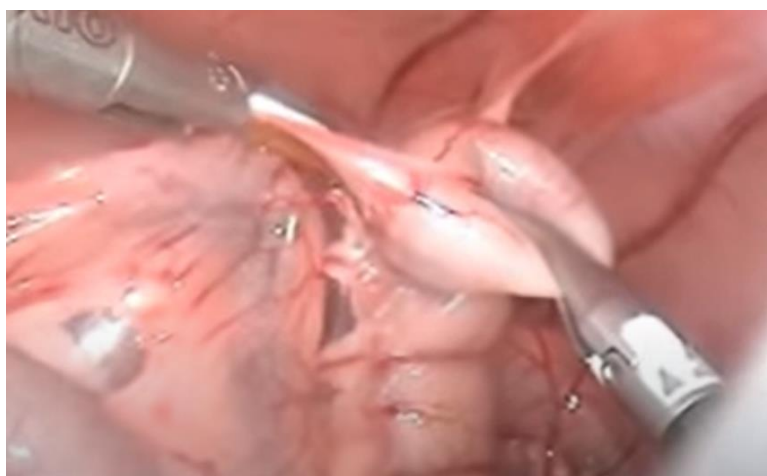


Рисунок 7 - Лапароскопическая аппендэктомия стандартным методом (процесс выделения червеобразного отростка)

В опытной группе лабораторных животных (EGIs опытная группа) после выполнения лапароскопического доступа до выделения червеобразного отростка выполнялась перевязка культи червеобразного отростка с помощью двухпетлевого узла.



Рисунок 8 - Аппендэктомия стандартным методом (этап применения экстракорпорального узла)

Дальнейшая хирургическая тактика в обеих группах не отличалась. После ревизии органов брюшной полости с целью профилактики гнойных осложнений лабораторным животным интраперитонеально вводили 80 мг гентамицина (2 мл 4% раствора).

Способ перевязки культи червеобразного отростка с помощью двухпетлевого узла.

В основной группе лабораторных животных (EG, EGIs) применялся разработанный нами способ («Способ ретроградной лапароскопической аппендэктомии у пациентов с острым и хроническим аппендицитом «№ 35744 с рег.заявкой 2021/0383.») (рисунок 9), который заключается в том, что на основание отростка, отступя 1 см от купола слепой кишки, производят наложение двухпетлевого узла.

До мобилизации червеобразного отростка при помощи диссектора на брыжейке у основания отростка, тупым способом формируют окно, через которое проводится дальний конец хирургической нити, огибая основание червеобразного отростка.

Этот конец должен находиться под нитью ближнего конца с формированием первой петли. Затем дальним концом нити повторно обвивают основание червеобразного отростка, при этом конец нити должен проходить между первой и второй петлей.

При затягивании двух концов нити формируется двухпетлевой узел, который лигирует основание червеобразного отростка для последующего выполнения ретроградной аппендэктомии.

Данный способ позволяет уменьшить время операции и надежно лигировать основание червеобразного отростка (рисунок 7).

Лигированная культя после обработки антисептическими растворами не погружается в стенку слепой кишки кисетным швом.

Данный способ лег в основу разработанного нами патента (РК №35744 2021/0383.1, от 21.06.2021 «Способ ретроградной лапароскопической аппендэктомии у пациентов с острым и хроническим аппендицитом». (приложение А).

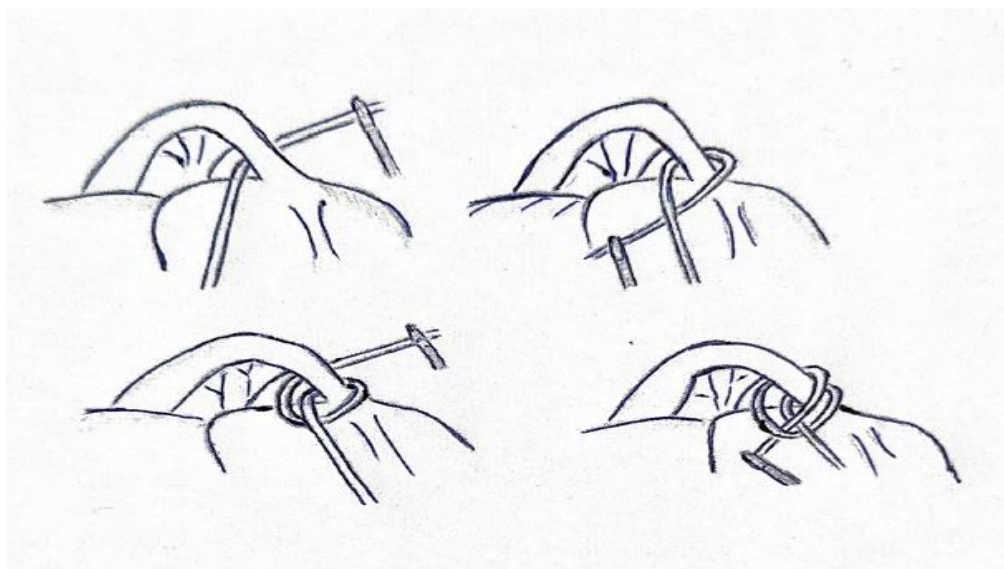


Рисунок 9 - Способ перевязки культи червеобразного отростка с помощью двухпетлевого узла

Животных выводили из наркоза путем прекращения введения анестезиологических препаратов. После появления стабильного спонтанного дыхания выполняли экстубацию, затем переводили животных в чистый подготовленный вольер.

Для обезболивания в послеоперационном периоде в течение первых суток назначали Кетонал — 20 мг/кг.

В дальнейшем обезболивания животных наркотическими препаратами не требовалось.

В ходе эксперимента лабораторные животные содержались в институте экспериментальной биологии согласно стандартам содержания и ухода за послеоперационными животными.

Лабораторные животные были выведены из эксперимента по методу А.Ы. Алмабаева. Забор гистологического материала при хирургических вмешательствах проведен согласно методу Коржевского [14,с. 18]. В течение всего периода наблюдения у кролика определяли частоту дыхания (ЧД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС).

Утилизация животного биологического материала произведена согласно порядку утилизации и уничтожения биологических отходов (Правила утилизации, уничтожения биологических отходов разработаны в соответствии с подпунктом 46-11 статьи 8 Закона Республики Казахстан от 10 июля 2002 г. «О ветеринарии»).

После завершения операций животных помещали в отдельные клетки до восстановления после перенесенной операции и анестезии. Группировали в коллективные клетки и осматривали с регулярными интервалами до конца эксперимента.

Животные, которые умерли во время операции из-за ятрогенного повреждения, пневмоторакса, остановки сердца и дыхания, или которые не

показали хорошего восстановления после хирургической анестезии в первые восемь послеоперационных часов, были исключены из исследования (n-7).

Для оценки безопасности и эффективности способа перевязки культи червеобразного отростка с помощью двухпетлевого узла также были применены визуальные, инструментальные и морфологические методы исследования.

**2.1.1 Гистологическая и морфометрическая оценка сформированной культи червеобразного отростка у лабораторных животных**

Способ забора гистологического материала, проведен согласно методу Коржевского. Основной задачей гистологического исследования было изучение регенеративного процесса в зоне сформированной культи червеобразного отростка, в 4-х группах, на 1,3,7 и 14 сутки после проведенной операции. Во внимание принимались: выраженность воспалительной реакции (наличие лейкоцитарной инфильтрации, сосудистый стаз, тромбообразование, отек), сроки появления и организация соединительнотканых структур, появление новых сосудов, сопоставление краев кишечной раны, наличие и сроки эпителизации.

После выведения животных из эксперимента, согласно установленным срокам, в зоне сформированной культи слепой кишки забирались кусочки в трех плоскостях для гистологического исследования, с последующей фиксацией их в 10% нейтральном формалине.

После фиксации в формалине, ткани проводили в спиртах восходящей крепости с последующей заливкой в парафин. Микротомные срезы кишечника толщиной 5-7 мкм окрашивали гематоксилин-эозином, и по Ван-Гизону. После чего зафиксированы в 10% нейтральном формалине.

Гистологическая оценка производилась двумя независимыми экспертами-патологами. Животным, которые умерли во время эксперимента, с восьмого часа после операции эту процедуру проводили сразу после подтверждения смерти, чтобы избежать дегенеративных изменений органов.

Для морфометрии было использовано цифровое программное обеспечение (Image-Pro plus 6.0; Media Cybernetics).

С помощью морфометрического метода исследовались следующие показатели: индекс «ворсинка — крипта» (индекс в/к), количество лимфоцитов (Лф), количество нейтрофилов (Нл), плазматических клеток (Плк), макрофагов (Мф), интраэпителиальных лимфоцитов (И/э.лф), эпителиостромальный индекс (э/с), количество митозов в 1 мм.

## **2.2 Материалы исследования клинической части работы**

Работа основана на данных обследования и хирургического лечения 140 пациентов, поступивших в экстренном порядке в РГП на ПХВ «Центральная городская клиническая больница», г. Алматы по поводу острого аппендицита.

Критериями включения в данное исследование были пациенты с острым аппендицитом старше 18 лет.

Мы исключили пациентов, которые имели любой из следующих признаков:

1) Возраст моложе 18 лет;

2) Беременность.

3) Пациенты с болезнью Крона и язвенным колитом в анамнезе, ввиду исключения влияния данного факта на результаты исследования.

4) Критическое агональное состояние, сепсис.

5) шкала ASA > 4, имеющиеся противопоказания для проведения общей анестезии, наличие психических расстройств у пациента, нахождение пациента в уязвимых группах населения, а также отказ пациента от участия в исследовании.

Пациенты, соответствующие критериям включения, в случае отсутствия возможности связи с ними в течение периода наблюдения, также были исключены.

Мы собрали следующие данные: возраст, пол, температуру тела, количество лейкоцитов, уровень болей в животе (что привело к госпитализации), продолжительность процедуры, продолжительность пребывания в больнице, сопутствующие заболевания и неблагоприятные события.

Со всеми включенными пациентами поддерживали связь по телефону и/или по медицинским записям.

При этом на каждого пациента заполнялась история болезни, присваивался порядковый номер, определяемый рандомизацией. После получения порядкового номера в медицинских картах выполнялся план диагностики и лечения.

После этого выполнялось тщательное и всестороннее клиничко-лабораторное и инструментальное обследование каждого пациента с привлечением специалистов смежных профилей для диагностики и коррекции сопутствующих состояний в различные сроки хирургического лечения.

Всем пациентам было выполнено стандартное клиническое обследование, включающее сбор анамнеза, оценку объективного статуса пациентов, многофункциональное клиничко-диагностическое обследование с использованием как лабораторных, так и инструментальных методик, таких, как ультразвуковое обследование органов брюшной полости, рентгенография органов брюшинной полости.

Первичное обследование оканчивалось осмотром и проведением консультации анестезиологом-реаниматологом. Все обследование в среднем занимало 20 - 30 минут и выполнялось по типу непрерывного последовательного обследования.

Также нами был проведен опрос «какие лекарственные препараты, принимали пациенты основной группы и группы сравнения, так как различия в видах принимаемых препаратов могли стать причиной искажения результатов исследования.



Если возникала необходимость (крайне редко), пациент направлялся в отделение интенсивной терапии, а при отсутствии необходимости – в отделение хирургии.

Решение о хирургической курабельности каждого пациента принималось коллегиально, так как организовывался консилиум, состоящий из ответственного хирурга, заведующего отделением хирургии, реаниматолога-анестезиолога и терапевта.

Все данные обследований и лечения пациентов вносились в медицинские карты и документации.

Исследование производилось с соблюдением всех правил биоэтики, протокола процедур методики в соответствии со статьей 29 Конституции РК; ст. 1, 4, 24 Закона РК «Об охране здоровья граждан в Республике Казахстан»; ст. 1, 3, 6, 11, 13 Закона РК «О науке»; «Патентного Закона РК», Закона «Об авторском праве и смежных правах».

### 2.2.1 Характеристика участников исследования

На начало исследования было набрано 140 участников исследования – 64 пациента в группе сравнения и 76 в основной группах. Однако к 14 суткам исследования прекратили участие 3 пациента (потеря связи с пациентами). К сроку в 1 месяц после начала исследования, прекратили участие еще 10 пациентов, таким образом в группе сравнения осталось 58 пациентов, а в основной 69. Пациенты выходили из участия по разным причинам: среди них переезд в другую страну, нежелание пациентов продолжать участие, обнаружение заболеваний, не связанных с исследованием, госпитализация по поводу получения травм).

Через 3 месяца в исследовании оставалось 119 пациентов (55 в группе сравнения и 64 в основной). И, наконец, к 6 месяцам количество пациентов под наблюдением составило 80 (38 участников в группе сравнения и 42 в основной группах).

Все данные обследований и лечения пациентов вносились в медицинские карты.

Чтобы обеспечить рандомизацию при формировании группы сравнения и основной групп, был использован случайный подход при назначении участников в каждую группу, где при наборе первоначальной выборки из 140 участников, рандомизация проводилась посредством случайного назначения каждого пациента в сравнительную или основную группу путем использования номера истории болезни и программы [random.org](http://random.org)

Дизайн исследования клинической части представлен на рисунке 10.



Рисунок 10 - Дизайн исследования

Необходимо отметить, что одним из ключевых условий не включения пациентов было наличие неблагоприятных, с точки зрения исходного регенеративного потенциала организма пациента, факторов, таких как: злокачественное новообразование, наличие разлитого перитонита, старческий возраст, тяжелое состояние.

Для проведения оценки эффективности разработанного метода все пациенты были распределены на две группы (таблица 1).

Таблица 1 - Распределение пациентов согласно виду проведенного лечения

Группа исследования	Вид операции	Количество пациентов n (%)
Основная группа	Лапароскопическая ретроградная аппендэктомия (перевязка культи червеобразного отростка с помощью двухпетлевого узла)	76 (54,2 %)
Группа сравнения	Лапароскопическая антеградная аппендэктомия (перевязка культи червеобразного отростка с помощью петли Редера)	64 (45,8%)
Всего		140 (100%)

В первую группу пациентов (Основная-исследуемая) включались результаты оперативных вмешательств при использовании методики по применению разработанного метода аппендэктомии (патент на изобретение «Способ ретроградной лапароскопической аппендэктомии у пациентов с острым и хроническим аппендицитом» № Рег. номер заявки 2021/0383.1, от 21.06.2021) (приложение А).

Усовершенствованный метод аппендэктомии путем применения способа перевязка культи червеобразного отростка с помощью двухпетлевого узла использовался у 76 пациентов в возрасте от 25 до 71 года. Средний возраст участников основной группе составил  $59,2 \pm 1,2$  года.

Вторую группу пациентов (сравнительная) включались результаты оперативных вмешательств при использовании стандартных протоколов лечения МЗ РК. Вторая группа пациентов включала в себя 64 человек в возрасте от 24 до 70 лет. Средний возраст пациентов во второй группе составил  $58,4 \pm 1,9$  года (таблица 2).

Полученные данные в ходе выполнения исследования у пациентов основной группы, были сравнены с результатами пациентов второй группы, называемой в дальнейшем как «группа сравнения».

Стоит отметить что, несмотря на стандартизированность групп и их рандомизацию, формирование групп выполнялось в порядке очередности выполнения оперативных вмешательств за указанный период наблюдения до и после внедрения в практику усовершенствованного метода аппендэктомии (методом сплошной выборки).

Характеристика пациентов, включающая пол и возраст отражена в таблице 2.

Таблица 2 - Характеристика пациентов, включенных в исследование

Возраст	Основная группа n-76 (%)		Группа сравнения n-64 (%)		Всего (%)	p
	Муж	Жен	Муж	Жен		
≤ 45	5 (6,5)	4(5,2)	1(1,5)	1(1,5)	11 (7,8)	0,248
45 - 59	18(23,6)	14 (18,4)	14 (21,8)	12 (18,7)	58 (41,4)	0,154
60 - 74	14(18,4)	12 (15,7)	15 (23,4)	12 (18,7)	53 (37,8)	0,754
≥ 75	5(6,5)	4 (5,2)	4 (6,2)	5 (7,8)	18 (12,8)	0,642
Итого	44(57,7)	32 (42,1)	36(56,2)	28 (43,7)	140 (100)	0,421
Примечание - Тест Хи-квадрат						

В основной группе пациентов (n-76) мужчин было - 44 человек (57,7%), женщин было 32 человек (42,1%).

В группе сравнения пациентов (n-64) мужчин было 36 (56,2%), а женщин 28 (43,7%).

При первом обследовании у большинства пациентов – 51 (79,6%) пациентов основной группы были выявлены различные сопутствующие патологии (таблица 3).

Изучались также сопутствующие патологии у пациентов для определения схожести сравнительной и основной групп. Данные о сопутствующих патологиях участников исследования показаны в таблице 3

Таблица 3 – Сопутствующие патологии у пациентов основной группы (n=76) и группы сравнения (n=64)

Сопутствующие заболевания	Основная группа		Группа сравнения	
	Количество пациентов (n=76)	% соотношение	Количество пациентов (n=64)	% соотношение
Артериальная гипертензия	14	18,4	14	21,8
Хроническая ишемическая болезнь сердца	8	10,5	6	9,3
Сахарный диабет	6	7,8	6	9,3
Гипертоническая болезнь (II - III ст.)	8	10,5	6	9,3
Заболевания легочной системы	3	3,9	5	7,8
Анемия	6	7,8	8	12,5
Заболевания мочеполовой системы	6	7,8	5	7,8

В 14 случаях (18,4%) у пациентов диагностирована артериальная гипертензия, у 8 (12,5%) хроническая ишемическая болезнь сердца в стадии декомпенсации или субкомпенсации, гипертоническая болезнь II - III ст. наблюдалась у 8 (12,5%) пациентов, у 6 (7,8%) человек был сахарный диабет 2 типа, заболевания респираторной системы определялись у 3 (4,6%) пациентов, у 6 (7,8%) пациентов определялась анемия (Hb<90г/л), а заболевания мочеполовой системы у 6 (7,8%) пациентов.

Таблица 3 показывает, что в основной группе пациентов ведущими сопутствующими патологиями являлись заболевания сердечно-сосудистой системы, а именно артериальная гипертензия. Пациенты данной группы поступили в стационар по экстренным показаниям. В группу сравнения исследования входило 64 человек с идентичными патологиями и соответственно с такими же показаниями к хирургическому лечению согласно протоколам РК.

При поступлении, аналогично с основной группой у многих пациентов пациентов были выявлены различные сопутствующие патологии, которые отражены в таблице 4.

Так у 32 (76,5%) пациентов сравнительной группы наблюдались два и более сопутствующих заболеваний.

У 14 (21,8%) пациентов была диагностирована артериальная гипертензия, у 6 (9,3%) ишемическая болезнь сердца в стадии декомпенсации или субкомпенсации, гипертоническая болезнь II - III ст. наблюдалась у 6(9,3%) пациентов, у 6 (9,3%) человек был сахарный диабет 2 типа, заболевания респираторной системы были у 5 (7,8%) пациентов, у 8 (12,5%) пациентов была анемия (Hb<90г/л), заболевания мочеполовой системы у 5(7,8%) пациентов.

Таким образом в сравнительной группе среди пациентов ведущей сопутствующей патологией являлись заболевания сердечно-сосудистой системы. Пациенты данной группы поступили в стационар в экстренном порядке, аналогично с основной группой.

Таким образом, распределение пациентов в обеих группах (основной и сравнительной групп) демонстрирует, что участники не имели значительных различий по полу, возрасту, а также тяжести сопутствующих заболеваний.

Исходя из этого, участники исследования являются стандартизированными и все полученные клинические данные могут быть подвержены статистическому анализу.

### **2.3 Клинико-лабораторные и инструментальные методы исследования**

Клинико-лабораторные и инструментальные методы исследования были применены для диагностики при поступлении и сравнения состояния здоровья пациентов и восстановительных процессов до 10 дней в послеоперационном периоде в условиях стационара, которые были определены характером течения.

Клинико-лабораторные и инструментальные методы исследования состояли из динамического сравнения состояния пациента и восстановительных процессов в области послеоперационной раны и брюшной полости на основе клинических наблюдений, лабораторных и инструментальных данных.

Состояние органов брюшной полости в послеоперационном периоде было оценено путем наблюдения за прямыми и косвенными признаками возможной несостоятельности культи червеобразного отростка, наличия послеоперационного перитонита.

Для оценки применялись клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. В каждом случае изучали температурную реакцию пациентов, сравнивали сроки пребывания в стационаре после операции пациентов основной и сравнительной групп.

В раннем послеоперационном периоде проводили систематическое определение общего и биохимического анализов крови.

Вышеперечисленные клинико-лабораторные и инструментальные методы исследования были проведены в условиях оснащения РГП на ПХВ «Центральная городская клиническая больница» г. Алматы.

В нашем исследовании для оценки интенсивности боли у пациентов сравнительной и опытной групп была использована Визуально-аналоговая шкала (ВАШ). Этот метод позволяет количественно определить степень

болевого симптома у пациента. ВАШ представляет собой непрерывную линию длиной 10 см (100 мм) с двумя крайними точками: "отсутствие боли" и "сильнейшая боль, какую можно только представить". Пациентам предлагалось самостоятельно отметить свое состояние на этой шкале.

Для классификации полученных результатов использовалась следующая система оценок: нет боли (0-4 мм), слабая боль (5-44 мм), умеренная боль (45-74 мм) и сильная боль (75-100 мм). Эта классификация основана на исследовании Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M., опубликованном в журнале *Arthritis Care Res (Hoboken)* в 2011 году. Таким образом, сравнение результатов ВАШ у пациентов сравнительной и опытной групп позволило нам оценить эффективность различных методов лечения с точки зрения снижения болевого синдрома на 1,2 и 3 сутки.

В ходе исследования нами была применена шкала оценки перистальтики кишечника по аускультации. Она основана на определении частоты, амплитуды и качества звуков, услышанных в различных участках кишечника. Шкала оценки может варьироваться в зависимости от конкретной методики исследования, но обычно она включает описание четырех степеней перистальтики:

- Нормальная перистальтика: четкие, регулярные звуки, слышимые на протяжении всего кишечника.

- Умеренно подавленная перистальтика: звуки слышны только в определенных участках кишечника, амплитуда звуков снижена.

- Сильно подавленная перистальтика: звуки слышны только в отдельных участках кишечника, амплитуда звуков сильно снижена.

- Отсутствие перистальтики: звуки не слышны, кишечник неподвижен.

Значение баллов соответствуют следующим показателям: Значение 0 соответствует отсутствию перистальтики, значение 1 - снижению перистальтики, значение 2 - нормальной перистальтике, значение 3 - увеличению перистальтики, а значение 4 - сильному увеличению перистальтики.

### 2.3.1 Оценка качества жизни и желудочно-кишечных симптомов у пациентов основной и сравнительной группы

В исследовании применён метод анкетирования, как дополнительный метод получения анамнестической информации о пациенте.

Для сбора и систематизации первичной информации медицинского характера, данные вносились в индивидуальную регистрационную карту пациентов (ИРК). Сформирована электронная база данных в формате Excel.

Данные в электронном формате хранились на жёстком диске компьютера, и с помощью архивирования на жестких носителях (CD, flash-дисках) и защищены от несанкционированного ознакомления и использования на всех этапах исследования и после его завершения.

В исследовании использовались два опросника – опросник для изучения качества жизни (приложение Б) разработанный Европейской организацией по

изучению и лечению рака (The EORTC quality of life questionnaire (QLQ C-30v. 3.0), а также опросник для оценки желудочно-кишечных симптомов GSRS (приложение II).

Была активирована система SurveyMonkey для проведения опроса в режиме online.

#### *Оценка качества жизни*

В послеоперационном периоде выполнялось изучение качества жизни у пациентов основной и сравнительной группы с помощью адаптированного и переведенного нами опросника оценки качества жизни QLQ-C30. Оценка была проведена на 1 и 14 сутки после операции, а также через 1,2,3 и 6 месяцев после проведенного оперативного вмешательства.

Анкета QLQ-C30 была переведена двумя экспертами, свободно владеющими английским, и казахским языком, на казахский. Внутреннюю согласованность опросника оценивали с использованием  $\alpha$ - критерия Кронбаха. На разработанную анкету получено авторское свидетельство (№32531 от «10» февраля 2023 года).

Опросник состоит из функциональных и симптоматических шкал, состоящих из нескольких элементов. К ним относятся пять функциональных шкал (физические, ролевые, эмоциональные, когнитивные и социальные функции), три шкалы симптомов (усталость, боль, тошнота и рвота), шкала оценки состояния общего здоровья/качества жизни и шесть отдельных пунктов (одышка, бессонница, потеря аппетита, запор, диарея и финансовые проблемы). Каждая из шкал, состоящих из нескольких элементов, включают в себя различный набор элементов – ни один элемент не встречается более чем в одной шкале.

Показатели всех шкал и единичные измерения находятся в диапазоне от 0 до 100. Высокий балла отражает более высокий уровень ответа. Таким образом, высокий балла для функциональной шкалы отражает высокий уровень функционирования (здоровья), также высокий балла оценки состояния общего состояния здоровья/качества жизни.

Однако, высокий балла для шкалы/элемента симптомов отражает высокий уровень выраженности симптомов/проблем, связанных со здоровьем [171,р. 22]. Ответы оценивались по шкале Лайкерта от «не было» до «очень сильно» или предоставлялись от «очень плохого» до «отличного».

Принцип подсчета значений на этих шкалах одинаков во всех случаях:

1. Оценивается среднее арифметическое значений, которые содержатся на данной шкале; это т.н. «грубая» оценка, необработанные баллаы (RawScore, RS)

2. Используется линейное преобразование для стандартизации необработанных баллов, для создания вариационного ряда значений от 0 до 100; чем выше балла, тем выше («лучше») уровень функционирования или более выражен («хуже») уровень симптомов.

«Грубая оценка», или т.н. необработанные баллаы подсчитываются по формуле:

$$RS = (I_1 + I_2 + \dots + I_n) / n, \quad (1)$$

где  $I_1, I_2, \dots, I_n$  – значения оценочной шкалы.

Линейное преобразование ряда значений используется для создания вариационного ряда от 0 до 100 для вычисления балла  $S$  (score).

Для функциональных шкал преобразование осуществляется по формуле:

$$S = \left\{ 1 - \frac{(RS-1)}{\text{ранг}} \right\} \times 100 (2)$$

Для симптоматических шкал преобразование осуществляется по формуле:

$$S = \left\{ \frac{(RS-1)}{\text{ранг}} \right\} \times 100 (3)$$

Для шкал оценки общего состояния здоровья/качества жизни преобразование осуществляется по формуле:

$$S = \left\{ \frac{(RS-1)}{\text{ранг}} \right\} \times 100 (4)$$

Ранг представляет собой разницу между максимально возможным значением и минимально возможным значениями  $RS$ . QLQ-C30 был разработан таким образом, чтобы все элементы в любом масштабе принимали одинаковый диапазон значений. Следовательно, диапазон  $RS$  равен диапазону значений элемента (пункта оценочной шкалы).

Большинство пунктов находятся в диапазоне от 1 до 4, что дает ранг равный 1. Исключением являются элементы, отражающие состояние общего здоровья/качества жизни, которые включены в 7-балльные шкалы с рангом равным 6 и начальные элементы «да/нет» в более ранних версиях QLQ-C30, которые имеют диапазон равный 1.

#### *Оценка желудочно-кишечных симптомов*

Оценка желудочно-кишечных симптомов GRSR была проведена на 1 и 14 сутки после операции, а также через 1,2,3 и 6 месяцев после проведенного оперативного вмешательства.

Разработана опросная рейтинговая шкала, состоящая из 15 пунктов для оценки гастроинтестинальной симптоматики при синдроме раздраженного кишечника и язвенной болезни. Межэкспертная достоверность оценивалась путем независимой и одновременно дублирующей оценки двумя экспертами и колебалась от 0,72 до 1,00. Шкалу было легко применять, и она оказалась полезной при сравнении эффективности различных способов лечения в двух клинических группах.

2.3.2 Оценка данных лабораторного исследования кала у пациентов основной и сравнительной группы

#### *Копрограмма*



Сбор кала производили после самопроизвольной дефекации в специально предназначенную чистую, сухую посуду, не пропускающую влагу.

Сбор биологических образцов был произведен у пациентов обеих групп на 1 и 14 сутки после операции, а также через 1,2,3 и 6 месяцев после проведенного оперативного вмешательства.

Копрологическое исследование включало в себя определение физических свойств кала (макроскопическое исследование, химическое исследование кала и микроскопическое исследование кала).

Макроскопическое исследование:

- количество, форму, цвет, запах
- наличие остатков непереваренной пищи, слизи, крови, гноя.

Химическое исследование:

- кислотность (рН), реакция кала на скрытую кровь; обнаружение желчных пигментов, реакция Трибуле — Вишнякова (обнаружение скрытого белка).

Микроскопическое исследование:

- детрит; мышечные волокна; крахмал; перевариваемая клетчатка; жир нейтральный (триглицериды); жирные кислоты; соли жирных кислот (мыла); элементы слизистой оболочки кишечника (эпителий, лейкоциты, эозинофилы, эритроциты).

С помощью копрологического исследования были оценены:

- ферментативная активность и переварительная способность желудка, кишечника, поджелудочной железы наличие воспалительного процесса в кишечнике; эвакуаторная функция желудка и кишечника; наличие гельминтов и их яиц или простейших и цист; состояние микрофлоры кишечника.

*Оценка микробиома кишечника*

В ходе проведения исследования была проведена оценка микробиома кишечника. Для проведения оценки микробиома кишечника сбор биологических образцов был произведен на 1 и 14 сутки после операции, а также через 1,2,3 и 6 месяцев после проведенного оперативного вмешательства.

Так как процедура экстракции ДНК и секвенирования является высоко технологичной и ресурсо и трудозатратной, нами было принято решение в изложенные выше сроки проводить исследование у рандомизировано выбранных 6 пациентов из каждой группы в различные сроки исследования.

Для получения более точных результатов и снижения влияния экзогенных факторов на микробиом, мы исключили пациентов, применявших антибиотики после операции, а также любые другие лекарственные препараты до и после лечения аппендицита.

Исключение таких пациентов позволило нам сосредоточиться на анализе влияния на состав микробиома кишечника воздействия антибиотиков и других лекарственных препаратов. Это важно, так как антибиотики известны своим широким влиянием на микробиом, уничтожая как патогенные, так и полезные микроорганизмы, что может привести к изменению общей картины исследования.

*Сбор образцов*

Образцы стула от 6 пациентов из каждой группы в различные сроки исследования были собраны в наборе OMNIgene•GUT (DNA Genotek Inc., Онтарио, Канада) для характеристики бактериального микробиома кишечника. Аликвоты из набора для сбора также использовали для биохимического анализа специфических метаболитов. Образцы хранили при  $-80^{\circ}\text{C}$  до обработки.

#### Экстракция ДНК и секвенирование

Экстракция ДНК, амплификация и секвенирование были выполнены в Лаборатории коллективного пользования КазНМУ им.С.Д.Асфендиярова. Геномную ДНК экстрагировали из образцов стула с использованием набора для выделения ДНК MoBio PowerSoil DNA Isolation (Qiagen, Hilden, Germany) в соответствии с рекомендациями производителя. Количественную оценку полученной ДНК проводили на флуориметре Qubit® 2.0 (Thermo Fisher Scientific, Inc., Wilmington, DE) с использованием набора для анализа высокочувствительной двухцепочечной ДНК (дцДНК). Образцы ДНК хранили при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$  до дальнейшей обработки.

Область V4 гена 16S рРНК амплифицировали с помощью ПЦР. Объединенные библиотеки ампликонов были секвенированы с использованием набора для химии 500 циклов v2 ( $2 \times 250$  п.н.) на платформе Illumina MiSeq в соответствии со стандартным протоколом секвенирования Illumina.

#### Анализ последовательности

Относительную численность бактериальных таксонов на различных таксономических уровнях рассчитывали для каждого образца с использованием программного обеспечения для статистического анализа метагеномных профилей (STAMP) (v2.1.3).

Анализ разнообразия проводился в наборе данных, сгенерированном после разрежения или равномерной подвыборки (без замены) данных до наименьшей глубины секвенирования (1824 чтения на образец), чтобы преодолеть потенциальное смещение из-за неравной глубины секвенирования среди образцов.

Наблюдаемые OTU и значение ACE как измерения бактериального богатства (альфа-разнообразия) были рассчитаны с использованием R-пакета «phyloseq» (v1.32.0). Альфа-индекс разнообразия Фишера, индекс разнообразия, относительно не зависящий от изменения размера выборки и полностью независимый для образцов с более чем 1000 прочтений, был рассчитан с использованием R-пакета «микробиом» (v1.10.0).

Филогенетическое разнообразие Faith, метрика альфа-разнообразия, учитывающая филогенетическое дерево OTU, содержащихся в образце, было рассчитано с использованием R-пакета 'picante' (v1.8.1).

#### Масс-спектрометрия для целевой метаболомики.

Анализ образцов стула методом жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (ЖХ-МС) проводили с использованием системы высокоэффективной жидкостной хроматографии (СВЭЖХ) Shimadzu (Киото, Япония) Nexera-XR, соединенной с Sciex (Фрамингем, Массачусетс) 6500 QTRAP mass. спектрометр.

Количественный анализ метаболитов серотонинового пути (например, триптофана), дофаминового пути (например, тирозина) и глутаминового цикла (например, ГАМК, глутамата и глутамина) проводили с использованием аналитической колонки на основе Phenomenex Luna C18 (Torrance, CA, USA), Аналитическая колонка Restek Raptor C18 (Bellafonte, PA, USA) и аналитическая колонка Thermo Fisher Accucore на основе фторфенила (Waltham, MA, USA) соответственно. Система МС работала в режиме положительных ионов с эмиттером TurboIonSpray™, установленным в источнике ионов TurboV.

#### **2.4 Статистическая обработка полученных результатов**

При обработке данных применялись методы современной статистики (группировка данных по полу, возрасту, построение таблиц и графиков, расчет относительных величин, способы оценки достоверности разности полученных данных).

Данные были проведены и проанализированы с использованием программного обеспечения SPSSv 25 (USA, Chicago), IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.

Результаты для количественных показателей были выражены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  — средняя арифметическая выборки, а  $m$  — стандартное отклонение.

Для определения объема выборки лабораторных животных использовали программу G\*Power v. 3.0.10. Выбрана большая величина эффекта — 0,40, две сравнительные группы и мощность эффекта — 0,95 с уровнем значимости 0,05.

Для проведения статистического анализа использовали критерий суммы рангов Уилкоксона (Wilcoxon rank-sum test) и критерий хи-квадрат (chi-square test).

Непрерывные переменные были описаны с использованием средств стандартного отклонения (SD) и медианы с диапазонами.

Непарные t-тесты, тесты Манна-Уитни, тесты Фишера, АНОВА использовались для анализа в зависимости от ситуации.

Альфа Кронбаха является наиболее широко используемым показателем для оценки надежности внутренней согласованности. Высокий альфа-коэффициент ( $\geq 0,70$ ) предполагает, что элементы в измерении измеряют один и тот же конструкт и подтверждают достоверность конструкта. Коэффициент внутриклассовой корреляции (ICC) выше 0,70 считался приемлемым

Результаты считались статистически значимыми при значении  $p < 0.05$ . Все статистические тесты были двусторонними при уровне значимости 5%.

### 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Все экспериментальные животные, участвующие в экспериментальной части исследования в пред- и послеоперационном периодах содержались в условиях Института экспериментальной биологии им. Ф.М. Мухамедгалиева. Казахстан, Алматы.

Все лабораторные животные содержались в отдельных клетках. Для уменьшения количества послеоперационных осложнений за 2 дня до оперативного вмешательства и в первые сутки после операции животным обеспечивали пищевой покой. Со вторых суток послеоперационного периода кроликов начинали поить, а с третьих - кормить крупяными смесями.

Всем животным с целью профилактики развития гнойных осложнений в послеоперационном периоде назначались антибактериальные препараты: гентамицин 160 мг/сутки внутримышечно, метронидазол 1000 мг/сутки перорально. Однако, в ходе исследования в связи с ятрогенным воздействием 6 лабораторных животных погибло во время проведения хирургической процедуры. Данные животные не были включены в итоговый анализ научной работы.

#### 3.1 Результаты морфометрических и гистологических данных в исследуемых группах

##### *Результаты морфометрического исследования*

Оценка морфометрических показателей была проведена на 1,3,7 и 14 сутки после перенесенной операции

С помощью морфометрического метода исследовались следующие показатели: индекс ворсинка — крипта (индекс в/к), количество нейтрофилов (Нл), макрофагов (Мф), (И/э.лф), эпителиостромальный индекс (э/с), количество митозов в 1 мм<sup>2</sup> вне зон лимфоидных фолликулов.

В таблице 4 приведены данные по динамике морфометрических показателей за 1 сутки после операции.

Таблица 4 - Динамика морфометрических показателей на 1 сутки

Морфометрические показатели	Группы лабораторных животных					P
	Контроль	1 группа CG (n-6)	2 группа EG (n-6)	3 группа CGIs (n-6)	4 группа EGIs (n-6)	
Индекс в/к	0,3±0,2	0,5±0,24	0,4±0,43	0,5±0,73	0,5±0,19	0,45
ЛФ	8±0,1	10±0,71	11±0,84	9±0,68	10±0,67	0,57
Н/л	2,0±0,3	2,1±0,34	2,0±0,47	1,9±0,65	2,2±,39	0,21
Пл/к	4,5±0,2	5,2±0,12	5,5±0,81	5,1±0,52	5,2±0,24	0,89
МФ	2,1±0,2	2,4±1,21	2,5±0,98	2,9±1,1	2,3±1,04	0,25
И/Э лф	2,3±0,4	2,9±0,71	3,1±0,59	3,2±0,33	2,7±0,29	0,29
э/с	66±1,2	72±1,8	64±2,4	68±1,3	70±1,1	0,71
Митозы	0,5±0,2	0,6±0,1	0,5±0,4	0,7±0,2	0,6±0,6	0,15

Показатель «Индекс в/к» в сравниваемых группах не имел достоверных статистических отличий ( $p=0.45$ ). В контрольной группе данный показатель равнялся  $0,3\pm 0,2$ , в группе сравнения (проведение лапаротомии и стандартной аппендэктомии) данный показатель был  $0,5\pm 0,24$ . В группе с лапаратомным доступом и выполнением аппендэктомии по нашему методу -  $0,5\pm 0,24$ . В группах лапароскопической аппендэктомии (стандартным способом и разработанным нами) индекс в/к был  $0,5\pm 0,73$  и  $0,5\pm 0,19$ .

Показатель ЛФ в контрольной группе был  $8\pm 0,1$ , а в группе сравнения (выполнение стандартной лапаротомной аппендэктомии)  $10\pm 0,71$ . В группе с выполнением лапаротомии с нашей модификацией данный показатель равнялся  $10\pm 0,71$ . В группах с выполнением лапароскопического вмешательства не определялось статистически значимых отличий от групп лапаротомного вмешательства -  $9\pm 0,68$  и  $10\pm 0,67$  ( $p=0.57$ ).

Показатель количества нейтрофилов (Н/л) в контрольной группе был  $2,0\pm 0,3$ , а в группе сравнения  $2,1\pm 0,34$ . В группе лапаротомии с применением нашего метода количество нейтрофилов было  $2,0\pm 0,47$ . В группах лапароскопического вмешательства (CGIs и EGIs) данный показатель равнялся  $2,1\pm 0,13$  и  $2,0\pm 0,54$  ( $p=0.21$ ).

Показатель «Пл/к» в контрольной группе был равен  $4,5\pm 0,2$ , а в группе сравнения (стандартная методика с лапаротомией)  $5,2\pm 0,12$ . В группе, где применялся метод, разработанный нами, данный показатель равнялся  $5,5\pm 0,81$ . В группах лапароскопического вмешательства данный показатель был равен  $5,1\pm 0,52$  и  $5,2\pm 0,24$  ( $p=0.89$ ).

Изучение количества макрофагов (МФ) показало, что в контрольной группе этот показатель был  $2,1\pm 0,2$ , а в группе сравнения  $2,4\pm 1,21$ . В группе с применением нашего метода уровень макрофагов был  $2,5\pm 0,98$ . В группах лапароскопического вмешательства – стандартной лапароскопической аппендэктомии и с применением нашего метода данный показатель был  $2,9\pm 1,1$  и  $2,3\pm 1,04$  соответственно ( $p=0.25$ ).

Изучение уровня И/Э лф в контрольной группе показало нормальный уровень  $-2,3\pm 0,4$ , при этом в группе сравнения данный показатель был  $2,9\pm 0,71$ . Группа с применением нашего метода продемонстрировала уровень И/Э лф  $3,1\pm 0,59$ . При этом в группах лапароскопического вмешательства данный показатель был  $3,2\pm 0,33$  и  $2,7\pm 0,29$ . Достоверного статистического отличия в группах сравнения не было ( $p=0.29$ ).

Уровень э/с (эпителиостромального индекса) в контрольной группе был  $66\pm 1,2$ , а в группе сравнения  $72\pm 1,8$ , что обусловлено оперативным вмешательством. В группе с применением нашего метода данный показатель был  $64\pm 2,4$ . В группах лапароскопического вмешательства – стандартной лапароскопической аппендэктомии и с применением нашего метода данный показатель был  $68\pm 1,3$  и  $70\pm 1,1$  соответственно. Таким образом, статистически достоверного отличия между группами не было определено ( $p=0.71$ ).

Изучение митозов в контрольной группе показало результат  $0,5\pm 0,2$ , а в группе сравнения  $0,6\pm 0,1$ . В группе, где выполнялась лапаротомия и наш метод данный показатель был  $0,5\pm 0,4$ . При этом в группах лапароскопического вмешательства данный показатель был  $0,7\pm 0,2$  и  $0,6\pm 0,6$ . Достоверного статистического отличия в группах сравнения не было ( $p=0,15$ ).

В таблице 5 приведены данные по динамике морфометрических показателей за 3 сутки после операции.

Таблица 5 - Динамика морфометрических показателей 3 сутки

Морфометрические показатели	Группы лабораторных животных					P
	Контроль	1 группа CG (n-6)	2 группа EG (n-6)	3 группа CGls (n-6)	4 группа EGls (n-6)	
Индекс в/к	$0,3\pm 0,2$	$1,4\pm 0,81$	$1,1\pm 0,75$	$1,2\pm 0,68$	$1,2\pm 0,24$	0,73
ЛФ	$8\pm 0,1$	$14\pm 2,41$	$13\pm 1,98$	$15\pm 1,85$	$15\pm 2,21$	0,13
Н/л	$2,0\pm 0,3$	$2,3^*\pm 0,4$	$1,9\pm 0,91$	$2,1\pm 0,13$	$2,0\pm 0,54$	$\leq 0,05^*$
Пл/к	$4,5\pm 0,2$	$4,1\pm 0,72$	$3,8\pm 0,98$	$4,4^*\pm 0,6$	$4,2\pm 0,61$	$\leq 0,05^*$
МФ	$2,1\pm 0,2$	$2,3\pm 0,51$	$2,5\pm 0,25$	$2,2\pm 0,33$	$1,9\pm 0,33$	0,32
И/Э лф	$2,3\pm 0,4$	$2,9\pm 0,92$	$3,3\pm 0,75$	$2,8\pm 0,27$	$2,9\pm 0,57$	0,24
э/с	$66\pm 1,2$	$76\pm 6,4$	$81\pm 5,9$	$72\pm 8,2^*$	$79\pm 5,5$	$\leq 0,05^*$
Митозы	$0,5\pm 0,2$	$2,8\pm 0,43$	$3,0\pm 0,21$	$2,7\pm 0,3$	$3,8^*\pm 0,4$	$\leq 0,05^*$
ANOVA						

На третьи сутки статистически значимые отличия были в показателе «Н/л», где результаты контрольной группы были  $2,0\pm 0,3$ , а в группе сравнения (выполнение лапаротомии и стандартной аппендэктомии),  $2,3^*\pm 0,4$ . В группе с выполнением лапаротомии с нашим методом данный показатель был равен  $1,9\pm 0,91$ . При этом в группах с лапароскопическим вмешательством - лапароскопический доступ со стандартной аппендэктомией и лапароскопический доступ с нашей методикой уровень Н/л был равен  $2,0\pm 0,54$  и  $2,1\pm 0,13$  соответственно ( $p\leq 0,05^*$ ).

Также статистически значимые отличия были в показателе Пл/к, где группа с применением лапароскопического доступа и разработанного нами метода показала результат  $4,2\pm 0,61$  в сравнении с группой сравнения  $4,4^*\pm 0,63$  ( $p\leq 0,05^*$ ). При этом данный показатель в контрольной группе был равен  $4,5\pm 0,2$ .

Статистически значимые отличия были в показателе «э/с» - так группа с лапароскопическим доступом и проведением аппендэктомии по нашему методу показала результат  $79\pm 5,5$ , при этом в группе лапароскопического сравнения данный показатель был  $72\pm 8,2^*$  ( $p\leq 0,05^*$ ). Данный показатель в контрольной группе был равен  $66\pm 1,2$ , а в группе лапаротомного сравнения  $76\pm 6,4$ . При этом выполнение лапаротомной аппендэктомии с применением нашего метода показало  $81\pm 5,9$ .

Статистически значимые отличия были обнаружены при изучении митозов на 3 сутки после операции. Так в группе лапароскопического доступа с

применением нашего метода данный показатель был  $3,8^* \pm 0,4$ , а в группе лапароскопического сравнения  $2,7 \pm 0,3$  ( $p \leq 0,05^*$ ). Этот же показатель в контрольной группе был  $0,5 \pm 0,2$ , а в группе лапаротомного сравнения  $2,8 \pm 0,43$ .

В показателе индекса «в/к» была разница в показателях, однако без статистической значимости. Так в контрольной группе данный показатель был равен  $0,3 \pm 0,2$ , а в группе лапаротомического сравнения  $1,4 \pm 0,81$ . Лапаротомический доступ с выполнением аппендэктомии согласно нашей методике показал результат  $1,1 \pm 0,75$ . При этом в группах лапароскопического вмешательства (лапароскопического сравнения и выполнения аппендэктомии согласно нашему методу) результат был  $1,2 \pm 0,68$  и  $1,2 \pm 0,24$  соответственно ( $p=0,73$ ).

Таблица 6 демонстрирует динамику морфометрических показателей на 7 сутки.

Таблица 6 - Динамика морфометрических показателей 7 сутки

Морфометр. Показатели	Группы лабораторных животных					P
	Контроль	1 группа CG (n-6)	2 группа EG(n-6)	3 группа CGIs (n-6)	4 группа EGIs (n-6)	
Индекс в/к	$0,3 \pm 0,2$	$0,8 \pm 0,5$	$0,7 \pm 0,3$	$0,6 \pm 0,5$	$0,8 \pm 0,4$	$\geq 0,05$
ЛФ	$8 \pm 0,1$	$11 \pm 0,61$	$12 \pm 0,31$	$11 \pm 0,99$	$10 \pm 0,29$	$\geq 0,05$
Н/л	$2,0 \pm 0,3$	$2,2 \pm 0,51$	$2,1 \pm 0,64$	$2,7 \pm 0,85$	$2,5 \pm 0,87$	$\geq 0,05$
Пл/к	$4,5 \pm 0,2$	$2,9 \pm 0,55$	$3,0 \pm 0,12$	$2,8 \pm 0,43$	$2,8 \pm 0,73$	$\geq 0,05$
МФ	$2,1 \pm 0,2$	$2,3 \pm 0,26$	$2,5 \pm 0,71$	$2,1 \pm 0,41$	$2,3 \pm 0,89$	$\geq 0,05$
И/Э лф	$2,3 \pm 0,4$	$2,9 \pm 0,75$	$2,7 \pm 0,54$	$3,4 \pm 0,79$	$3,2 \pm 0,44$	$\geq 0,05$
э/с	$66 \pm 1,2$	$74 \pm 1,9^*$	$69 \pm 0,17$	$70 \pm 0,33$	$72 \pm 0,79$	$\leq 0,05^*$
Митозы	$0,5 \pm 0,2$	$2,8 \pm 0,94$	$3,2 \pm 0,17$	$3,0 \pm 0,19$	$2,8 \pm 0,28$	$\geq 0,05$
ANOVA						

На 7 сутки после операции в группах сравнения было определено только одно статистически значимое отличие – в показателе «э/с». В контрольной группе данный показатель был равен  $66 \pm 1,2$ , а в группе лапаротомического сравнения  $74 \pm 1,9^*$ . При этом лапаротомический доступ с применением нашего метода показал результат, равный  $69 \pm 0,17$ . В группах лапароскопического вмешательства – лапароскопический доступ и проведение стандартной аппендэктомии и лапароскопический доступ с проведением аппендэктомии согласно нашему методу данный показатель был равен  $70 \pm 0,33$  и  $72 \pm 0,79$  соответственно.

Показатель «ЛФ» в контрольной группе на седьмые сутки был равен  $8 \pm 0,1$ , а в группе лапаротомического сравнения  $11 \pm 0,61$ . Выполнение лапаротомической аппендэктомии согласно нашему методу показал результат  $12 \pm 0,31$ .

Показатель «Пл/к» в контрольной группе был равен  $4,5 \pm 0,2$ , а в группе лапаротомического сравнения  $2,9 \pm 0,55$ . Данный показатель в группах

лапароскопического вмешательства показал  $4,9 \pm 0,75$  в группе стандартной аппендэктомии и  $5,5 \pm 0,37$  в группе с применением нашего метода.

В показателе «МФ» результат  $2,1 \pm 0,2$  был в контрольной группе, а в группе лапаротомического сравнения -  $2,3 \pm 0,26$ . В группе с применением разработанного нами метода значение данного показателя было  $2,5 \pm 0,71$ . В группе лапароскопического сравнения данный показатель равнялся  $2,1 \pm 0,41$ , а в группе с лапароскопическим доступом и нашей методикой -  $2,3 \pm 0,89$ . Однако в данном показателе значимых статистических отличий не было ( $p \geq 0,05$ ).

Динамика морфометрических показателей на 14 сутки показана в таблице 7.

Таблица 7 - Динамика морфометрических показателей 14 сутки

Морфометр. Показатели	Группы лабораторных животных					P
	Контроль	1 группа CG (n-6)	2 группа EG (n-6)	3 группа CGIs (n-6)	4 группа EGIs (n-6)	
Индекс в/к	$0,3 \pm 0,2$	$0,5 \pm 0,24$	$0,6 \pm 0,31$	$0,6 \pm 0,42$	$0,5 \pm 0,79$	$\geq 0,05$
ЛФ	$8 \pm 0,1$	$10 \pm 0,71$	$9 \pm 0,81$	$11 \pm 1,02$	$9 \pm 0,76$	$\geq 0,05$
Н/л	$2,0 \pm 0,3$	$2,1 \pm 0,34$	$2,4 \pm 0,57$	$2,0 \pm 0,88$	$2,3 \pm 0,44$	$\geq 0,05$
Пл/к	$4,5 \pm 0,2$	$5,2 \pm 0,12$	$5,3 \pm 0,57$	$4,9 \pm 0,75$	$5,5 \pm 0,37$	$\geq 0,05$
МФ	$2,1 \pm 0,2$	$2,4 \pm 1,21$	$2,1 \pm 0,21$	$2,2 \pm 0,39$	$2,7 \pm 0,45$	$\geq 0,05$
И/Э лф	$2,3 \pm 0,4$	$2,9 \pm 0,71$	$2,7 \pm 0,34$	$3,1 \pm 0,12$	$3,3 \pm 0,77$	$\geq 0,05$
э/с	$66 \pm 1,2$	$72 \pm 1,8$	$70 \pm 2,53$	$69 \pm 3,42$	$73 \pm 1,93$	$\geq 0,05$
Митозы	$0,5 \pm 0,2$	$0,6 \pm 0,1$	$0,7 \pm 0,21$	$0,6 \pm 0,53$	$0,7 \pm 0,35$	$\geq 0,05$
ANOVA						

Показатель «Индекс в/к» в сравниваемых группах не имел достоверных статистических отличий ( $p \geq 0,05$ ). В контрольной группе данный показатель равнялся  $0,3 \pm 0,2$ , в группе сравнения (проведение лапаротомии и стандартной аппендэктомии) данный показатель был  $0,5 \pm 0,24$ . В группе с лапаротомным доступом и выполнением аппендэктомии по нашему методу -  $0,6 \pm 0,31$ . В группах лапароскопической аппендэктомии (стандартным способом и разработанным нами) индекс в/к был  $0,6 \pm 0,42$  и  $0,5 \pm 0,79$  ( $p \geq 0,05$ ).

Показатель ЛФ в контрольной группе был  $8 \pm 0,1$ , а в группе сравнения (выполнение стандартной лапаротомной аппендэктомии)  $10 \pm 0,71$ . В группе с выполнением лапаротомии в нашей модификации данный показатель равнялся  $10 \pm 0,71$ . В группах с выполнением лапароскопического вмешательства не определялось статистически значимых отличий от групп лапаротомного вмешательства -  $9 \pm 0,68$  и  $10 \pm 0,67$  ( $p = 0,57$ ).

Показатель количества нейтрофилов (Н/л) в контрольной группе был  $2,0 \pm 0,3$ , а в группе сравнения  $2,1 \pm 0,34$ . В группе лапаротомии с применением нашего метода количество нейтрофилов было  $2,0 \pm 0,47$ . В группах лапароскопического вмешательства (CGIs и EGIs) данный показатель равнялся  $2,1 \pm 0,13$  и  $2,0 \pm 0,54$  ( $p \geq 0,05$ ).



Показатель «Пл/к» в контрольной группе был равен  $4,5 \pm 0,2$ , а в группе сравнения (стандартная методика с лапаротомией)  $5,2 \pm 0,12$ . В группе, где применялся метод, разработанный нами, данный показатель равнялся  $5,5 \pm 0,81$ . В группах лапароскопического вмешательства данный показатель был равен  $5,1 \pm 0,52$  и  $5,2 \pm 0,24$  ( $p \geq 0,05$ ).

Изучение количества макрофагов (МФ) показало, что в контрольной группе этот показатель был  $2,1 \pm 0,2$ , а в группе сравнения  $2,4 \pm 1,21$ . В группе с применением нашего метода уровень макрофагов был  $2,5 \pm 0,98$ . В группах лапароскопического вмешательства – стандартной лапароскопической аппендэктомии и с применением нашего метода данный показатель был  $2,9 \pm 1,1$  и  $2,3 \pm 1,04$  соответственно ( $p \geq 0,05$ ).

Изучение уровня И/Э лф в контрольной группе показало нормальный уровень  $-2,3 \pm 0,4$ , при этом в группе сравнения данный показатель был  $2,9 \pm 0,71$ . Группа с применением нашего метода продемонстрировала уровень И/Э лф  $3,1 \pm 0,59$ . При этом в группах лапароскопического вмешательства данный показатель был  $3,2 \pm 0,33$  и  $2,7 \pm 0,29$ . Достоверного статистического отличия в группах сравнения не было ( $p \geq 0,05$ ).

Уровень э/с (эпителиостромального индекса) в контрольной группе был  $66 \pm 1,2$ , а в группе сравнения  $72 \pm 1,8$ , что обусловлено оперативным вмешательством. В группе с применением нашего метода данный показатель был  $64 \pm 2,4$ . В группах лапароскопического вмешательства – стандартной лапароскопической аппендэктомии и с применением нашего метода данный показатель был  $68 \pm 1,3$  и  $70 \pm 1,1$  соответственно. Таким образом статистически достоверного отличия между группами не было определено ( $p \geq 0,05$ ).

Изучение митозов в контрольной группе показало результат  $0,5 \pm 0,2$ , а в группе сравнения  $0,6 \pm 0,1$ . В группе, где выполнялась лапаротомия и наш метод данный показатель был  $0,5 \pm 0,4$ . При этом в группах лапароскопического вмешательства данный показатель был  $0,7 \pm 0,2$  и  $0,6 \pm 0,6$ . Достоверного статистического отличия в группах сравнения не было ( $p \geq 0,05$ ).

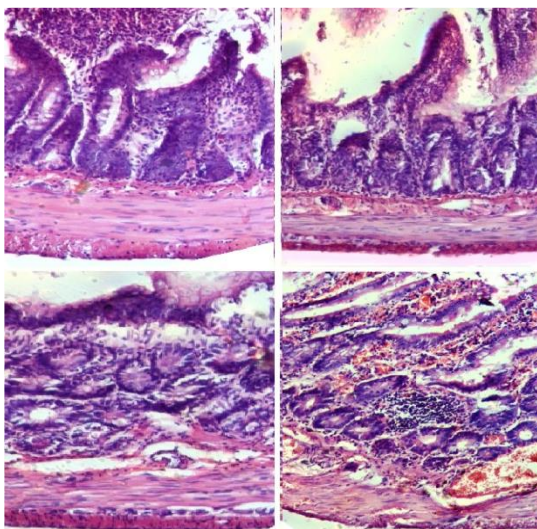


Рисунок 11 – Гистологическая картина в контрольной и опытных группах на 1 сутки исследования

В первой группе на первые сутки отмечается выраженный отек подслизистой основы с клеточной инфильтрацией. Полнокровие кровеносных и расширение лимфатических сосудов. Отек паренхимы лимфатического узелка. Во второй группе определяется отек мышечного слоя и подслизистой основы. В третьей группе определяется отек мышечной оболочки и подслизистой основы усиливается, инфильтрация лимфоидных клеток. Гематоксилин-эозин. Ув.×100.

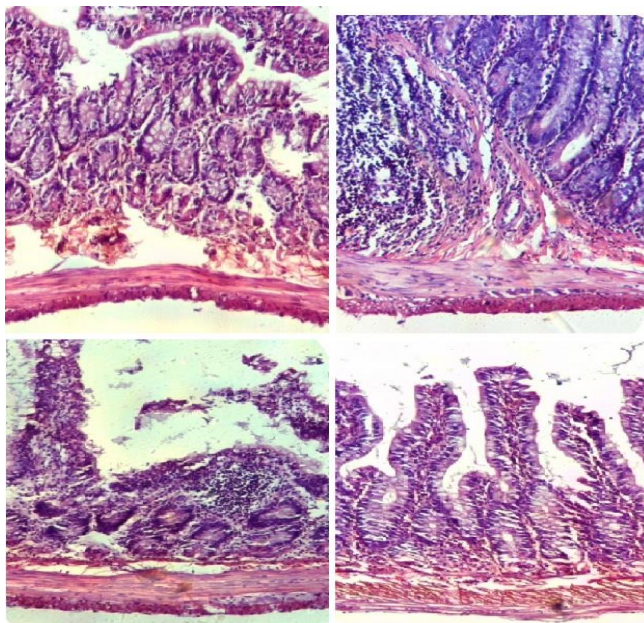


Рисунок 12 - Гистологическая картина в контрольной и опытных группах на 3 сутки исследования

В первой группе на 3 сутки определяется отек подслизистой основы с деформацией окружающей ткани. Во второй группе на 3 сутки определяется расширение лимфатических капилляров и сосудов. Отек паренхимы лимфатического фолликула. В третьей группе на третьи сутки отмечается лимфоидная инфильтрация слизистой оболочки. Гематоксилин-эозин. Ув.×100. В четвертой группе отмечается, что мышечная оболочка и подслизистая основа разрыхлены за счет межклеточного отека. Сосуды собственной пластинки ворсинок расширены. Гематоксилин-эозин. Ув.×100.

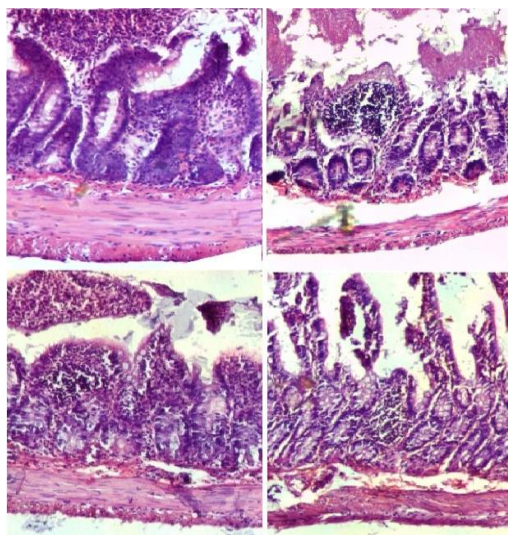


Рисунок 13 - Гистологическая картина в контрольной и опытных группах на 7 сутки исследования

В четвертой группе отмечается неярко выраженный отек подслизистой основы. Расширение сосудов. Гематоксилин-эозин. Ув.×100.

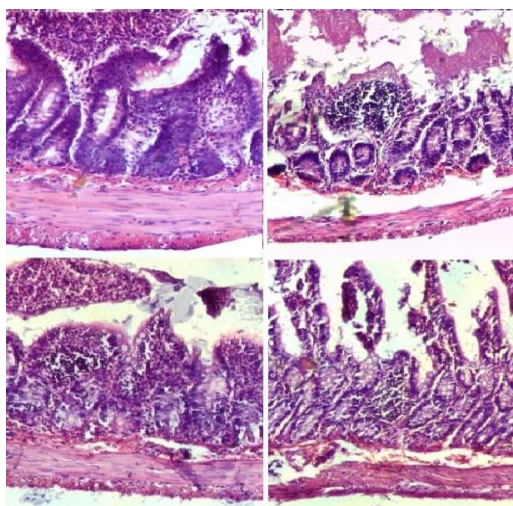


Рисунок 14 - Гистологическая картина в контрольной и опытных группах на 14 сутки исследования

#### *Результаты гистологического исследования*

Гистологическое исследование было проведено на 1, 3, 7 и 14 сутки после операции.

Определены такие показатели, как: выраженность воспалительного процесса (лейкоцитарная инфильтрация), сосудистый стаз, тромбообразование и отек.

Также, было определено время формирования соединительнотканых структур, а также процессы неоангиогенеза и правильность сопоставления

краев раны. Данные гистологического изучения на 1-е сутки показаны в таблице 8.

Таблица 8 - Микроскопическая оценка купола слепой кишки лабораторных животных на 1 сутки

Показатели	Группа лабораторных животных					p
	Контроль	1 группа CG (n-6)	2 группа EG (n-6)	3 группа CGls (n-6)	4 группа EGls (n-6)	
Эпителизации	2,2±0,1	1,7±0,2	1,9±0,2	2,0±0,1	2,1±0,2	p≤0,4
Воспалительный процесс	2±0,2	5,1±0,3	4,8±0,4	4,5±0,5	4,4±0,5	p≤0,005*
Коллаген	1,1±0,5	1,2±0,9	1,3±0,7	1,1±0,1	0,9±0,3	p≤0,6
Фиброз	1,5±0,4	1,4±0,5	1,3±0,4	1,2±0,9	1,5±0,7	p≤0,8
Неоангиогенез	2,±0,1	1,9±0,5	1,8±0,3	2,1±0,7	2,0±0,1	p≤0,1
ANOVA						

Показатель эпителизации в контрольной группе был равен  $2.2 \pm 0.1$ , а в группе лапоротомного сравнения  $1,7 \pm 0,2$ . В группе с выполнением лапаротомии и аппендэктомии согласно нашей методике данный показатель равнялся  $1,9 \pm 0,2$ . В группах лапароскопического вмешательства данный показатель был  $2,0 \pm 0,1$  в группе лапароскопического сравнения и  $2,1 \pm 0,2$  в группе с применением нашего метода.

Оценка воспалительного процесса на первые сутки показала значительное увеличение воспаления в группах, в сравнении с основной группой. Так, в группе лапоротомного сравнения данный показатель равнялся  $5,1 \pm 0,3$ ., а в группе с лапоротомным доступом и аппендэктомией согласно нашей методике -  $4,8 \pm 0,4$ . В группах лапароскопического вмешательства показатель воспалительного процесса был ниже ( $4,5 \pm 0,5$  и  $4,4 \pm 0,5$ ), чем в группах с лапоротомным доступом, однако без статистической разницы между группами.

Уровень коллагена во всех группах не имел статистических отличий. Так в группе сравнения данный показатель был равен  $1.1 \pm 0.5$ , а в группе лапоротомного сравнения -  $1,2 \pm 0,9$ . В группе с применением нашего метода уровень коллагена был  $1,3 \pm 0,7$ . При этом в группах с лапароскопическим доступом уровень коллагена был  $1,1 \pm 0,1$  в группе лапароскопического сравнения и  $0,9 \pm 0,3$  в группе с применением нашего метода.

Оценка фиброза показала, что в контрольной группе показатель равнялся  $1.5 \pm 0.4$ , а в группе лапоротомного сравнения  $1,4 \pm 0,5$ . Показатель фиброза в группе с применением нашего метода был равен  $1,3 \pm 0,4$ . В группе лапароскопического доступа и стандартной аппендэктомии показатель фиброза был  $1,2 \pm 0,9$ , что незначительно ниже, чем в группе лапароскопии с применением нашего метода аппендэктомии  $1,5 \pm 0,7$ , однако без значимых статистических отличий.

Данные гистологического изучения на 3-е сутки показаны в таблице 9.

Таблица 9 - Микроскопическая оценка купола слепой кишки лабораторных животных на 3 сутки

Показатели	Группа лабораторных животных					p
	Контр без вмешательства	1 группа CG (n-6)	2 группа EG (n-6)	3 группа CGls (n-6)	4 группа EGls (n-6)	
Эпителизация	2,2±0,1	2,5±0,2	2,4±0,1	2,3±0,2	2,8±0,4	
Воспалительный процесс	2±0,2	6,5±0,2	6,7±0,5	6,2±0,6	5,4±0,3	0,001*
Коллаген	1,1±0,5	1,5±0,3	1,3±0,4	1,8±0,4	1,4±0,5	
Фиброз	1,5±0,4	1,8±0,7	2,3±0,4	2,5±0,5	2,2±0,4	0,05*
Неоангиогенез	2±0,1	4,5±0,6	5,8±0,2	5,1±0,7	5,2±0,1	0,001*
ANOVA						

На третьи сутки отмечается ярко выраженный воспалительный процесс в контрольных группах. Так, в контрольной группе (без вмешательства) показатель воспалительного процесса был равен  $2 \pm 0,2$ , а в группе сравнения  $6,5 \pm 0,2$ . В группе, где применялся разработанный нами метод аппендэктомии показатель воспалительного процесса был  $6,7 \pm 0,5$ . В группах с лапароскопическим вмешательством воспалительный процесс был ниже по сравнению с группами лапаротомного вмешательства. Так в группе лапароскопического сравнения данный показатель был равен  $6,2 \pm 0,6$ , а в группе с применением нашего метода  $5,4 \pm 0,3$ . Таким образом, в показателе «Воспалительный процесс» была обнаружена статистически значимая разница ( $p=0,001^*$ ).

В отношении процесса эпителизации статистически значимого отличия между группами обнаружено не было. Так в группе без вмешательства этот показатель был равен  $2,2 \pm 0,1$ , а в группе лапаротомного сравнения  $2,5 \pm 0,2$ . В группе с применением нашего метода процесс эпителизации был равен  $2,4 \pm 0,1$ . В группе лапароскопического сравнения данный показатель был равен  $2,3 \pm 0,2$ , а в группе с применением лапароскопического доступа и метода, разработанного нами -  $2,8 \pm 0,4$ . Также отмечается увеличение фиброза в группах. Так в группе лапаротомного сравнения данный показатель был  $1,8 \pm 0,7$ , а в группе с применением нашего метода -  $2,3 \pm 0,4$ . В группе лапароскопического сравнения показатель фиброза был  $2,5 \pm 0,5$ , а в группе лапароскопического доступа с нашей модификацией аппендэктомии -  $2,2 \pm 0,4$ . Исходя из этого было обнаружено статистически значимое отличие в группах ( $p=0,05^*$ ).

Статистически значимые отличия были также при изучении неоангиогенеза. Так, в группе без вмешательства данный показатель был равен  $2 \pm 0,1$ , а в группе лапаротомного сравнения -  $4,5 \pm 0,6$ . В группе с применением нашего метода, но с лапаротомным доступом показатель неоангиогенеза был равен  $5,8 \pm 0,2$ , что значительно больше, чем в группе сравнения. Однако в группе с лапароскопическим доступом и стандартной аппендэктомией данный показатель был равен  $5,1 \pm 0,7$  против  $5,2 \pm 0,1$  в группе с лапароскопическим

доступом и нашей модификацией аппендэктомии ( $p=0,001^*$ ). Данные гистологического изучения на 7-е сутки показаны в таблице 10.

Таблица 10 - Микроскопическая оценка купола слепой кишки лабораторных животных на 7 сутки

Показатели	Группа лабораторных животных					p
	Контроль	1 группа CG (n-6)	2 группа EG(n-6)	3 группа CGls(n-6)	4 группа EGls(n-6)	
Эпителизации	2,2±0,1	3,8±0,8	3,9±0,9	3,7±0,8	4,1±0,6	0,001*
Воспалительный процесс	2±0,2	4,4±0,7	4,9±0,9	4,2±0,7	4,1±0,8	0,001*
Коллаген	1,1±0,5	2,3±0,2	2,5±0,4	2,7±0,6	2,3±0,5	0,05*
Фиброз	1,5±0,4	2,2±0,1	2,4±0,2	2,2±0,5	2,0±0,1	0,05*
Неоангиогенез	2±0,1	6,7±0,9	6,9±0,7	7,0±1,3	7,2±1,1	0,001*
ANOVA						

Результаты гистологического исследования на 7 сутки показали, что произошло снижение воспалительного процесса в сравнении с 3-ми сутками. Так, в группе лапаротомного сравнения показатель воспаления был равен 4,4±0,7; а в группе лапаротомии с применением нашего метода 4,9±0,9, что отражает значительный уровень воспаления. В группе лапароскопического доступа и стандартной аппендэктомии показатель воспаления был равен 4,2±0,7, а в лапароскопической группе с применением нашего метода - 4,1±0,8 ( $p=0,001^*$ ). Отмечается значительный уровень неоангиогенеза в группах ( $p=0,001^*$ ). Так, в группе лапаротомного сравнения данный показатель был равен 6,9±0,7, а в группе с применением нашего метода 6,7±0,9. В группе лапароскопического сравнения показатель неоангиогенеза был 7,0±1,3, а в группе с применением нашего метода при лапароскопии - 7,2±1,1.

Уровень эпителизации также был больше в группах, по сравнению с контрольной группой (2.2±0.1) ( $p=0,001^*$ ). Так в группе лапаротомного сравнения показатель эпителизации был 3,9±0,9, а в группе с применением нашей методики 3,8±0,8. В группах лапароскопического доступа с применением стандартной аппендэктомии и нашего метода уровни эпителизации были 4,1±0,6 и 3,7±0,8 соответственно. Данные гистологического изучения на 14-е сутки показаны в таблице 11.

Таблица 11 - Микроскопическая оценка купола слепой кишки лабораторных животных на 14 сутки

Показатели	Группа лабораторных животных					p
	Контроль	1 группа CG (n-6)	2 группа EG (n-6)	3 группа CGls (n-6)	4 группа EGls (n-6)	
1	2	3	4	5	6	7
Эпителизации	2,2±0,1	4,8±1,2	4,5±0,9	4,1±0,9	4,7±1,1	0,001

Продолжение таблицы 11

1	2	3	4	5	6	7
Воспалительный процесс	2±0,2	2,1±0,5	2,2±0,3	2,1±0,5	2,0±0,4	0,07
Коллаген	1,1±0,5	2,3±0,4	1,7±1,2	1,9±0,9	1,9±0,7	0,04
Фиброз	1,5±0,4	2,9±1,3	1,5±0,8	1,4±0,8	1,8±0,9	0,01
Неоангиогенез	2±0,1	6,2±1,4	5,9±1,8	5,5±1,1	5,7±1,7	0,001
ANOVA						

Показатель эпителизации в контрольной группе был равен  $2.2\pm 0.1$ , а в группе лапоротомного сравнения  $4,8\pm 1,2$ . В группе с выполнением лапаротомии и аппендэктомии согласно нашей методике данный показатель равнялся  $2,2\pm 0,3$ . В группах лапароскопического вмешательства данный показатель был  $4,1\pm 0,9$  в группе лапароскопического сравнения и  $4,7\pm 1,1$  в группе с применением нашего метода.

Оценка воспалительного процесса на первые сутки показала значительное увеличение воспаления в группах, в сравнении с контрольной группой. Так, в группе лапаротомного сравнения данный показатель равнялся  $2,1\pm 0,5$ , а в группе с лапаротомным доступом и аппендэктомией согласно нашей методике -  $2,2\pm 0,3$ . В группах лапароскопического вмешательства показатель воспалительного процесса был ниже ( $2,1\pm 0,5$  и  $2,0\pm 0,4$ ), чем в группах с лапаротомным доступом, однако без статистической разницы между группами.

Уровень коллагена во всех группах не имел статистических отличий. Так, в группе без вмешательства данный показатель был равен  $1.1\pm 0.5$ , а в группе лапаротомного сравнения -  $2,3\pm 0,4$ . В группе с применением нашего метода уровень коллагена был  $1,7\pm 1,2$ . При этом в группах с лапароскопическим доступом уровень коллагена был  $1,9\pm 0,9$  в группе лапароскопического сравнения и  $1,9\pm 0,7$  в группе с применением нашего метода.

Оценка фиброза показала, что в контрольной группе показатель равнялся  $1.5\pm 0.4$ , а в группе лапаротомного сравнения  $2,9\pm 1,3$ . Показатель фиброза в группе с применением нашего метода был равен  $1,5\pm 0,8$ . В группе лапароскопического доступа и стандартной аппендэктомии показатель фиброза был  $1,4\pm 0,8$ , а в группе лапароскопии с применением нашего метода аппендэктомии  $1,8\pm 0,9$ .

### 3.2 Резюме

В проведенном исследовании на лабораторных животных была оценена безопасность использования двухпетлевого узла при аппендэктомии. Исследование включало 4 группы животных, которым выполнялись различные варианты операций, с использованием стандартных методов аппендэктомии или с применением двухпетлевого узла.

Все экспериментальные животные, участвующие в экспериментальной части исследования в пред- и послеоперационном периодах содержались в

условиях Института экспериментальной биологии им. Ф.М. Мухамедгалиева. Казахстан, Алматы.

Однако, в ходе исследования в связи с ятрогенным воздействием 6 лабораторных животных погибли во время проведения хирургической процедуры. Данные животные не были включены в итоговый анализ научной работы.

В ходе исследования были замечены следующие изменения в показателях:

I сутки исследования: на первые сутки исследования статистически значимых различий между группами не было найдено ( $p > 0,05$ ). Это указывает на то, что нет существенных различий в показателях между группами, и все методы аппендэктомии сравнимы на данном этапе. Воспалительный процесс был значительно выше во всех опытных группах (группы 2, 3 и 4) по сравнению с контрольной группой без вмешательства ( $p \leq 0.005$ ). Это может быть связано с хирургическим вмешательством и использованием различных методов аппендэктомии.

На третьи сутки после операции воспалительный процесс продолжает быть выше в контрольных группах ( $p=0.001$ ). Уровень фиброза увеличился во всех опытных группах по сравнению с контрольной группой без вмешательства ( $p=0.05$ ). Наблюдается значительное увеличение неоангиогенеза в опытных группах ( $p=0.001$ ). Н/л показывает статистически значимое изменение ( $p \leq 0,05$ ) между группами. Это указывает на различия в воспалительном процессе или иммунном ответе между группами. П/к также демонстрирует статистически значимые различия ( $p \leq 0,05$ ) между группами. Это может говорить о различиях в регенерации тканей и заживлении ран. Э/с показывает статистически значимое различие ( $p \leq 0,05$ ) между группами. Это указывает на разницу в аллергических или воспалительных реакциях между группами. Митозы демонстрируют статистически значимое различие ( $p \leq 0,05$ ) между группами, что может говорить о разнице в скорости заживления и регенерации тканей.

На седьмые сутки исследования статистически значимые различия между группами были обнаружены только для показателя эпителиостромальный индекс (э/с) ( $p \leq 0,05$ ), что может говорить о продолжающихся различиях в аллергических или воспалительных реакциях между группами. Эпителизация значительно увеличилась во всех опытных группах ( $p=0.001$ ). Воспалительный процесс остается выше в опытных группах ( $p=0.001$ ). Уровни коллагена и фиброза увеличились в опытных группах ( $p=0.05$  для обоих показателей). Продолжается значительное увеличение неоангиогенеза в опытных группах ( $p=0.001$ ).

На 14 сутки исследования также статистически значимых различий между группами не было найдено ( $p \geq 0,05$ ). Это указывает на то, что все группы сравнялись по показателям, и различия между методами аппендэктомии стали менее выраженными. Эпителизация продолжает увеличиваться в опытных группах ( $p=0.001$ ). Воспалительный процесс снизился и стал сопоставимым с контрольной группой без вмешательства ( $p=0.07$ ). Уровни коллагена и фиброза в опытных группах продолжают отличаться от контрольной группы без



вмешательства ( $p=0.04$  и  $p=0.01$  соответственно). Неоангиогенез остается выше в опытных группах ( $p=0.001$ ).

В целом, данные показывают, что использование различных методов аппендэктомии влияют на воспалительный процесс, эпителизацию, уровень коллагена, фиброз и неоангиогенез в куполе слепой кишки лабораторных животных. Наиболее значимые различия между группами наблюдались на 3 сутки исследования, что может свидетельствовать о том, что восстановление и реакции организма на проведенную операцию могут различаться в зависимости от выбранного метода аппендэктомии. Однако к 14 суткам исследования различия между группами стали менее выраженными, что указывает на то, что все методы аппендэктомии сравнимы в долгосрочной перспективе.

Так, например воспалительный процесс снизился к 14 суткам и стал сопоставимым с контрольной группой без вмешательства. Эпителизация, коллаген и неоангиогенез продолжают увеличиваться в опытных группах, что указывает на активацию процессов репарации и регенерации тканей в ответ на хирургическое вмешательство.

Сравнение между группами показывает, что различные методы аппендэктомии могут влиять на темпы восстановления и реакцию тканей на вмешательство. Однако, для более точных выводов о преимуществах и недостатках каждого метода необходимо проводить дополнительные исследования с большим количеством лабораторных животных и сравнение других параметров, таких, как время операции, осложнения и общее состояние животных после операции.

Показатели, такие как количество лимфоцитов, нейтрофилов, плазматических клеток, макрофагов, интраэпителиальных лимфоцитов, эпителиостромального индекса и другие, оказались сопоставимы между группами с использованием двухпетлевого узла и контрольными группами с использованием стандартных методов. Это свидетельствует о том, что применение двухпетлевого узла при аппендэктомии является безопасным, и его эффективность не уступает стандартным методам.

Таким образом, можно сделать вывод, что разработанный метод применения двухпетлевого узла при аппендэктомии является безопасным и эффективным, и его использование не влияет на ключевые гистологические и морфометрические показатели в лучшую сторону по сравнению со стандартными методами лечения.

## 4 РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

### 4.1 Клиническая и лабораторная оценка пациентов

Работа основана на данных обследования и хирургического лечения 140 пациентов, поступивших в экстренном порядке в РГП на ПХВ «Центральная городская клиническая больница» г. Алматы по поводу острого аппендицита в период с февраля 2019 по декабрь 2021 года.

При этом на каждого пациента заполнялась история болезни, присваивался порядковый номер, определяющий рандомизацией. После получения порядкового номера в медицинских картах выполнялся план общих и специальных процедур профилактики, диагностики и лечения.

Яркая клиническая картина острого аппендицита, не позволяющая сомневаться в диагнозе, определялась не всегда. И поставить диагноз на основании клинических данных было нелегко.

Все пациенты осматривались хирургом, женщины осматривались гинекологом, при необходимости проводилась консультация терапевта, уролога и других специалистов, выполнялись анализы крови, мочи, проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости, по показаниям выполняли рентгенографию брюшной и грудной клетки.

Женщины с жалобами на боли в нижних отделах живота, с неотчетливой клинической картиной и при сомнениях в наличии гинекологического заболевания, госпитализировались на хирургическое отделение. В случае если пациенткам проводилось хирургическое вмешательство, на котором выявлялось гинекологическое заболевание, в операционную приглашался гинеколог. Если больных не оперировали, при исключении острого аппендицита и подтверждении заболевания женской половой сферы, пациенток переводили в гинекологическое отделение для продолжения лечения.

Всем больным выполнялись клинические анализы крови и мочи. У 100% больных с подтвердившимся в дальнейшем аппендицитом, имелся умеренный лейкоцитоз. Общая характеристика пациентов обеих групп указана в таблице 12.

Таблица 12 - Общая характеристика пациентов основной и сравнительной группы

Показатели	Группа пациентов		Р-значение
	Сравнительная группа (n = 64)	Основная группа (n = 76)	
1	2	3	4
Пол			
мужчины			
n (%)	36 (56,2%)	44 (57,7%)	0,54
Возраст/средн ± станд откл	40 ± 9,8	42 ± 6,7	0,35
женщин			
n (%)	28 (43,7%)	32 (42,1%)	0,12

Продолжение таблицы 12

1	2	3	4
Возраст /средн ± станд откл	39 ± 8,7	45 ± 9,1	0,34
Температура,С	37,8 ± 2,8	37,6 ± 1,9	0,78
Лейкоциты, среднее ± станд откл, ×10 <sup>9</sup> /л	15,8 ± 8,4	16,2 ± 4,6	0,21
Клинические симптомы, n (%)			
Боль в правой подвздошной области	41(64,0%)	52 (68,4%)	≤0.05*
Оценка Альварадо, балла, медиана (IQR)	8±2.0 (5–9)	8±1.5 (4–9)	0.19
Примечание - Хи-квадрат,t-тест			

В группе сравнения мужчин было 36 (56,2%), а женщин 28 (43,7%). Средняя температура тела у пациентов группы сравнения была 37,8±2,8, а средний уровень лейкоцитов был 15,8±8,4×10<sup>9</sup>/л, что показывает значительный уровень воспаления. Уровень болезненности при пальпации в правой подвздошной области живота отмечался у 56 (87,5%) пациентов сравнительной группы, а боли в правой подвздошной области отмечали 41(64,0%) пациентов с клиническим подозрением на острый аппендицит. Иррадиация боли определялась у 17 (26,5%) пациентов сравнительной группы. Итого медиана баллов по шкале Альварадо составила 8±2.0 (5–9) в сравнительной группе.

В основной группе пациентов-мужчин было 44 (57,7%), а женщин 32 (42,1%). Медиана температуры в основной группе составила 37,6 ± 1,9°С.. Показатель лейкоцитов в основной группе составил 16,2 ± 4,6×10<sup>9</sup>/л. Боль в правой подвздошной области отмечали 52 (68,4%) пациентов. Жалобы на иррадиацию боли были у 21(27,6%) пациентов. Таким образом, оценка Альварадо показала медиану 8±1.5 (4–9) баллов, что показывает отсутствие статистически значимых отличий в исходном уровне состояния пациентов обеих групп (p= 0.19).

*Способ перевязки культи червеобразного отростка с помощью двухпетлевого узла у основной группы пациентов.*

В ходе проведенного исследования нами был разработан способ (РК №35744 2021/0383.1, от 21.06.2021 «Способ ретроградной лапароскопической аппендэктомии у пациентов с острым и хроническим аппендицитом»). Техника выполнения лапароскопической аппендэктомии у основной группы пациентов с помощью двухпетлевого узла заключалась в следующем: оперативное вмешательство выполнялось под наркозом с применением миорелаксантов. Пациента укладывали на спину со сведенными ногами. Оперирующий хирург и ассистент в положении слева от пациента. Лапароскопическая стойка устанавливалась справа от пациента таким образом, чтобы патологический очаг располагался между оператором и стойкой.

В нижней околопупочной точке производился 10 миллиметровый дугообразный кожный разрез. Пневмоперитонеум углекислым газом (10-12мм. рт.ст) формировался с помощью иглы Вереша. У пациентов, ранее перенесших лапаротомию с возможным спаечным процессом в брюшной полости, для введения первого троакара использовали метод Хассона. Операция обычно выполнялась из трех проколов: первый 10мм троакар для лапароскопа устанавливался через прокол в нижней околопупочной точке. Далее под визуальным контролем со стороны брюшной полости последовательно устанавливались 5 и 10мм троакары в правой и левой подвздошных областях соответственно, с последующим введением необходимых инструментов.

В начале проводилась ревизия. Выполняли панорамный обзор всей брюшной полости. Затем проводился прицельный осмотр правой подвздошной ямки. Для визуализации червеобразного отростка пациенту придавали положение Тренделенбурга с наклоном операционного стола влево, также использовались инструменты для отведения петель кишечника и большого сальника. При наличии сращений червеобразный отросток выделяли тупым путем или посредством электрохирургического инструментария.

Окончательное решение о необходимости аппендэктомии и возможности ее выполнения лапароскопическим способом принималось только после полной визуализации червеобразного отростка. При наличии показаний выполнялась аппендэктомия. Для этого atraumaticким зажимом у основания червеобразного отростка создавалось окно, через которое проводилась нитка и перевязывалась по разработанному нами способу ближе к основанию червеобразного отростка и дистальнее накладывалась эндопетля (ближе к телу отростка). Затем проводилась фенестрация брыжейки с помощью диссектора и наложение двухпетлевого узла ближе к основанию червеобразного отростка и наложение эндопетли дистальнее (ближе к телу отростка) (рисунки 14, 15).

Затем выполнялась последовательная коагуляция брыжейки с поэтапным клипированием и пересечением сосудов.

Пересекали червеобразный отросток между лигатурами с помощью ножниц; длину культи над лигатурой старались оставлять не менее 2 мм, и не более 4 мм.

Извлечение червеобразного отростка проводили через 10 мм троакар в левой подвздошной области. При значительной толщине отростка с отечной брыжейкой эвакуировали препарат в контейнере или через 10 мм троакар.

Далее проводили контрольную ревизию и санацию брюшной полости: удаление экссудата, промывание брюшной полости растворами антисептиков, контрольное дренирование правой подвздошной ямки, при распространенном перитоните дополнительно дренировали полость малого таза. В завершение операции извлекали троакары из брюшной полости под визуальным контролем, накладывали апоневротические швы на троакарные раны более 10 мм и швы на кожные края ран.

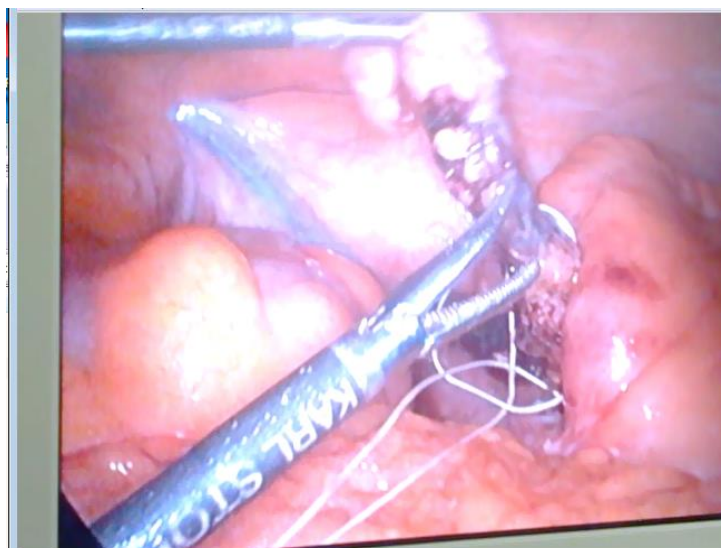


Рисунок 15 - Способ перевязки культи червеобразного отростка с помощью двухпетлевого узла

Проведенная клиническая оценка лечения в сравнительной и основной группах отражена в таблице 13.

Таблица 13 - Клиническая оценка проведенного лечения в группах

Показатели	Группа пациентов		P- значение
	Сравнительная группа (n = 64)	Основная группа (n = 76)	
Время операции, мин	55±10,2	48±8,9	≤0,05*
Длительность в стационаре, дней	4,5±1,2	4,0±2,0	0,65
Форма аппендицита			
Катаральный	11 (15%)	10 (13%)	
Флегмонозный	46 (73%)	55 (73%)	
Гангренозный	4 (7%)	7 (9%)	
Перфоративный	3 (5)	4 (5%)	
Осложнения в стационаре, n (%)			
Инфильтрация послеоперационной раны	1 (1,5%)	1 (1,3%)	≥0,05
Лихорадка	2 (3,1%)	0 (0%)	≥0,05
Кровотечение	1 (1,5%)	1 (1,3%)	≥0,05
Соскальзывание лигатуры с культи	1 (1,5%)	-	-
Абсцесс брюшной полости	2 (3,1%)	-	-
Примечание - Хи-квадрат,t-тест			

Время операции в сравнительной группе составило в среднем 55±10.2 минут, в основной группе – 48±8.9 минут. Различия между группами статистически значимы, с P-значением ≤ 0.05. Длительность пребывания в стационаре для сравнительной группы составила в среднем 4,5±1,2 дней, а для

основной группы –  $4,0 \pm 2,0$  дней, с Р-значением 0,65, что свидетельствует об отсутствии статистически значимых различий.

Также проводилось сравнение по форме аппендицита: катаральный, флегмонозный, гангренозный и перфоративный. В сравнительной группе было обнаружено 11 случаев катарального (15%), 46 случаев флегмонозного (73%), 4 случая гангренозного (7%) и 3 случая перфоративного (5%) аппендицита. В основной группе наблюдалось 10 случаев катарального (13%), 55 случаев флегмонозного (73%), 7 случаев гангренозного (9%) и 4 случая перфоративного (5%) аппендицита.

Кроме того, сравнивались осложнения в стационаре. В сравнительной и основной группах были выявлены следующие осложнения в стационаре: инфильтраты послеоперационной раны по 1 в обеих группах (1,5% и 1,3% соответственно), лихорадка 2 в сравнительной группе (3,1% и 0%), кровотечение по 1 в обеих группах (1,5% и 1,3%), соскальзывание лигатуры с культи 1 (1,5% и 0%) в сравнительной группе и абсцесс брюшной полости 2 (3,1% и 0%) в сравнительной группе. Все эти показатели имели Р-значение  $\geq 0.05$ , что указывает на отсутствие статистически значимых различий между группами.

В целом, результаты этой таблицы 14 демонстрируют, что основная группа пациентов показала улучшенные результаты в плане времени операции, с меньшим средним значением по сравнению с сравнительной группой. Однако, большинство других показателей, таких как длительность пребывания в стационаре, формы аппендицита и осложнения, не показали статистически значимых различий между группами. Это говорит о том, что в целом обе группы пациентов имели схожие клинические результаты после проведенного лечения.

Таблица 14 - Распределение пациентов по длительности заболевания и форме аппендицита в сравнительной и основной группах

Длительность заболевания	Форма аппендицита	Сравнительная группа, n (%)	Основная группа, n (%)	P
До 12 часов	Катаральный	2 (3,1)	2 (2,6)	0,354
	Флегмонозный	40 (62,5)	46 (60,5)	
	Гангренозный	4 (6,3)	8 (10,5)	
12-24 часа	Перфоративный	4 (6,3)	6 (7,9)	0,547
	Катаральный	3 (4,7)	2 (2,6)	
	Флегмонозный	4 (6,3)	-	
	Гангренозный	1 (1,6)	1 (1,3)	
После 24 часов	Перфоративный	3 (4,7)	5 (6,6)	0,213
	Катаральный	-	-	
	Флегмонозный	-	-	
	Гангренозный	3 (4,7)	6 (7,9)	
Хи-квадрат				

В сравнительной группе, у пациентов с длительностью заболевания до 12 часов, 2 пациента имеют катаральный аппендицит, 40 пациентов имеют флегмонозный аппендицит, 4 пациента имеют гангренозный аппендицит и 4 пациента имеют перфоративный аппендицит. В основной группе с такой же длительностью заболевания распределение следующее: 2 катаральных, 46 флегмонозных, 8 гангренозных и 6 перфоративных случаев аппендицита. Значение P для этой категории составляет 0,354.

Для пациентов с длительностью заболевания от 12 до 24 часов, в сравнительной группе было 3 катаральных, 4 флегмонозных, 1 гангренозный и 3 перфоративных случая аппендицита. В основной группе было 2 катаральных, нет флегмонозных, 1 гангренозный и 5 перфоративных случаев. Значение P составляет 0,547.

Наконец, для пациентов с длительностью заболевания более 24 часов, в сравнительной группе не было случаев катарального и флегмонозного аппендицита, но было 3 гангренозных случая. В основной группе также не было случаев катарального и флегмонозного аппендицита, но было 6 гангренозных случаев. Значение P составляет 0,213.

В рамках диссертационного исследования был проведен анализ проводимой антибиотикотерапии у пациентов (таблица 15).

Таблица 15 - Антибиотикотерапия в основной и сравнительной группах

Показатели	Группа пациентов		P-значение
	Сравнительная группа (n =58)	Основная группа (n = 70)	
Продолжительность антибиотикотерапии, дней	5,9±2,1	4,5±1.5	≥0,05
Вид антибиотика – Цефалоспорины 2 го поколения	30 (47%)	35 (46%)	≥0,05
Вид антибиотика – Цефалоспорины 3-го поколения	20 (31%)	25 (33%)	≥0,05
Вид антибиотика – Аминогликозиды	10 (16%)	12 (16%)	≥0,05
Вид антибиотика – Фторхинолоны	4 (6%)	4 (5%)	≥0,05
Осложнения связанные с антибиотикотерапией - Аллергические реакции	2 (3%)	1 (1.3%)	≥0,05
Осложнения связанные с антибиотикотерапией - Нарушение функции печени	1 (1.5%)	2 (2.6%)	≥0,05

Основной фокус исследования был сосредоточен на оценке продолжительности антибиотикотерапии, выборе конкретных антибиотиков и фиксации осложнений, связанных с антибиотикотерапией.

Исследование включало две группы пациентов: основную и сравнительную. В основной группе насчитывалось 58 человек, тогда как в сравнительной - 70 человек. Такое различие в численности групп обусловлено тем, что 6 пациентов с катаральной формой аппендицита из каждой группы, включенных в изначальные выборки, не нуждались в антибиотикотерапии. В связи с этим, данные пациенты были исключены из анализа эффективности

антибиотикотерапии и направлены на дополнительные исследования микробиома.

Продолжительность антибиотикотерапии в сравнительной группе составила в среднем  $5,9 \pm 2,1$  дня, тогда как в основной группе этот показатель был ниже –  $4,5 \pm 1,5$  дней. Однако статистически значимых различий между группами не наблюдалось (Р-значение  $\geq 0,05$ ). После выписки пациенты находились на амбулаторном лечении, продолжая получать назначенные препараты для полноценной антибиотикотерапии (7 – 10 дней).

В обеих группах доминировали цефалоспорины 2-го поколения – цефураксим 750мг в/м каждые 8 часов (47% в сравнительной и 46% в основной группе) и цефалоспорины 3-го поколения – цефтриаксон 1г в/м каждые 12 часов (31% и 33% соответственно), что отражает общепринятую практику выбора антибиотиков для профилактики и лечения послеоперационных инфекций. Применение аминогликозидов – гентамицин 0,4мг/кг в/м 2 раза в день и фторхинолонов – цiproфлоксацин 0,2%-100,0мл в/в 2 раза в день раствора для инфузии было менее распространено и составляло 16% и 6% в сравнительной группе и 16% и 5% в основной группе соответственно. Различия в выборе антибиотиков между группами также не были статистически значимы (Р-значение  $\geq 0,05$ ).

Оценка осложнений, связанных с антибиотикотерапией, показала низкий уровень таких случаев в обеих группах. Аллергические реакции в виде крапивницы были зафиксированы у 3% пациентов сравнительной группы и у 1.3% основной группы. Нарушения функции печени в виде умеренной повышении показателей аланинаминотрансферазы и аспартаттрансферазы встречались у 1.5% пациентов в сравнительной группе и у 2.6% в основной группе. Статистически значимых различий в частоте осложнений между группами не обнаружено (Р-значение  $\geq 0,05$ ).

Таким образом, результаты исследования подтверждают, что выбранная методика лапароскопической аппендэктомии не оказывает значительного влияния на характеристики антибиотикотерапии, включая её продолжительность, выбор антибиотиков и частоту осложнений. Это подчеркивает важность стандартизированного подхода к антибиотикопрофилактике и терапии в послеоперационном периоде, независимо от конкретных хирургических методик.

Результаты лабораторного исследования после операции в сравнительной и основной группах продемонстрированы в таблице 16.

Таким образом, нормализация уровня лейкоцитов до 1 дня произошла у 19(29,6%) пациентов сравнительной группы и у 17 (22,3%) пациентов основной группы ( $p=0,21$ ). До 3х дней уровень лейкоцитов нормализовался у 30 (46,8%) пациентов группы сравнения и у 38(50%) пациентов в основной группе ( $p=0,45$ ).



Таблица 16 - Лабораторные показатели после операции в сравнительной и основной группах

Показатели	Группа пациентов		Р-значение
	Сравнительная группа (n = 64)	Основная группа (n = 76)	
Нормализация числа лейкоцитов, (дней)			
0-1	19(29,6%)	17(22,3%)	0,21
1-3	30(46,8%)	38(50%)	0,45
> 3	15(23,4%)	21(27,6%)	0,71
Лейкоциты, среднее ± станд откл, ×10 <sup>9</sup> /л	7,5±4,9	8,1±5,8	0,52
Нормализация процентного содержания нейтрофилов, дни			
0-1	2(3,1%)	5(6,5%)	0,17
1-3	37(57,8%)	36(47,3%)	0,69
> 3	25(39%)	35(46%)	0,24
Хи-квадрат,t-тест			

Больше 3-х дней нормализовывался уровень лейкоцитов у 15 (23,4%) пациентов группы сравнения и у 21 (27,6%) пациентов основной группы (p=0,71). Таким образом статистически достоверной разницы по нормализации уровня лейкоцитов в группах не было определено. При этом средний уровень лейкоцитов в сравнительной и основной группы был 7,5±4,9 и 8,1±5,8 соответственно (p=0,52).

Нормализация уровня нейтрофилов до 1 дня произошла у 2(3,1%) пациентов группы сравнения и у 5(6,5%) пациентов основной группы (p=0,17). Нормализация уровня нейтрофилов до 3 дней произошла у 37(57,8%) пациентов сравнительной группы и у 36(47,3%) пациентов основной группы (p=0,69). Более трех дней уровень нейтрофилов нормализовался у 25(39%) пациентов сравнительной группы, и у 35(46%) пациентов основной группы (p=0,24).

Исходные показатели состояния пациентов обеих групп были схожи. Время операции в сравнительной группе составило в среднем 55±10.2 минут, а в основной группе - 48±8.9 минут, различие было статистически значимо (p≤0.05). Длительность пребывания в стационаре и послеоперационные осложнения в группах не имели статистически значимых отличий.

Нормализация уровня лейкоцитов и нейтрофилов также не показала статистически значимых различий между группами. В целом, результаты свидетельствуют об отсутствии значимых различий между сравнительной и основной группами пациентов в отношении послеоперационного состояния и выздоровления.

Таким образом, результаты лабораторного исследования после операции в сравнительной и основной группах показали, что нормализация числа лейкоцитов не показала статистической значимости между группами в периоды 0-1 дней (29,6% в сравнительной группе и 22,3% в основной группе), 1-3 дней (46,8% в сравнительной группе и 50% в основной группе) и более 3 дней (23,4% в сравнительной группе и 27,6% в основной группе). Среднее количество

лейкоцитов в группе сравнения составило  $7,5 \pm 4,9 \times 10^9$  /л, а в основной группе  $8,1 \pm 5,8 \times 10^9$  /л, различий не обнаружено ( $p=0,52$ ). Нормализация процентного содержания нейтрофилов также не показала статистической значимости между группами в периоды 0-1 дней (3,1% в сравнительной группе и 6,5% в основной группе), 1-3 дней (57,8% в сравнительной группе и 47,3% в основной группе) и более 3 дней (39% в сравнительной группе и 46% в основной группе).

Общая оценка проведенного лечения показала, что операция с применением разработанного метода является эффективной и безопасной, так как не обнаружено статистически значимых различий между группами в большинстве показателей, включая длительность пребывания в стационаре, антибиотикотерапии, наличия послеоперационных осложнений и изменения лейкоцитов и нейтрофилов в крови.

#### 4.1.1 Интенсивность боли (ВАШ) у пациентов сравнительной и основной групп на 1, 2 и 3 сутки после операции (приложение Г)

В ходе нашего исследования были проведены замеры интенсивности болей у пациентов сравнительной ( $n = 64$ ) и основной ( $n = 76$ ) групп на 1, 2 и 3 сутки после операции, продемонстрированы в таблице 17.

Таблица 17 - Интенсивность боли (ВАШ) у пациентов сравнительной и основной групп на 1, 2 и 3 сутки после операции

Срок	Группа пациентов	Медиана ВАШ (мм)	Q1 (мм)	Q3 (мм)	P
1 сутки	Сравнительная (n=64)	45	40	50	0,425
	Основная (n=76)	43	38	48	
2 сутки	Сравнительная (n=64)	30	25	35	0,392
	Основная (n=76)	28	23	33	
3 сутки	Сравнительная (n=64)	10	5	15	0,353
	Основная (n=76)	9	4	14	
Примечание - Критерий Манна-Уитни					

На 1 сутки после операции медиана ВАШ у пациентов сравнительной группы составляла 45 мм, а у пациентов основной группы - 43 мм. На 2 сутки после операции медиана ВАШ у пациентов сравнительной группы снизилась до 30 мм, а у пациентов основной группы - до 28 мм. На 3 сутки после операции показатель медианы ВАШ у пациентов сравнительной группы составил 10 мм, а у пациентов основной группы - 9 мм.

При сравнении результатов между сравнительной и основной группами статистически значимых различий не обнаружено ( $p > 0.05$  на всех временных точках). Это указывает на то, что в обеих группах наблюдалось снижение интенсивности болей со временем после операции, однако различия в подходах к лечению между группами не демонстрировали статистически значимого влияния на динамику болевого синдрома.

#### 4.1.2 Оценка температуры пациентов в послеоперационном периоде

В рамках исследования была проведена оценка температуры у пациентов сравнительной и основной групп на 1, 2, 3 и 4 сутки после операции. Результаты исследования представлены в таблице 18.

Таблица 18 - Оценка температуры пациентов в послеоперационном периоде

Временной интервал	Сравнительная группа	Основная группа	Разница между группами	P-значение
1 сутки	37,1 ± 0,4	37,2 ± 0,5	0,1 ± 0,2	0,321
2 сутки	37,3 ± 0,3	37,3 ± 0,4	0,0 ± 0,1	0,853
3 сутки	37,2 ± 0,2	37,1 ± 0,3	-0,1 ± 0,1	0,198
4 сутки	37,0 ± 0,4	37,1 ± 0,2	0,1 ± 0,2	0,539
t-критерий Стьюдента				

Результаты таблицы показывают отсутствие статистически значимой разницы в изменении температуры тела между пациентами сравнительной и основной группами на первые 4 суток после операции. P-значения варьируются от 0.198 до 0.853, что говорит о том, что изменения температуры не имеют статистической значимости в обеих группах.

Стандартное отклонение ( $\pm 0.1 - \pm 0.5$ ) показывает, что изменения температуры в обеих группах были в пределах нормы и не приводили к значительным отклонениям от нормальной температуры тела.

#### 4.1.3 Оценка перистальтики кишечника

Для оценки использовалась шкала, в которой значения от 0 до 6 соответствуют отсутствию перистальтики до сильного увеличения перистальтики. Оценка проводилась в течение 6, 12, 24, 48 и 72 часов после операции. В таблице приведены результаты оценки перистальтики кишечника у пациентов в сравнительной группе (n=64) и основной группе (n=76), а также p-значение, отражающее статистическую значимость различий между группами.

Таблица 19 - Оценка перистальтики кишечника

Показатели/Время после операции	Сравнительная группа (n=64), баллаы	Основная группа (n=76), баллаы	p-значение
6 часов	4,5±0,9	4,8±0,7	0,123
12 часов	4,9±0,8	5,3±0,6	0,137
24 часа	5,1±0,6	5,5±0,5	0,211
48 часов	5,2±0,5	5,6±0,4	0,145
72 часа	5,3±0,4	5,7±0,3	0,034*
t-критерий Стьюдента			

Оценка перистальтики проводилась в определенные промежутки времени после операции: 6, 12, 24, 48 и 72 часа. Результаты исследования показали, что

в основной группе наблюдалось более высокое значение перистальтики, чем в сравнительной группе.

Анализ показателей с помощью статистического метода показал, что значимость различий между группами увеличивалась с течением времени после операции. Не было обнаружено статистически значимых различий между группами в первые 48 часов после операции. Однако, на 72 часу после операции, оценка перистальтики была значительно выше в основной группе, по сравнению с сравнительной ( $p=0,034$ ).

Это может указывать на более быстрое восстановление моторной функции кишечника после операции при использовании разработанного нами метода.

#### 4.2 Результаты копрологического исследования

Было проведено копрологическое исследование у пациентов на 1,14 сутки, 1 месяц, 3 месяца и 6 месяцев. Данные копрограммы на первые сутки после операции представлены в таблице 20.

Таблица 20 - Оценка данных копрограммы в зависимости от групп исследования на 1 сутки

Характеристика	Сравнительная группа n =64 (%)	Основная группа n =76 (%)	P
Изменения в копрограмме			
— слизь	4 (6,2)	6 (7,8)	0,656
— стеаторея	12 (18,7)	16 (21,0)	0,674
— амилорея	8 (12,5)	7 (9,2)	0,534
— креаторея	6 (9,3)	5 (6,5)	0,845
Снижение бифидобактерий	14 (21,8)	9 (11,8)	0,434
Снижение лактобактерий	16 (25,0)	14 (18,4)	0,942
Кишечная палочка со сниженной ферментативной активностью	24 (37,5)	18 (23,6)	0,743
Лактозонегативная кишечная палочка	14 (21,8)	13 (17,1)	0,543
Гемолизирующая кишечная палочка	24 (37,5)	18 (23,6)	0,643
Грибы рода Candida	10 (15,6)	8 (10,5)	0,443
Золотистый стафилококк	6 (9,3)	7 (9,2)	0,444
Клебсиелла	6 (9,3)	6 (7,8)	0,678
Протей	6 (9,3)	4 (5,26)	0,279
Хи-квадрат			

Изучение изменений в копрограмме показало, что слизь имели в стуле 4 (6,2) и 6 ((7,8) пациентов из группы сравнения и основной группы соответственно ( $p=0.656$ ). Стеаторея отмечалась у 12 (18,7%) пациентов сравнительной группы и у 16 (21,0%) пациентов основной группы с  $p=0.674$ . Креаторея отмечалась у 6 (9,3%) пациентов группы сравнения и 5 (6,5%) пациентов основной группы ( $p=0.845$ ).

Снижение бифидобактерий менее  $10^8$  отмечалось у 14 (21,8%) и у 9 (11,8%) сравнительной и основной групп соответственно ( $p=0.434$ ). Снижение лактобактерий менее  $10^7$  отмечалось у 16 (25,0%) респондентов группы сравнения и у 14 (18,4%) пациентов основной группы ( $p=0.942$ ). Снижение ферментативной активности кишечной палочки более  $10^7$  определялось у 24 (37,5%) и у 18 (23,6%) пациентов сравнительной и основной групп соответственно ( $p=0.743$ ).

Лактозонегативная кишечная палочка определялась у 14 (21,8%) пациентов сравнительной группы и у 13 (17,0%) пациентов основной группы с  $p=0.543$ . Гемолизирующая кишечная палочка была обнаружена у 24 (37,5%) пациентов сравнительной группы и у 18 (23,6%) пациентов основной группы с  $p=0.643$ . Грибы рода *Candida* были обнаружены в стуле у 10 (15,6%) и у 8 (10,5%) пациентов группы сравнения и основной группы соответственно ( $p=0.443$ ).

Золотистый стафилококк определялся в образцах кала у 6 (9,3%) пациентов сравнительной группы и у 7 (9,2%) пациентов основной группы с ( $p=0.444$ ). Так же у некоторых пациентов были обнаружены Клебсиеллы - 6 (9,3%) в группе сравнения и 6 (7,8%) в основной группе ( $p=0.678$ ). Протей был обнаружен у 6 (9,3%) пациентов сравнительной группы и у 4 (5,26%) пациентов основной группы ( $p=0.279$ ).

Результаты копрологического исследования на 14 сутки после операции представлены в таблице 21.

Таблица 21 - Оценка данных копрограммы в зависимости от групп исследования на 14 сутки

Характеристика	Сравнительная группа (n =67)	Основная группа (n =49)	P
Изменения в копрограмме			
— слизь	18 (26,9)	7 (14,3)	0,006
— стеаторея	17 (25,4)	15 (30,6)	0,004
— амилорея	9 (13,4)	7 (14,3)	0,743
— креаторея	8 (11,9)	4 (8,2)	0,785
Снижение бифидобактерий	18 (26,9)	9 (18,4)	0,443
Снижение лактобактерий	19 (28,4)	13 (26,5)	0,544
Кишечная палочка со сниженной ферментативной активностью	27 (40,3)	17 (34,7)	0,534
Лактозонегативная кишечная палочка	17 (25,4)	13 (26,5)	0,895
Гемолизирующая кишечная палочка	28 (41,8)	16 (32,7)	0,386
Грибы рода <i>Candida</i>	16 (23,9)	7 (14,3)	0,535
Золотистый стафилококк	6 (9)	7(14,3)	0,456
Клебсиелла	6(9)	6(12,2)	0,897
Протей	6 (9)	4 (8,2)	0,454
Хи-квадрат			

Проведенная оценка изменений в копрограмме показала, что слизь определялась у 18 (26,9%) пациентов группы сравнения и у 7 (14,3%) пациентов основной группы, статистическая достоверность составила  $p=0.006$ . Стеаторея была определена у 17 (25,4%) пациентов сравнительной группы и у 15 (30,6%) пациентов основной группы ( $p=0.004$ ). Амилорея была обнаружена при копрологическом исследовании у 9 (13,4%) и 7 (14,3%) пациентов группы сравнения и основной группы соответственно ( $p=0.743$ ). Креаторея была у 8 (11,9%) пациентов группы сравнения и 4 (8,2%) основной группы ( $p=0.785$ ).

Снижение бифидобактерий менее  $10^8$  определялось у 18 (26,9%) пациентов сравнительной группы и у 9 (18,4%) пациентов основной группы ( $p=0.443$ ). Снижение лактобактерий менее  $10^7$  было отмечено у 19 (28,4%) и у 13 (26,5%) пациентов сравнительной и основной групп соответственно ( $p=0.544$ ). Кишечная палочка со сниженной ферментативной активностью более  $10^7$  при копрологическом исследовании отмечалась у 27 (40,3%) и у 17 (34,7%) пациентов сравнительной и основной групп соответственно ( $p=0.534$ ). Лактозонегативная кишечная палочка была у 17 (25,4%) пациентов группы сравнения и у 13 (26,5%) пациентов основной группы ( $p=0.895$ ). Гемолизирующая кишечная палочка в стуле определялась у 28 (41,8%) и у 16 (32,7%) пациентов сравнительной и основной групп соответственно ( $p=0.386$ ). Грибы рода *Candida* присутствовали в образцах кала у 16 (23,9%) пациентов группы сравнения и у 7 (14,3%) пациентов основной группы ( $p=0.535$ ). Золотистый стафилококк определялся у 6 (9%) пациентов группы сравнения и у 7 (14,3%) пациентов основной группы ( $p=0.456$ ). При определении клебсиеллы и протей различий между группами не было - Клебсиелла - 6(9%) и 6(12,2%) и Протей 6(9%) и 4 (8,2%) в сравнительной группе и основной соответственно.

Оценка данных копрограммы в сравнительной и основной группах на 1 месяц после операции представлена в таблице 22.

Таблица 22 - Оценка данных копрограммы в зависимости от групп исследования на 1 месяц

Характеристика	Сравнительная группа (n =58)	Основная группа (n =69)	P
1	2	3	4
Изменения в копрограмме			
— слизь	12(20,6)	6(8,7)	0,004
— стеаторея	14(24,1)	9(13,0)	0,002
— амилорея	15(25,8)	6(8,7)	0,007
— креаторея	11(18,9)	4(5,8)	0,003
Снижение бифидобактерий	16(27,5)	8(11,5)	0,001
Снижение лактобактерий	14(24,1)	9(13,0)	0,001
Кишечная палочка со сниженной ферментативной активностью	17(29,3)	13(18,8)	0,456
Лактозонегативная кишечная палочка	15(25,8)	9(13,0)	0,001

Продолжение таблицы 22

1	2	3	4
Гемолизирующая кишечная палочка	19(32,7)	8(11,4)	0,001
Грибы рода Candida	13(22,4)	8(11,5)	0,001
Золотистый стафилококк	7(12,0)	7(10,1)	0,657
Клебсиелла	4(6,9)	2(2,9)	0,945
Протей	3(5,1)	4 (5,8)	0,458
Хи-квадрат			

Оценка изменений в копрограмме показала, что пациентов из группы сравнения, у которых определялась слизь в стуле было 12(20,6%), а в основной группе 6(8,7%) со значительной статистической достоверностью ( $p=0.004$ ). Стеаторея определялась у 14(24,1%) пациентов сравнительной группы и у 9(13,0%) пациентов основной группы с  $p=0.002$ . Амилорея отмечалась у 15(25,8%) и 6(8,7%) пациентов сравнительной и основной групп соответственно ( $p=0.007$ ).

Примерно схожее распределение отмечалось в показателе "Креаторея" - в группе сравнения было 11(8,9%) пациентов, а в основной - 4(5,8%) ( $p=0.003$ ). Снижение бифидобактерий менее  $10^8$  отмечалось у 16(27,5%) и 8(11,5%) пациентов сравнительной и основной групп с  $p=0.001$ . Схожая картина наблюдалась также и в показателе "Снижение лактобактерий менее  $10^7$ " - в сравнительной группе таких пациентов было 14(24,1%), а в основной 9(13,5%)  $p=0.001$ . Определение кишечной палочки со сниженной ферментативной активностью более  $10^7$  не показало значительной разницы у пациентов сравнительной и основной групп - 17(29,3%) в группе сравнения и 13(18,8%) в основной  $p=0.456$ . В сравнительной группе было больше пациентов с лактозонегативной кишечной палочкой - 15(25,8%) против 9(13,0%) основной группы ( $p=0.001$ ).

В образцах кала пациентов группы сравнения определялось больше гемолизирующей кишечной палочки - 19(32,7%), в то время как в основной группе таких пациентов было 8(11,4%),  $p=0.001$ . При определении золотистого стафилококка в группах достоверной разницы определено не было - 7(12,0%) в группе сравнения и 7(10,1%) в основной группе,  $p=0.657$ . При определении клебсиеллы и протей также не было обнаружено достоверной разницы в группах сравнения и основной. Клебсиелла - 4(6,9%) против 2(2,9%),  $p=0.945$ . Протей - 3(5,1%) и 4 (5,8%),  $p=0.458$ .

Оценка данных копрограммы в сравнительной и основной группах исследования на 3 месяца представлена в таблице 23.

Таблица 23 - Оценка данных копрограммы в зависимости от групп исследования на 3 месяц

Характеристика	Сравнительная группа (n =55)	Основная группа (n =64)	P
Изменения в копрограмме			
— слизь	12 (21,8)	6 (9,3)	0,004
— стеаторея	14 (25,4)	9 (14,0)	0,002
— амилорея	15 (27,2)	6 (9,3)	0,007
— креаторея	11 (20,0)	4 (6,2)	0,003
Снижение бифидобактерий	16 (29,0)	8 (12,5)	0,002
Снижение лактобактерий	14 (25,4)	9 (14,0)	0,001
Кишечная палочка со сниженной ферментативной активностью	17 (30,9)	13 (20,3)	0,001
Лактозонегативная кишечная палочка	15 (27,2)	9 (14,0)	0,001
Гемолизирующая кишечная палочка	19 (34,5)	8 (12,5)	0,001
Грибы рода Candida	13 (23,6)	8 (12,5)	0,001
Золотистый стафилококк	7 (12,5)	7 (10,9)	0,876
Клебсиелла	4 (7,2)	2 (3,1)	0,845
Протей	3 (5,4)	4 (6,2)	0,987
Хи-квадрат			

Изучение изменений в копрограмме показало, что слизь имели в стуле 12 (21,8%) и 6 (9,3%) пациентов из группы сравнения и основной группы соответственно ( $p=0.004$ ).

Стеаторея отмечалась у 14 (25,4%) пациентов сравнительной группы и у 9 (14,0) пациентов основной группы с  $p=0.002$ . Креаторея отмечалась у 11 (20,0%) пациентов группы сравнения и 4 (6,2%) пациентов основной группы ( $p=0.003$ ). Снижение бифидобактерий менее  $10^8$  отмечалось у 16 (29,0%) и у 8 (12,5%) сравнительной и основной групп соответственно ( $p=0.002$ ). Снижение лактобактерий менее  $10^7$  отмечалось у 14 (25,4%) респондентов группы сравнения и у 9 (14,0%) пациентов основной группы ( $p=0.001$ ). Снижение ферментативной активности кишечной палочки более  $10^7$  определялось у 17 (30,9%) и у 13 (20,3%) пациентов сравнительной и основной групп соответственно ( $p=0.001$ ). Лактозонегативная кишечная палочка определялась у 15 (27,2%) пациентов сравнительной группы и у 9 (14,0%) пациентов основной группы с  $p=0.001$ . Гемолизирующая кишечная палочка была обнаружена у 19 (34,5%) пациентов сравнительной группы и у 8 (12,5%) пациентов основной группы с  $p=0.001$ . Грибы рода *Candida* были обнаружены в стуле у 13 (23,6%) и у 8 (12,5%) пациентов групп сравнения и основной группы соответственно ( $p=0.001$ ). Золотистый стафилококк определялся в образцах кала у 7 (12,5%) пациентов сравнительной группы и у 7 (10,9%) пациентов основной группы с ( $p=0.876$ ). Так же у некоторых пациентов были обнаружены Клебсиеллы - 4 (7,2%) в группе сравнения и 2 (3,1%) в основной



группе ( $p=0.845$ ). Протей был обнаружен у 3 (5,4%) пациентов сравнительной группы и у 4 (6,2) пациентов основной группы ( $p=0.987$ ).

Оценка данных копрограммы в сравнительной и основной группах исследования на 6 месяц после операции представлена в таблице 24.

Таблица 24 - Оценка данных копрограммы в зависимости от групп исследования на 6-й месяц

Характеристика	Сравнительная группа	Основная группа	P
	(n =38)	(n =42)	
Изменения в копрограмме			
— слизь	3 (7,8)	2 ( 4,7%)	0,386
— стеаторея	4 (10,5%)	3 (7,1%)	0,535
— амилорея	3(7,8%)	3 (7,1%)	0,456
— креаторея	2 (5,2%)	2 (4,7%)	0,897
Снижение бифидобактерий	8 (21,0%)	6 (14,2%)	0,454
Снижение лактобактерий	11 (28,9%)	8 (19,0%)	0,895
Кишечная палочка со сниженной ферментативной активностью	4 (10,5%)	3 (7,1%)	0,954
Лактозонегативная кишечная палочка	2 (5,2%)	2 (4,7%)	0,875
Гемолизирующая кишечная палочка	2 (5,2%)	2 (4,7%)	0,386
Грибы рода Candida	4 (10,5%)	3 (7,1%)	0,565
Золотистый стафилококк	2(5,2%)	1 (2,3%)	0,856
Клебсиелла	2(5,2)	1(2,3%)	0,897
Протей	3 (7,8%)	2 (4,7%)	0,354
Примечание - Хи-квадрат			

Проведенная оценка изменений в копрограмме показала, что слизь определялась у 3 (7,8%) пациентов группы сравнения и у 2 (4,7%) пациентов основной группы, статистическая достоверность составила  $p=0.386$ . Стеаторея была определена у 4 (10.5%) пациентов сравнительной группы и у 3 (7.1%) пациентов основной группы ( $p=0.535$ ). Амилорея была обнаружена при копрологическом исследовании у 3(7.8%) и 3 (7.1%) пациентов группы сравнения и опытной группы соответственно ( $p=0.456$ ).

Креаторея была у 2 (5.2%) пациентов сравнительной группы и 2 (4.7%) основной группы ( $p=0.897$ ). Снижение бифидобактерий менее  $10^8$  определялось у 8 (21.0%) пациентов сравнительной группы и у 6 (14,2%) пациентов основной группы ( $p=0.454$ ). Снижение лактобактерий менее  $10^7$  было отмечено у 11 (28,9) и у 8 (19.0%) пациентов сравнительной и основной группы соответственно ( $p=0.895$ ).

Кишечная палочка со сниженной ферментативной активностью более  $10^7$  при копрологическом исследовании отмечалась у 4 (10.5%) и у 3 (7.1%) пациентов сравнительной и основной групп соответственно ( $p=0.954$ ). Лактозонегативная кишечная палочка была у 2 (5.2%) пациентов группы сравнения и у 2 (4.7%) пациентов основной группы ( $p=0.875$ ).

Гемолизирующая кишечная палочка в стуле определялась у 2 (5.2%) и у 2 (4.7%) пациентов сравнительной и основной группы соответственно ( $p=0.386$ ). Грибы рода *Candida* присутствовали в образцах кала у 4 (10.5%) пациентов группы сравнения и у 3 (7.1%) пациентов основной группы ( $p=0.565$ ). Золотистый стафилококк определялся у 2(5.2%) пациентов группы сравнения и у 1 (2,3) пациентов основной группы ( $p=0.456$ ). При определении клебсиеллы и протей различий между группами не было - Клебсиелла - 2(5.2%) и 1(2,3) и Протей 3 (7,8) и 2 ( 4,7) в сравнительной группе и основной соответственно (рисунки 18, 19).

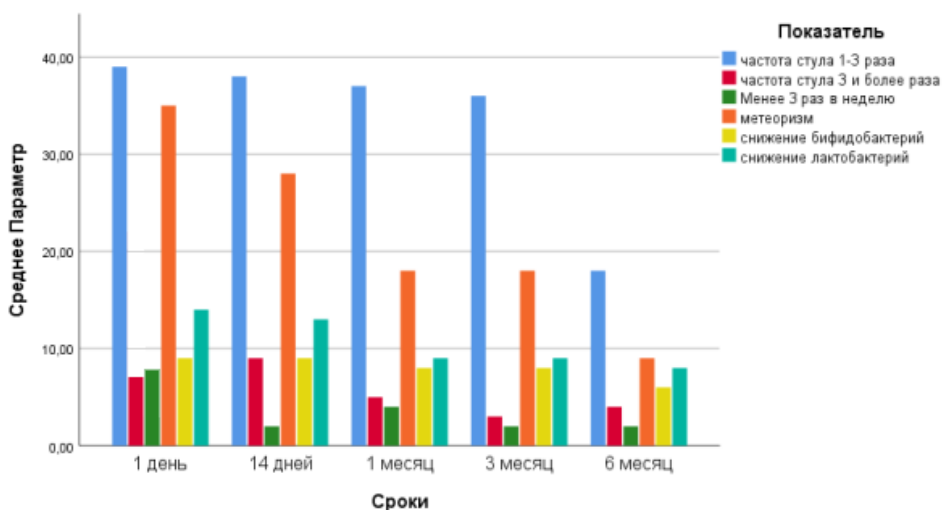


Рисунок 16 - Показатели частоты стула, метеоризма и уровня снижения бифидобактерий и лактобактерий у основной группы

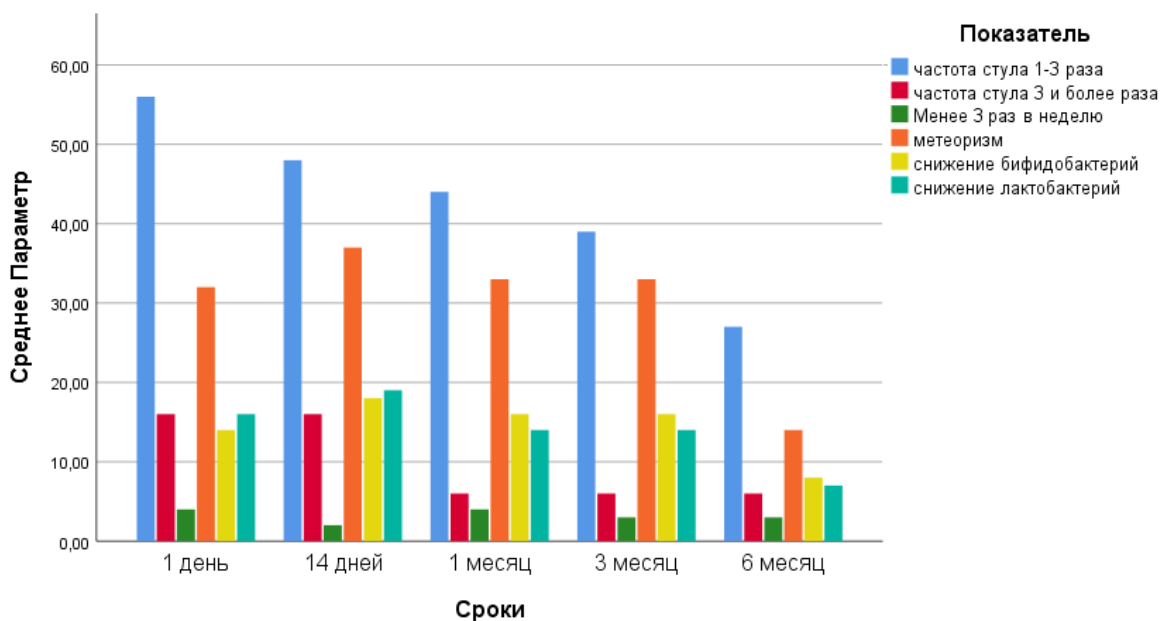


Рисунок 17 - Показатели частоты стула, метеоризма и уровня снижения бифидобактерий и лактобактерий у сравнительной группы

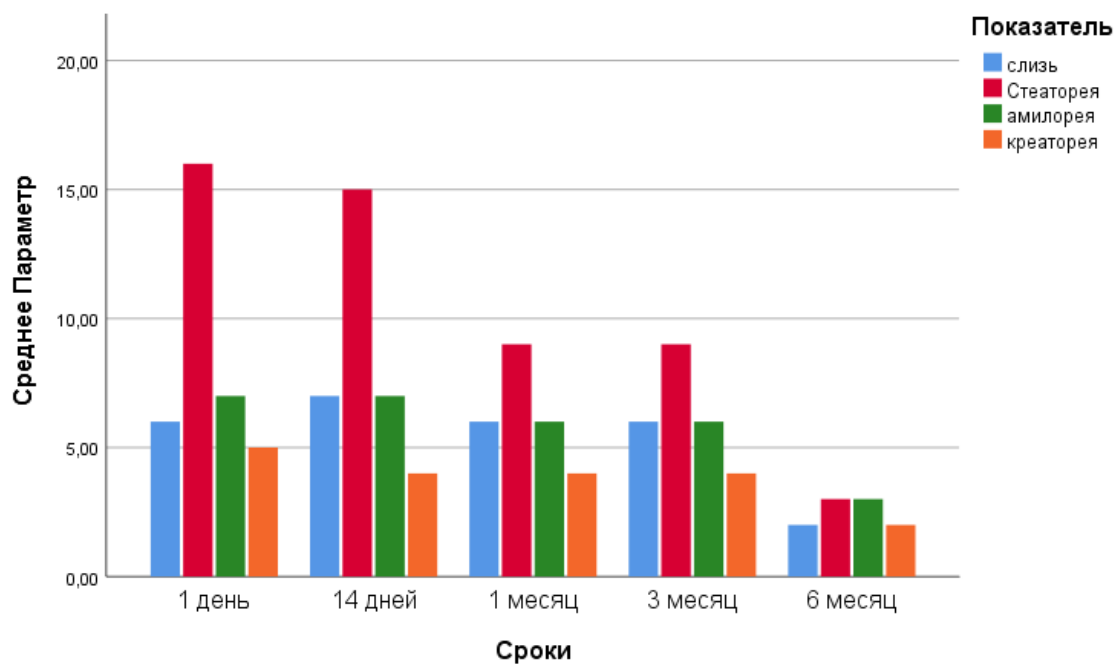


Рисунок 18 - Показатели уровня слизи, стеатореи, амилореи и креатореи у основной группы

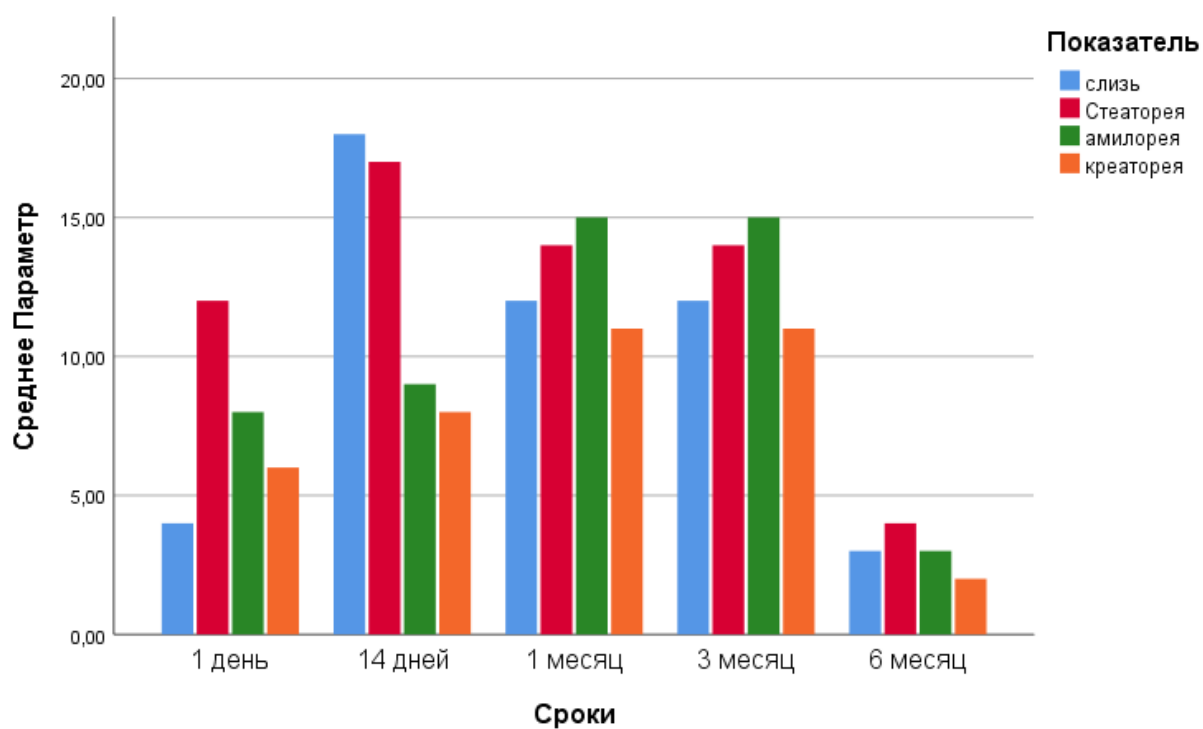


Рисунок 19 - Показатели уровня слизи, стеатореи, амилореи и креатореи у сравнительной группы

#### 4.2.1 Резюме

Анализ копрограммы показал, что на первые сутки после операции в основной и сравнительной группах явных различий не было определено.

Изучение результатов копрограммы у пациентов после аппендэктомии на 14 сутки показало различия в следующих показателях: при изучении показателя "слизь": в сравнительной группе пациентов с данным показателем было 18 (26,9%), а в основной - 7 (14,3%) ( $p=0.006$ ). Дополнительно было определено, что количество пациентов со стеатореей было больше в сравнительной группе 17 (25,4%), тогда как в основной группе данный показатель был 15 (30,6%) ( $p=0.004$ ).

Оценка данных копрограммы в зависимости от групп исследования на 1 месяц показала наличие достоверных отличий в следующих показателях:

результаты лабораторных анализов показали различия в показателе "слизь". Больше всего данный показатель встречался в сравнительной группе - 12(22,2%), при этом в основной группе таких пациентов было 6(13,0%) ( $p=0.004$ ). Было также определено снижение бифидобактерий менее  $10^8$  в группе сравнения - было 16(29,6%) пациентов, в то время как в основной группе таких пациентов было 8(17,4), что показывает значительное статистическое различие ( $p=0.001$ ). Схожая картина наблюдалась при изучении показателя "Снижение лактобактерий менее  $10^7$ " - в сравнительной группе было больше пациентов с этим показателем - 14(25,9%), а в основной группе - 9(19,6%) с  $p=0.001$ .

Оценка данных копрограммы в зависимости от групп исследования на III месяц показала следующее:

схожая картина наблюдалась в основной группе и с показателями "слизь", "стеаторея", "амилорея", "креаторея". Больше всего нарушений отмечается в группе сравнения.

Дальнейшее наблюдение за пациентами и оценка данных копрограммы в зависимости от групп исследования на VI месяц показала, что результаты копрологического исследования "выровнялись" у пациентов сравнительной и основной групп и значимых различий не определялось.

Проведенное исследование показало, что занос кишечной микрофлоры из воспаленного аппендикса в просвет слепой кишки приводит к изменениям в копрограмме пациентов. Данные различия были обнаружены в сравнительной группе, которая прошла стандартную лапароскопическую аппендэктомию, в сравнении с основной группой, в которой была использована нами разработанная методика.

В первые сутки после операции различий между группами не было выявлено. Однако на 14-й день после операции отмечались больше количество пациентов со стеатореей в сравнительной группе.

По итогам изучения показателей копрограммы на I месяц после операции были выявлены значимые отличия в уровне бифидо- и лактобактерий, амилореи и креатореи. Пациенты сравнительной группы имели больше нарушений в копрограмме, чем пациенты основной группы.

На III месяц после операции продолжались различия в показателях уровня слизи, стеатореи, амилореи и креатореи. В сравнительной группе пациентов с нарушениями было значительно больше, чем в основной группе.

Результаты исследования подтверждают влияние заноса кишечной микрофлоры на состояние копрограммы пациентов после аппендэктомии и показывают, что использование разработанной нами методики может быть более предпочтительным для сохранения нормальной микрофлоры и уменьшения нарушений в копрограмме в раннем послеоперационном периоде.

Таким образом, исходя из полученных результатов, можно сделать вывод о том, что применение разработанной методики лапароскопической аппендэктомии снижает риск развития диспептических осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта у пациентов после аппендэктомии.

### **4.3 Результаты анализа микробиом в группах**

Так как процедура экстракции ДНК и секвенирования является высокотехнологичной и ресурсо и трудозатратной, нами было принято решение в изложенные выше сроки проводить исследование у рандомизировано выбранных 6 пациентов из каждой группы в различные сроки исследования.

Для получения более точных результатов и снижения влияния экзогенных факторов на микробиом, мы исключили пациентов, применявших антибиотики после операции (а именно флегмонозную, гангренозную и перфоративную форму аппендицита), а также любые другие лекарственные препараты до и после лечения аппендицита.

Из числа пациентов с катаральной формой аппендицита (сравнительной и основной группы) были выбраны 6 пациентов из каждой группы для проведения микробиологического исследования. Так как при катаральном аппендиците отросток удаляется, и курс антибиотиков не требуется, а при флегмонозном, гангренозном и перфоративном они назначаются всегда.

Исключение таких пациентов позволило не сосредоточиться на анализе влияния на состав микробиома кишечника воздействия антибиотиков и других лекарственных препаратов. Это важно, так как антибиотики известны своим широким влиянием на микробиом, уничтожая как патогенные, так и полезные микроорганизмы, что может привести к изменению общей картины исследования

Пациенты с флегмонозной, гангренозной и перфоративной формой аппендицита получали лечения путем прохождения курса антибиотикотерапии согласно протоколу лечения МЗ РК.

Мы количественно оценили микробное разнообразие у рандомно выбранных пациентов и провели оценку на 1 и 14 сутки после операции, а также через 1, 3 и 6 месяцев.

Результаты исследования микробиома в исследуемых группах показали, что в группе сравнения средняя фракция в 25 образцах на I сутки была  $0,69318\% \pm 0,234$ , а на 14 сутки в 21 образце -  $0,18275\% \pm 0,068$ . Показатель средней фракции на I месяц в 39 образцах после операции был равен

0,060%±0,020. Средняя фракция на 3 и 6 месяц в 13 и 24 образцах после операции определялась 0,023%±0,007 и 0,004%±0,003 соответственно.

В основной группе средняя фракция в 29 образцах на I сутки была 0,607±0,190, а на 14 сутки в 33 образцах - 0,188±0,061. Показатель средней фракции на I месяц после операции в 20 образцах был равен 0,069±0,024. Средняя фракция на III и VI месяц после операции в 35 и 41 образцах определялась 0,020±0,006 и 0,039±0,003 соответственно.

Таблица 25 - Показатели средней фракции в основной и сравнительной группах

Группа	Время	Средняя Фракция %	Количество образцов	Стандартное отклонение
Сравнение	1 день	0,69	25	0,23
	14 дней	0,18	21	0,06
	1 месяц	0,06	39	0,02
	3 месяц	0,02	13	0,007
	6 месяц	0,004	24	0,003
	Всего	0,19	122	0,28
Основная	1 день	0,60	29	0,19
	14 дней	0,18	33	0,06
	1 месяц	0,06	20	0,02
	3 месяц	0,02	35	0,006
	6 месяц	0,003	31	0,003
	Всего	0,17	148	0,24
Всего	1 день	0,64	54	0,21
	14 день	0,18	54	0,06
	1 месяц	0,06	59	0,02
	3 месяц	0,02	48	0,006
	6 месяц	0,004	55	0,003
	Всего	0,18	270	0,25

В образцах были обнаружены следующие микроорганизмы: Actinobacteria с частотой 5, Bacteroidetes с частотой 63, Cyanobacteria с частотой 12, Euryarchaeota с частотой 13, Firmicutes с частотой 166, Fusobacteria с частотой 9, Lentisphaerae с частотой 5, Proteobacteria с частотой 19, Tenericutes с частотой 9, Verrucomicrobia с частотой 9 (таблица 26) Приложение А.

Таблица 26 - Обнаруженные микроорганизмы в образцах кала пациентов сравнительной и основной групп

Вид микроорганизма	Частота	Проценты
1	2	2
Actinobacteria	5	1,9
Bacteroidetes	63	23,3
Cyanobacteria	12	0,7
Euryarchaeota	13	0,4

Продолжение таблицы 26

1	2	2
Firmicutes	166	61,5
Fusobacteria	9	0,7
Lentisphaerae	5	0,4
Proteobacteria	19	7,0
Tenericutes	9	3,3
Verrucomicrobia	9	0,7
Всего	270	100,0

Всего было проанализировано по 30 образцов в каждой группе. Изучение микробиома в сравнительной группе за весь период исследования представлено в таблице 27. Для каждого периода изучалось по 30 образцов.

Таблица 27 – Характеристика микробиома в сравнительной группе за 1, 14 сутки, 1 месяц, 3 месяца, 6 месяцев

	Микроорганизм	Среднее %	Количество образцов	Стандартная отклонения
1 сут.	Actinobacteria	11,45	6	0,34
	Bacteroidetes	42,20	6	0,68
	Enterobacteriaceae	9,06	6	0,31
	Firmicutes	54,98	6	0,65
	Proteobacteria	20,90	6	0,76
	Всего	27,72	30	18,27
14 сут	Actinobacteria	13,25	6	0,11
	Bacteroidetes	40,64	6	0,26
	Enterobacteriaceae	10,02	6	0,26
	Firmicutes	33,47	6	0,80
	Proteobacteria	24,55	6	0,28
	Всего	24,39	30	11,84
1 мес	Actinobacteria	14,24	6	0,18
	Bacteroidetes	31,76	6	0,65
	Enterobacteriaceae	11,69	6	0,12
	Firmicutes	33,82	6	0,95
	Proteobacteria	26,85	6	0,60
	Всего	23,67	30	9,23
3 мес	Actinobacteria	12,40	6	0,19
	Bacteroidetes	36,97	6	0,70
	Enterobacteriaceae	9,48	6	0,12
	Firmicutes	43,67	6	1,27
	Proteobacteria	21,46	6	0,39
	Всего	24,80	30	13,69
6 мес	Actinobacteria	11,39	6	0,17
	Bacteroidetes	38,29	6	0,25
	Enterobacteriaceae	9,97	6	0,15
	Firmicutes	52,27	6	0,81
	Proteobacteria	20,70	6	0,73
	Всего	26,53	30	16,64

Изучение образцов основной группы на первые сутки показало следующие средние показатели: Actinobacteria 11,45%±0,34, Bacteroidetes 42,20%±0,68, Enterobacteriaceae 9,06%±0,31, Firmicutes 54,98%±0,65, Proteobacteria 20,90%±0,763, всего 27,72%±18,27.

Изучение образцов основной группы на 14 сутки показало следующие средние показатели: Actinobacteria 13,25%±0,11, Bacteroidetes 40,64%±0,26, Enterobacteriaceae 10,02%±0,26, Firmicutes 33,47%±0,80, Proteobacteria 24,55%±0,28, всего 24,39%±11,84.

Изучение образцов на первый месяц показало следующие средние показатели: Actinobacteria 14,39%±0,19, Bacteroidetes 31,76%±0,65, Enterobacteriaceae 11,69%±0,12, Firmicutes 33,82%±0,95, Proteobacteria 26,85%±0,60, всего 23,67%±9,23. Изучение образцов основной группы на 3 месяц показало следующие средние показатели: Actinobacteria 12,40%±0,19, Bacteroidetes 36,97%±0,70, Enterobacteriaceae 9,48%±0,12, Firmicutes 43,67%±1,27, Proteobacteria 21,46%±0,39, всего 24,80%±13,69.

Изучение образцов основной группы на 6 месяцев показало следующие средние показатели Actinobacteria 11,39%±0,17, Bacteroidetes 38,29%±0,25, Enterobacteriaceae 9,97%±0,15, Firmicutes 52,27%±0,81, Proteobacteria 20,70%±0,73, всего 26,53%±16,64

Изучение микробиома в основной группе за весь период исследования представлено в таблице 28. Для каждого периода изучалось по 30 образцов.

Таблица 28 – характеристика микробиома в основной группе за 1, 14 сутки, 1 месяц, 3 месяца, 6 месяцев

	Микроорганизм	Среднее %	Количество образцов	Стандартная отклонения
1	2	3	4	5
1 сут	Actinobacteria	12,81	6	0,61
	Bacteroidetes	39,80	6	0,76
	Enterobacteriaceae	5,57	6	0,22
	Firmicutes	37,57	6	0,30
	Proteobacteria	21,72	6	1,11
	Всего	23,50	30	13,67
14 сут	Actinobacteria	13,00	6	0,50
	Bacteroidetes	35,59	6	0,29
	Enterobacteriaceae	5,501	6	0,53
	Firmicutes	35,80	6	0,38
	Proteobacteria	23,59	6	0,96
	Всего	22,69	30	12,29
1 мес	Actinobacteria	14,39	6	0,19
	Bacteroidetes	35,86	6	0,32
	Enterobacteriaceae	5,67	6	0,65
	Firmicutes	35,90	6	0,55
	Proteobacteria	23,24	6	0,82
	Всего	23,01	30	12,09
3 мес	Actinobacteria	14,35	6	0,23



Продолжение таблицы 28

1	2	3	4	5
	Bacteroidetes	35,88	6	0,75
	Enterobacteriaceae	5,90	6	0,62
	Firmicutes	34,51	6	1,22
	Proteobacteria	22,39	6	1,85
	Всего	22,61	30	11,77
6 мес	Actinobacteria	12,18	6	0,17
	Bacteroidetes	39,37	6	0,29
	Enterobacteriaceae	5,53	6	0,45
	Firmicutes	39,53	6	0,25
	Proteobacteria	22,29	6	1,85
	Всего	23,78	30	14,12

Изучение образцов основной группы на первые сутки показало следующие средние показатели: Actinobacteria 12,81%±0,61, Bacteroidetes 39,80%±0,76, Enterobacteriaceae 5,57%±0,22, Firmicutes 37,57%±0,30, Proteobacteria 21,72%±1,11, всего 23,50%±13,67.

Изучение образцов основной группы на 14 сутки показало следующие средние показатели: Actinobacteria 13,00%±0,50, Bacteroidetes 35,59%±0,29, Enterobacteriaceae 5,50%±0,53, Firmicutes 35,80%±0,38, Proteobacteria 23,59%±0,96, всего 22,69%±12,29.

Изучение образцов на первый месяц показало следующие средние показатели: Actinobacteria 14,39%±0,19, Bacteroidetes 35,86%±0,32, Enterobacteriaceae 5,67%±0,65, Firmicutes 35,90%±0,55, Proteobacteria 23,24%±0,82, всего 23,01%±12,09.

Изучение образцов основной группы на 3 месяц показало следующие средние показатели: Actinobacteria 14,35%±0,23, Bacteroidetes 35,88%±0,75, Enterobacteriaceae 5,90%±0,62, Firmicutes 34,51%±1,22, Proteobacteria 22,39%±1,85, всего 22,61%±11,77. Изучение образцов основной группы на 6 месяц показало следующие средние показатели Actinobacteria 12,18%±0,17, Bacteroidetes 39,37%±0,29, Enterobacteriaceae 5,53%±0,45, Firmicutes 39,53%±0,25, Proteobacteria 22,29%±1,85, всего 23,78%±14,12.

#### 4.3.1 Интерпретация анализов микробиома

Для анализа микробиома были выбраны следующие микроорганизмы Actinobacteria, Bacteroidetes, Enterobacteriaceae, Firmicutes, Proteobacteria. Данный выбор связан с тем, что именно эти микроорганизмы оказывают наибольшее влияние на функцию ЖКТ. Полученные данные дополнительно проиллюстрированы на рисунке 20.

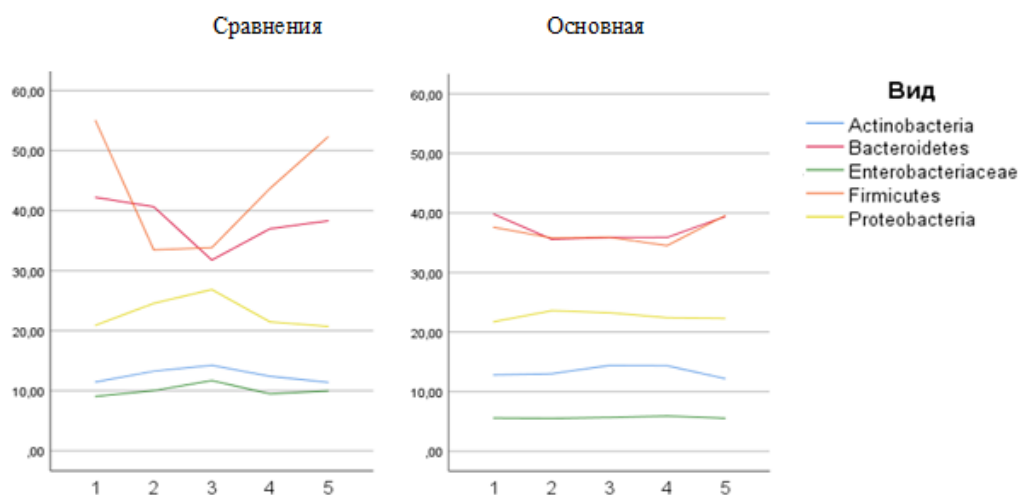


Рисунок 20 - Результаты изучения микробиома в сравнительной и основной группах согласно виду микроорганизмов

Анализ микробиома на первые сутки показал относительно одинаковый средний уровень этих микроорганизмов в сравниваемых группах (сравнительной и основной), однако существовала разница в количестве Firmicutes - в сравнительной группе среднее количество этих микроорганизмов было 54,98%, а в основной 37,57%.

Также значительные отличия были при определении Enterobacteriaceae - в группе сравнения было 9,06%, а в основной 5,57%. На 14 сутки не было определено значительных смещений микробиома, так как количество микроорганизмов соразмерно изменялось при сравнении с данными первых суток. Так, например, количество Enterobacteriaceae в сравнительной группе на 14 сутки было 10,02%, а в основной - 5,50%. Однако, уровень Firmicutes в группе сравнения показал тенденцию к снижению - 33,47%, чего не было определено в основной группе. На I месяц после операции в основной группе не было определено значительных отклонений от прежнего уровня ( в сравнении с 1 и 14 сутками после операции), однако в группе сравнения определяются значительные смещения. Так, количество Bacteroidetes снизилось до 31,76%, а количество Firmicutes увеличилось до 33,82%. Значительные изменения биоразнообразия в группе сравнения определяются на 3 месяц после операции, при этом в основной группе происходят незначительные изменения. Так, в группе сравнения количество Bacteroidetes значительно увеличилось (до 36,97%) в сравнении с I месяцем после операции. Также количество Firmicutes увеличилось до 43,679%. Таким образом, определяется тенденция к увеличению Bacteroidetes и Firmicutes после операции в сравнительной группе. При этом такой тенденции в основной группе не определяется. На шестой месяц после операции в основной группе не отмечаются значительные изменения биоразнообразия. Так, например, количество Bacteroidetes и Firmicutes незначительно отличаются даже от первых суток после операции

(37,30% и 36,66% соответственно - а исходный уровень на первые сутки был 39,80% и 37,57% соответственно).

При этом в группе сравнения отмечаются изменения. Так, на примере *Bacteroidetes* и *Firmicutes* отмечается разница в сравнение с исходными данными (на первые сутки после операции)-38,29% и 52,27% соответственно.

Таким образом, данные изучения микробиома показывают изменения биоразнообразия в группе с выполнением стандартной лапароскопической аппендэктомии. При этом, в основной группе изменений меньше и они не такие ярко выраженные. Существуют данные, что снижение уровня *Firmicutes* оказывает влияние на стимулирование продукции противовоспалительных цитокинов, однако в нашем исследовании в сравнительной группе определена тенденция к повышению уровня этих микроорганизмов. Схожие данные обнаружены в литературе в отношении *Bacteroidetes*. Исходя из этих данных, можно сказать, что изменения биоразнообразия ЖКТ более значительные после выполнения аппендэктомии стандартным способом, и менее выраженные при выполнении аппендэктомии разработанным нами.

#### 4.3.2 Резюме

Нами проведено исследование по сравнению результатов у пациентов, которые проходили стандартную лапароскопическую аппендэктомию (сравнительная группа) и у пациентов, которым применяли разработанный нами метод выполнения операции, предотвращающий занос микрофлоры в просвет слепой кишки (основная группа) показал следующие:

- Исследование микробиома на первые сутки после операции показало относительно одинаковый средний уровень микроорганизмов в сравниваемых группах. Однако существовала разница в количестве *Firmicutes* и *Enterobacteriaceae*. Уровень *Firmicutes* был выше в сравнительной группе, чем в основной, тогда как уровень *Enterobacteriaceae* был выше в основной группе. На 14 сутки после операции не было определено значительных отличий микробиома.

- На 1 месяц после операции в основной группе не было определено значительных отклонений от прежнего уровня, в то время как в сравнительной группе отмечались значительные смещения в количестве *Bacteroidetes* и *Firmicutes*. Тенденция к увеличению *Bacteroidetes* и *Firmicutes* после операции наблюдалась только в сравнительной группе, в то время как в основной группе такой тенденции не было обнаружено. На третий месяц после операции в группе сравнения были определены значительные изменения биоразнообразия, в то время как в основной группе изменения были менее выраженными.

Существуют данные, что снижение уровня *Firmicutes* оказывает влияние на стимулирование продукции противовоспалительных цитокинов. Однако в сравнительной группе была определена тенденция к повышению уровня этих микроорганизмов. Схожие данные обнаружены в литературе в отношении *Bacteroidetes*.

Исходя из этих данных, можно сделать вывод, что изменения биоразнообразия ЖКТ более значительные после выполнения аппендэктомии стандартным способом, и менее выраженные при выполнении аппендэктомии разработанным нами методом.

Таким образом, результаты исследования показали, что занос кишечной микрофлоры из воспаленного аппендикса в просвет слепой кишки может потенциально привести к временному нарушению микрофлоры кишечника. Это, в свою очередь, может повлиять на микробиом кишечника и вызвать некоторые нарушения в раннем послеоперационном периоде.

Однако, в случае выполнения аппендэктомии разработанным нами методом, результаты исследования микробиома были лучше, чем при выполнении стандартной лапароскопической аппендэктомии. Это может быть связано с тем, что при использовании разработанного метода меньше микроорганизмов из воспаленного аппендикса попадает в просвет слепой кишки, что в свою очередь приводит к меньшим изменениям микробиома кишечника.

Также стоит отметить, что данные исследования позволяют увидеть, что изменения микробиома кишечника могут быть связаны с различными показателями копрограммы, такими как частота стула, наличие слизи и стеатореи.

#### 4.4 Результаты анкетирования клинического исследования

4.4.1 Оценка качества жизни по опроснику EORTC QLQ-C30 в зависимости от групп исследования

Оценка качества жизни по опроснику EORTC QLQ-C30 в зависимости от групп исследования проводилась в 1,14 сутки после операции, а также через 1,3 и 6 месяцев.

Результаты проверки достоверности анкеты представлены в таблице 28. Надежность отдельных вопросов была почти одинаковой. Общий балла Кронбаха  $\alpha$  составил 0,748.

Таблица 29 - Анализ надежности опросника

Характеристика	$\alpha$ Кронбаха	ДИ 95%
1	2	3
Физическое функционирование	0,985	0,854-0,967
Ролевое функционирование	0,758	0,667-0,793
Эмоциональное функционирование	0,856	0,702-0,871
Когнитивное функционирование	0,698	0,541-0,709
Социальное функционирование	0,788	0,607-0,802
Усталость	0,901	0,857-0,964
Тошнота и рвота	0,509	0,501-0,613
Боль	0,875	0,794-0,902
Одышка	0,739	0,702-0,801
Бессонница	0,823	0,7,89-0,874

Продолжение таблицы 29

1	2	3
Потеря аппетита	0,754	0,721-0,771
Запор	0,633	0,603-0,679
Диарея	0,597	0,501-0,608
Финансовые проблемы	0,565	0,512-0,597
Общий $\alpha$ Кронбах	0,748	

Результаты проверки достоверности анкеты показали, что надежность отдельных вопросов была почти одинаковой. Общий балла Кронбаха  $\alpha$  составил 0,748, что говорит о высокой надежности опросника в целом.

В таблице 28 представлены результаты анализа надежности опросника по различным характеристикам. Наиболее надежными характеристиками были физическое функционирование ( $\alpha$  Кронбаха = 0,985), усталость ( $\alpha$  Кронбаха = 0,901), боль ( $\alpha$  Кронбаха = 0,875) и эмоциональное функционирование ( $\alpha$  Кронбаха = 0,856). Наименее надежными характеристиками были тошнота и рвота ( $\alpha$  Кронбаха = 0,509), диарея ( $\alpha$  Кронбаха = 0,597) и финансовые проблемы ( $\alpha$  Кронбаха = 0,565).

Таким образом, результаты анализа надежности опросника позволяют сделать вывод о его высокой надежности в целом, а также обратить внимание на отдельные характеристики, которые могут быть менее надежными при его использовании.

Результаты проведенной оценки QLQ-C30 в 1 сутки показана в таблице 29. По пяти функциональным шкалам, таким, как физическое, ролевое, эмоциональное, когнитивное и социальное функционирование статистически достоверной разницы между группами в первые сутки после проведенного лечения не наблюдалось.

Таблица 30 - Оценка QL по опроснику EORTC QLQ-C30 в зависимости от групп исследования в 1 сутки

Характеристика	Сравнительная группа (n = 64), балла	Основная группа (n = 76), балла	P
1	2	3	4
Физическое функционирование	77,4	73,5	0,498
Ролевое функционирование	75,8	76,6	0,789
Эмоциональное функционирование	68,0	70,1	0,671
Когнитивное функционирование	79,9	78,6	0,810
Социальное функционирование	78,2	78,3	0,402
Усталость	27,6	26,9	0,108
Тошнота и рвота	4,5	4,8	0,685
Боль	28,6	27,3	0,709
Одышка	11,8	12,1	0,481
Бессонница	24,6	21,9	0,072
Потеря аппетита	27,5	26,1	0,545

Продолжение таблицы 30

1	2	3	4
Запор	15,4	15,1	0,808
Диарея	8,7	7,9	0,642
Финансовые проблемы	19,7	18,2	0,302
Глобальное состояние здоровья и качество жизни	62,3	64,2	0,821
Примечание - Mann-Whitney test*			

Показатель «физическое функционирование» в первые сутки после операции в сравнительной группе составил 77,4 балла, а основной группе 73,5 балла, однако без статистических различий ( $P=0.498$ ). В показателе «Ролевое функционирование» также не было обнаружено статистической значимости - 75,8 балла и 76,6 балла в группах сравнения и основной соответственно ( $P=0.789$ ). Оценка показателя «Эмоциональное Функционирование» показала 68,0 балла в группе сравнения и 70,1 балла в основной группе ( $P=0.671$ ). Изучение показателя (Когнитивное функционирование) продемонстрировало 79,9 балла в группе сравнения и 78,6 балла ( $P=0.810$ ). Уровень показателя «Социальное функционирование» в первые сутки практически не отличался - 78,2 балла в группе сравнения и 78,3 балла в основной группе с  $P=0.402$ .

Уровень усталости в группе сравнения в первые сутки был 27,6 балла, а в основной группе 26,9 балла, что демонстрирует отсутствие статистически значимого отличия ( $P=0.108$ ). Признак «Тошнота и рвота» превалировал в основной группе (4,8 балла против 4,5 балла), однако без статистической значимости ( $P=0.685$ ).

Интенсивность боли в сравнительной группе был 28,6 балла, а в основной группе 27,3 балла ( $P=0.709$ ). Оценка респондентами уровня одышки показала, что в сравнительной группе данный показатель был 11,8 балла, а в основной 12,1 балла с  $P=0.481$ . Показатель бессонницы был выше в группе сравнения (24,6), однако без статистической значимости ( $P=0.072$ ). Потеря аппетита респондентами отмечалась на 27,5 балла в группе сравнения и на 26,1 балла в основной группе ( $P=0.545$ ). В показателе «Запор» ответы респондентов обеих группы были примерно одинаковыми 15,4 балла в сравнительной группе и 15,1 балла в основной ( $P=0.808$ ).

Показатель «диарея» в сравнительной группе был 8,7 балла, а в основной 7,9 с  $P=0.642$ . Уровень показателя «Финансовые проблемы» в группе сравнения 19,7 балла, а в основной группе 18,2 балла ( $P=0.302$ ). Наконец, оценка глобального состояния здоровья и качества жизни показала 62.3 балла в группе сравнения и 64.2 балла с  $P=0.821$ .

Результаты оценки качества жизни по опроснику «EORTC QLQ-C30» в сравнительной и основной группах исследования на 14 сутки продемонстрированы в таблице 30.

Таблица 31 - Оценка QL по опроснику EORTC QLQ-C30 в зависимости от групп исследования на 14 сутки

Характеристика	Сравнительная группа (n = 64), балла	Основная группа (n = 74), балла	P
Физическое функционирование	75,9	72,7	0,031*
Ролевое функционирование	74,3	75,9	0,693
Эмоциональное функционирование	66,6	73,4	0,023*
Когнитивное функционирование	78,3	77,8	0,672
Социальное функционирование	76,6	77,6	0,841
Усталость	27,0	26,6	0,653
Тошнота и рвота	3,9	4,6	0,047*
Боль	24,3	25,9	0,039*
Одышка	10,1	10,5	0,579
Бессонница	20,9	20,8	0,604
Потеря аппетита	24,8	23,4	0,048*
Запор	14,3	13,1	0,023*
Диарея	8,4	7,5	0,072*
Финансовые проблемы	16,7	17,3	0,091
Глобальное состояние здоровья и качество жизни	67,2	73,7	0,039*
Прмечание - Mann-Whitney test*			

Показатель «физическое функционирование» на 14 сутки после операции в сравнительной группе составил 75,9 балла, а основной группе 72,7 балла, статистическая значимость составила 0.498. В показателе «Ролевое функционирование» не было обнаружено статистической значимости - 74,3 балла и 75,9 балла в группах сравнения и основной соответственно (0.693). Оценка показателя «Эмоциональное функционирование» показала 66,6 балла в группе сравнения и 73 балла, в основной группе со статистически значимым отличием (P=0.023\*). Изучение показателя «Когнитивное функционирование» продемонстрировало 78,3 балла в группе сравнения и 77,8 балла (P=0.672). Уровень показателя «Социальное функционирование» на 14 сутки был 76,6 балла в группе сравнения и 77,6 балла в основной группе с (P=0.841). Уровень усталости в группе сравнения на 14 сутки был 27,0 балла, а в основной группе 26,6 балла, что демонстрирует отсутствие статистически значимого отличия (P=0.653). Признак «Тошнота и рвота» превалировал в основной группе (4,6 против 3,9), (P=0.047). Уровень боли в сравнительной группе был 24,3 балла, а в основной группе 25,9 балла (P=0.039). Оценка респондентами уровня одышки показала, что в сравнительной группе данный показатель был 10,1 балла, а в основной 10,5 балла с P=0.579.

Показатель бессонницы был незначительно выше в группе сравнения (20,9 балла), однако без статистической значимости (P=0.604). Потеря аппетита респондентами отмечалась на 24,8 балла в группе сравнения и на 23,4 в

основной группе, что расценивалось как статистически значимое различие ( $P=0.048$ ).

В показателе «Запор» ответы респондентов показали 14,3 в сравнительной группе и 13,1 балла в основной балла ( $P=0.023^*$ ).

Показатель «диарея» в сравнительной группе был 8,4 балла а в основной 7,5 балла с  $P=0.072^*$ .

Наконец, оценка глобального состояния здоровья и качества жизни показала 67.2 балла в группе сравнения и 73.7 балла с  $P=0.039^*$ .

Результаты оценки качества жизни по опроснику «EORTC QLQ-C30» в сравнительной и основной группах за 1 месяц показаны в таблице 32.

Таблица 32 - Оценка QL по опроснику EORTC QLQ-C30 в зависимости от групп исследования за 1 месяц

Характеристика	Сравнительная группа (n = 58), баллы	Основная группа (n = 69), баллы	P
Физическое функционирование	65,1	69,9	0,498
Ролевое функционирование	69,7	70,3	0,789
Эмоциональное функционирование	65,8	66,2	0,672
Когнитивное функционирование	69,9	70,7	0,810
Социальное функционирование	65,7	74,5	0,051*
Усталость	26,2	23,6	0,017*
Тошнота и рвота	3,9	4,6	0,686
Боль	24,0	26,0	0,047
Одышка	10,0	11,5	0,203
Бессонница	20,7	20,9	0,102
Потеря аппетита	25,1	19,9	0,031*
Запор	18,0	12,4	0,005*
Диарея	13,3	5,5	0,005*
Финансовые проблемы	16,6	17,4	0,605
Глобальное состояние здоровья и качество жизни	66,3	74,9	0,021*
Примечание - Mann-Whitney test*			

По прошествии 1 месяца удалось провести опрос 127 респондентов – 58 из группы сравнения и 69 из основной группы.

Показатель «физическое функционирование» на 14 сутки после операции в сравнительной группе составил 65,1 балла, а основной группе 69,9 балла, статистическая значимость составила 0.498. В показателе «Ролевое функционирование» не было обнаружено статистической значимости - 69,7 балла и 70,3 балла в группах сравнения и основной соответственно ( $P=0.789$ ).

Оценка показателя «Эмоциональное Функционирование» показала 65,8 балла в группе сравнения и 66,2 балла в основной группе со статистически



незначимым отличием ( $P=0.672$ ). Изучение показателя «Когнитивное функционирование» продемонстрировало 69,9 балла в группе сравнения и 70,7 балла в основной группе ( $P=0.810$ ). Показатель «Социальное функционирование» на 1 месяц среди респондентов значительно отличался в зависимости от группы - 65,7 балла в группе сравнения и 74,5 балла в основной группе с  $P=0.051$ . Уровень усталости в группе сравнения на 14 сутки был 27,0 балла, а в основной группе 26,6, что демонстрирует отсутствие статистически значимого отличия ( $P=0.653$ ). Признак «Тошнота и рвота» превалировал в основной группе (4,6 против 3,9), ( $P=0.047$ ). Уровень боли в сравнительной группе был 24,3 балла, а в основной группе 25,9 балла ( $P=0.039$ ). Оценка респондентами уровня одышки показала, что в сравнительной группе данный показатель был 10,1 балла, а в основной 10,5 балла с  $P=0.579$ .

Показатель бессонницы был незначительно выше в группе сравнения (20,9 балла), однако без статистической значимости ( $P=0.604$ ). Потеря аппетита респондентами отмечалась на 25,1 балла в группе сравнения и на 19,9 балла в основной группе, что расценивалось как статистически значимое различие ( $P=0.031^*$ ).

В показателе «Запор» ответы респондентов показали 18,0 балла в сравнительной группе и 12,4 балла в основной ( $P=0.005$ ).

Показатель «диарея» в сравнительной группе был равен 13,3 балла, а в основной 5,5 балла с  $P=0.005^*$ .

Наконец, оценка глобального состояния здоровья и качества жизни показала 66,3 балла в группе сравнения и 74,9 балла с  $p=0,021^*$ .

Оценка качества жизни по опроснику «EORTC QLQ-C30» в сравнительной и основной группах на 3 месяц исследования показаны в таблице 32.

Таблица 33 - Оценка QL по опроснику EORTC QLQ-C30 в зависимости от групп исследования через 3 месяца

Характеристика	Сравнительная группа (n = 55), баллы	Основная группа (n = 64), баллы	P
1	2	3	4
Физическое функционирование	73,6	72,1	0,603
Ролевое функционирование	72,1	75,1	0,047
Эмоциональное функционирование	62,6	68,7	0,023*
Когнитивное функционирование	75,9	77,1	0,203
Социальное функционирование	74,3	76,8	0,102
Усталость	26,2	26,4	0,601
Тошнота и рвота	4,4	4,7	0,604
Боль	26,6	26,5	0,048
Одышка	11,0	11,8	0,203
Бессонница	22,9	19,3	0,032*
Потеря аппетита	25,6	25,4	0,601
Запор	14,4	14,7	0,604

Продолжение таблицы 33

1	2	3	4
Диарея	8,1	7,7	0,048
Финансовые проблемы	18,3	17,7	0,604
Глобальное состояние здоровья и качество жизни	67,3	72,8	0,023*
Примечание - Mann-Whitney test*			

Провести оценку качества жизни удалось у 119 пациентов ( у 55 пациентов сравнительной группы и у 64 пациентов основной). Уровень физического функционирования в сравнительной группе составил 73,6 балла и 72,1 балла у пациентов основной группы ( $p=0.603$ ). Ролевое функционирование в сравнительной группе в среднем составило 72,1 балла, а в основной 75,1 балла, однако без статистической достоверности ( $p=0.047$ ). Уровень эмоционального функционирования в сравнительной группе составил 62,6 балла, а в основной группе 68,7 балла с  $p=0.023^*$ . Когнитивное функционирование в сравнительной и основной группах оценивалось 75,9 балла и 77,1 балла соответственно ( $p=0.203$ ). Социальное функционирование в сравнительной группе определялось 74,3 балла и 76,8 балла в основной группе ( $p=0.102$ ). Пункт «Усталость» респондентами сравнительной группы отмечался как 26,2, а в основной группе - 26,4 балла ( $p=0.601$ ). Уровень тошноты и рвоты в группе сравнения был 4,4 балла, а в основной 4,7 балла, однако уровень статистической достоверности был 0.604. Средний показатель боли в группе сравнения был 26,6 балла, а в основной группе 26,5 балла без статистической достоверности ( $p=0.048$ ). Показатель «запор» в сравнительной группе был больше (14,4), чем в основной (14,7), однако статистическая разница была невелика ( $p=0.604$ ). Уровень диареи также был больше в группе сравнения (8,1), чем в основной группе (7,7), однако статистическое различие было 0.048. Рассчитанное глобальное состояние здоровья и качества жизни показало 67,3 балла баллов в сравнительной группе и 72,8 балла в основной группе со статистической достоверностью ( $p=0,023^*$ ).

Результаты оценки качества жизни с применением опросника « EORTC QLQ-C30» в 6 месяцев в сравнительной и основной группах показаны в таблице 34.

Таблица 34 - Оценка QL по опроснику EORTC QLQ-C30 в зависимости от групп исследования в 6 месяцев

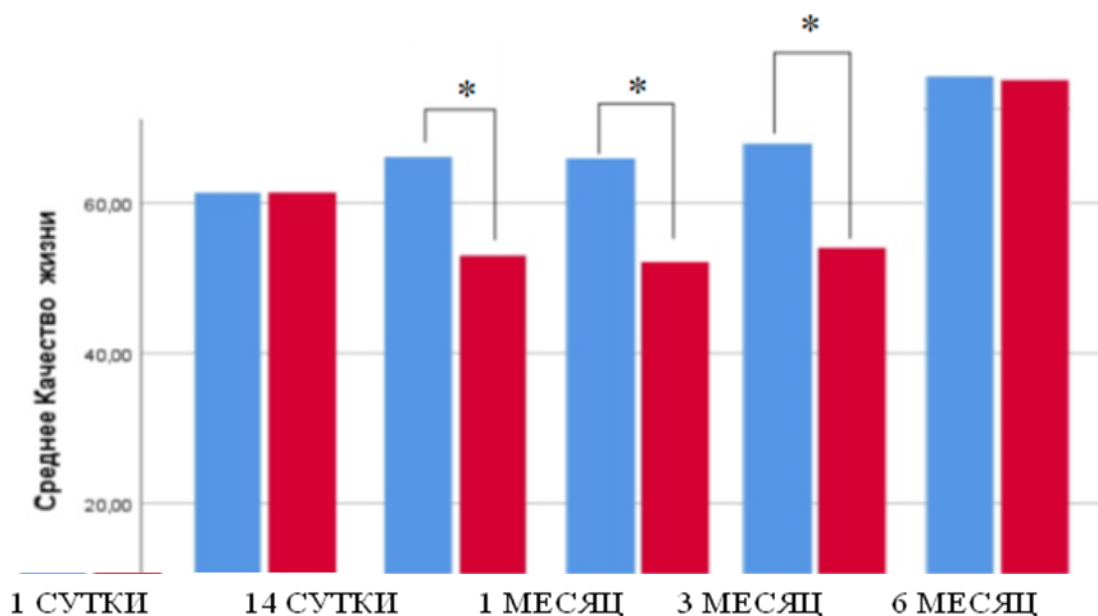
Характеристика	Сравнения группа (n = 38), баллы	Основная группа (n = 42), баллы	P
1	2	3	4
Физическое функционирование	82,9	79,4	0,498
Ролевое функционирование	81,2	82,8	0,789
Эмоциональное функционирование	72,8	75,7	0,671

Продолжение таблицы 34

1	2	3	4
Когнитивное функционирование	85,5	85,0	0,810
Социальное функционирование	83,7	84,7	0,402
Усталость	29,6	29,1	0,579
Тошнота и рвота	4,9	5,2	0,604
Боль	30,6	29,5	0,048
Одышка	12,7	13,1	0,203
Бессонница	26,4	23,7	0,102
Потеря аппетита	29,5	28,3	0,091
Запор	16,6	16,3	0,579
Диарея	9,3	8,6	0,604
Финансовые проблемы	21,1	19,7	0,048
Глобальное состояние здоровья и качество жизни	62,2	63,2	0,103
Примечание - Mann-Whitney test*			

Показатель «физическое функционирование» на 6 месяц после операции в сравнительной группе составил 82,9 балла, а основной группе 79,4 балла, статистическая значимость составила 0.498. В показателе «Ролевое функционирование» не было обнаружено статистической значимости - 81,2 балла и 81,8 балла в группах сравнения и основной соответственно (0.789). Оценка показателя «Эмоциональное функционирование» показала 72,8 балла в группе сравнения и 75,7 балла в основной группе со статистически незначимым отличием (P=0.402). Изучение показателя «когнитивное функционирование» продемонстрировало 85,5 баллов в группе сравнения и 85,0 балла в основной группе (P=0.810). Уровень показателя «Социальное функционирование» на 6 месяц после операции был 83,7 балла в группе сравнения и 84,7 балла в основной группе с P=0.402. Уровень усталости в группе сравнения на 6 месяц был 29,6 балла, а в основной группе 29,1 балла, что демонстрирует отсутствие статистически значимого отличия (P=0.579). Признак «Тошнота и рвота» превалировал в основной группе (5,2 против 4,9), (P=0.047). Уровень боли в сравнительной группе был равен 24,3 балла, а в основной группе 25,9 балла однако без достоверного отличия (P=0.604). Оценка респондентами уровня одышки показала, что в сравнительной группе данный показатель был 12,7 балла, а в основной 13,1 балла с P=0.203. Показатель бессонницы был незначительно выше в группе сравнения (26,4), однако без статистической значимости (P=0.102). Потеря аппетита респондентами отмечалась на 29,5 балла в группе сравнения и на 28,3 балла в основной группе, что расценивалось как статистически незначимое различие (P=0.091). В показателе «Запор» ответы респондентов показали 16,6 балла в сравнительной группе и 16,3 балла в основной (P=0.579). Показатель «диарея» в сравнительной группе был 9,3 балла а в основной 8,6 балла с P=0.604. Наконец, оценка глобального состояния здоровья и качества жизни показала 67.2 балла в

группе сравнения и 63.2 м с  $P=0.103$ . Таким образом, оценка качества жизни на 6 месяцев после операции не показала статистически значимых отличий в сравнительной и основной группах. Глобальное состояние здоровья и качество жизни показано на рисунке 21.



Синим цветом показана основная группа, а красным цветом сравнительная

Рисунок 21 - Глобальное состояние здоровья и качество жизни в группах сравнения и основной на 1, 14 сутки и на 1,3 и 6 месяцы после лечения аппендицита

На графике, иллюстрирующем глобальное состояние здоровья и качество жизни в группах сравнения и основной на 1, 14 сутки и на 1,3 и 6 месяцы после лечения аппендицита видно, что глобальное качество жизни у пациентов сравнительной и основной группы не отличалось на 1 сутки после операции. Однако, уже на третьи сутки качество жизни у пациентов основной группы значительно лучше, в сравнении с сравнительной группой, где определяется даже снижение уровня по сравнению с первым днем после операции. На 14 сутки картина сохраняется и среднее качество жизни превалирует в основной группе. Схожая картина определяется на период 1 и 3 месяцев жизни, однако к 6 месяцу после операции показатели выравниваются.

#### 4.4.2 Резюме по опроснику EORTC QLQ-C30

Анализ результатов оценки качества жизни пациентов, проведенный с помощью опросника EORTC QLQ-C30, показал, что на первые сутки после операции в сравнительной и основной группах не было значимых отличий. Не было обнаружено статистически значимых различий в показателях «Ролевое функционирование», «Когнитивное функционирование» и «Финансовые проблемы». Однако к 14 суткам показатели глобального здоровья стали ниже у

сравнительной группы из-за увеличения желудочно-кишечных симптомов, таких как запор и диарея, в отличие от основной группы. Показатели «Тошнота и рвота», «Запор» и «Диарея» также были значимо выше в сравнительной группе, чем в основной.

К первому месяцу наблюдался самый пик прогрессирования данных симптомов у сравнительной группы в отличие от основной. Оценка глобального состояния здоровья и качества жизни показала значимое различие между группами. Уровень аппетита, «Запор» и «Диарея» также были значимо выше в сравнительной группе.

К 3 месяцу показатели начинают сравниться, однако все еще есть достоверные отличия, так как глобальное состояние здоровья и качества жизни показывало значимое различие между группами, а также связь между глобальным здоровьем и другими факторами, такими, как "Эмоциональное функционирование", "Бессонница" и "Финансовые проблемы".

Однако к 6 месяцам после операции уровень качества жизни пациентов в сравнительной и основной группах сравнялся, и не было значимых различий в глобальном состоянии здоровья.

Таким образом, можно сделать вывод, что в первые сутки после операции не было значимых отличий в качестве жизни пациентов, однако к 14 суткам и к первому месяцу после операции у сравнительной группы были выше показатели желудочно-кишечных симптомов, что отразилось на глобальном состоянии здоровья.

В целом, анализ результатов показал, что выполнение аппендэктомии с использованием применения разработанной нами методике не оказывает значительного влияния на качество жизни пациентов. Однако, были выявлены некоторые различия в показателях между сравнительной и основной группами.

Таким образом, можно сделать вывод, что использование разработанного нами метода оказывает значительное влияние на качество жизни пациентов в течении 3х месяцев после проведенной операции и снижает риск развития нежелательных желудочно-кишечных симптомов (приложение И).

#### 4.4.3 Результаты опроса с использованием анкеты «GSRS: Шкала оценки желудочно-кишечных симптомов»

Шкала оценки желудочно-кишечных симптомов в зависимости от групп исследования проводилась в 1, 14 сутки после операции, а также через 1,3 и 6 месяцев.

Проведенная оценка желудочно-кишечных симптомов согласно «GSRS» в 1 сутки после операции показана в таблице 35.

Таблица 35 - Шкала оценки желудочно-кишечных симптомов сравнительной и основной групп исследования на 1 сутки согласно «GSRS»

Характеристика	Сравнительная группа, балл (n = 64)	Основная группа (n = 76), балл	P
Боль в животе	48 (68,7)	57 (75)	0,579
Симптомы рефлюкса	3 (4,69)	4 (5,26)	0,603
Мальдигестия	4 (6,25)	6 (7,89)	0,043
Запор	43 (67,1)	58 (76,3)	0,201
Диарея	5 (7,81)	6 (7,89)	0,105
Всего (n, межквартильный размах)	64,1	76,1	
Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха тест Уилкоксона			

Жалобы на боль в животе отмечались у 48 (68,7%) пациентов сравнительной группы и у 57 (75%) пациентов основной группы с  $p=0.579$ . О симптомах рефлюкса сообщало 7 пациентов, из них 3 (4,69%) группы сравнения и 4 (5,26%) пациентов основной группы ( $p=0.603$ ). Мальдигестия на первые сутки после операции отмечалась 4 (6,25) респондентами из группы сравнения и 6 (7,89) из основной группы ( $p=0.043$ ). Жалобы на запор были у 43 (67,1%) и 58 (76,3%) пациентов из сравнительной и основной соответственно ( $p=0.201$ ). Таким образом, в показателях «GSRS» за первые сутки после операции статистически достоверных отличий в сравнительной и основной группой определено не было. Проведенное анкетирование с применением «GSRS» за 14 сутки после операции в сравнительной и основной группе представлено в таблице 36.

Таблица 36 - Шкала оценки желудочно-кишечных симптомов сравнительной и основной групп исследования на 14 сутки согласно «GSRS»

Характеристика	Сравнительная группа, балл (n = 63)	Основная группа (n = 74), балл	P
Боль в животе	4 (6,25)	3 (4,05)	0,011
Симптомы рефлюкса	3 (4,69)	2 (2,70)	0,061
Мальдигестия	11 (17,4)	3 (4,05)	0,001*
Запор	8 (12,5)	11 (14,86)	0,191
Диарея	13 (20,6)	6 (8,11)	0,05*
Всего (n, межквартильный размах)	63, 1,5	74,1	
Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха.тест Уилкоксона			

На 14 сутки после операции боль в животе отмечали 4 (6,25%) пациента из группы сравнения и 3 (4,05) пациента из основной группы ( $p=0,011$ ). Симптомы рефлюкса встречались у 3(4,69%) респондентов из группы сравнения, и у 2 (2,70%) пациентов основной группы ( $p=0,061$ ). В показателе «Мальдигестия» была обнаружена статистическая достоверность –  $p=0,001^*$ , так как в группе сравнения пациентов с жалобами на мальдигестию было 11

(17,4%), а в основной группе 3 (4,05%). Пациентов с жалобами на запор в сравнительной группе было 8 (12,5%), а в основной - 11 (14,86%), однако без статистической достоверности ( $p=0,191$ ). В показателе «Диарея» была определена статистическая значимость ( $p=0,05^*$ ). Жалобы на диарею имели 13 (20,6%) пациентов сравнительной группы и 6 (8,11%) пациентов основной группы. Результаты оценки желудочно-кишечных симптомов в зависимости от групп исследования на 1 месяц согласно анкете «GSRS» показаны в таблице 37.

Таблица 37 - Шкала оценки желудочно-кишечных симптомов сравнительной и основной групп исследования на 1 месяц согласно «GSRS»

Характеристика	Сравнительная группа (n = 58)	Основная группа (n = 69)	P
Боль в животе	17 (29,3)	8 (11, 5)	0,001*
Симптомы рефлюкса	15 (25,8)	7 (10, 1)	0,001*
Мальдигестия	21 (36,2)	9 (13, 0)	0,001*
Запор	16 (27,5)	5 (7, 2)	0,001*
Диарея	17 (29,3)	3 (4, 3)	0,05*
Всего (n, межквартильный размах)	58,1	69,1.5	0,001*
Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха. тест Уилкоксона			

На I месяц после операции получилось провести анкетирование у 128 пациентов сравнительной (58 респондентов) и основной (69 респондентов) групп. Таким образом, на первый месяц после операции жалобы на боли в животе отмечались у 17(29,3%) и 8(11,5%) в сравнительной и основной группах соответственно ( $p=0,001^*$ ). Симптомы рефлюкса также статистически достоверно различались в группах с  $p=0,001^*$ . Так в группе сравнения было 15 (25,8%) пациентов с рефлюксом, а в основной группе 7 (10, 1%). Мальдигестия отмечалась у 21 (36,2%) и у 9 (13,0%) среди пациентов сравнительной и основной групп соответственно ( $p=0,001^*$ ). Жалобы на запор были у 16 (27,5%) пациентов сравнительной группы и у 5 (7, 2%) пациентов основной группы ( $p=0,001^*$ ). Диарею отмечали 17 (29,3%) пациентов в группе сравнения, и (4,3%) пациентов из основной группы ( $p=0,05^*$ ).

Таблица 38 - Шкала оценки желудочно-кишечных симптомов сравнительной и основной групп исследования на 3 месяц согласно «GSRS»

Характеристика	Сравнительная группа (n = 55)	Основная группа (n = 64)	P
1	2	3	4
Боль в животе	18 (32,7)	6 (9,3)	0,001*
Симптомы рефлюкса	16 (29,0)	4 (6,2)	0,001*
Мальдигестия	23 (41,8)	5 (7,8)	0,001*

Продолжение таблицы 38

1	2	3	4
Запор	26 (47,2)	6 (9,3)	0,001*
Диарея	13 (23,6)	4 (6,2)	0,05*
Всего (n, межквартильный размах)	55,1.5	64,1	
Примечание - Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха.тест Уилкоксона			

На третий месяц после операции к анкетированию были доступны 119 пациентов, так как многие пациенты выбыли из исследования по различным причинам, не связанным с исследованием. Так, боль в животе определялась у 18 (32,7%) пациентов группы сравнения, и у 6 (9,3%) пациентов основной группы (  $p=0,001^*$ ). Симптомы рефлюкса отмечали 16 (29,0%) пациентов группы сравнения, и 4 (6,2%) пациентов основной группы ( $p=0,001^*$ ). Мальдигестия была у 23 (41,8%) и у 5 (7,8%) пациентов в сравнительной и основной группе с  $p=0,001^*$ . Жалобы на запор были у 26 (47,2%) сравнительной и у 6 (9,3%) пациентов основной групп с  $p=0,001^*$ . Диарея отмечалась у 13 (23,6%) и 4 (6,2%) пациентов сравнительной и основной групп соответственно. Показатель достоверности по данному показателю был  $p=0,05^*$ .

Результаты оценки желудочно-кишечных симптомов сравнительной и основной групп исследования на VI месяц согласно «GSRs» представлены в таблице 39.

Таблица 39 - Шкала оценки желудочно-кишечных симптомов сравнительной и основной групп исследования на VI месяц согласно «GSRs»

Характеристика	Сравнительная группа (n = 38)	Основная группа (n = 42)	P
Боль в животе	7 (18,4)	2 (4,7)	0,001*
Симптомы рефлюкса	8 (21, 0)	2 (4,7)	0,001*
Мальдигестия	8 (21, 0)	3 (7,1)	0,001*
Запор	7 ( 18, 4)	3 (7,1)	0,001*
Диарея	9 (23, 6)	2 (4,7)	0,05*
Всего (n, межквартильный размах)	38,1	42,1	
Примечание - Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха.тест Уилкоксона			

На VI месяц после проведенной операции провести анкетирование удалось у 80 респондентов в связи с выбытием пациентов из исследования по причинам, не связанным с исследованием. Таким образом, боль в животе отмечалась у 7 (18,4) сравнительной группы и у 2 (4,7%) пациентов основной группы. Данное различие считалось статистически достоверным с  $p = 0,001^*$ . Жалобы на запор были у 7 ( 18, 4) пациентов сравнительной группы, и у 3 (7,1%) пациентов основной группы со статистической достоверностью  $p = 0,001^*$ . Мальдигестию отмечали 8 (21, 0) и 3 (7,1%) пациентов группы сравнения и основной группы



соответственно ( $p=0,001^*$ ). Диарею отмечали 9 (23, 6) пациентов сравнительной группы и 2 (4,7%) пациентов основной группы ( $p=0,05^*$ ).

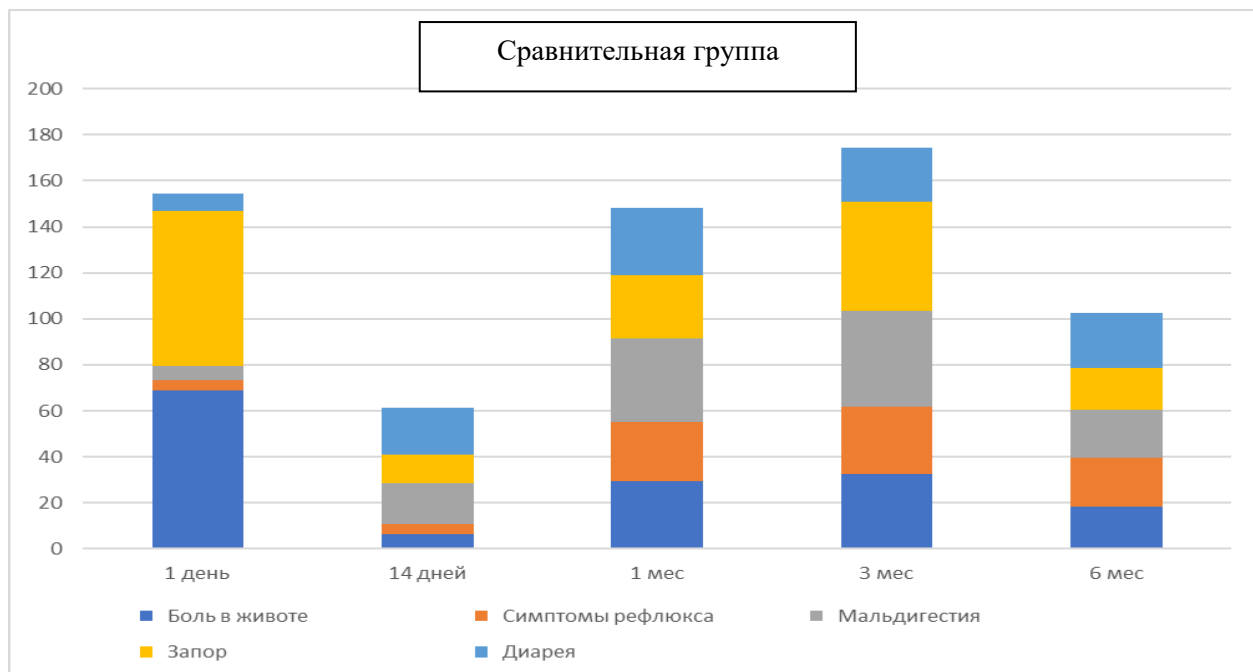


Рисунок 22 - Показатели желудочно-кишечных симптомов у пациентов сравнительной группы

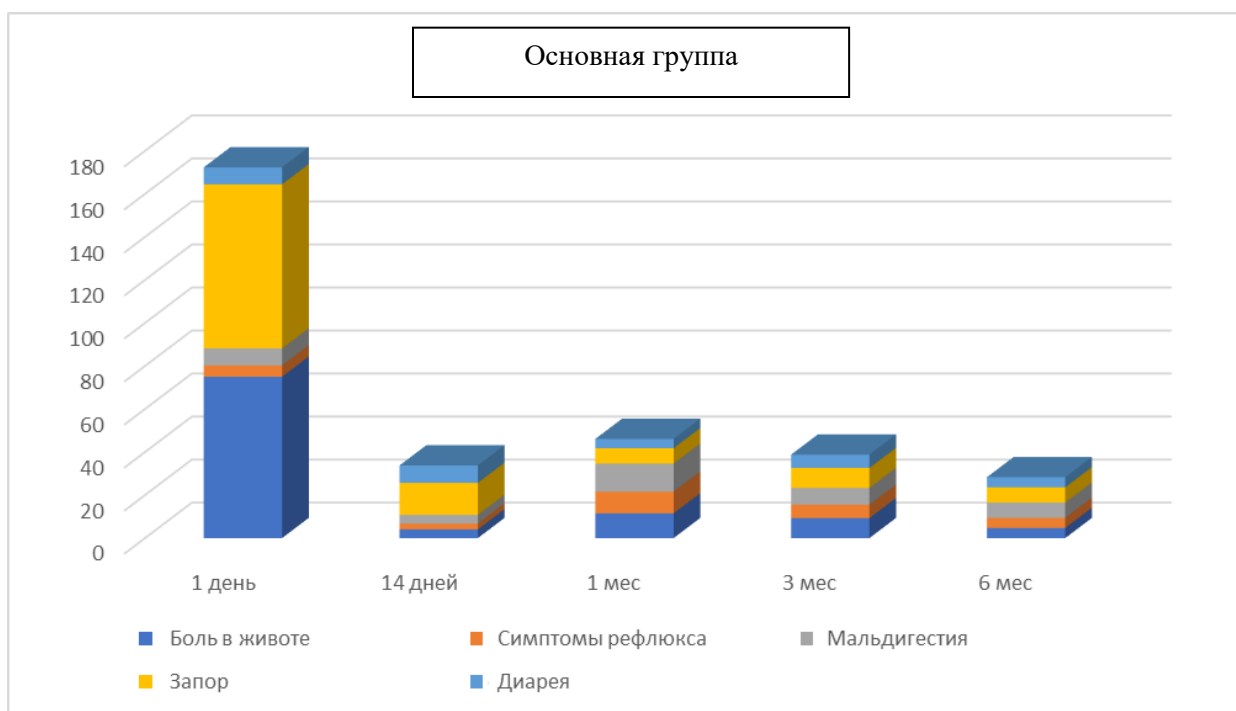


Рисунок 23 - Показатели желудочно-кишечных симптомов у пациентов основной группы

#### 4.4.4 Резюме по опроснику «GSRS: Шкала оценки желудочно-кишечных симптомов»

Изучение желудочно-кишечных симптомов у пациентов, перенесших операцию аппендэктомии, проводилось путем использования опросника «GSRS: Шкала оценки желудочно-кишечных симптомов».

Исследование по желудочно-кишечным симптомам после аппендэктомии является важным, так как позволяет оценить качество хирургического вмешательства и его последствия для пациентов. Были собраны данные по жалобам на боли в животе, симптомы рефлюкса, мальдигестию, запор и диарею в различные сроки после операции. Результаты исследования указывают на то, что применение разработанного метода операции связано с меньшим риском развития желудочно-кишечных симптомов у пациентов.

Особенно интересными являются результаты на первые сутки после операции, когда различий между сравнительной и основной группами не было выявлено. Это может свидетельствовать о том, что в первые сутки после операции риск развития желудочно-кишечных симптомов не зависит от применяемого метода. По-видимому, первые сутки после операции являются периодом ранней реабилитации, когда организм еще не восстановился полностью, и показатели симптомов были высокими у обеих групп.

Однако уже на 14 сутки после операции различия в показателях желудочно-кишечных симптомов между группами стали заметны. На 14 сутки после операции, пациенты в сравнительной группе чаще жаловались на мальдигестию и диарею, чем в основной группе, где чаще отмечались жалобы на тошноту и рвоту.

На первый месяц после операции был отмечен пик различий между группами. Пациенты в сравнительной группе чаще жаловались на боль в животе, симптомы рефлюкса, мальдигестию и запор, чем в основной группе.

На третий месяц после операции различия между группами сохранялись, хотя на шестой месяц они сравнялись. Это может свидетельствовать о том, что восстановительные процессы в организме пациентов занимают относительно длительное время.

Из результатов исследования можно сделать вывод о том, что различные методы хирургического лечения аппендицита могут влиять на желудочно-кишечные симптомы у пациентов в послеоперационном периоде. В частности, использование нами разработанного метода операции может быть более благоприятным для пациентов, поскольку связано с меньшим риском развития желудочно-кишечных симптомов.

Эти результаты подтверждают значимость влияния применения разработанного нами метода на послеоперационный период и желудочно-кишечные симптомы у пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аппендэктомия является наиболее эффективным способом лечения аппендицита, демонстрирующим частоту успеха более 95%.

Хирургическое вмешательство, хотя и является процессом соотнoсительно низким риском, все же оказывает нагрузку на организм и может представлять собой бремя для многих пациентов, поскольку для них "хирургическое вмешательство" само по себе считается рискованным.

Операция также требует огромных кадровых и технических ресурсов, и даже умеренное снижение частоты операций может привести к значительно меньшему количеству необходимых процедур. Лапароскопическая аппендэктомия может быть выбрана как более предпочтительная операция из-за ее способности уменьшать боль после операции, снижать риск послеоперационных инфекционных осложнений, уменьшать время пребывания в стационаре и обеспечивать более быстрое восстановление и кратковременный срок реабилитации.

Исследование, проведенное нами, показало, что микрофлора воспаленного аппендикса может содержать патогенные микроорганизмы, которые, попадая в просвет слепой кишки, могут нарушить баланс микроорганизмов, составляющих кишечный микробиом. Это может привести к нарушению нормального функционирования кишечника и снижению качества жизни пациента в раннем послеоперационном периоде.

Эти данные подтверждаются другими исследованиями. Например, исследование, в котором изучалось влияние аппендэктомии на микробиом кишечника. В результате было выявлено, что у пациентов, прошедших аппендэктомию, наблюдались изменения в составе и функциональной активности микробиома кишечника [170, р. 8].

Вопрос изменения хода операции для улучшения состояния микробиома является достаточно новым и исследуется научными группами в настоящее время [119, с. 4]. Несмотря на то, что некоторые исследования показали, что аппендэктомия может влиять на микробиом кишечника, на данный момент нет достаточно обоснованных данных, чтобы сделать однозначный вывод о том, что изменение хода операции может улучшить состояние микробиома.

Вместе с тем, важно отметить, что микробиом кишечника является важным фактором в общем здоровье человека, и многие исследования показали, что состояние микробиома может влиять на иммунную систему, метаболизм, пищеварение и другие аспекты здоровья. Поэтому, улучшение состояния микробиома может привести к лучшим результатам лечения и улучшению прогноза заболевания.

Таким образом, есть необходимость в определении частных изменений микробиома у пациентов с аппендэктомией.

В ходе нашего исследования на лабораторных животных, была оценена безопасность использования двухпетлевого узла при аппендэктомии. Исследование включало 4 группы животных, которым выполнялись различные

варианты операций, с использованием стандартных методов аппендэктомии или с применением двухпетлевого узла. Нами были замечены некоторые изменения в показателях. На первые сутки исследования статистически значимых различий между группами не было найдено ( $p > 0,05$ ). На третьи сутки после операции воспалительный процесс продолжался и был значительно выше в опытных группах по сравнению с сравнительной группой без вмешательства. Уровень фиброза и неоангиогенеза также был выше в опытных группах. Наблюдались значительные изменения в некоторых показателях, таких как э/с, пл/к и митозы, что указывает на различия в воспалительном процессе или иммунном ответе между группами. На седьмые сутки исследования статистически значимые различия между группами были обнаружены только для показателя э/с, что может говорить о продолжающихся различиях в аллергических или воспалительных реакциях между группами. Эпителизация значительно увеличилась во всех опытных группах. Воспалительный процесс остается выше в опытных группах, а уровни коллагена и фиброза увеличились. К 14 суткам исследования все методы аппендэктомии стали менее различимыми, и статистически значимых различий между группами не было обнаружено. Однако, эпителизация, коллаген и неоангиогенез продолжали увеличиваться в опытных группах, что указывает на активацию процессов репарации и регенерации тканей в ответ на хирургическое вмешательство. Было обнаружено, что количество лимфоцитов, нейтрофилов, плазматических клеток, макрофагов, интраэпителиальных лимфоцитов и эпителиостромального индекса не различается между группами, в которых использовались два петлевых узла и сравнительной группами с использованием стандартных методов. Это говорит о том, что применение двухпетлевого узла при аппендэктомии является безопасным и эффективным, и его эффективность не уступает стандартным методам. Таким образом, был разработан безопасный и эффективный метод применения двухпетлевого узла при аппендэктомии. Использование этого метода не влияет на гистологические и морфометрические показатели, результаты не ухудшаются по сравнению со стандартными методами лечения. В связи с этим мы решили разработанный метод внедрить в клинику.

Исследование, проведенное в группе пациентов показало, что в первые три дня после операции у пациентов основной и сравнительной групп не было статистически значимых различий в показателях ВАШ (визуально-аналоговая шкала боли) ( $p > 0,05$ ). Это означает, что оба метода лечения позволяют достичь снижения болевого синдрома у пациентов после операции. Анализ изменений температуры также не показал статистически значимой разницы между сравнительной и основной группами на первые 4 суток после операции ( $p$ -значения варьируются от 0.198 до 0.853), а стандартное отклонение было в пределах нормы, что говорит о том, что изменения температуры не были значительными и не вызывали заметных отклонений от нормы. Однако, при оценке перистальтики установлено, что на 72-ой час после операции оценка перистальтики была значительно выше в основной группе, чем в сравнительной

( $p=0,034$ ). Это может свидетельствовать о более быстром восстановлении моторной функции кишечника после операции при использовании разработанного нами метода лечения. Таким образом, метод позволяет достичь таких же результатов в снижении болевого синдрома и изменении температуры, как и стандартные методы лечения, но при этом способствует более быстрому восстановлению моторной функции кишечника.

Результаты проведенного исследования показали, что занос кишечной микрофлоры из воспаленного аппендикса в просвет слепой кишки может привести к изменениям в копрограмме пациентов. Были выявлены различия в копрограмме пациентов сравнительной группы, которые прошли стандартную лапароскопическую аппендэктомию, и основной группы, где использовалась разработанная методика. В первые сутки после операции различий между группами не обнаружено, однако на 14-й день после операции у пациентов сравнительной группы отмечались более частые жалобы на частоту стула и наличие слизи в кале, а также больше случаев стеатореи. На 1 месяц после операции значимые различия между группами выявлены в жалобах на частоту стула и метеоризм, а также в уровне бифидо- и лактобактерий, амилореи и креатореи, с большим количеством нарушений в сравнительной группе. На 3 месяц после операции продолжались различия в жалобах на частоту стула и метеоризм, а также в уровне слизи, стеатореи, амилореи и креатореи, с большим количеством нарушений в сравнительной группе. Использование разработанной методики может быть более предпочтительным для сохранения нормальной микрофлоры и уменьшения нарушений в копрограмме в раннем послеоперационном периоде. Таким образом, применение разработанной методики лапароскопической аппендэктомии может снизить риск развития диспептических осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта

Изучение микробиома в ходе исследования двух групп показало, что на первые сутки после операции относительно одинаковый средний уровень микроорганизмов был установлен в обеих сравниваемых группах. Однако, была выявлена разница в количестве Firmicutes и Enterobacteriaceae, уровень которых был выше в сравнительной и основной группах соответственно. На 14-й день после операции значительных отличий микробиома не было обнаружено. На 1 месяц после операции в основной группе не было определено значительных отклонений от прежнего уровня, в то время как в сравнительной группе отмечались значительные изменения в количестве Bacteroidetes и Firmicutes. На 3 месяц после операции изменения в биоразнообразии кишечной микрофлоры были менее выраженными в основной группе по сравнению с сравнительной группой. Исследования показывают, что снижение уровня Firmicutes оказывает влияние на стимулирование продукции противовоспалительных цитокинов, но в сравнительной группе была определена тенденция к повышению уровня этого микроорганизма. Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что изменения биоразнообразия желудочно-кишечного тракта более значительны после выполнения аппендэктомии стандартным способом, и менее выражены при выполнении аппендэктомии разработанным нами методом. Таким образом,

наше исследование подтверждает, что занос кишечной микрофлоры из воспаленного аппендикса в просвет слепой кишки может привести к временному нарушению микрофлоры кишечника. Использование разработанного нами метода выполнения аппендэктомии может быть более предпочтительным для сохранения нормальной микрофлоры и уменьшения нарушений в копрограмме в раннем послеоперационном периоде. Кроме того, наш метод может снизить риск развития диспептических осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта у пациентов после аппендэктомии.

Анализ результатов опросника EORTC QLQ-C30, проведенного в ходе исследования, показал, что в первые сутки после операции не было значимых различий в качестве жизни пациентов, включая показатели «Ролевое функционирование», «Когнитивное функционирование» и «Финансовые проблемы», между сравнительной и основной группами. Однако на 14 сутки после операции глобальное здоровье было заметно ниже у пациентов сравнительной группы из-за увеличения желудочно-кишечных симптомов, таких как запор и диарея, в отличие от основной группы. Показатели «Тошнота и рвота», «Запор» и «Диарея» были значительно выше в сравнительной группе, чем в основной.

На первый месяц после операции наблюдался самый высокий уровень желудочно-кишечных симптомов у пациентов сравнительной группы, а оценка глобального состояния здоровья и качества жизни показала значительное различие между группами. Уровень аппетита, «Запор» и «Диарея» также были значимо выше в сравнительной группе.

К III месяцу после операции показатели начали сравниться, но все еще были значимыми. Глобальное состояние здоровья и качество жизни продолжали показывать различия между группами, а связь между глобальным здоровьем и другими факторами, такими, как "Эмоциональное функционирование", "Бессонница" и "Финансовые проблемы", также была значимой.

Однако, к 6 месяцам после операции уровень качества жизни пациентов в сравнительной и основной группах сравнялся, и не было значимых различий в глобальном состоянии здоровья.

Следовательно, можно заключить, что в первые сутки после операции не было значимых отличий в качестве жизни пациентов, однако к 14 суткам и к первому месяцу после операции у пациентов сравнительной группы были заметно более высокие показатели желудочно-кишечных симптомов. Однако, к III месяцу после операции и к 6 месяцам различия в качестве жизни между группами уменьшились и стали незначительными. Это может быть связано с постепенным восстановлением микрофлоры кишечника у пациентов после операции. Также стоит отметить, что использование разработанного нами метода выполнения операции может помочь снизить риск развития желудочно-кишечных симптомов и улучшить качество жизни пациентов в раннем послеоперационном периоде.

В целом, анализ результатов показал, что выполнение аппендэктомии с использованием применения разработанной нами методике оказывает значительное влияние на качество жизни пациентов.

Изучение желудочно-кишечных симптомов у пациентов, прошедших операцию аппендэктомии, проводилось путем использования опросника «GSRS: Шкала оценки желудочно-кишечных симптомов».

Исследование по желудочно-кишечным симптомам после аппендэктомии с использованием опросника «GSRS» является важным, так как позволяет оценить качество хирургического вмешательства и его последствия для пациентов. Были собраны данные по жалобам на боль в животе, симптомы рефлюкса, мальдигестию, запор и диарею в различные сроки после операции. Результаты исследования указывают на то, что применение разработанного метода операции связано с меньшим риском развития желудочно-кишечных симптомов у пациентов.

Особенно интересными являются результаты на первые сутки после операции, когда различий между сравнительной и основной группами не было выявлено. Это может свидетельствовать о том, что в первые сутки после операции риск развития желудочно-кишечных симптомов не зависит от применяемого метода. По-видимому, первые сутки после операции являются периодом ранней реабилитации, когда организм еще не восстановился полностью, и показатели симптомов были высокими у обеих групп.

Однако уже на 14 сутки после операции различия в показателях желудочно-кишечных симптомов между группами стали заметны. На 14 сутки после операции пациенты в сравнительной группе чаще жаловались на мальдигестию и диарею, чем в основной группе, где чаще отмечались жалобы на тошноту и рвоту.

На первый месяц после операции был отмечен пик различий между группами. Пациенты в сравнительной группе чаще жаловались на боль в животе, симптомы рефлюкса, мальдигестию и запор, чем в основной группе.

На третий месяц после операции различия между группами сохранялись, хотя на шестой месяц они сравнялись. Это может свидетельствовать о том, что восстановительные процессы в организме пациентов занимают относительно длительное время.

Из результатов исследования можно сделать вывод о том, что различные методы хирургического лечения аппендицита могут влиять на желудочно-кишечные симптомы у пациентов в послеоперационном периоде. В частности, использование нами разработанного метода операции может быть более благоприятным для пациентов, поскольку связано с меньшим риском развития желудочно-кишечных симптомов.

Эти результаты подтверждают значимость влияния применения разработанного нами метода на послеоперационный период и желудочно-кишечные симптомы у пациентов.

Несмотря на это, результаты исследования показывают, что разработанный нами метод, может быть более эффективным в снижении риска возникновения

желудочно-кишечных симптомов, таких как мальдигестия, диарея, запор и боли в животе, по сравнению со стандартным методом лапароскопической аппендэктомии.

Кроме того, результаты нашего исследования также свидетельствуют о том, что выполнение аппендэктомии может привести к временным изменениям в микробиоме кишечника, особенно при использовании стандартного метода лапароскопической аппендэктомии. Однако, при использовании разработанного нами метода, изменения микробиома кишечника были менее значительными.

Некоторые исследования показывают, что аппендэктомия может привести к нарушению нормальной микробиомы кишечника и изменению копрограммы у пациентов, что может сопровождаться диспептическими осложнениями, тогда как разработанный нами способ позволяет сохранить нормальную микрофлору кишечника и уменьшить нарушения в копрограмме в раннем послеоперационном периоде. Поэтому, использование данной методики может быть более предпочтительным для пациентов при аппендэктомии, так как она способствует сохранению нормальной микрофлоры и уменьшению риска диспептических осложнений.

Наши результаты показывают необходимость дальнейших исследований механизмов влияния лапароскопии на желудочно-кишечные симптомы, а также дополнительных исследований состояния микрофлоры кишечника. Кроме того, наша работа может быть полезна для врачей-хирургов при принятии решений о выборе метода операции и последующем уходе за пациентами.

В целом, результаты нашего исследования подтверждают важность изучения желудочно-кишечных симптомов у пациентов после выполнения аппендэктомии и свидетельствуют о том, что разработанный нами метод может быть более предпочтительным в снижении риска возникновения желудочно-кишечных симптомов у пациентов в раннем послеоперационном периоде.

В свете этого, наша работа может быть использована для дальнейших исследований в данной области, включая исследования механизмов влияния аппендэктомии на желудочно-кишечные симптомы.

### **Выводы**

1. Обработка культи червеобразного отростка с применением двухпетлевого метода в эксперименте демонстрирует безопасность и эффективность, за счет усиления регенеративных процессов (эпителизация  $4,1 \pm 0,9$  против  $2,2 \pm 0,1$ ,  $p=0,001$ ; неоангиогенез  $5,5 \pm 1,1$  против  $2 \pm 0,1$ ,  $p=0,001$ ), а также отсутствием значимых отличий в морфометрических показателях воспаления ( $p \geq 0,05$ ) на 14 сутки в группах сравнения.

2. Разработанный способ обработки культи червеобразного отростка с применением двухпетлевого метода перевязки может широко использоваться в клинической практике, так как является простым в техническом выполнении и эффективным методом.



3. Применение ретроградной техники перевязки аппендикса предложенным нами способом, препятствует попаданию патологической микрофлоры из червеобразного отростка в слепую кишку, тем самым улучшает показатели пищеварительной функции за счет снижения количества слизи (9,3% против 21,8%,  $p=0,004$ ), стеатореи (14,0% против 25,4%,  $p=0,002$ ), амилореи (9,3% против 27,2%,  $p=0,007$ ), креатореи (6,2% против 20,0%,  $p=0,003$ ), а также, оказывает положительное изменение в микробиологическом составе кишечной флоры, приводя к снижению уровней bacteroidetes, enterobacteriaceae и firmicutes ( $p\leq 0,007$ ), в отличии от группы сравнения на 3-м месяце исследования.

4. Использование разработанного нами способа снижает желудочно-кишечные симптомы, включая боли в животе (11,5% против 29,3%,  $p=0,001$ ), симптомы рефлюкса (10,1% против 25,8%,  $p=0,001$ ), мальдигестию (13,0% против 36,2%,  $p=0,001$ ), запор (7,2% против 27,5%,  $p=0,001$ ) и диарею (4,3% против 29,3%,  $p=0,05$ ), а так улучшению глобального состояния здоровья и качества жизни пациентов (72,8 против 67,3,  $p=0,023$ ) в отличии от группы сравнения через 1 месяц после перенесенной лапароскопической аппендэктомии

5. Применение двухпетлевого метода перевязки культи кишечника сокращает продолжительность операции с  $55\pm 10,2$  до  $48\pm 8,9$  мин. ( $P\leq 0,05$ ) и реабилитационный период в 2 раза.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Двухпетлевой метод перевязки культи червеобразного отростка оказывает благоприятное воздействие на процессы репарации и является безопасным.

2. Применение разработанного метода ретроградной лапароскопической аппендэктомии способствует физической и биологической герметичности сформированной культи.

3. Предлагаемый способ технически прост в исполнении, не увеличивает времени оперативного вмешательства и имеет низкую стоимость.

4. Использование разработанного способа обработки культи червеобразного отростка позволяет достоверно улучшить качество жизни пациентов после лапароскопической аппендэктомии.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Snyder M.J., Guthrie M., Cagle S. Acute Appendicitis: Efficient Diagnosis and Management // American family physician. – 2018. - №98(1). – P. 25–33.
- 2 Колесов В.И. Острый аппендицит. Книга по требованию. – М., 2012. - 266 с.
- 3 Berry J.A., Malt R. Appendicitis Near Its Centenary // Ann. Surg. - 1984. - №10. - P. 567-575.
- 4 Барсукова И.М., Гавщук М.В., Кривов А.П. Острый аппендицит: история и современная организация медицинской помощи // Ученые записки СПбГМУ им. И. П. Павлова. - 2018. - №3. – С. 19-33.
- 5 Бараев Т.М. К проблеме острого аппендицита // Вестн. Хирургии. - 1999. - №4. - С. 35-38.
- 6 Alvarado A.A. A practical score for the early diagnosis of acute appendicitis // Ann. Emerg. Med. - 1986. - №15. - P. 557-564.
- 7 Andersson M.N., Andersson R.E. Causes of short-term mortality after appendectomy. A population-based case-controlled study // Annals of Surgery. - 2011. - Vol. 1, №254. - P. 103-107.
- 8 Гринберг А.А. Неотложная абдоминальная хирургия. - М.: Триада - Х., 2000. – 496 с.
- 9 Perez K.S., Allen S.R. Complicated appendicitis and considerations for interval appendectomy // JAAPA: official journal of the American Academy of Physician Assistants. - 2018. - №31(9). – P. 35–41.
- 10 Vons C., Brami M. Épidémiologie descriptive des appendicites en France : faut-il revoir la physiopathologie des appendicites aiguës? // Bull Acad Natle Med. – 2017. - Vol. 201, №1–3. – P. 339–357.
- 11 Гасьмаев В.К., Шевякова Т.В. К вопросу дифференциальной диагностики острого аппендицита // Вестник рентгенологии и радиологии. - 1992. - №2. - С. 54-56.
- 12 Ганцев Ш.Х., Серяк А.Н. Современная классификация заболеваний червеобразного отростка // Казанский медицинский журнал. - 1991. - Т. 72, №6. - С. 438-440.
- 13 Григович И.Н. В XXI век с проблемой острого простого аппендицита // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. - 2000. - Т. 159, №3. - С. 93-97.
- 14 Walter K. Acute Appendicitis // JAMA. – 2021. - Vol. 326, №22. – P. 2339.
- 15 Долецкий С.Я. Особенности хирургической тактики при остром аппендиците у детей // Хирургия. - 1990. - №2. - С. 93-97.
- 16 Заболотько А. Аппендэктомия не всегда благо // Врач. -1997. - №8. - С. 38.
- 17 Зубарев А.В. Новые технологии в лучевой диагностике // Российский медицинский журнал. - 2003. - №4. - С. 47-48.

- 18 Ford R.D., Passinaut W.J., Morse M.E. AD diagnostic ultrasound for suspected appendicitis: does the added cost produce a better outcome? // *Am Surg.* 1994. - Vol. 60, №11. - P. 895-898.
- 19 Исак И.Г. Роль и место лапароскопии в диагностике острого аппендицита // *Здравоохранение Кишенева.* - 1987. - №6. - С. 25-26.
- 20 Wagner M., Tubre D.J., Asensio J.A., Evolution and Current Trends in the Management of Acute Appendicitis // *The Surgical clinics of North America.* – 2018.- №98(5). – P. 18-26.
- 21 Larsson P.G. Laparoscopy reduces unnecessary appendicectomies and improves diagnosis in fertile women // *A randomized study, Surg. Endosc.* - 2001. - Vol. 15, №2. - P. 200-202.
- 22 Калиш Ю.И., Хан Г.В., Мирзахмедов Б.М. Гипердиагностика в хирургии острого аппендицита // *Скорая медицинская помощь.* - 2004. - Т. 5, №3. - С. 31.
- 23 Ahn S.H. Acute nontraumatic abdominal pain in adult patients: abdominal radiography compared with CT evaluation *Radiology.* - 2002. - Vol. 225, №1. - P. 159-16.
- 24 Babekir A.R. Analysis of the pathology of 405 appendices // *East Air. Med. J.* - 1990. - Vol. 67, №9. - P. 599-602.
- 25 Яцентюк М.Н. Диагностика и хирургическая тактика при остром аппендиците у женщин с острыми заболеваниями придатков матки // *Общая и неотложная хирургия.* - 1985. – Вып. 15. - С. 81-85.
- 26 Vachoo P. et al. Acute appendicitis: the continuing role for active observation // *Pediatr. Surg. Int.* - 2001. - Vol. 17, №2-3. - P. 125-128.
- 27 Лопухов Е.С., Макаров И.В., Навасардян Н.Н. Трудности диагностики некоторых форм воспаления червеобразного отростка // *Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье.* - 2019. - №4. – С. 15-27.
- 28 Тимербулатов Ш. В., Тимербулатов В. М., Сагитов Р. Б., Мехдиев Д. И., Сахаутдинов Р.М. Острый аппендицит: клинико-лабораторные, лапароскопические, патоморфологические параллели // *Креативная хирургия и онкология.* - 2019. - №1. – С. 11-17.
- 29 Шуркалин Б.К. Лечение перитонита аппендикулярного происхождения // *Хирургия.* - 1990. - №2. - С. 100.
- 30 Bonanni F. Laparoscopic versus conventional appendectomy // *J. Coll. Surg.* - 1994. - Vol. 179, №3. - P. 273-278.
- 31 Bessoff K.E., Forrester J.D. Appendicitis in Low-Resource Settings // *Surgical infections.* – 2020. - №21(6). - P. 523–532.
- 32 Gebbers J.O., Laissue J.A. Bacterial translocation in the normal human appendix parallels the development of the local immune system // *Ann NY Acad Sci.* - 2004. - №1029. – P. 337–343.
- 33 Im G.Y., Modayil R.J., Lin C.T. et al. The appendix may protect against *Clostridium difficile* recurrence // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2011. - №9. – P. 1072–1077.

- 34 Laurin M., Everett M.L., Parker W., The cecal appendix: one more immune component with a function disturbed by post-industrial culture // *Anat Rec.* – Hoboken, 2011. - №294. – P. 567–579.
- 35 Randal Bollinger R., Barbas A.S., Bush E.L., Biofilms in the large bowel suggest an apparent function of the human vermiform appendix // *J Theor Biol.* – 2007 - №249. – P. 826–831.
- 36 Vanhatalo S., Munukka E., Kallonen T. et al. Appendiceal microbiome in uncomplicated and complicated acute appendicitis: A prospective cohort study // *PLoS One.* – 2022. - Vol. 17, №10. – P. 16-22.
- 37 Cai S., Fan Y., Zhang B., Lin J., Yang X., Liu Y., Liu J., Ren J., Xu H. Appendectomy Is Associated With Alteration of Human Gut Bacterial and Fungal Communities // *Front Microbiol.* – 2021. - №12. – P. 724980.
- 38 Lee M., Sulit A., Frizelle, F., Purcell R. The microbiome in adult acute appendicitis // *Gut Microbiome.* – 2022. - №3. – P. 15-19.
- 39 Humes D.J., Simpson J. Acute appendicitis // *BMJ.* – 2006. - №333(7567). – P. 530–534.
- 40 Альбицкий В.Б. Хирургические болезни // ТАЛКА. - 1993. - Т. 1. – С. 310.
- 41 Moris D., Paulson E.K., Pappas T.N. Diagnosis and Management of Acute Appendicitis in Adults: A Review // *JAMA.* – 2021. - Vol. 326, №22. – P. 2299–2311.
- 42 Арипов У.Р. Проблема острого аппендицита сегодня и роль лапароскопии // *Вестник экстренной медицины.* - 2012. - №4. – С. 19-27.
- 43 Бараев Т.М. Ещё раз о катаральном аппендиците // *Казанский медицинский журнал.* - 2003. – Т. 84, №2. - С. 133-134.
- 44 Беляков И.М. Иммунная система слизистых // *Иммунология.* - 1997. - №4. - С. 7-15.
- 45 Шестаков А.Л., Тимошин А.Д. Сравнительная характеристика результатов традиционной и лапароскопической аппендэктомии // *Анналы хирургии.* - 1999. - №6. - С. 120-122.
- 46 Williams N., Kapha L. Acute appendicitis in the under five year old // *Ann. Roy. Coll. Surg. Ed.* - 1994. - Vol. 39. - P. 168170.
- 47 Малгаждаров М.С., Мадьяров В.М., Турбекова М.Н., Айтжанов Б.Т., Амангелді Ж.А. Соответствие морфологической и видеоскопической картин при остром аппендиците // *Вестник казну.* - 2020. - №1. – С. 18-26.
- 48 Шапошников В.И. Стертые формы острого аппендицита // *Успехи современного естествознания.* - 2003. - №12. — С. 75-76.
- 49 Пулатов А.Г. Острый аппендицит: ранняя диагностика, уменьшение числа операций и осложнений // *Здравоохранение Таджикистана.* - 1990. - №4. - С. 19-22.
- 50 Yilmaz E.M., Kapci M., Celik S. et al. Should Alvarado and Ohmann scores be real indicators for diagnosis of appendicitis and severity of inflammation // *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* – 2017. - №23(1). – P. 29–33.

51 Salminen P., Paajanen H., Rautio T. et al. Antibiotic therapy vs appendectomy for treatment of uncomplicated acute appendicitis: The APPAC randomized clinical trial // JAMA. – 2015. - Vol. 313, №23. – P. 2340–2348.

52 Борисов А.Е., Удод В.М., Маляр А.В., Акимов В.П. Профилактика и лечение гнойно-воспалительных осложнений после аппендэктомии // Вестник хирургии. - 2004. - №1. - С. 53-55.

53 Пархоменко Ю.Г., Али-Риза А.Э. Иммуноморфологическая характеристика червеобразного отростка при вирусно-бактериальном его поражении у детей с аппендицитом // Арх.пат. - 1991. - №5. - С. 33-38.

54 Тилепалдиев Г. Роль лапароскопии в диагностике и лечении острого аппендицита // Вестник АГИУВ. - 2010. - №3. – С. 28-33.

55 Побылещ А.М., Копыцкий А.В., Цилиндзь И.Т., Шухрай А.Н., Хведынич С.Н., Ващенко В.В. Острый аппендицит: длительность заболевания и динамического наблюдения, клинический диагноз, патогистологическое заключение, диагностика (на примере одной клинической больницы) // Гепатология и гастроэнтерология. - 2020. - №1. – С. 12-36.

56 Zhong D., Brower-Sinning R., Firek B., Morowitz M.J. Acute appendicitis in children is associated with an abundance of bacteria from the phylum Fusobacteria // J Pediatr Surg. – 2014. - №49. – P. 441–446.

57 Lee J.Y., Sul Y.H., Ye J.B. et al. The benefits and risks of performing incidental appendectomy // J Acute Care Surg. - 2019. - №9. – P. 35–38.

58 Газизов Р.А., Шуклин И.А. Острый аппендицит у беременных // Форум молодых ученых. - 2018. - №5-1(21). – С. 12-36.

59 Седов В.М. Аппендицит. – Спб.: ООО«СанктПетербургское медицинское издательство», 2002. – 232 с.

60 Федоров И.В., Сигал Е.И., Одинцов В.В. Эндоскопическая хирургия. - М.: ГЭОТАР-Медицина, 1998. – 351 с.

61 Гржимоловский А.В., Караполян С.Р., Данишян К.И. Эндоскопическая хирургия // Тезисы докладов 4 Всероссийского съезда по эндоскопической хирургии. – М., 2001. – №2. – С. 15.

62 Малков И.С., Шаймарданов Р.Ш., Ким И.А. Эндохирургические вмешательства при острых заболеваниях органов брюшной полости. - Казань, 1996. - 210 с.

63 Laurin M., Everett M.L., Parker W. The cecal appendix: One more immune component with a function disturbed by post-industrial culture // Anat Rec. – 2011. - №294. – P. 567–579.

64 Фомин С.А. Диагностика и лечение острого аппендецита: учебное пособие. - Ярославль: Индиго, 2010. - 120 с.

65 Кригер А.Г. Острый аппендицит. Лапароскопические операции в неотложной хирургии. Острый аппендицит. - М., 1997. - Глава 2. - С. 30-35.

66 Backhed F., Ley R.E., Sonnenburg J.L. et al. Host-bacterial mutualism in the human intestine // Science. – 2005. - №307. – P. 1915–1920.

67 Блинова Н.И., Нестеренкова Е.А. Проблемы дифференциальной диагностики с заболеваниями гениталий у женщин с симптомами острого

аппендицита, Всероссийский форум «Пироговская хирургическая неделя» // Вестник Санкт-Петербургского Университета. Медицина. - 2010. - Серия 2. - С. 428-429.

68 David L.A., Maurice C.F., Carmody R.N. et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome // Nature. – 2014. - №505. – P. 559–563.

69 Борисов А.Е. Ошибки, осложнения и летальность у больных с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости. - Спб., 2000. - 162 с.

70 Rakoff-Nahoum S., Foster K.R., Comstock L.E. The evolution of cooperation within the gut microbiota // Nature. – 2016. - №533. – P. 255–259.

71 Буценко В.Н., Бурцев А.Н., Антонюк С.М. Клиническая хирургия. - 1984. - №4. - С. 42-44.

72 Ветшев П.С., Ищенко А.И., Александров Л.С. Эндоскопическая хирургия. - 2001. - №2. - С. 12.

73 Отдельнов Л.А., Мастюкова А.М. Трудные случаи дифференциальной диагностики острого аппендицита // Research'n Practical Medicine Journal. - 2021. - №3. – С. 18-26.

74 Коркан И.П., Алдангарова Г.А., Байырханов О.Б. Здравоохранение Казахстана. - 1993. - № 10. - С. 63-65.

75 Мазаченко Н.С. Диагностические ошибки в неотложной хирургии при сочетании заболеваний // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. - 1984. - № 3. - С. 131-132.

76 Маховский В.З. Сочетанные хирургические операции в брюшной полости и забрюшинном пространстве // Хирургия. - 1990. - №7. - С. 81-86.

77 Кыжыров Ж.Н., Капанова Г.Ж., Байжигитов К.Ж., Исаинов Д.С., Исакова Т.А. Осложненный острый аппендицит // Вестник хирургии Казахстана. - 2011. - №3. – С. 18-39.

78 Шуркальт Б.К., Кригер А.Г., Горский В.А., Владимиров В.Г. Гнойный перитонит. - М., 1993. – 143 с.

79 Ситников В.Н. Осложнения лапароскопической аппендэктомии. Частота, причины, возможности видеоэндохирургической коррекции // Эндоскопическая хирургия. - 2010. - №1. - С. 83-84.

80 Yamamura K., Baba Y., Nakagawa S., Mima K., Miyake K., Nakamura K., et al. Human Microbiome *Fusobacterium Nucleatum* in Esophageal Cancer Tissue Is Associated with Prognosis // Clinical Cancer Research. – 2016. - №22. – P. 5574.

81 Тимошин А.Д. Малоинвазивные вмешательства в абдоминальной хирургии. – М.: Триада-Х, 2003. – 122 с.

82 Торгунаков А.П. Аппендицит болезнь адаптации. - Кемерово, 1997.- 208 с.

83 Федоров И.В., Попов В.Я. Электрохирургия в лапароскопии. - М.: Триада-Х, 2003. - 70 с.

84 Желаннов А.М. Выбор способа обработки брыжейки и культи червеобразного отростка при лапароскопической аппендэктомии: дис. ... канд. мед. наук. - Нижний Новгород, 1998. - 24 с.

85 Сергеев А.Н. Новые возможности имплантационной антимикробной профилактики инфекции области хирургического вмешательства: дис. ... док. мед. наук: 14.01.17. - ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2017. - 280 с.

86 Sun X., Chen Z., Yuan F. et al. Race, neighborhood socioeconomic status, and gut microbiome // *Cancer Epidem Biomar.* – 2020. - №29. – P. 695.

87 Wilson A.S., Koller K.R., Ramaboli M.C. et al. Diet and the human gut microbiome: An international review // *Digest Dis Sci.* – 2020. - №65. – P. 723–740.

88 Smith H.F., Fisher R.E., Everett M.L. et al. Comparative anatomy and phylogenetic distribution of the mammalian cecal appendix // *J Evolution Biol.* – 2009. - №22. – P. 1984–1999.

89 Richardsen I., Schoëb D.S., Ulmer T.F. et al. Etiology of appendicitis in children: the role of bacterial and viral pathogens // *J Invest Surg.* – 2015. - №29. – P. 74–79.

90 Swidsinski A., Loening-Baucke V., Biche-ool S. et al. Mucosal invasion by fusobacteria is a common feature of acute appendicitis in Germany, Russia, and China // *Saudi J Gastroenterol.* – 2012. - №18. – P. 55–58.

91 CODA Collaborative,. A Randomized Trial Comparing Antibiotics with Appendectomy for Appendicitis // *The New England journal of medicine.* – 2020. - Vol. 383, №20. – P. 1907–1919.

92 Sanchez-Alcoholado L., Fernandez-Garcia J.C., GutierrezRepiso C. et al. Incidental prophylactic appendectomy is associated with a profound microbial dysbiosis in the long-term // *Microorganisms.* – 2020. - №8. – P. 609.

93 Wikoff W.R., Anfora A.T., Liu J. et al. Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites // *Proc Natl Acad Sci.* – 2009. - №106. – P. 3698–3703.

94 Kawanishi K., Kinoshita J., Abe H. et al. Appendectomy as a risk factor for bacteremic biliary tract infection caused by antibiotic-resistant pathogens // *Biomed Res Int.* – 2017. - №2. – P. 1017.

95 Song M., Chan A.T. Environmental factors, gut microbiota, and colorectal cancer prevention // *Clin Gastroenterol Hepatol.* - 2019. - №17. – P. 275–289.

96 Goedert J.J., Hua X., Yu G., Shi J. Diversity and composition of the adult fecal microbiome associated with history of cesarean birth or appendectomy: analysis of the American Gut Project // *EBioMedicine.* – 2014. - №1. – P. 167–172.

97 Leong J.M., Aleman F.D.D., Valenzano D.R. Microbiome evolution during host aging // *PLOS Pathog.* – 2019. - №15. – P. 1007727.

98 Cummings J.H., Gibson G.R., Macfarlane G.T. Quantitative estimates of fermentation in the hind gut of man // *Acta Vet Scand Suppl.* – 1989. - №86. – P. 1076–1082.



- 99 Rastall RA. Bacteria in the gut: friends and foes and how to alter the balance // *J. Nutr.* – 2004. - №134. – P. 2022–2026.
- 100 Palestrant D., Holzkecht Z.E., Collins B.H. et al. Microbial biofilms in the gut: Visualization by electron microscopy and by acridine orange staining // *Ultrastruct Pathol.* – 2004. - №28. – P. 23–27.
- 101 Bollinger R.R., Barbas A.S., Bush E.L. et al. Biofilms in the large bowel suggest an apparent function of the human vermiform appendix // *J Theor Biol.* – 2007. – №249. – P. 826–831.
- 102 Elhag K.M., Alwan M.H., Aladnani M.S., Sherif R.A. *Bacteroides-fragilis* is a silent pathogen in acute appendicitis // *J Med Microbiol.* – 1986. - №21. – P. 245–249.
- 103 Sa´nchez-Alcoholado L., Ferna´ndez-Garci´a J.C., Gutie´rrezRepiso C. et al. Incidental prophylactic appendectomy is associated with a profound microbial dysbiosis in the long-term // *Microorganisms.* – 2020. - №8. – P. 609.
- 104 Sa´nchez-Alcoholado L., Ferna´ndez-Garci´a J.C., Gutie´rrezRepiso C. et al. Incidental prophylactic appendectomy is associated with a profound microbial dysbiosis in the long-term // *Microorganisms.* – 2020. - №8. – P. 609.
- 105 Moon C.D., Young W., Maclean P.H. et al. Metagenomic insights into the roles of Proteobacteria in the gastrointestinal microbiomes of healthy dogs and cats // *Microbiologyopen.* – 2018. - №7. – P. 677.
- 106 Swidsinski A., Weber J., Loening-Baucke V. et al. Spatial organization and composition of the mucosal flora in patients with inflammatory bowel disease // *J Clin Microbiol.* - 2005. - №43. – P. 3380–3389.
- 107 Sun L., Zhang X., Zhang Y. et al. Antibiotic-induced disruption of gut microbiota alters local metabolomes and immune responses // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2019. - №9. – P. 99.
- 108 Ramı´rez-Carrillo E., Gaona O., Nieto J. et al. Disturbance in human gut microbiota networks by parasites and its implications in the incidence of depression // *Sci Rep.* – 2020. - №10. – P. 3680.
- 109 Vieira-Silva S., Falony G., Belda E. et al. Statin therapy is associated with lower prevalence of gut microbiota dysbiosis // *Nature.* – 2020. - №581. – P. 310–315.
- 110 Peeters T., Penders J., Smeekens S.P. et al. The fecal and mucosal microbiome in acute appendicitis patients: An observational study // *Future Microbiol.* - 2019. - №14. – P. 111–127.
- 111 Barker D.J.P., Morris J. Acute appendicitis, bathrooms, and diet in Britain and Ireland // *Br Med J.* – 1988. - №296. – P. 953–955.
- 112 Takakura W., Oh S.J., Singer-Englar T. et al. Comparing the rates of methane production in patients with and without appendectomy: Results from a large-scale cohort // *Sci Rep.* – 2020. - №10. – P. 867.
- 113 DeGruttola A.K., Low D., Mizoguchi A., Mizoguchi E. Current understanding of dysbiosis in disease in human and animal models // *Inflamm Bowel Dis.* – 2016. - №22. - P. 1137–1150.

114 Tamboli C.P., Neut C., Desreumaux P., Colombel J.F. Dysbiosis in inflammatory bowel disease // *Gut*. – 2004. - №53. – P. 1–4.

115 Cheluvappa R., Eri R., Luo A.S., Grimm M.C. Endothelin and vascular remodelling in colitis pathogenesis-Appendicitis and appendectomy limit colitis by suppressing endothelin pathways // *Int J Colorectal Dis*. – 2014. - №29. – P. 1321–1328.

116 Andersson R.E., Olaison G., Tysk C., Ekbom A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis // *N Engl J Med*. – 2001. - №344. – P. 808–814.

117 Bolin T.D., Wong S., Crouch R. et al. Appendectomy as a therapy for ulcerative proctitis // *Am J Gastroenterol*. – 2009. - №104. – P. 2476–2482.

118 Arrazuria R., Pe´rez V., Molina E. et al. Diet induced changes in the microbiota and cell composition of rabbit gut associated lymphoid tissue (GALT) // *Sci Rep*. – 2018. - №8. – P. 14103.

119 Kabakchiev C., Singh A., Dobson S., Beaufrère H. Comparison of intra- and postoperative variables between laparoscopic and open ovariectomy in rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) // *Am J Vet Res*. – 2021. - №82(3). – P. 237-248.

120 Shen N., Caixàs A., Ahlers M., Patel K., Gao Z., Dutia R., Blaser M.J., Clemente J.C., Laferrère B. Longitudinal changes of microbiome composition and microbial metabolomics after surgical weight loss in individuals with obesity. Surgery for obesity and related diseases // *Official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. - 2019. - №15(8). – P. 1367–1373.

121 Guo X.Y., Liu X.J., Hao J.Y. Gut microbiota in ulcerative colitis: insights on pathogenesis and treatment // *Journal of digestive diseases*. - 2020. - №21(3). – P. 147–159.

122 Liu H., Xu S., Wang Y. et al. The impact of appendectomy on the gut microbiota: a longitudinal study // *BMC Microbiol*. – 2020. - №20(1). – P. 251.

123 Poutahidis T., Kearney S.M., Levkovich T., Qi P., Varian B.J., Lakritz J. Microbial symbionts accelerate wound healing via the neuropeptide hormone oxytocin // *PLoS One*. – 2013. - №8. – P. 18-29.

124 Gilbert J.A., Blaser M.J., Caporaso J.G., Jansson J.K., Lynch S.V., Knight R. Current understanding of the human microbiome // *Nature medicine*. - 2018. - №24(4). – P. 392–400.

125 Benedict C. et al Gut microbiota and glucometabolic alterations in response to recurrent partial sleep deprivation in normal-weight young individuals // *Mol. Metab*. - 2016. - №5. – P. 1175–1186.

126 Zheng W. et al. Metagenomic sequencing reveals altered metabolic pathways in the oral microbiota of sailors during a long sea voyage // *Sci. Rep*. - 2015. - №5. – P. 9131.

127 Knight R. et al. Unlocking the potential of metagenomics through replicated experimental design // *Nat. Biotechnol*. – 2012. - №30. – P. 513–520.

128 Прудков М.И., Пискунов С.В., Никифоров А.И. Острый аппендицит: клиника, диагностика, традиционное и минимально инвазивное хирургическое лечение. - Екатеринбург: Изд-во Урал, ун-та, 2001. - 44 с.

- 129 Koç C., Akbulut S., Coşkun E.I., Sarıcı B., Yılmaz S. Comparison of the demographic and clinical features of pregnant and non-pregnant patients undergoing appendectomy. Apendektomi yapılan gebe ve gebe olmayan hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması // Ulusal travma ve acil cerrahi dergisi = Turkish journal of trauma & emergency surgery: TJTES. - 2020. - №26(4). – P. 555–562.
- 130 Allen J.R., Helling T.S., Langenfeld M. Intraabdominal surgery during pregnancy // Amer. J. Surg. - 1989. - Vol. 158, №6. - P. 567-569.
- 131 Tamir I.L., Bongard F.S., Klein S.R. Acute appendicitis in the pregnant patient // Am J Surg. – 1990. - №160. – P. 571—576.
- 132 Коркан И.П. Лапароскопия в диагностике острого аппендицита у беременных // Хирургия. - 1992. - №2. - С. 63-66.
- 133 Gurbuz A.T., Ourbuz AT., Peetz M.E. The acute abdomen in (he pregnant patient. Is there a role for laparoscopy? // Surg. Endosc. - 1997. - Vol. 11. - P. 98.
- 134 Amos J.D., Schorr S.J., Norman P.F., Poole G.V., Thomae K.R., Mancino A.T., Hall T.J., Scott-Conner C.E. Laparoscopic surgery during pregnancy // American journal of surgery. - 1996. – Vol. 171, №4. – P. 435–437.
- 135 Ситников В.Н. Опыт лапароскопии в дифференциальной диагностике и лечении острого аппендицита. - 2012. - №4. – С. 18-29.
- 136 Raveh-Sadka T. et al. Gut bacteria are rarely shared by co-hospitalized premature infants, regardless of necrotizing enterocolitis development // Life. - 2015.- №4. – P. 10-28.
- 137 Sinha R. et al. Assessment of variation in microbial community amplicon sequencing by the Microbiome Quality Control (MBQC) project consortium // Nat. Biotechnol. – 2017. - №35. – P. 1077–1086.
- 138 Анаргул К., Ичинхорлоо В., Гоош Б. Патогенные бактерии при остром аппендиците // Вестник хирургии. - 1985. - №6. - С. 53–54.
- 139 Тойчуев Р.М., Маметов Р.Р. Состояние биоценоза в слепой кишке при катаральном аппендиците у детей // Материалы третьего Российского конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». – М.: Медпрактика, 2004. – 520 с.
- 140 Köckerling F., Schug-Pass C., Grund S. Laparoskopische Appendektomie. Der neue Standard? Laparoscopic appendectomy. The new standard?. Der Chirurg // Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin. - 2009. - №80(7). – P. 594–601.
- 141 Fujishiro J., Watanabe E., Hirahara N., Terui K., Tomita H., Ishimaru T., Miyata H. Laparoscopic Versus Open Appendectomy for Acute Appendicitis in Children: a Nationwide Retrospective Study on Postoperative Outcomes. Journal of gastrointestinal surgery // Journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract. - 2021. – Vol. 25, №4. – P. 1036–1044.
- 142 Reissfelder C., Mc Cafferty B., von Frankenberg M. Offene Appendektomie. Wann wird sie noch gebraucht? Open appendectomy. When do we still need it?. Der Chirurg // Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin. - 2009. - Vol. 80, №7. – P. 602–607.

143 Akıncı O., Abdulrahman S.M.F.A., Güngör Ö. Mini-incision open appendectomy versus laparoscopic appendectomy: An experience in a rural hospital. Laparoskopik apendektomiye karşı mini-insizyon açık apendektomi: Bir kırsal hastane deneyimi. Ulusal travma ve acil cerrahi dergisi // Turkish journal of trauma & emergency surgery: TJTES. - 2021. - Vol. 27, №3. – P. 310–314.

144 Casarotto A., Zarantonello F.R., Rebonato M. Appendectomy in women. Is the laparoscopic approach always better than the "open" approach in uncomplicated appendicitis? // Surgical laparoscopy, endoscopy & percutaneous techniques. - 2014. - Vol. 24, №5. – P. 406–409.

145 de Kok H.J. Laparoscopic appendectomy: a new opportunity for curing appendicopathy // Surgical laparoscopy & endoscopy. - 1992. - Vol. 2, №4. – P. 297–302.

146 Rispoli G., Armellino M.F., Esposito C. One-trocar appendectomy //Surgical endoscopy. - 2002. - Vol. 16, №5. – P. 833–835.

147 Lo Bianco S., Cavallaro D., Provenzano D., Stracqualursi A., Leonardi A., Basile G., Russo G. Open mini-incision vs laparoscopic appendectomy A retrospective single Centre study // Annali italiani di chirurgia. - 2021. - №92. – P. 1–5.

148 Li X.L., Zhang Q.M., Zhang W.P., Liu T.T. Mini-Incision Open Appendectomy with Incision Skin Tissue Retractor vs. Laparoscopic Appendectomy: A Retrospective Study of the Management of Child Acute Appendicitis // Advances in therapy. - 2018. - Vol. 35, №12. – P. 2176–2185.

149 Özsan İ., Karabuğa T., Yoldaş Ö., Alpdoğan Ö., Aydın Ü. Laparoscopic Appendectomy versus Mini-Incision Appendectomy in Patients with Lower Body Mass Index and Noncomplicated Appendicitis // Gastroenterology research and practice. – 2014. - №138. – P. 648.

150 Mainik F., Flade-Kuthe R., Kuthe A. Die laparoskopische Appendektomie mit Mini-Instrumenten Laparoscopic appendectomy with mini-instruments // Zentralblatt für Chirurgie. - 2003. - Vol. 128, №2. – P. 95–98.

151 Vettoretto N., Mandalà V. Single port laparoscopic appendectomy: are we pursuing real advantages?. World journal of emergency surgery // WJES. - 2011. - №6. – P. 25.

152 Flum D.R., Davidson G.H., Monsell S.E., Shapiro N.I., Odom S.R., Sanchez S.E., Drake F.T., Fischkoff K., Johnson J., Patton J.H., Evans H., Cuschieri J., Sabbatini A.K., Faine B.A., Skeete D.A., Liang M.K., Sohn V., McGrane K., Kutcher M.E., Talan D.A. A Randomized Trial Comparing Antibiotics with Appendectomy for Appendicitis // The New England journal of medicine. - 2020. - Vol. 383, №20. – P. 1907–1919.

153 Абдуллаев Э.Г., Бабышкин В.В., Дурьманов О.В. Опыт применения лапароскопических технологий в лечении деструктивного аппендицита // Эндоскоп хир. – 1999. - №4. – С. 54-55.

154 Ткачев П.В., Корняк Б.С. Первый опыт лапароскопической аппендэктомии через монодоступ (по методике SILS) // Хирург. - 2009. - №4. - С. 18-21.

- 155 Moris D., Paulson E.K., Pappas T.N. Diagnosis and Management of Acute Appendicitis in Adults: A Review // JAMA. - 2021. - Vol. 326, №22. – P. 2299–2311.
- 156 Téoule P., Laffolie J., Rolle U., Reissfelder C. Acute Appendicitis in Childhood and Adulthood // Deutsches Arzteblatt international. - 2020. - Vol. 117, №45. – P. 764–774.
- 157 Köhler F., Hendricks A., Kastner C., Müller S., Boerner K., Wagner J.C., Lock J.F., Wiegering A. Laparoscopic appendectomy versus antibiotic treatment for acute appendicitis-a systematic review // International journal of colorectal disease. - 2021. - Vol. 36, №10. – P. 2283–2286.
- 158 Ивашкин В.Т., Шифрин О.С., Тертычный А.С., Полуэктова Е.А., Лапина Т.Л., Ляшенко О.С. и др. Clostridium difficile-ассоциированная болезнь // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2016. - №25(6). – С. 5–17.
- 159 Gilbert J.A., Dupont C.L. Microbial metagenomics: beyond the genome // Annu Rev Mar Sci. - 2011. - №3. – P. 347–371.
- 160 Lax S., Smith D.P., Hampton-Marcell J., Owens S.M., Handley K.M., Scott N.M. et al. Longitudinal analysis of microbial interaction between humans and the indoor environment // Science. – 2014. - №345. – P. 1048–1052.
- 161 Shogan B.D., Belogortseva N., Luong P.M., Zaborin A., Lax S., Bethel C et al. Collagen degradation and MMP9 activation by Enterococcus faecalis contribute to intestinal anastomotic leak // Sci Transl Med. – 2015. - №7. – P. 286-288.
- 162 Зорина О.А., Кулаков А.А., Ребриков Д.В. Количественная оценка соотношения патогенных представителей микробиоценоза полости рта в норме и при пародонтите // Стоматология. – 2011. - №90(3). – С. 402.
- 163 Nekrutenko A., Taylor J. Next-generation sequencing data interpretation: enhancing reproducibility and accessibility // Nat Rev Genet. – 2012. - №13. – P. 667–672
- 164 Шиббаева А.В., Айвазова Р.А., Ребриков Д.В., Трубникова Е.В., Кудыкина Ю.К., Белякова А.В. и др. Применение метода ПЦР в реальном времени для изучения микробиома пародонта у пациентов с сочетанной патологией гастродуоденальной зоны и хроническим пародонтитом // Мол. ген., микробиол. и вирусол. – 2016. - №34(1). – С. 26–30.
- 165 Donaldson G.P., Lee S.M., Mazmanian S.K. Gut biogeography of the bacterial microbiota // Nat Rev Microbiol. – 2016. - №14. – P. 20–32.
- 166 Thursby E., Juge N. Introduction to the human gut microbiota // Biochem J. - 2017. - Vol. 474, №11. – P. 1823-1836.
- 167 Петрухина Н.Б., Зорина О.А., Ших Е.В., Шиббаева А.В., Шевелев А.Б. Изучение взаимосвязи состава микробиома пародонта и кишечника в норме и при патологии методами глубокого секвенирования // Стоматология. – 2016. - №95(2). – С. 8–13.
- 168 Зорина О.А., Петрухина Н.Б., Басова А.А., Шиббаева А.В., Трубникова Е.В., Шевелев А.Б. Идентификация ключевых элементов нормальной и патогенной микрофлоры, определяющей состояние пародонта, методом NGS-

секвенирования банков 16S-рДНК бактериальных консорциумов пародонта // Стоматология. – 2014. - №93(6). – С. 25–31.

169 Johansson M.E., Sjovall H., Hansson G.C. The gastrointestinal mucus system in health and disease // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2013. - №10. – P. 352–361.

170 Болдырева М.Н., Байрамова Г.Р., Бурменская О.В. Диагностические возможности метода ПЦР в режиме реального времени для оценки биоты и локального воспаления в тканях урогенитального тракта // *Справ. зав. КДЛ.* – 2015. - №1. – С. 9–17.

171 Johansson M.E. Fast renewal of the distal colonic mucus layers by the surface goblet cells as measured by in vivo labeling of mucin glycoproteins // *PLOS ONE.* – 2012. - №7. – P. 41009.

172 Everett M., Palestrant D., Miller S., Bollinger R., Parker W. Immune exclusion and immune inclusion: a new model of host-bacterial interactions in the gut // *Clin Appl Immunol Rev.* – 2004. - №4. – P. 321–332.

173 Шипицына Е.В., Мартикайнен З.М., Воробьева Н.Е., Ермошкина М.С., Степанова О.С., Донников А.Е. и др. Применение теста Фемофлор для оценки микробиоценоза влагалища // *Журн. акуш. и женск. бол.* – 2009. - №58(3). – С. 44–50.

174 Randal Bollinger R., Barbas A.S., Bush E.L., Lin S.S., Parker W. Biofilms in the large bowel suggest an apparent function of the human vermiform appendix // *J Theor Biol.* – 2007. - №249. – P. 826–831.

175 Costerton J.W., Lewandowski Z., Caldwell D.E., Korber D.R., Lappin-Scott H.M. Microbial biofilms // *Annu Rev Microbiol.* – 1995. - №49. – С. 711–745.

176 Болдырева М.Н., Липова Е.В., Алексеев Л.П., Витвицкая Ю.Г., Гуськова И.А. Характеристика биоты урогенитального тракта у женщин репродуктивного возраста методом ПЦР в реальном времени // *Журн. акуш. и женск. бол.* – 2009. - №58(6). – С. 36–42.

177 Abelson M., McLaughlin J. Of biomes, biofilm and the ocular surface // *Rev Ophthalmol.* – 2012. - №19. – P. 52–54.

178 Murphy K., Travers P., Janeway C., Walport M. Janeway's immunobiology. - 7th edn. - New York: Garland Science, 2011. – 122 p.

179 Реут А.А., Вагин С.М. Некоторые факторы иммунитета при остром аппендиците // *Хирургия.* - 1988. - №12. - С. 142-147.

180 Im G.Y., Modayil R.J., Lin C.T. et al The appendix may protect against *Clostridium difficile* recurrence // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2011 - №9. – P. 1072–1077.

181 Laurin M., Everett M.L., Parker W. The cecal appendix: one more immune component with a function disturbed by post-industrial culture // *Anat Rec.* – Hoboken, 2011. - №294. – P. 567–579.

182 Ройт А. Основы иммунологии. - М., 1991. – 328 с.

183 Randal Bollinger R., Barbas A.S., Bush E.L., Lin S.S., Parker W. Biofilms in the large bowel suggest an apparent function of the human vermiform appendix // *J Theor Biol.* – 2007. - №249. – P. 826–831.

184 .Cebra J.J. Influences of microbiota on intestinal immune system development // *Am J Clin Nutr.* – 1999. - №69. – P. 1046–1051.

185 Gebbers J.O., Laissue J.A. Bacterial translocation in the normal human appendix parallels the development of the local immune system // *Ann NY Acad Sci.* – 2004. - №1029. – P. 337–343.

186 Round J.L., Mazmanian S.K. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease // *Nat Rev Immunol.* – 2009. - №9. – P. 313–323.

187 Rhee K.J., Sethupathi P., Driks A., Lanning D.K., Knight K.L. Role of commensal bacteria in development of gut associated lymphoid tissues and preimmune antibody repertoire // *J Immunol.* – 2004. - №172. – P. 1118–1124.

## ПРИЛОЖЕНИЕ А

### Патент на изобретение «Способ ретроградной лапароскопической аппендэктомии у пациентов с острым и хроническим аппендицитом» № Рег. номер заявки 2021/0383.1, от 21.06.21

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ      РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

**ПАТЕНТ**  
**PATENT**

№ 35744

ӨНЕРТАБЫСҚА / НА ИЗОБРЕТЕНИЕ / FOR INVENTION

 (21) 2021/0383.1  
(22) 21.06.2021  
(45) 08.07.2022

(54) Жедел және созылмалы аппендициті бар науқастарда ретроградтық лапароскопиялық аппендэктомия тәсілі  
Способ ретроградной лапароскопической аппендэктомии у пациентов с острым и хроническим аппендицитом  
Method for retrograde laparoscopic appendectomy in patients with acute and chronic appendicitis

(73) Фазылов Тимур Ринатович (KZ)      Fazylov Timur Rinatovich (KZ)

(72) Бабаханов Абдурахмон Толкинович (KZ)      Babakhanov Abdurakhmon Tolkinovich (KZ)  
Джумабеков Ауесхан Тулегенович (KZ)      Jumabekov Aueskhan Tulegenovich (KZ)  
Чжао Алексей Владимирович (RU)      Zhao Alexey Vladimirovich (RU)

 ЭЦҚ қол қойылды  
Подписано ЭЦП  
Signed with EDS

Е. Оспанов  
Е. Оспанов  
Y. Osipanov

«Ұлттық зияткерлік меншік институты» РМҚ директоры  
Директор РГП «Национальный институт интеллектуальной собственности»  
Director of RSE «National institute of intellectual property»



## ПРИЛОЖЕНИЕ Б

### Опросник оценки качества жизни EORTC QLQ-C30 (Версия 3)

Пожалуйста, ответьте на все вопросы самостоятельно. В анкете нет правильных или неправильных ответов. Информация, которую вы предоставляете, будет строго конфиденциальной.

Пожалуйста, напишите свои инициалы:

Дата вашего рождения (день, месяц, год): \_\_\_\_\_

Сегодняшняя дата (день, месяц, год): \_\_\_\_\_

Таблица Б.1- Опросник оценки качества жизни EORTC QLQ-C30 (Версия 3)

	нет	незначительно	значительно	сильно
1	2	3	4	5
Есть ли у вас проблемы с повседневной деятельностью, например с переносом тяжелой сумки для покупок?				
Есть ли у вас проблемы с длительной ходьбой?				
Есть ли у вас проблемы с непродолжительной ходьбой?				
Вам нужно оставаться в постели или в кресле в течение дня?				
Вам нужна помощь с едой, одеванием, стиркой или с туалетом?				
В течении прошлой недели:				
Были ли вы ограничены в работе или других повседневных делах?				
Были ли вы ограничены в ваших увлечениях или других занятиях в свободное время?				
Была ли у вас одышка?				
Были ли у вас боли?				
Вам нужно было отдохнуть?				
Вы чувствовали слабость?				
Отсутствовал аппетит?				
Была тошнота?				
Была рвота?				
Был запор?				
У вас был понос?				
Вы уставали?				
Мешала ли боль вашей повседневной деятельности?				
Были ли у вас трудности с концентрацией ?				
Вы чувствовали себя напряженные?				
Вы волновались?				

Продолжение таблицы Б.1

1	2	3	4	5
Чувствовали ли вы раздражение?				
Вы чувствовали себя подавленными?				
Были ли у вас трудности с запоминанием вещей?				
Влияло ваше физическое состояние или лечение на вашу семейную жизнь?				
Влияло ли ваше физическое состояние или лечение вашей общественной деятельности?				
Ваше физическое состояние или лечение вызывало финансовые затруднения?				

**Для следующих вопросов укажите число от 1 до 7, которое лучше всего относится к вашему состоянию:**

**Как бы вы оценили свое общее состояние здоровья за последнюю неделю?**

**1 2 3 4 5 6 7**

**Как бы вы оценили общее качество своей жизни за последнюю неделю?**

**1 2 3 4 5 6 7**

## ПРИЛОЖЕНИЕ В

### Шкала оценки боли

Это инструмент, который используется для измерения уровня боли у пациента. Шкалы оценки боли могут различаться в зависимости от их конструкции, но обычно они представляют собой числовой диапазон или серию словесных описаний боли, которые пациент может использовать для оценки своего уровня боли. На этой шкале 0 означает отсутствие боли, а 10 - самую сильную боль, которую пациент может представить.



Рисунок В 1

## ПРИЛОЖЕНИЕ Г

### **GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale) — шкала оценки желудочно-кишечных симптомов)**

Таблица Г.1 - GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale) — шкала оценки желудочно-кишечных симптомов)

Характеристика	Присутствуют	Отсутствуют
Боль в животе		
Симптомы рефлюкса		
Мальдигестия		
Запор		
Диарея		
Всего (n, межквартильный размах)		

## ПРИЛОЖЕНИЕ Д

### АКТ Предложение на внедрение результатов научно-исследовательской работы ГКП на ПХВ г.Алматы

«Утвержден»  
Республиканским  
Советом по внедрению

#### АКТ

Предложение на внедрения результатов научно-исследовательской работы  
Центральная городская клиническая больница г Алматы  
(наименование учреждения, где внедряется работа)

1. Наименование предложения: Способ наложения интракорпорального двухпетлевого узла - «казык бау» на основание червеобразного отростка при ретроградной лапароскопической аппендэктомии.

Работа включена из планов внедрения кафедры хирургии с курсом колопроктологии КазМУНО в инициативном порядке и заимствована из методических рекомендаций, журнальных статей, патенты на изобретение.

(Союзного, республиканского, областного планов внедрения, планов внедрения научно-исследовательских институтов, внедрена в инициативном порядке, заимствована из методических рекомендаций), внедрена в инициативном порядке; заимствована из метод. рекомендаций; журнальных статей, диссертаций, монографий – указать)

Форма внедрения внедрение способа лапароскопической аппендэктомии в работе приемного отделения и отделений хирургического профиля «ЦГКБ г. Алматы.

(внедрение метода, способа, аппарата в ЛПУ, лекции, семинары, подготовка на рабочем месте, прочее – указать)

Ответственный за внедрение: Бабаханов А.Т.

Исполнители Джумабеков А.Т., Жораев Т.С., Жарменов С.М., Бабаханов А.Т.

Эффективность внедрения: Применение Способ наложения интракорпорального двухпетлевого узла - «казык бау» на основание червеобразного отростка при ретроградной лапароскопической аппендэктомии позволяет провести малоинвазивное оперативное вмешательство с использованием высокотехнологичной эндовидеохирургической техники, обработка основание червеобразного отростка сократить время операции и период послеоперационной реабилитации больного, снизить риск развития послеоперационных осложнений, вследствие чего, улучшить результат хирургического лечения больных с острым аппендицитом. Способ характеризуется положительной лечебно-диагностической и экономической эффективностью.

(лечебно-диагностическая, экономическая, социальная – указать)

Предложения, замечания, учреждения, осуществляющего внедрение: Рекомендовать к широкому использованию в клинической практике.

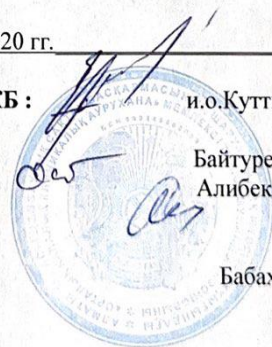
Сроки внедрения \_\_\_\_\_ 2019-2020 гг. \_\_\_\_\_

Председатель комиссии, Главный врач ЦГКБ : \_\_\_\_\_ и.о. Куттыгожин Е.Ж.

Члены комиссии:

Заместитель главного врача по хирургии.

Заведующий хирургии №2



Байтуреев М.С.

Алибеков У.А.

Исполнитель

Врач:

Бабаханов А.Т.

## ПРИЛОЖЕНИЕ Е

### АКТ Предложение на внедрение результатов научно-исследовательской работы ГКП на ПХВ ЦРБ Карасайского района

«Утвержден»  
Республиканским  
Советом по внедрению

#### АКТ

Предложение на внедрения результатов научно-исследовательской работы  
ГКП на ПХВ ЦРБ Карасайского района  
(наименование учреждения, где внедряется работа)

1. Наименование предложения: Способ наложения интракорпорального двухпетлевого узла - «казык бау» на основание червеобразного отростка при ретроградной лапароскопической аппендэктомии.

Работа включена из планов внедрения кафедры хирургии с курсом колопроктологии КазМУНО в инициативном порядке и заимствована из методических рекомендаций, журнальных статей, патенты на изобретение.

(Союзного, республиканского, областного планов внедрения, планов внедрения научно-исследовательских институтов, внедрена в инициативном порядке, заимствована из методических рекомендаций), внедрена в инициативном порядке; заимствована из метод. рекомендаций; журнальных статей, диссертаций, монографий – указать)

Форма внедрения внедрение способа лапароскопической аппендэктомии в работе приемного отделения и отделений хирургического профиля ЦРБ Карасайского района.

(внедрение метода, способа, аппарата в ЛПУ, лекции, семинары, подготовка на рабочем месте, прочее – указать)

Ответственный за внедрение: Бабаханов А.Т.

Исполнители Джумабеков А.Т., Бабаханов А.Т.

Эффективность внедрения: Применение Способ наложения интракорпорального двухпетлевого узла - «казык бау» на основание червеобразного отростка при ретроградной лапароскопической аппендэктомии позволяет провести малоинвазивное оперативное вмешательство с использованием высокотехнологичной эндовидеохирургической техники, обработка основание червеобразного отростка сократить время операции и период послеоперационной реабилитации больного, снизить риск развития послеоперационных осложнений, вследствие чего, улучшить результат хирургического лечения больных с острым аппендицитом. Способ характеризуется положительной лечебно-диагностической и экономической эффективностью.

(лечебно-диагностическая, экономическая, социальная – указать)

Предложения, замечания, учреждения, осуществляющего внедрение: Рекомендовать к широкому использованию в клинической практике.

Сроки внедрения 2019-2020 гг.

Председатель комиссии, Главный врач ЦРБ  
Карасайского района, к.м.н. :

Члены комиссии:

Заместитель главного врача по хирургии.

Исполнитель

Заведующий хирургическим отделением к.м.н.

Сарсенбаев Е.Ж.

Жамеков Б.Ш.

Байтилеуов Т.А.



## ПРИЛОЖЕНИЕ Ж

### АКТ Предложение на внедрение результатов научно-исследовательской работы ГКП на ПХВ ГКБ №1 г.Шымкент

«Утвержден»  
Республиканским  
Советом по внедрению

#### АКТ

Предложение на внедрения результатов научно-исследовательской работы  
ГКП на ПХВ Городская клиническая больница №1  
(наименование учреждения, где внедряется работа)

1. Наименование предложения: Способ наложения интракорпорального двухпетлевого узла - «казык бау» на основе червеобразного отростка при ретроградной лапароскопической аппендэктомии.

Работа включена из планов внедрения кафедры хирургических болезней КМУ ВШОЗ в инициативном порядке и заимствована из методических рекомендаций, журнальных статей, патенты на изобретение.

(Союзного, республиканского, областного планов внедрения, планов внедрения научно-исследовательских институтов, внедрена в инициативном порядке, заимствована из методических рекомендаций), внедрена в инициативном порядке; заимствована из метод. рекомендаций; журнальных статей, диссертаций, монографий – указать)

Форма внедрения внедрение способа лапароскопической аппендэктомии в работе приемного отделения и отделений хирургического профиля Городской клинической больницы №1 г.Шымкента.

(внедрение метода, способа, аппарата в ЛПУ, лекции, семинары, подготовка на рабочем месте, прочее – указать)

Ответственный за внедрение: Бабаханов А.Т.

Исполнители Джумабеков А.Т., Бабаханов А.Т.

Эффективность внедрения: Применение Способ наложения интракорпорального двухпетлевого узла - «казык бау» на основе червеобразного отростка при ретроградной лапароскопической аппендэктомии позволяет провести малоинвазивное оперативное вмешательство с использованием высокотехнологичной эндовидеохирургической техники, обработка основе червеобразного отростка сократить время операции и период послеоперационной реабилитации больного, снизить риск развития послеоперационных осложнений, вследствие чего, улучшить результат хирургического лечения больных с острым аппендицитом. Способ характеризуется положительной лечебно-диагностической и экономической эффективностью.

(лечебно-диагностическая, экономическая, социальная – указать)

Предложения, замечания, учреждения, осуществляющего внедрение: Рекомендовать к широкому использованию в клинической практике.

Сроки внедрения \_\_\_\_\_ 2022 гг.

Председатель комиссии, Главный врач ГКБ №1:

Абылай Дойбай

Члены комиссии: Зам.главного врача по хирургической части - Н.Т.Естемесов  
Заведующий отделения №2 хирургии - Т.С.Шауенов  
Заведующий отделения №1 хирургии - А.Б.Қалымбет  
Заведующий отделения №3 хирургии - Р.Ж.Умбетжанов

## ПРИЛОЖЕНИЕ И

### Авторское свидетельство «Анкета для оценки качества жизни и желудочно-кишечных симптомов у пациентов, перенесших аппендэктомию»

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ  РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

АВТОРЛЫҚ ҚҰҚЫҚПЕН ҚОРҒАЛАТЫН ОБЪЕКТІЛЕРГЕ ҚҰҚЫҚТАРДЫҢ  
МЕМЛЕКЕТТІК ТІЗІЛІМГЕ МӘЛІМЕТТЕРДІ ЕНГІЗУ ТУРАЛЫ

**КУӘЛІК**  
2023 жылғы «10» ақпан № 32531

Автордың (лардың) жөні, аты, әнесінің аты (егер ол жеке басын куәландыратын құжатта көрсетілсе):  
**БАБАХАНОВ АБДУРАХМОН ТОЛКИНОВИЧ, Дюмабеков Аuesхан Тулегенович**

Авторлық құқық объектісі: **адеби туынды**

Объектінің атауы: **АНКЕТА ДЛЯ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ СИМПТОМОВ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ АППЕНДЕКТОМИЮ**

Объектіні жасаған күні: **08.02.2023**





Құжат таныстырылымы <http://www.kazpatent.kz> сайтының  
"Авторлық құқық" бөлімінде және/немесе Болжауы <http://copyright.kazpatent.kz>  
Подлинность документа возможно проверить на сайте [kazpatent.kz](http://www.kazpatent.kz)  
в разделе «Авторское право» <http://copyright.kazpatent.kz>

ЭЦҚ қол қойылды **Н. Абулкаиров**



## ПРИЛОЖЕНИЕ К

### Авторское свидетельство «Изучение микробиома у пациентов с острым аппендицитом»

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ

РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

АВТОРЛЫҚ ҚҰҚЫҚПЕН ҚОРҒАЛАТЫН ОБЪЕКТІЛЕРГЕ ҚҰҚЫҚТАРДЫҢ  
МЕМЛЕКЕТТІК ТІЗІЛІМГЕ МӘЛІМЕТТЕРДІ ЕНГІЗУ ТУРАЛЫ

КУӘЛІК

2022 жылғы «П» тамыз № 28231

Автордың (авторлар) жеңі, аты, әкесінің аты (егер ол жеке басым куәландыратын құжатта көрсетілсе):  
**БАБАХАНОВ АБДУРАХМОН ТОЛҚИНОВИЧ, Джумабеков Асетхан Тулегаливич**

Авторлық құқық объектісі: **Ғылым ғылымы**

Объектінің атауы: **ИЗУЧЕНИЕ МИКРОБИОМА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ АППЕНДИЦИТОМ**

Объектінің қабылдау күні: **02.08.2022**



Құқық тіркелуі туралы мәліметтерді тексеру үшін  
"Авторлық құқық" бағамына таңдауға барыңыз: <http://copyright.kazpatent.kz>

Подлинность документа можно проверить на сайте казахпатент  
в разделе «Авторское право»: <http://copyright.kazpatent.kz>

ЭЦҚ қол қойылды

Е. Османов