

ИММУНОПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ
РАСПРОСТРАНЕННОГО ПЕРИТОНИТА

Рахимов Ойбек Умарович

Ташкенский медицинский университет

Аннотация. Разработанная нами система иммунопрофилактики не просто корректирует иммунный профиль, но и позволяет управлять риском осложненного течения, прерывая патогенетический цикл от иммуносупрессии к ПОН. С учетом полученных результатов можно утверждать, что иммунопрофилактика, проведенная на фоне стратифицированной диагностики, является не факультативной мерой, а необходимым элементом персонализированной хирургии у больных с РП.

Ключевые слова: иммунопрофилактика послеоперационные осложнения, послеоперационный перитонит, несостоятельность швов.

Актуальность. Значимость послеоперационного перитонита за последнее время не уменьшилась, вопросы ранней диагностики, эффективных методов лечения остаются важнейшими в практической хирургии. Именно он, несмотря на все достижения последнего времени, является непосредственной причиной летальности 50-86% больных после абдоминальных операций [1, 2,7,8,9,11]. Сам по себе послеоперационный перитонит является следствием внутрибрюшных осложнений, таких как несостоятельность швов анастомозов, периоперационное инфицирование брюшной полости, интраабдоминальное скопление крови, желчи, осложнения панкреонекроза и др. Тем не менее значимость этой патологии на определенном этапе воспалительного процесса выступает на первый план, являясь основной причиной релапаротомии [3, 4,5,6].

Послеоперационный перитонит относится к вторичным и третичным формам интраабдоминальной хирургической инфекции. Поэтому особенно актуальны вопросы своевременной адекватной хирургической тактики и проблемы комплексной

иммунокоррекции, восстановление физиологических функций пораженных органов, посиндромной терапии [5,10,12].

При генерализованном вовлечении в патологический процесс брюшной полости наиболее применимы классические принципы оперативного лечения. Релапаротомии, лапаростомии позволяют добиться адекватной санации очага, создать условия для хирургической детоксикации. В то же время при многих формах ограниченного послеоперационного перитонита все чаще отказываются от травматических сложных «классических» хирургических пособий в пользу современных мини-травматичных методов оперативного лечения и мини-инвазивного дренирования, что позволяет оптимизировать результаты лечения и адекватно контролировать патологический экссудат [6,13,14,15,16].

Лечение распространенного перитонита как в аспекте хирургической тактики, так и в плане интенсивной терапии, хорошо освещено в работах исследователей [5,17,18]. Подробно изучены этапы патогенеза, методы санации брюшной полости, антимикробная терапия и подходы к органной поддержке [6,19,20]. Однако вопросы раннего прогнозирования исхода заболевания и формирования послеоперационных осложнений остаются недостаточно решенными .

Классические прогностические шкалы недостаточно чувствительны к иммунным сдвигам, происходящим при перитоните. Хотя в последние годы появились исследования, посвященные иммунологическим аспектам распространенного перитонита, включая цитокиновый профиль, субпопуляционный состав лимфоцитов, активность фагоцитов и экспрессию HLA-DR, эти параметры не интегрированы в клиническую практику . Кроме того, ограничено применение иммуномодулирующих средств в рутинной терапии больных с перитонитом, из-за отсутствия единых подходов к оценке показаний, временных точек назначения и критериев эффективности .

Таким образом, несмотря на высокую частоту осложненного течения РП и известные нарушения иммунного гомеостаза у таких больных, актуальным остается создание прогностической модели на основе иммунологических маркеров, а также разработка и клиническая апробация схем иммунопрофилактики.

Цель исследования. Разработка методов иммунопрофилактики осложненного течения распространённого перитонита.

Материал и методы: представлены результаты внедрения и оценки алгоритма иммунопрофилактики осложненного течения РП, основанного на ранее разработанной шкале прогноза IPORP. Стратификация 60 больных основной группы по уровням риска позволила реализовать дифференцированный подход к иммунной коррекции, соответствующий исходному иммунопатогенетическому профилю пациента.

Результаты и их обсуждение. Развитие послеоперационных осложнений при РП тесно связано с выраженными нарушениями иммунной регуляции, формирующимися уже в первые сутки после операции. Ранее проведенный комплексный анализ иммунологических параметров выявил наличие выраженной иммуносупрессии, гиперцитокинемии и дисфункции гуморального ответа у больных с осложненным течением заболевания. На этом фоне были определены ключевые маркеры риска, легшие в основу прогностической модели IPORP, позволяющей проводить раннюю стратификацию пациентов по степени угрозы неблагоприятного исхода.

Согласно данным шкалы иммунологического прогноза IPORP, всем 60 больным основной группы была проведена стратификация риска осложненного течения РП на 1-е сутки ПОП. Наименьшую долю составили пациенты с низким уровнем риска, у которых суммарный балл по шкале IPORP не превышал 9 баллов. В данную категорию вошло 18 больных, что соответствует 30% от общего числа. Эти пациенты характеризовались удовлетворительным исходным иммунным статусом и составили контрольную основу для наблюдения за естественным течением процесса без применения иммунокорректирующей терапии. Наибольшее количество пациентов было отнесено к категории высокого риска, которая включала 26 больных, или 43,3 % всей выборки. Все они были включены в протокол базовой иммунопрофилактики, направленной на стабилизацию ключевых иммунных параметров.

Категория критического риска, представляющая наиболее тяжелый контингент, включала 16 пациентов, что составило 26,7% и именно этой категории пациентов назначался расширенный протокол иммунопрофилактики, включающий интенсивные схемы коррекции с применением иммуноглобулинов, цитокин-модуляторов и Т-клеточной стимуляции.

Таким образом, распределение больных по уровням риска осложненного течения демонстрирует выраженную неоднородность иммунного статуса уже в ранние сроки ПОП. Почти 70% пациентов имели высокий или критический риск, что подтверждает

актуальность персонализированной стратегии иммунопрофилактики на основании ранней прогностической оценки по шкале IPORP.

Анализ распределения больных основной группы по этиологическим причинам РП и уровням прогностического риска (по шкале IPORP) позволил выявить определенные закономерности, отражающие взаимосвязь между характером исходной патологии и выраженностью иммунологических нарушений.

Наибольшее количество пациентов составили больные с ОДА. Среди них в категорию низкого риска по шкале IPORP были отнесены 4 пациента (6,7%), что соответствовало начальным формам воспаления с ограниченным очагом и умеренной иммуносупрессией. Большинство больных данной группы (11,7%) имели высокий риск, а еще 2 пациента (3,3%) - критический уровень риска, что, как правило, наблюдалось при гангренозно-перфоративных формах с выраженной интоксикацией и начальной фазой системного воспалительного ответа.

Следующую по численности подгруппу составили пациенты с перфорацией кишечника. Эта нозология продемонстрировала наибольшую предрасположенность к развитию тяжелых иммунологических нарушений. Такая структура отражает выраженную антигенную нагрузку, массивную бактериальную контаминацию и раннюю декомпенсацию иммунной регуляции у данной категории больных.

Пациенты с острым гнойным панкреонекрозом практически не встречались среди лиц с низким риском что соответствует клинически верифицированной тяжести данной нозологии, при которой уже в дебюте заболевания наблюдается высокая концентрация IL-6, снижение CD4⁺ и NK-клеток, нарастание ЦИК и системная воспалительная дестабилизация.

Среди больных с ОДХ также преобладали пациенты с высоким и критическим уровнем риска. Низкий риск отмечен у 3 пациентов и динамика риска у данной категории больных зависела от давности заболевания, распространенности воспалительного процесса и наличия системных реакций в раннем послеоперационном периоде.

Относительно благоприятный иммунологический профиль продемонстрировали пациенты с перфорацией язвы желудка или ДПК: здесь отсутствовали случаи критического риска, 4 пациента были отнесены к категории низкого риска, а еще 3 - к высокой, что было связано с более локализованным воспалением и меньшей эндотоксинемией при своевременной хирургической коррекции. Аналогичная

закономерность прослеживалась у больных с гинекологической патологией что позволяет считать данную категорию относительно прогнозируемой и управляемой с иммунологической точки зрения.

Проведенная стратификация 60 больных основной группы с помощью шкалы IPORP позволила объективно оценить уровень иммунопатологического риска осложненного течения РП уже в первые сутки после оперативного вмешательства. Согласно полученным данным, только 30% пациентов были отнесены к категории низкого риска, в то время как 43,3 % имели высокий и 26,7 % - критический риск и означает что почти 70% больных в послеоперационном периоде нуждались в активной иммунологической поддержке, направленной на предотвращение декомпенсации воспалительного процесса.

Наиболее высокая концентрация больных с критическим риском была зарегистрирована при таких этиологических формах, как перфорация кишечника и панкреонекроз, тогда как при язвенной и гинекологической патологии риск чаще оставался низким или умеренным. При этом клинико-морфологическая стадия воспаления четко коррелировала с уровнем риска: среди пациентов с реактивной фазой преобладали лица с низким риском (66,7%), в то время как терминальная фаза регистрировалась у 75% больных с критическим риском, что подчеркивает надежность выбранной модели стратификации.

Таким образом, шкала IPORP обеспечивает не только количественную, но и клинико-патогенетическую обоснованность распределения больных по уровню риска. Полученные результаты убедительно демонстрируют, что в условиях РП уже на 1-е сутки после операции возможно достоверное выявление пациентов, у которых существует высокий потенциал развития ПОН, ТС и летального исхода. Эти данные формируют фундамент для дальнейшей индивидуализации лечебной тактики с учетом иммунного статуса больного.

Целью иммунопрофилактики является восстановление ключевых звеньев иммунной защиты, предотвращение развития системного воспалительного каскада и снижение вероятности послеоперационных осложнений, прежде всего ТС и ПОН. Профилактическая иммунокоррекция рассматривается не как универсальное вмешательство, а как целенаправленная стратегия для конкретных категорий больных, у которых риск осложненного течения подтвержден иммунологически.

У больных, набравших менее 10 баллов по шкале IPORP, выявлялись изолированные и незначительные иммунологические отклонения, не выходящие за пределы

физиологической вариабельности. Абсолютное количество $CD4^+$ Т-хелперов в этой группе превышало $0,60 \times 10^9/\text{л}$, НК-клетки - $0,25 \times 10^9/\text{л}$, уровень IgM находился в пределах 0,9-1,1 г/л, а концентрации IL-6 не превышали 30 пг/мл. Уровень ЦИК в большинстве случаев оставался ниже 55 оптических единиц, что соответствовало отсутствию признаков системной антигенной перегрузки. Клинически у этих больных чаще всего имелась реактивная фаза перитонита, с серозным или серозно-фибринозным экссудатом, без признаков генерализации воспалительного процесса или эндогенной интоксикации. У таких пациентов наблюдалось быстрое восстановление гомеостаза и низкий риск развития как перитонеальных, так и экстраперитонеальных осложнений.

Комплексная лечебная программа у этих пациентов включала: полноценную нутритивную поддержку, включая нормализацию белкового и витаминного статуса (в том числе с добавлением витамина С в дозе 250-500 мг в/в 1 раз в сутки, витамина Е – 100-200 мг внутрь); коррекцию водно-электролитных нарушений; ограничение системной антибактериальной нагрузки за счет ранней деэскалации антибиотиков при отсутствии признаков инфекционного осложнения; отказ от иммунотропных средств, если не выявлялось дополнительной клинической или лабораторной угрозы.

Такая позиция соответствует концепции «выжидательной тактики», то есть подходу, при котором вмешательство в иммунную систему допустимо только при наличии достоверных признаков дисрегуляции. Как показали наши исследования, ни один пациент из данной группы не скончался, а частота осложнений не превышала 11%, что подтверждает правомерность выжидательной тактики. У больных с РП, отнесенных к категории высокого риска осложненного течения (10-19 баллов по шкале IPORP), уже в первые сутки после операции выявляются характерные иммунопатологические признаки: умеренное снижение абсолютного количества $CD4^+$ Т-хелперов (в пределах $0,41-0,60 \times 10^9/\text{л}$), уменьшение популяции НК-клеток (до $0,25 \times 10^9/\text{л}$), а также повышение уровней IL-6 до 60 пг/мл. Указанные сдвиги свидетельствуют о развитии начальной стадии иммуносупрессии, при которой ослабляется кооперативная функция Т-клеточного звена, нарушается врожденный цитотоксический контроль и активируется провоспалительный цитокиновый каскад.

По данным В. Zingarelli и соавт. [1], именно на этом этапе возможно эффективное воздействие на регуляторные механизмы иммунного ответа с целью стабилизации воспалительного фона и предотвращения прогрессии в фазу системной дисфункции. С этой целью у пациентов с высоким риском применялась патогенетически ориентированная иммунопрофилактика, направленная на поддержку Т-клеточного

гуморального звеньев иммунитета, а также на ограничение медиаторной гиперреакции. Основу схемы составляли тимические иммуномодуляторы, эффективность которых в лечении хирургических инфекций была подтверждена в клинических исследованиях В.Н. Мальцева и П.А. Иванова, а также в систематическом обзоре М. Sartelli и соавт., опубликованном в World Journal of Emergency Surgery.

В качестве базового препарата применялся тималин, содержащий экстракты пептидов тимуса, способствующие пролиферации CD4⁺ Т-хелперов, повышению экспрессии IL-2-рецепторов и восстановлению кооперации с В-клеточным звеном. Препарат вводился в дозе 10 мг внутримышечно 1 раз в сутки, курсом 5-7 дней. В случаях отсутствия тималина использовался Т-активин, обладающий аналогичным эффектом (в дозе 1 мкг/кг подкожно в течение 5 суток). По данным клинических наблюдений А.И. Савельева и соавт., введение тимических препаратов у больных с исходным снижением CD4⁺ предотвращает дальнейшую декомпенсацию иммунной регуляции и уменьшает частоту инфекционных осложнений более чем на 30%.

Одновременно проводилась коррекция гуморального звена с применением внутривенного IgM-обогащенного иммуноглобулина (Пентаглобин), назначаемого в дозе 5 мл/кг/сут, разведенного в 100-200 мл изотонического раствора. Введение осуществлялось капельно, в течение 2-3 часов, на протяжении 2-3 дней. Согласно данным R.J. Hinchliffe и соавт., добавление фракции IgM значительно повышает эффективность опсонизации, способствует снижению ЦИК и стабилизации комплемент-зависимого иммунного ответа, что особенно важно при нарастающем антигенном давлении в условиях хирургической инфекции.

Важной частью схемы являлось ограничение перекисного окисления и поддержка антиоксидантной активности иммунокомпетентных клеток, достигаемое за счет назначения витаминов А, Е и С. Витамин А применялся внутримышечно по 100 000 МЕ в сутки, витамин Е - перорально по 300 мг/сут, аскорбиновая кислота - внутривенно в дозе 500-1000 мг в 100 мл физиологического раствора. Подобный подход рекомендован в протоколах терапии абдоминального сепсиса как способ снижения мембранной нестабильности лимфоцитов и повышения их функциональной активности.

Контроль эффективности проводился на 3-и и 7-е сутки. Основными показателями мониторинга являлись уровень CD4⁺, NK-клеток, IL-6, IgM и ЦИК. При нарастании

иммуносупрессии или сохраняющейся цитокинемии пациент переводился в категорию критического риска с назначением расширенной схемы иммунокоррекции.

Таким образом, предложенная схема иммунопрофилактики для больных с высоким риском IPORP основана на сочетании патогенетических подходов, доказанной клинической эффективности и иммунологической адресности. Применение иммуномодуляции на данном этапе позволяет прервать каскад цитокиновой активации и поддержать Т-клеточное звено до развития системных осложнений.

У пациентов, набравших 20 баллов и более по шкале IPORP, в первые сутки после операции регистрировались тяжелые и системные иммунопатологические изменения, свидетельствующие о формировании глубокой иммуносупрессии и деструктивной гиперцитокинемии. Наиболее характерными лабораторными признаками являлись: снижение уровня CD4⁺ Т-хелперов $\leq 0,40 \times 10^9/\text{л}$, содержание NK-клеток $\leq 0,17 \times 10^9/\text{л}$, IgM $\leq 0,60$ г/л, повышение концентрации IL-6 > 90 пг/мл и IL-10 > 20 пг/мл, увеличение ЦИК свыше 75 опт. ед. При этом у большинства пациентов отмечалась терминальная фаза перитонита и высокая частота полиорганной дисфункции, что соответствовало критическому иммунному и клиническому прогнозу.

По современным представлениям, данное состояние трактуется как постагрессивная иммуносупрессия, сопровождающаяся истощением врожденного и адаптивного иммунитета, потерей регуляторного баланса и невозможностью элиминации микробных и эндогенных антигенов. Именно у этой группы больных риск летального исхода наиболее высок, а эффективность традиционной терапии крайне ограничена.

В связи с этим применялась расширенная схема иммунопрофилактики, направленная на немедленное восстановление ключевых звеньев иммунной защиты, блокирование медиаторного каскада и компенсацию гуморальной недостаточности. В основу схемы было положено назначение поливалентных иммуноглобулинов с высоким содержанием IgM и IgA, таких как IgM-IVIG (Пентаглобин, Октагат IgM), в дозировке 5 мл/кг/сут внутривенно капельно, курсом 3-5 дней. Эти препараты обеспечивают не только опсонизацию и активацию комплемента, но и модуляцию эндотоксин-индуцированного воспаления, что доказано в работах F. Schortgen и соавт. и подтверждено рекомендациями WSES для случаев ТС на фоне абдоминальных инфекций.

Учитывая выраженный цитокиновый дисбаланс, особенно гиперпродукцию IL-6, применялись противцитокиновые средства. При наличии выраженного SIRS с IL-6 > 100 пг/мл и IL-10 > 25 пг/мл рассматривалось использование моноклональных

антител против рецепторов IL-6 (тоцилизумаб) в дозе 4-8 мг/кг внутривенно однократно (по показаниям). Альтернативой служило введение анти-TNF- α препаратов (инфликсимаб), особенно при сохраняющемся уровне TNF- α >30 пг/мл. Применение данных средств проводилось строго по индивидуальным показаниям, с письменным согласием и под контролем цитокинового профиля. Их патогенетическая обоснованность описана в обзоре В. Zingarelli и соавт., где указана их роль в контроле «второй волны» воспаления, приводящей к иммунному параличу.

Дополнительно в схему включался левамизол - иммуномодулятор с преимущественным действием на CD4⁺-популяцию и фагоциты. Препарат применялся в дозе 150 мг внутрь 1 раз в сутки, в течение 3 дней. У части пациентов дополнительно использовался тимоген по 100 мкг внутримышечно 1 раз в сутки, курсом до 5 дней, с целью потенцирования восстановления Т-клеточной пролиферации. Эти средства были выбраны на основании рекомендаций российских ученых, как препараты, позволяющие запускать восстановление Т-клеточного гомеостаза в условиях выраженной супрессии.

Отдельное внимание уделялось гепарину в иммуномодулирующей дозе, назначаемому в случае нарастающей гиперкоагуляции и микротромбоза на фоне цитокиново-индуцированной эндотелиальной дисфункции. Применялся нефракционированный гепарин в дозе 5 000 ЕД подкожно 2 раза в сутки в течение 3-5 дней, при отсутствии противопоказаний. Помимо антикоагулянтного эффекта, по данным М. Sartelli и соавт., гепарин оказывает влияние на активацию Toll-подобных рецепторов и снижает провоспалительный фон.

Всем пациентам данной категории проводился ежедневный клинико-иммунологический мониторинг: контроль уровня IL-6, IL-10, CD4⁺, NK, ЦИК и IgM на 3-и, 5-е и 7-е сутки. При положительной динамике (рост CD4⁺ и NK, снижение IL-6 и ЦИК) проводилась постепенная отмена препаратов. В случае отсутствия ответа - повторный цикл иммунопрофилактики.

Разработка алгоритма иммунопрофилактики осложненного течения РП была основана на результатах ранней прогностической стратификации по шкале IPORP, позволяющей уже в первые сутки после операции выделить три уровня иммунного риска: низкий, высокий и критический. В отличие от универсальных подходов, предложенный алгоритм позволил индивидуализировать тактику иммунной коррекции, опираясь на объективные показатели клеточного и гуморального иммунитета, а также цитокинового профиля.

У пациентов с низким риском (IPORP <10) вмешательство не проводилось нами была выбрана стратегия иммунного воздержания на фоне мониторинга. У больных с высоким риском (10-19 баллов) применялась базовая иммунопрофилактика: стимуляция Т-клеточного звена тимическими пептидами, коррекция гуморального ответа с помощью IgM-обогащенных иммуноглобулинов, а также антиоксидантная поддержка. У пациентов с критическим риском (≥ 20 баллов) вводился расширенный комплекс мероприятий, включающий интенсивную иммунотерапию с применением поливалентных IgM/IgA препаратов, противоцитокиновых агентов (по показаниям), тимических стимуляторов, левамизола и иммуномодулирующих доз гепарина.

Принципиальным отличием разработанного алгоритма является его патогенетическая направленность, основанная на выявленных ранее механизмах иммуносупрессии, нарушении Т-клеточного контроля, гуморальной недостаточности и неконтролируемой гиперцитокинемии. Такой подход позволяет не только компенсировать уже выявленные иммунные дефициты, но и предупредить прогрессирование воспалительного каскада до уровня ПОН и септических осложнений. Алгоритм построен как адаптивная система, предполагающая изменение вмешательства по результатам динамического мониторинга иммунных показателей на 3-и и 7-е сутки.

Таким образом, внедрение шкалы IPORP позволило превратить иммунопрофилактику из эмпирического подхода в персонализированную, управляемую систему воздействия, отражающую реальную тяжесть иммунопатологического процесса и его потенциальную обратимость.

Таким образом, предложенный алгоритм иммунопрофилактики демонстрирует системное воздействие на ключевые звенья иммунного ответа при перитоните, восстанавливает координацию между Т-клеточным, гуморальным и медиаторным механизмами, снижает воспалительное и антигенное давление, что обеспечивает переход болезни из дестабилизированной фазы в контролируемую и управляемую. Эти данные дают обоснование для внедрения данного подхода в качестве обязательного элемента комплексной терапии у больных с высоким и критическим риском осложненного течения ПОП РП.

ВЫВОДЫ:

1. Снижение микробной обсемененности перитонеального экссудата и частоты затяжного SIRS почти в 3 раза после иммунопрофилактики подтверждают, что ключ

к управлению исходом это не только хирургическое воздействие, но и ранняя иммунологическая интервенция.

2. Разработанная нами система иммунопрофилактики не просто корректирует иммунный профиль, но и позволяет управлять риском осложненного течения, прерывая патогенетический цикл от иммуносупрессии к ПОН. С учетом полученных результатов можно утверждать, что иммунопрофилактика, проведенная на фоне стратифицированной диагностики, является не факультативной мерой, а необходимым элементом персонализированной хирургии у больных с РП.

Литература

1. Акперов И.А., Бутенко Ю.А., Гуцуляк А.И. Многоэтапные операции в лечении разлитого гнойного перитонита // *Фундаментальные и прикладные исследования в современном мире*. — 2019. — № 25. — С. 28–31. — EDN YUNMIP.
2. Ашурметов А.М., Жафаров Х.М., Ахмедов М.Д., и др. Лимфоиммунностимуляция при разлитом гнойном перитоните // *Молодой ученый*. — 2018. — № 7(193). — С. 103–105. — EDN YPPKUY
3. Битюков С.Л., Демиденко В.В. Эффективность использования Мангеймского индекса перитонита в прогнозировании осложнений и летальности при разлитом перитоните // *Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова*. — 2019. — Т. 17, № 3. — С. 14–18. — EDN KLNKHX.
4. Мильдзихов Г.У., Пагиева М.К., Перисаева Э.А. Комплексное лечение больных с разлитым перитонитом и методы профилактики его осложнений // *Новое в хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. — 2015. — С. 69–71. — EDN TBVXLN
5. Ackley R., Roshdy D., Meredith J., et al. Meropenem-vaborbactam versus ceftazidime-avibactam for treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. — 2020. — Vol. 64, No. 5. — Article e02313-19. DOI: 10.1128/AAC.02313-19.
6. Alosaimy S., Jorgensen S.C.J., Lagnf A.M., et al. Real-world multicenter analysis of clinical outcomes and safety of meropenem-vaborbactam in patients treated for serious gram-negative bacterial infections // *Open Forum Infectious Diseases*. — 2020. — Vol. 7, No. 3. — Article ofaa051. DOI: 10.1093/ofid/ofaa051.
7. Khamdamova M.T., Akramova D. E. Genetic aspects of genital prolapse in women of reproductive age // *New day in medicine. Bukhara, 2023*. - No. 5 (55). - P. 638-643.

8. Khamdamova M.T., Tessaev Sh.Zh., Hikmatova M.F. Morphological changes of the thymus and spleen in renal failure in rats and correction with pomegranate seed oil // *New day in medicine*. Bukhara, 2024. - N. 3(65). - P. 167-187.
9. Khamdamova M.T., Khasanova M.T. Various mechanisms of pathogenesis of endometrial hyperplasia in postmenopausal women (literature review) // *New day in medicine*. Bukhara. 2023. - No. 8 (58). - P. 103-107.
10. Khamdamova M.T., Zhaloldinova M.M., Khamdamov I.B. The state of nitric oxide in blood serum in patients with cutaneous leishmaniasis // *New day in medicine*. Bukhara, 2023. - No. 5 (55). - P. 638-643.
11. Khamdamova M.T., Zhaloldinova M.M., Khamdamov I.B. The value of ceruloplasmin and copper in blood serum in women wearing copper-containing intrauterine device // *New day in medicine*. Bukhara, 2023. - No. 6 (56). - P. 2-7.
12. Khamdamova M.T., Akramova D. E. Immediate and long-term results of surgical treatment of genital prolapse in elderly women // *New day in medicine*. Bukhara, 2025. - N3 (77). - P. 201-206.
13. Khamdamova M. T., Khasanova M.T. Genetic mechanisms of development of endometrial hyperplastic processes in women in menopausal age // *New day in medicine*. Bukhara, 2025. - N3 (77). - P. 207-211.
14. Khamdamova M. T., Umidova N. N. Genetic factors of genital endometriosis // *New day in medicine*. Bukhara, 2025. – N4 (78). - P. 82-87.
15. Bavaro D.F., Papagni R., Belati A., et al. Cefiderocol versus colistin for the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* complex bloodstream infections: a retrospective, propensity-score adjusted monocentric cohort study // *Infectious Diseases and Therapy*. — 2023. — Vol. 12, No. 8. — P. 2147–2163. DOI: 10.1007/s40121-023-00854-6.
16. Coccolini F., Sartelli M., Sawyer R., et al. Source control in emergency general surgery: WSES, GAIS, SIS-E, SIS-A guidelines // *World J Emerg Surg*. — 2023. — Vol. 18, No. 1. — Article 41. DOI: 10.1186/s13017-023-00509-4
17. De Pascale G., Posteraro B., D'Arrigo S., et al. (1,3)- β -D-glucan-based empirical antifungal interruption in suspected invasive candidiasis: a randomized trial // *Critical Care*. — 2020. — Vol. 24, No. 1. — Article 550. DOI: 10.1186/s13054-020-03265-y
18. De Waele J.J., Girardis M., Martin-Loeches I. Source control in the management of sepsis and septic shock // *Intensive Care Med*. — 2022. — Vol. 48, No. 12. — P. 1799–1802. DOI: 10.1007/s00134-022-06852-5

19.Eichel V.M., Greenberg J.A., Trzeciak S., et al. Early immune signatures in patients with sepsis: from pathogenesis to clinical stratification // *Critical Care*. — 2023. — Vol. 27, No. 1. — Article No. 45. DOI: 10.1186/s13054-023-04318-2

20.Eichel V.M., Last K., Brühwasser C., et al. Epidemiology and outcomes of vancomycin-resistant enterococcus infections: a systematic review and meta-analysis // *Journal of Hospital Infection*. — 2023. — Vol. 141. — P. 119–128. DOI: 10.1016/j.jhin.2023.09.008.

