

## ХАРАКТЕРИСТИКА ЭНТЕРАЛЬНОГО ПАТОБИОМА ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ ГНОЙНОМ ПЕРИТОНИТЕ, ОСЛОЖНЕННОМ СИНДРОМОМ ОСТРОЙ ЭНТЕРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

<sup>1</sup>Паршин Д.С., <sup>1</sup>Топчиев М.А., <sup>1</sup>Мисриханов М.К., <sup>1</sup>Топчиев А.М., <sup>2</sup>Пятаков С.Н., <sup>3</sup>Чечухина О.Б., <sup>3</sup>Смирнягина Е.О.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, e-mail: parshin.doc@gmail.com;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Городская больница № 4», Сочи;

<sup>3</sup>ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 3», Астрахань

В статье проведено динамическое изучение качественных и количественных характеристик просветного энтерального микробиома у больных с синдромом острой энтеральной недостаточности (ОЭН) на фоне распространенного гнойного перитонита. Обследовано 233 больных. Все больные разделены на три сопоставимые группы с компенсированной, субкомпенсированной и декомпенсированной кишечной недостаточностью. Использовали анализатор VITEK 2 Compact 30 4700733, чувствительность к антибиотикам диско-диффузионным методом EUCAST. Выполнено 699 бактериальных посевов, получено 6777 изолятов. В группах пациентов с компенсированной и субкомпенсированной ОЭН статистически значимых отличий изменений микробиома нами не отмечено. Наблюдалось некоторое увеличение патогенных изолятов *Staphylococcus aureus*, *Clostridium spp.*, а также *Citrobacter* ( $p \geq 0,05$ ). В группе с декомпенсированной ОЭН на фоне снижения роста сапрофитной микрофлоры (*Staphylococcus saprophyticus* и *Escherichia coli* более чем в 2 раза) отмечено значительное увеличение присутствия *Klebsiella spp.*, *Candida*, *Clostridium spp.* и *Citrobacter* ( $p \leq 0,05$ ). В данной группе отмечено значительное увеличение представительства *Staphylococcus aureus* – патогена, который не является представителем нормального энтерального микробиома ( $p \leq 0,05$ ). Общий процент антибиотикорезистентных штаммов в I группе составил 8,3 %, во II группе – 13,1 %, и в III группе с декомпенсированной ОЭН – 34,5 %. Среди всех изолятов *Staphylococcus aureus* в 86,4 % отмечены MRSA патогены, в 20,6 % случаев обнаружены VRSA штаммы ( $p \leq 0,05$ ). Изменения энтерального патобиома связаны с нерациональной антибиотикопрофилактикой, антибиотикотерапией и полипрагмазией на фоне пандемии COVID-19. Знание особенностей энтерального патобиома позволит внести важные изменения в комплекс лечения и позволит снизить летальность в данной группе больных.

Ключевые слова: синдром острой энтеральной недостаточности, распространенный гнойный перитонит, энтеральная микрофлора, энтеральный микробиом, антибиотикорезистентность

## CHARACTERISTICS OF ENTERAL PATHOBIOME IN EXTENSIVE PURULENT PERITONITIS WITH COMPLICATED ACUTE ENTERAL INSUFFICIENCY SYNDROME

<sup>1</sup>Parshin D.S., <sup>1</sup>Topchiev M.A., <sup>1</sup>Misrikhanov M.K., <sup>1</sup>Topchiev A.M., <sup>2</sup>Pyatakov S.N., <sup>3</sup>Chechukhina O.B., <sup>3</sup>Smirnyagina E.O.

<sup>1</sup>Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Astrakhan, e-mail: parshin.doc@gmail.com;

<sup>2</sup>State Budgetary Healthcare Institution «City Hospital No. 4», Sochi;

<sup>3</sup>State Budgetary Healthcare Institution of the Astrakhan region «City Clinical Hospital No. 3», Astrakhan

The article describes a dynamic study of qualitative and quantitative characteristics of the luminal enteral microbiome in patients with acute enteral insufficiency (AEI) syndrome with underlying extensive purulent peritonitis. 233 patients were examined. All patients were divided into three comparable groups with compensated, subcompensated and decompensated intestinal insufficiency. VITEK 2 Compact 30 4700733 analyzer was used; antibiotic sensitivity by EUCAST disco diffusion method was used. 699 Samples of bacterial cultures were made, 6777 isolates were obtained. In groups of patients with compensated and subcompensated AEI, we noted no statistically significant differences in microbiome changes. There was a slight increase in pathogenic isolates of *Staphylococcus aureus*, *Clostridium spp.*, and *Citrobacter* ( $p \geq 0,05$ ). The group with decompensated AEI associated with a decrease in saprophytic microflora growth (*Staphylococcus saprophyticus* and *Escherichia coli* by more than 2 times) showed a significant increase in the presence of *Klebsiella spp.*, *Candida*, *Clostridium spp.* и *Citrobacter* ( $p \leq 0,05$ ). In this group, there was a significant increase in the representation of *Staphylococcus aureus*, a pathogen that is not representative of the normal enteral microbiome ( $p \leq 0,05$ ). The total rate of antibiotic resistant strains was 8.3 % in group I, 13.1 % in group II, and 34.5 % in group III with decompensated AEI.

**Among all isolates of *Staphylococcus aureus*, 86.4 % contained MRSA pathogens, and in 20.6 % of cases VRSA strains were found ( $p \leq 0,05$ ). Changes in the enteral pathobiome are associated with irrational antibiotic prophylaxis, antibiotic therapy and polypharmacy in connection with COVID-19 pandemic. Knowledge of the features of the enteral pathobiome will make it possible to change in important ways the treatment complex and will reduce mortality in this group of patients.**

Keywords: acute enteral insufficiency syndrome, extensive purulent peritonitis, enteral microflora, enteral microbiome, antibiotic resistance

В нормальных условиях у здорового человека несколько элементов кишечника, а именно эпителий кишечника, барьерная функция кишечника, микробиомы, вместе взятые обеспечивают защиту от инфекции, и это имеет решающее значение для поддержания здоровья. Любое изменение нормы, будь то хирургические вмешательства, введение лекарств или патофизиологические эффекты системного заболевания, вызывают кардинальные изменения в этой тонко построенной экосистеме, что ведет к разрушительным эффектам, выходящим за пределы самого кишечника. Кишечный эпителий помогает усваивать питательные вещества, а также выступает в качестве координатора иммунитета слизистых оболочек (первая линия иммунной защиты). Во время критического состояния происходит апоптоз кишечного эпителия, в плотных эпителиальных соединениях происходят изменения, ведущие к потере барьерной функции кишечника и потере иммунитета слизистой оболочки, что приводит к повреждению слизистой оболочки и ее повышенной проницаемости [1–3]. Наконец, микробиом трансформируется в патобиом, что приводит к увеличению количества патогенных бактерий и индукции вирулентности у комменсальных кишечных бактерий. Начинает возникать множественное поражение органов, вызванное токсинами, покидающими кишечник через портальный кровоток и мезентериальную лимфу. По данным некоторых авторов, частота развития синдрома кишечной недостаточности как минимум в течение 1–2 суток у больных реанимационного профиля достигает 62 % [4–6].

Несомненным триггером инфекционных осложнений у пациентов после обширных операций на брюшной полости классически считается эндогенная энтеральная бактериальная транслокация, вызванная критическим состоянием кишечника. Сегодня обширный анализ кишечного микробиома позволил нам понять, что почти все «научно обоснованные» хирургические или медицинские вмешательства (антибиотики, подготовка кишечника, опиоиды, лишение питания), в дополнение к гормонам, вызываемым стрессом, могут влиять на относительное изобилие и разнообразие энтерального микробиома, позволяющее вредным бактериям размножаться вместо угнетенных полезных видов [7–9]. Более того, эти бактерии, после прочного восприятия операционного стресса организмом и его последующих гуморальных изменений, могут переключать свою вирулентность в сторону вторжения в хозяина и действительно меняют ее.

Несомненно, что у больных распространенным гнойным перитонитом, осложненным синдромом острой энтеральной недостаточности (ОЭН), состояние связано с потерей «полезных для здоровья» комменсальных микробов. Этот дисбиоз увеличивает восприимчивость к внутрибольничным инфекциям, сепсису и органной недостаточности [10–12]. Таким образом, необходимо исследование с проспективным мониторингом энтерального микробиома пациента с использованием методов, не зависящих от культуры, для подтверждения и характеристики этого дисбактериоза. Характеристика изменений энтерального микробиома пациента может стать первым шагом к разработке диагностических и терапевтических вмешательств с использованием различных методов. Полученные данные могут стать первыми шагами к определению таргетных методов лечения, которые корректируют потенциально «провоцирующее заболевание» дисбиоз с помощью пробиотиков, бактериофагов, таргетных, мультимикробных синтетических препаратов и др., которые восстанавливают здоровый микробиом хирургических пациентов для улучшения результатов лечения [13].

Целью исследования являлось динамическое изучение качественных и количественных характеристик просветного энтерального микробиома у больных с синдромом ОЭН, вызванной распространенным гнойным перитонитом.

#### **Материалы и методы исследования**

Анализируются результаты лечения 233 больных с распространенным вторичным гнойным перитонитом, осложненным синдромом ОЭН, проходивших лечение в клинике общей хирургии Астраханского медицинского университета на базе МУЗ ГКБ № 3 им. С.М. Кирова в период с 2016 по 2020 г. Средний возраст больных составил  $42 \pm 0,7$  лет. Мужчин было 62 %, женщин – 38 %.

Критерии включения в исследование: распространенный вторичный гнойный перитонит, осложненный ОЭН; выполнение назогастроинтестинального (НГИ) дренирования кишечника; индекс брюшной полости (ИБП)  $\geq 13$  баллов; APACHE II  $\geq 10$  баллов.

Критерии исключения: системная антибиотикотерапия в предоперационном периоде; химио-, лучевая, цитостатическая и гормонотерапия в анамнезе; операции, сопровождающиеся обширной резекцией тонкого кишечника и наложением анастомозов в анамнезе.

Все больные в зависимости от стадии ОЭН были разделены на три группы. Стадии ОЭН диагностировали при ультразвуковом исследовании: определяли толщину стенки кишки, ее диаметр и частоту перистальтических движений. Далее рассчитывали энтеральный морфофункциональный коэффициент (ЭМФК) по формуле:  $\text{ЭМФК} = T_{\text{ст}}(к) \times D(к) / \text{ЧПД}$  в 1 минуту, где  $T_{\text{ст}}(к)$  – толщина стенки кишки (мм);  $D(к)$  – диаметр кишки (мм); ЧПД – частота

перистальтического движения кишки в одну минуту. При значении ЭМФК до 5 баллов определяли как I стадию компенсации. От 5 до 25 баллов выявляли II стадию субкомпенсации и при значении ЭМФК выше 25 баллов диагностировали III стадию декомпенсации [14].

Всем больным после проведения НГИ дренирования, а также на третьи и пятые сутки после операции производился забор тонкокишечного отделяемого для микробиологического исследования. Бактериологические исследования проводились в сертифицированной лаборатории ГБУЗ АО ГKB № 3 г. Астрахани. Исследование энтерального микробиома проводилось согласно Методическим рекомендациям «Бактериологическая диагностика дисбактериоза кишечника» (утв. Минздравом РСФСР 14 апреля 1977 г.). Выделение и идентификацию использованных культур возбудителей проводили с использованием анализатора VITEK 2 Compact 30 4700733 (Франция). Определяли колониеобразующие единицы (КОЕ) в 1 мл тонкокишечного химуса. Способность подавлять развитие микроорганизмов исследовалась методом диффузии в агар. Исследования выполнены согласно рекомендациям Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным болезням «Определение чувствительности к антимикробным препаратам» диско-диффузионным методом EUCAST (версия 6.0, 2017 г.). Пограничные значения диаметров зон подавления роста калиброваны по отношению к гармонизированным европейским пограничным значениям, которые опубликованы EUCAST и расположены в свободном доступе. Исследовалась чувствительность к 10 наиболее часто применяемым антибактериальным препаратам. Отсутствие зоны задержки роста: бактерии не восприимчивы к препарату – R. Зона задержки роста диаметром выше 10 мм интерпретировалась как высокая чувствительность микробов – S.

Группы исследования были сопоставимы по полу, возрасту и характеру патологии. Распределение больных по тяжести патологии и стадиям ОЭН и количеству микробиологических исследований представлено в табл. 1.

**Таблица 1**

Распределение больных в группах исследования (M±m; абс.)

Группы/ Стадии ОЭН	ИБП	АРАСНЕ II	ЭМФК	Количество посевов/изолятов
I (n = 72)	13,5±0,5	11,3±1,1	4,7±0,3	216/1944
II (n = 81)	14,2±0,4	12,4±0,8	16,6±1,2	243/2673
III (n = 80)	14,7±0,3	12,9±0,5	27,4±1,4	240/2160
N = 233	14,2±0,4	12,3±0,7	16,3±0,8	699/6777

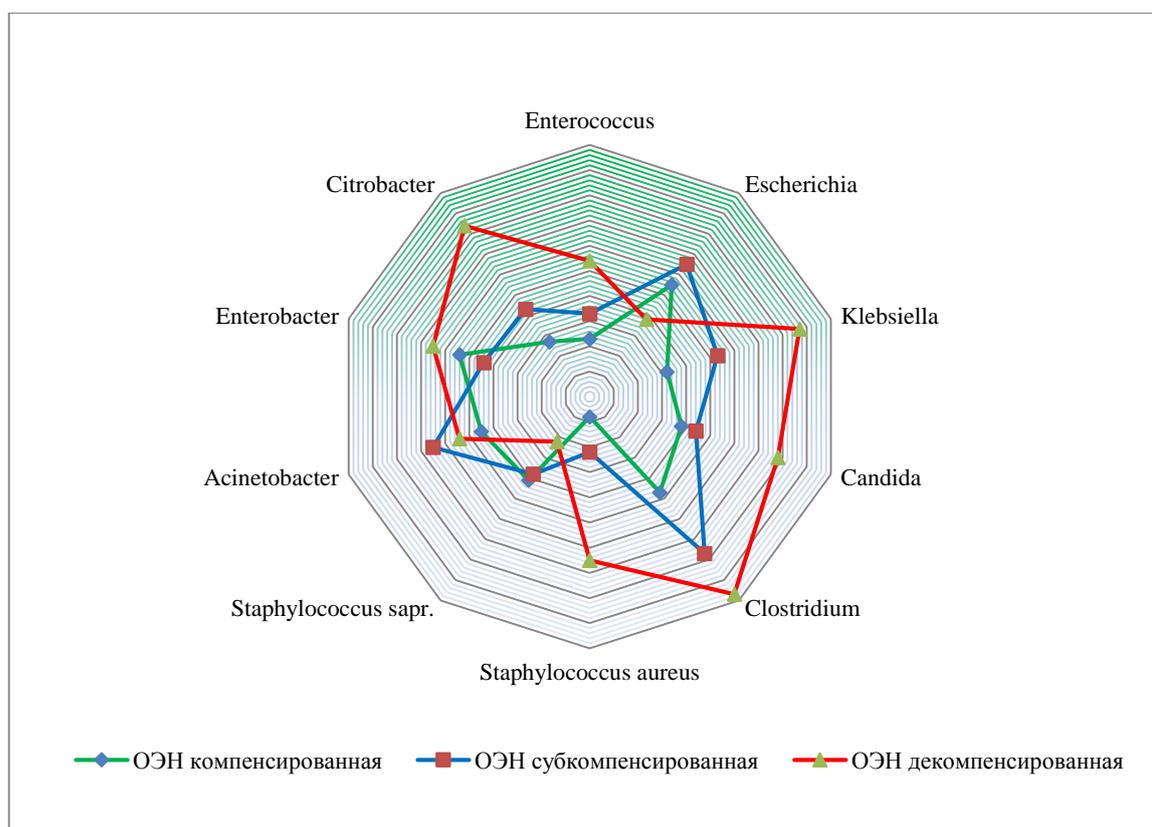
Статистическую обработку данных проводили методом вариационной статистики с применением t-критерия Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Распределение данных было нормальным. Тип распределения осуществляли с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Данные представлены в виде средней арифметической и ошибки средней арифметической (M+m). Использовали программы SPSS 11.5, Statistica 7.0, MSExcelMS.

### Результаты исследования и их обсуждение

При анализе микробного пейзажа энтерального содержимого у больных в I группе распределение микробиоты было следующим: *Enterococcus spp.* –  $2,8 \pm 1,1 \times 10^3$  КОЕ; *Escherichia coli* (с нормальной ферментативной активностью) –  $5,7 \pm 0,9 \times 10^5$  КОЕ; *Klebsiella spp.* –  $4,4 \pm 0,3 \times 10^4$  КОЕ; *Candida* –  $3,8 \pm 0,5 \times 10^4$  КОЕ; *Clostridium spp.* –  $4,7 \pm 0,8 \times 10^4$  КОЕ; *Staphylococcus aureus* –  $1,1 \pm 0,2 \times 10^2$  КОЕ; *Staphylococcus saprophyticus* –  $4,1 \pm 1,1 \times 10^4$  КОЕ; *Acinetobacter*  $4,5 \pm 0,4 \times 10^4$  КОЕ; *Enterobacter spp.* –  $5,4 \pm 1,1 \times 10^5$  КОЕ; *Citrobacter* –  $3,1 \pm 0,4 \times 10^4$  КОЕ.

Во второй группе исследования с субкомпенсированной ОЭН соотношение представителей энтерального микробиома было следующим: *Enterococcus spp.* –  $3,8 \pm 0,8 \times 10^4$  КОЕ; *Escherichia coli* (с нормальной ферментативной активностью) –  $6,5 \pm 1,1 \times 10^6$  КОЕ; *Klebsiella spp.* –  $5,3 \pm 0,5 \times 10^5$  КОЕ; *Candida* –  $4,4 \pm 0,6 \times 10^5$  КОЕ; *Clostridium spp.* –  $7,7 \pm 1,2 \times 10^7$  КОЕ; *Staphylococcus aureus* –  $2,2 \pm 0,4 \times 10^3$  КОЕ; *Staphylococcus saprophyticus* –  $3,8 \pm 0,9 \times 10^4$  КОЕ; *Acinetobacter*  $6,5 \pm 0,6 \times 10^4$  КОЕ; *Enterobacter spp.* –  $4,4 \pm 0,7 \times 10^5$  КОЕ; *Citrobacter* –  $4,7 \pm 0,4 \times 10^7$  КОЕ.

В группе больных с декомпенсированной ОЭН сформированный энтеральный патобиом выглядел следующим образом: *Enterococcus spp.* –  $5,4 \pm 0,9 \times 10^5$  КОЕ; *Escherichia coli* (с нормальной ферментативной активностью) –  $3,8 \pm 0,7 \times 10^3$  КОЕ; *Klebsiella spp.* –  $8,7 \pm 0,5 \times 10^8$  КОЕ; *Candida* –  $7,8 \pm 0,7 \times 10^8$  КОЕ; *Clostridium spp.* –  $9,7 \pm 1,2 \times 10^{10}$  КОЕ; *Staphylococcus aureus* –  $6,5 \pm 0,5 \times 10^6$  КОЕ; *Staphylococcus saprophyticus* –  $2,2 \pm 0,6 \times 10^2$  КОЕ; *Acinetobacter*  $5,4 \pm 0,4 \times 10^5$  КОЕ; *Enterobacter spp.* –  $6,5 \pm 0,4 \times 10^6$  КОЕ; *Citrobacter* –  $8,4 \pm 1,1 \times 10^9$  КОЕ (рисунок).



*Изменения энтерального патобиома у больных распространенным гнойным перитонитом, осложненным ОЭН (КОЕ  $\times 10^{1-10}$  в 1 мл тонкокишечного химуса)*

Таким образом, в группах пациентов с компенсированной и субкомпенсированной ОЭН статистически значимых отличий изменений микробиома нами не отмечено. Наблюдалось некоторое увеличение патогенных изолятов *Staphylococcus aureus*, *Clostridium spp.*, а также *Citrobacter* ( $p \geq 0,05$ ). Более значимые и качественные изменения энтерального микробиома отмечены в III группе с декомпенсированной ОЭН. На фоне снижения роста сапрофитной микрофлоры (*Staphylococcus saprophyticus* и *Escherichia coli* более чем в 2 раза), отмечено значительное увеличение присутствия *Klebsiella spp.*, *Candida*, *Clostridium spp.* и *Citrobacter* ( $p \leq 0,05$ ). Наибольшего интереса, по нашему мнению, заслуживает тот факт, что в данной группе отмечено значительное увеличение представительства *Staphylococcus aureus* – патогена, который не является представителем нормального энтерального микробиома ( $p \leq 0,05$ ).

При анализе антибиотикограмм наибольший интерес вызвали данные, полученные в III группе с декомпенсированной ОЭН. Ко всем антибактериальным препаратам отмечено повышение резистентности высеянных изолятов. Высокая резистентность отмечена к полусинтетическим пенициллинам. Оказалось, что почти все возбудители были нечувствительны к ампициллину и лишь к *Enterococcus spp.* отмечена эффективность в 34,7 %. Аминогликозиды показали эффективность только в отношении *Clostridium spp.* (39,5 %), *Escherichia coli* (64,8 %) и *Citrobacter* (70,9). Наибольшая чувствительность обнаружена к

карбопенемам, гликопептидам и оксазолидинонам. *Staphylococcus aureus* показал свою устойчивость практически ко всем антибактериальным препаратам за исключением Линезолида, где он показал 100 % эффективность (табл. 2).

**Таблица 2**

Результаты антибиотикограмм исследования микрофлоры тонкокишечного содержимого у больных распространенным перитонитом, осложненным декомпенсированной ОЭН (количество изолятов; абс.; %)

Микрофлора (количество изолятов n = 1543)	Чувствительность к антибиотикам									
	Амп ицил лин	Цеф тази дим	Амо ксик лав	Мер опен ем	Ами каци н	Докс ицик лин	Ван ком ици н	Лево флок саци н	Лине золи д	Мет рони зазо л
<i>Enterococcus</i> (121)	23(19) 56(46,2) 42(34,7)	121(100)	18(14,8) 32(26,4) 71(58,6)	37(30,5) 84(69,4)	121(100)	121(100)	121(100)	121(100)	121(100)	60(49) 61(51)
<i>Escherichia</i> (245)	245(100)	245(100)	11(4,5) 89(36,3) 145(59)	245(100)	86(35,1) 159(64,8)	245(100)	245(100)	11(4,5) 45(18,3) 189(77,1)	245(100)	245(100)
<i>Klebsiella</i> (134)	134(100)	23(17,1) 65(48,5) 46(34,3)	134(100)	23(17,1) 34(25,3) 77(57,4)	134(100)	34(25,4) 100(74,6)	134(100)	134(100)	3(2,3) 131(97,7)	12(8,95) 122(91)
<i>Clostridium</i> (286)	234(81,8) 52(18,2)	23(8) 32(11,2) 231(80,7)	32(11,2) 34(11,9) 220(76,9)	286(100)	139(48,6) 34(11,9) 113(39,5)	23(8) 263(92)	286(100)	254(88,9) 12(4,2) 20(7,0)	286(100)	32(11,2) 34(11,9) 220(76,9)
<i>Staphylococcus aureus</i> (155)	155(100)	155(100)	155(100)	134(86,4) 11(7) 10(6,45)	155(100)	155(100)	32(20,6) 31(20) 92(59,3)	155(100)	6(3,9) 149(96,1)	155(100)
<i>Enterobacter</i> (176)	176(100)	39(22,1) 12(6,8) 125(71,1)	45(25,5) 67(38) 64(36,3)	176(100)	159(90,3) 17(9,7)	23(13) 11(6,2) 142(80,7)	176(100)	34(19,3) 12(6,8) 130(73,8)	176(100)	39(22,2) 12(6,8) 125(71)
<i>Citrobacter</i> (234)	234(100)	234(100)	45(19,2) 34(14,5) 155(66,2)	234(100)	23(9,8) 45(19,2) 166(70,9)	234(100)	234(100)	234(100)	234(100)	227(97) 7(3)

Примечание. R – устойчив; I – малочувствителен; S – чувствителен

Особую настороженность вызвал тот факт, что среди всех изолятов *Staphylococcus aureus* в 86,4 % отмечены MRSA патогены, в 20,6 % случаев обнаружены VRSA штаммы ( $p \leq 0,05$ ). При изучении клинических случаев, при которых были выделены данные штаммы, отмечено, что все они были у 24 больных III группы. При изучении анамнеза, используя Региональную информационную-аналитическую медицинскую систему, установлено, что все эти пациенты поступили в хирургическое отделение в 2020 г. и в первом квартале 2021 г. 22 больных из этой группы находились на амбулаторном или стационарном лечении по поводу COVID-19 и получали системную антибиотикотерапию продолжительностью от 3 недель до 1,5 месяцев. Вышеуказанные изменения энтерального патобиома связаны, по нашему мнению, с нерациональной антибиотикопрофилактикой, антибиотикотерапией и полипрагмазией.

При анализе антибиотикограмм во всех группах оказалось, что общий процент антибиотикорезистентных штаммов в I группе составил 8,3 %, во II группе – 13,1 %, и в III группе с декомпенсированной ОЭН – 34,5 %. Средний койко-день в I группе составил 10,2, во

II группе – 13,7 и III группе – 18,4. В I группе умерло 3 (4,16 %) больных, во II группе – 5 (6,17 %) и в III группе – 21 (26,25 %).

Учитывая все вышеизложенное, следует, что изучение свойств энтерального патобиома у больных разлитым перитонитом, осложненным ОЭН, имеет большое значение для лечения и прогноза. К сожалению, в российских клинических рекомендациях в разделе «Острый перитонит», а также множестве зарубежных гайдлайнов в перечень необходимого обследования не входят рекомендации по бактериологическому исследованию энтеральной просветной микрофлоры. При условии наличия энтерального дренирования это является несложной процедурой [15].

### **Заключение**

По мере прогрессирования ОЭН у больных разлитым перитонитом энтеральный патобиом изменяется: на фоне снижения роста сапрофитной микрофлоры отмечается значительное увеличение патогенных изолятов, особенно *Staphylococcus aureus*, экспоненциально растет количество антибиотикорезистентных форм. Знание особенностей энтерального патобиома при декомпенсированной ОЭН в каждом конкретном клиническом случае позволит внести важные изменения в комплекс лечения и позволит снизить летальность в данной группе больных.

### **Список литературы**

1. Bonavina L., Arini A., Ficano L., Iannuzziello D., Pasquale L., Aragona S.E., Ciprandi G., On Digestive Disorders ISG. Post-surgical intestinal dysbiosis: use of an innovative mixture (Lactobacillus plantarum LP01, Lactobacillus lactis subspecies cremoris LLC02, Lactobacillus delbrueckii LDD01). Acta Biomed. 2019. Vol. 90 (7-S). P. 18–23. DOI: 10.23750/abm.v90i7-S.8651.
2. Ferrie S., Webster A., Wu B., Tan C., Carey S. Gastrointestinal surgery and the gut microbiome: a systematic literature review. Eur J Clin Nutr. 2021. Vol. 75 (1). P. 12–25. DOI:10.1038/s41430-020-0681-9.
3. Ho K.M., Kalgudi S., Corbett J.M., Litton E. Gut microbiota in surgical and critically ill patients. Anaesth Intensive Care. 2020. Vol. 48 (3). P. 179–195. DOI:10.1177/0310057X20903732.
4. Lederer A.K., Pisarski P., Kousoulas L., Fichtner-Feigl S., Hess C., Huber R. Postoperative changes of the microbiome: are surgical complications related to the gut flora? A systematic review. BMC Surg. 2017. Vol. 17 (1). P. 125. DOI: 10.1186/s12893-017-0325-8.
5. Lee J.H.J., Zhu J. Optimizing Secondary Electrospray Ionization High-Resolution Mass Spectrometry (SESI-HRMS) for the Analysis of Volatile Fatty Acids from Gut Microbiome. Metabolites. 2020. Vol. 10 (9). P. 351. DOI: 10.3390/metabo10090351.

6. Мачулина И.А., Шестопапов А.Е., Евдокимов Е.А. Терапия тяжелой кишечной недостаточности: основные этапы и роль фармаконутриентов // Медицинский алфавит. 2020. № 7. С. 49–52. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-7-49-52.
7. Montravers P., Tubach F., Lescot T., Veber B., Esposito-Farèse M., Seguin P., Paugam C., Lepape A., Meistelman C., Cousson J., Tesniere A., Plantefevre G., Blasco G., Asehnoune K., Jaber S., Lasocki S., Dupont H.; DURAPOP Trial Group. Short-course antibiotic therapy for critically ill patients treated for postoperative intra-abdominal infection: the DURAPOP randomised clinical trial. *Intensive Care Med.* 2018. Vol. 44 (3). P. 300–310. DOI:10.1007/s00134-018-5088-x.
8. McDonald D., Ackermann G., Khailova L., Khailova L., Baird C., Heyland D., Kozar R., Lemieux M., Derenski K., King J., Vis-Kampen C., Knight R., Wischmeyer P.E. Extreme Dysbiosis of the Microbiome in Critical Illness. *mSphere.* 2016. Vol. 1 (4). P. e00199-16. DOI:10.1128/mSphere.00199-16.
9. Jung C.Y., Bae J.M. Pathophysiology and protective approaches of gut injury in critical illness. *Yeungnam Univ J Med.* 2021. Vol. 38 (1). P. 27–33. DOI:10.12701/yujm.2020.00703.
10. Таха Х.Д., Аллнннзи А.Е., Амаханов А.К., Инютин А.С. Особенности течения синдрома энтеральной недостаточности на фоне острой абдоминальной патологии // Пермский медицинский журнал. 2015. № 3. С. 29–33. DOI: 10.17816/pmj32329-33.
11. Андрищенко В. Острый разлитой гнойный перитонит: концептуальные аспекты современной хирургической тактики // Инфузия и химиотерапия. 2020. № 3.1. С. 7–8. DOI:10.32902/2663-0338-2020-3.1-03.
12. Топчиев М.А., Паршин Д.С., Кчибеков Э.А., Мисриханов М.К., Топчиев А.М. Особенности антибиотикотерапии при разлитом перитоните, осложненном синдромом кишечной недостаточности // Таврический медико-биологический вестник. 2017. № 1 (20). С. 56–62.
13. Litton E., Anstey M., Broadhurst D., Broadhurst D., Chapman A.R., Currie A., Ferrier J., Gummer J., Higgins A., Lim J., Manning L., Myers E., Orr K., Palermo A.M., Papparini A., Pellicano S., Raby E., Rammohan A., Regli A., Richter B., Salman S., Strunk T., Waterson S., Wibrow B., Wood F.M. Study protocol for the safety and efficacy of probiotic therapy on days alive and out of hospital in adult ICU patients: the multicentre, randomised, placebo-controlled Restoration Of gut microflora in Critical Illness Trial (ROCIT). *BMJ Open.* 2020. Vol. 10 (6). P. e035930. DOI:10.1136/bmjopen-2019-035930.
14. Малков И.С., Шакиров М.И., Халилов Х.М., Киршин А.П., Эминов В.Л., Бердников А.В. Способ определения энтеральной недостаточности при острой кишечной непроходимости // Патент РФ Заявка: 2008109802/14. Патентообладатель ГОУ ВПО «Казанский государственный технический университет им. А.Н. Туполева». 2009. Бюл. № 29.

15. Климович И.Н., Маскин С.С., Матюхин В.В. Синдром кишечной недостаточности у больных с острой абдоминальной хирургической патологией. Волгоград, 2019. 148 с.