

ФГБОУ ВО Ижевская государственная медицинская академия

Минздрава России

Кафедра факультетской хирургии

На правах рукописи

Акимов

Антон Александрович

ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ
БОЛЬНЫХ С ПАНКРЕОНЕКРОЗОМ
С ПРИМЕНЕНИЕМ РАЦИОНАЛЬНЫХ МОДИФИКАЦИЙ
ЦИТОКИНОТЕРАПИИ И ДЕТОКСИКАЦИИ
(КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

14.01.17 – хирургия

Диссертация на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор СТЯЖКИНА Светлана Николаевна

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор ИВАНОВА Марина Константиновна

Пермь , 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1 Общие сведения об этиологии и патогенезе панкреонекроза	11
1.2 Современный взгляд на проблему инфицирования очагов некроза и развития системной воспалительной реакции при асептическом панкреонекрозе	13
1.3 Методы диагностики острого деструктивного панкреатита	15
1.4 Классификация острого панкреатита	20
1.5 Современные методы лечения панкреонекроза	22
1.5.1 Комплексная интенсивная консервативная терапия панкреонекроза	22
1.5.2. Комплексная программа иммунотерапии	25
1.5.3 Хирургическое лечение острого деструктивного панкреатита	27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	31
2.1. Клиническая характеристика исследуемых больных	31
2.2. Консервативна терапия	38
2.3. Хирургические методы лечения	39
2.4 Схема применения исследуемых лекарственных препаратов (ронколейкина и реамберина)	40
2.5 Методы диагностики панкреонекроза при использовании МРТ	41
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ БАКТЕРИЦИДНЫХ СВОЙСТВ ПРЕПАРАТА РОНКОЛЕЙКИН	44
3.1 Результаты микробиологического обследования больных с инфицированными формами панкреонекроза в хирургических клиниках	44
3.2. Изучение влияния препарата «Ронколейкин» в эксперименте на патогенную и резидентную микрофлору. Бактериостатический эффект препарата Ронколейкина в эксперименте на штаммах микроорганизмов	49
3.3. Создание модели № 1 экстракорпоральной иммунотерапии <i>in vitro</i> плазмы донора	64
3.4. Создание экспериментальная модели №2 экстракорпоральной иммунотерапии раневого процесса с применением ронколейкина	68
ГЛАВА 4. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА В УДМУРТСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ	73
ГЛАВА 5. КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЦИОНАЛЬНЫХ	79

МОДИФИКАЦИЙ «РОНКОЛЕЙКИНА» И «РЕАМБЕРИНА»	
5.1 Динамика клинических и лабораторных показателей у пациентов с панкреонекрозом в исследуемых группах	79
5.2 Оценка клинических, морфологических показателей у пациентов с панкреонекрозом	85
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	116
ВЫВОДЫ	120
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	121
Список литературы	122

СОКРАЩЕНИЯ

ОП – острый панкреатит

ОДП – острый деструктивный панкреатит

ПОН – полиорганная недостаточность

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

УЗИ – ультразвуковое исследование

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

IL-2 – интерлейкин 2

Tc – T-супрессоры

Tx – T-хелперы

VL – В-лимфоциты

Ig – иммуноглобулины

УР – Удмуртская Республика

1 РКБ – Первая республиканская клиническая больница

РБ – районная больница

ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы и степень разработанности темы:

Диагностика и лечение острого панкреатита на сегодня приобретает особую актуальность в связи с возросшей заболеваемостью, моментальным развитием тяжёлых осложнений и приводящих к высокой летальности при гнойно-деструктивных формах панкреатита (Дюжева Т.Е., 2017 и др.) Вопросы диагностики и лечения острого панкреатита стали предметом обсуждения многочисленных съездов, симпозиумов, конференций и публикаций в отечественной и зарубежной медицинской литературе (I.Marh, 2019).

Панкреонекроз – по всему миру считается одним из наиболее серьёзных патологий, об этом говорит высокая летальность, приходящая на септические формы и по результатам разных исследователей варьируется от 50 до 80% (Заривчацкий М.Ф. и соавт. 2017), при этом 80% летальных исходов совершаются по пути гнойных осложнений, пример является абсцедирование сальниковой сумки и железы поджелудочной, перитонит и флегмоны забрюшинного пространства.

Больные с септическим панкреонекрозом входят в группу крайне тяжелых пациентов. Большая часть их – это социально-активные работоспособные люди. Увеличивающаяся частота и тяжесть деструктивного панкреатита с его максимальной летальностью, ставит эту проблематику первой из злободневных для хирургии и нуждается в постоянном поиске современных и улучшения уже используемых способов излечения, и, безусловно, является первостепенной проблемой в медицине, науке (Багненко С.Ф., Вишневский В.А., 2016).

Лечение зависит в большинстве случаев от фазы острого панкреатита[95,100,104,112]. I – фаза: панкреатогенный шок и дисфункция органа, II – некроз паренхимы железы и последующее её инфицирование и образование парапанкреатических абсцессов и забрюшинной флегмоны

Первоначальный путь инфицирования панкреонекроза – это перемещение патогенных микроорганизмов из толстого кишечника, в результате длительной

динамической кишечной непроходимостью при панкреонекрозе. Из этого следует, что патогенетическое лечение будет являться недопущение попадания патогенной микрофлоры в пораженную ткань поджелудочной железы (Власов А.П., Смолькина А.В., 2018).

Увеличивающаяся частота случаев острого панкреатита характеризуется быстро прогрессирующим течением, высокой вирулентностью микрофлоры, тяжелыми осложнениями, высокой летальностью до 25-60%. В 40-70% случаев происходит инфицирование очагов деструкции у больных с панкреонекрозом (Заривчацкий М.Ф., 2018; Лобаков А.И., 2017).

Одна из важнейших проблем – выбор лечебной тактики при остром осложненном панкреатите. Остаются нерешенными вопросы о способах хирургического и консервативного лечения больных панкреонекрозом.

Объективизация степени тяжести, прогнозирование развития инфекционных осложнений острого панкреатита с целью их ранней профилактики и адекватного лечения имеет большое практическое значение.

Цель исследования:

Улучшение результатов лечения пациентов с панкреонекрозом с применением рациональных модификаций цитокинотерапии и детоксикации.

Задачи:

1. Изучить особенности госпитальной микрофлоры при панкреонекрозе на современном этапе. Исследовать в экспериментальных условиях влияние эффекта рекомбинантного ронколейкина на патогенную микрофлору, оценить бактериостатический и биостимулирующий эффекты.

2. Создать экспериментальные модели экстракорпоральной иммунотерапии *in vitro* для изучения влияния ронколейкина на процесс фагоцитоза плазмы донора и воздействия, как репаранта, на раневые процессы с оценкой клеточной регенерации и пролиферации.

3. Выявить эпидемиологические особенности, частоту распространения гендерного состава пациентов с деструктивным панкреатитом за последние 10 лет в Удмуртской республике.

4. Изучить клинические, токсикологические, иммунологические и морфологические показатели на этапах проводимого лечения у больных с панкреонекрозом с применением ронколейкина и реамберина в сравнительном аспекте с анализом периоперационных осложнений и летальных исходов.

5. Оценить клиническую и лабораторную эффективность препарата Ронколейкина и Реамберина в комплексном лечении у больных с панкреонекрозом с оценкой результатов лечения в сравнительном анализе.

Научная новизна исследования:

Применение ронколейкина и введение реамберина активизируют воздействие на иммунную систему организма, влияя на клетки мишени Т и В лимфоцитов, тем самым увеличивая синтез эндогенного интерлейкина 2, способствует значительному улучшению результатов лечения.

Экспериментально изучены бактериостатические свойства препарата ронколейкин по отношению к патогенной микрофлоре, биостимулирующие эффекты по отношению к резидентной микрофлоре.

Созданы модели экстракорпоральной иммунотерапии плазмы донора и раневого процесса для изучения биостимулирующего эффекта ронколейкина.

Экспериментально и клинически обоснованы целесообразность применения реамберина и ронколейкина в комплексном лечении больных с деструктивным панкреатитом. Определены показания и противопоказания к применению различных вариантов цитокинотерапии.

Проведенными исследованиями установлено эффективное снижение эндотоксикоза и иммунодепрессии у исследованных больных с помощью биохимических и иммунологических механизмов ронколейкина и реамберина.

Разработаны, усовершенствованы, апробированы и внедрены различные методические варианты применения ронколейкина в комплексном лечении больных панкреонекрозом.

Практическая значимость:

Данная работа выявила эффективность совместного применения ронколейкина и реамберина в комплексном лечении панкреонекроза. Эта разработка облегчила тяжесть воспалительного процесса, повысила иммунологическую реактивность больных, укоротила сроки лечения, уменьшила смертность и количество послеоперационных осложнений.

Впервые создана модель по изучению экстракорпоральной иммунотерапии *in vitro* плазмы донора, что позволит внедрить в клиническую практику. Также создана модель экстракорпоральной иммунотерапии раневого процесса с применением репаранта ронколейкина.

Применение МРТ при панкреонекрозе позволяет улучшить диагностику и качество проводимого лечения, предотвратить ранние и поздние осложнения. На основании проведенных лабораторных исследований предложено использование токсикологических и иммунологических и морфологических тестов, позволяющих объективно оценить динамику гнойно-септического процесса при панкреонекрозе.

По теме работы получен 1 патент, 3 свидетельства на интеллектуальную собственную статистику, три рационализаторских предложения.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Рекомбинантный препарат ронколейкин обладает бактерицидным эффектом по отношению к патогенной микрофлоре, повышает чувствительность патогенной микрофлоры к антибактериальным препаратам, биостимулирующим эффектом к резидентной микрофлоре. Создание моделей экстракорпоральной иммунотерапии позволило раскрыть в периоперационном периоде механизмы биостимулирующего влияния на фагоцитоз пациента и улучшение регенерации раневых процессов.

2. Эпидемиологическими особенностями в Удмуртском регионе развития острого панкреатита является увеличение количества пациентов молодого возраста, преобладание числа больных с септическим панкреонекрозом, увеличением количества женщин в период гестации.

3. Совместное рациональное применение ронколейкина и реамберина в комплексе проводимого лечения улучшает клиническое состояние, уменьшает количество периоперационных осложнений, снижает летальность и длительность лечения.

Внедрение в практику:

Разработанный лечебно-профилактический алгоритм был включен в практическую работу хирургических отделений БУЗ УР «1 РКБ МЗ УР», БУЗ УР «Сарапульская РБ МЗ УР».

Полученные данные осплзуются в учебном процессе на кафедрах общей и факультетской хирургии Ижевской государственной медицинской академии (издано 2 монографии «Эндогенная интоксикация при остром деструктивном панкреатите», Издательство Lambert, Германия, 2016 год и «Роль МРТ при панкреонекрозе. Клинические случаи панкреонекроза. Комплексное программа лечения больных с панкреонекрозом», Издательство Lambert, Германия, 2018 год). Получен грант «Умник» на комплексную программу лечения пациентов с панкреонекрозом. Получен 1 патент и три свидетельства на интеллектуальную собственность. Изданы методические рекомендации по применению МРТ при панкреатите.

Личное участие автора в получении научных результатов, представленных в диссертационной работе:

Акимов А.А. непосредственно участвовал в диагностике и лечении больных с асептическим панкреонекрозом. Принимал участие в ассистенциях более 80 оперативных вмешательствах («Лапаротомия. Мобилизация поджелудочной железы. Некрсеквестрэктомия. Дренирование гнойно-некротических забрюшинных очагов»). Выполнил 20 пункций под ультразвуковым контролем при оментобурсите, 30 лапароскопий с санацией и дренированием сальниковой сумки. Все данные для диссертации были набраны, статистически обработаны, проанализированы аспирантом лично, проведены все экспериментальные исследования.

Публикации:

По теме диссертации составлены 42 печатные работы в центральной и международной печати, из них 8 статей опубликованы в журналах, входящих в список научных журналов, рекомендованных ВАК для публикаций научных результатов на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, получен один патент на изобретение (Патент РФ, 3 свидетельства на интеллектуальную собственность), издано две монографии.

Объём и структура работы:

Диссертационная работа включает в себя введение, 5 глав, заключение, вывод, практические рекомендации и список литературы: 195 источника (135 отечественных и 58 зарубежных).

Работа изложена на 130 страницах, иллюстрирована 25 таблицами, 48 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Общие сведения об этиологии и патогенезе панкреонекроза

Наиболее значимой и неизученной проблемой неотложной хирургии остаётся деструктивный панкреатит [11,67,83,89].

В структуре ургентной хирургической патологии острый панкреатит по-прежнему занимает третье место после воспаления червеобразного отростка и осложнений острого холецистита. Неуклонный темп роста заболеваемости острым панкреатитом в наибольшей степени вызван всё увеличивающейся алкоголизацией социальных групп людей и характера неправильного питания [12].

В среднем число больных с деструктивными формами острого панкреатита составляет 30-50% [11,54,114,120.13.143.179].

Смертность при деструктивных формах острого панкреатита составляет 20-70% по России и большей степенью зависит от тяжести процесса [23,24,89,97,124,192]. При инфицированном панкреонекрозе летальность составляет 50-80%, при молниеносной форме – 100% [28,108]. Превалирующей причиной летального исхода больных является поздние септические и токсемические осложнения панкреонекроза [146, 160, 161, 168, 188]. Высокая летальность при панкреонекрозе связана с системной воспалительной реакцией и полиорганной недостаточностью [97,114].

Острый панкреатит – полиэтиологичное заболевание, Э.И. Гальперин и соавторы (2017 г.) среди этих причин отводят к трём взаимосвязанным группам поражающих факторов: 1) механические (блок системы выведения панкреатического секрета через протоковую систему поджелудочной железы); 2) нейрогуморальные (нарушение метаболических функций и иннервации поджелудочной железы и печени); 3) токсические (наличие экзо- и эндогенных метаболитов) [115]. Т.Г. Дюжева с соавт. условно обобщает все причины деструкции клеток поджелудочной железы с развитием патологии в три условные группы:

1) преацинарные факторы – поражение микроциркуляторного русла, обусловленные нарушением микроциркуляции, портальной гипертензией, общими расстройствами гемодинамики.

2) ацинарные факторы (травмы поджелудочной железы, алкоголь, вирусы и др.);

3) постацинарные факторы (единый проток холедоха с вирсунговым протоком открывающийся в БДС, кольцевидная поджелудочная железа)

Зачастую это деление острого панкреатита является воздействием нескольких факторов, поэтому такое деление достаточно условно [20,115,142,182].

Не так давно основным этиологическим фактором в зарождении острого панкреатита считали заболевания внепечёночных жёлчных путей, так как на их долю приходилось около 40 % наблюдений [98,114]. Но на сегодня выделяют главенствующий фактор такой как хроническая алкоголизация от 30% до 65% (в среднем 40%), желчнокаменная болезнь (билиарный панкреатит) занимает второе место. Меньшая часть – это около 20% – занимают:

- хирургические операции (наложение билиодигестивных анастомозов, операции на поджелудочной железе, двенадцатиперстной кишке, гастродуоденальной зоны) [34,46];

- заболевания большого дуоденального сосочка;

- патология двенадцатиперстной кишки;

- лекарственные препараты;

- беременность;

- метаболические расстройства;

- инфекции;

- травма;

- неспецифические воспалительные заболевания;

- гипотиреоз.

Иногда в исключительных случаях причину острого панкреатита найти не удаётся. Но для эффективного лечения и прогноза развития данной болезни установить причину панкреатита является одной из ключевых задач [59,60,63,90,99,102,98].

1.2 Современный взгляд на проблему инфицирования очагов некроза и развития системной воспалительной реакции при асептическом панкреонекрозе

Гнойно-септические осложнения выявляются у 40-60% больных с не инфицированным панкреонекрозом и у 6-10% пациентов с диагнозом острый панкреатит. Основополагающая причина инфицирования очагов некроза является микробная транслокация из просвета тонкой кишки [137,163]. Одним из первых микробную транслокацию обосновал исследователь Дюрвандиринг в 1881 году [94]. R.Berg описывает явление транслокации как прохождение жизнеспособных бактерий и токсинов из ЖКТ через слизистую оболочку в экстраинтестинальные участки макроорганизма (в лимфатические узлы, селезёнку, печень) [144,177]. В последующем формировалось представление о том что, микробная транслокация из просвета тонкой кишки будет первым звеном в этиологии полиорганной дисфункции в критических состояниях [174]. Главным фактором, обеспечивающий барьерные функции слизистой оболочки кишечника, является неповреждённый эпителий энтероцитов, наличие лимфоцитов, макрофагов и нейтрофилов в подслизистом слое Пейровых бляшек и вырабатываемого в кишечнике иммуноглобулина А, т.е. нормально функционирующая система GALT [173].

Исчезновение барьерной функции слизистой оболочки кишечника возникает вследствие нормальной перфузии и аэрации органов желудочно-кишечного тракта как исход гиповолемических нарушений, что тоже отрицательно влияет избыточный бактериальный рост, длительное отсутствие питательных веществ в просвете желудочно-кишечного тракта (энтероциты питательные вещества получают из химуса) и сбой систем местного и общего иммунитета. Все перечисленные факторы ведут к инфицированию очагов некроза

и способствуют возникновению гнойно-септических осложнений, развитию системной воспалительной реакции и полиорганной недостаточности [157].

Главные причины ишемии тонкого кишечника при неинфицированном панкреонекрозе: системное токсическое влияние медиаторов воспаления (свободные кислородные радикалы, цитокины, активированные нейтрофилы), системные нарушения кровоснабжения тонкой кишки (централизация кровообращения, артериальная гипотония, снижение минутного объёма выброса), нарушения на микроциркуляторном русле, и коллатеральных сосудов (чрезмерный выброс цитокинов, нарушение реологии, активность эластазы) [4,9,15,16,17]. Гипоксия является предиктором к анаэробному метаболизму, ацидозу, расстрачивание коэнзимов клетки в виде потери молекул АТФ. Эти клеточные изменения являются необратимыми, и уже на 3-е сутки происходит атрофические изменения слизистой тонкой кишки и ассоциированной с кишечником лимфоидной ткани (gut-associated lymphoid tissue – GALT) [170]. При электронной микроскопии и морфологическом обследовании слизистой кишки находятся язвообразование и эрозии вместе с гибелью энтероцитов [175].

Ещё более значительным фактором транслокации бактерий из толстого кишечника при деструктивном панкреатите является воспалительно-деструктивные изменения стенки толстой кишки. К этому предрасполагает общая иммуносупрессия, рост патогенной микрофлоры кишечника, как итог дисбактериоз, вызванной массивной антибиотикотерапией, микроциркуляторные нарушения [57]. Известный факт что, при воспалительном процессе кишки имеет место иммунологический дисбаланс – в большом объеме выработка противовоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИФ- γ , ИЛ-12, ИЛ-1, ИЛ-6), отсутствующих в условиях толерантности и снижения синтеза противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10, ИЛ-4, ИЛ-11), в итоге происходит агрессивный иммунный ответ, на неизменённую кишечную микрофлору (Ardizzone, B.G., 2005, M.M. Fortatall, 2006). Исследовано, что простая поддержка сбалансированного, адаптивного питания энтерального питания будет поддерживать иммунитет всего макроорганизма (Napolitano, L. Metall 2000).

Так же из важных условий, влияющих на транслокацию бактерий сквозь стенку кишки, зачастую является количество бактерий и наличие микрофлоры в устойчивом конкурирующем равновесии. В норме микрофлора и эпителий кишечника образуют естественный барьер защищающий от экзогенных микроорганизмов (Falk P.G., et al 1998, Danielsen M., et al 2003). При деструктивном панкреатите возникает нарушение устойчивого баланса микрофлоры кишки вследствие приёма антибактериальной терапии, отсутствие поступления нутриентов, неперевариваемой и перевариваемой клетчатки, а также отсутствие межмикробного антагонизма, что приводит к увеличенному бактериальному росту с преобладанием грамотрицательной микрофлоры [58]. Тем самым увеличивается риск транслокации микробной флоры и формированию гнойно-септических осложнений [80].

1.3. Методы диагностики острого деструктивного панкреатита

Диагноз острого панкреатита обязан быть установлен в течение первых 2-х суток госпитализации пациента в хирургический стационар [73,96]. Правда на сегодняшний день принципиально не существует четких критериев диагностики, распространённый и ограниченной, асептической и септической форм острого панкреатита. Согласно С.Ф. Багненко и соавт. (2004), характеристиками тяжёлого острого деструктивного панкреатита являются: а) клинические данные – перитониальный синдром, нестабильная гемодинамика, кожные проявления, энцефалопатия, олигурия; б) содержание гемоглобина выше 150 г/л, лейкоцитоз больше 14×10^9 /л; в) уровень глюкозы больше 10 ммоль/л, мочевины – более 12 ммоль/л; г) признаки ишемии миокарда или выраженных метаболических нарушений на ЭКГ; д) интенсивный болевой синдром, быстро нарастающая желтуха, отсутствие желчи в двенадцатиперстной кишки по данным ЭГДС, билиарная гипертензия по данным УЗИ [82,110].

При диагностировании панкреонекроза используются следующие лабораторные и инструментальные методы диагностики.

Общий анализ крови не несёт истинной специфичности. Наличие инфицированных очагов некроза, возможно, установить только в динамике.

О наличии септического панкреонекроза свидетельствует увеличение уровня лейкоцитов крови в динамике. Больше всего регистрируется лейкоцитоз $12-15 \times 10^9/\text{л}$, за исключением обширных панкреонекрозов, в особенности при развивающихся септических осложнениях, может определяться существенный лейкоцитоз ($\sim 32 \times 10^9/\text{л}$) за счёт сегментоядерных и палочкоядерных форм нейтрофилов, а также прирост расчётного показателя лейкоцитарного индекса интоксикации. Отмечается палочкоядерный сдвиг, лимфопения, эозинофилия. Из косвенных признаков выделяют анемию, ацидоз и тромбоцитопению. Гемоконцентрация наиболее выражена при деструктивных формах острого панкреатита. Признаком панкреонекроза может являться увеличение уровня гематокрита более 46% на момент госпитализации больного в течение 24 часов интенсивной терапии [14,85,91,109].

Преимущественно важными показателями биохимического анализа крови считаются: диспротеинемия, гипопропротеинемия и гипоальбуминемия, гиперазотемия и гипергликемия или гипогликемия. В зависимости от вовлечения в некротический процесс различных отделов железы влияет на концентрацию глюкозы в крови. Стойкая гипергликемия чаще возникает при обширном некрозе поджелудочной железы, а её уровень свыше 125 мг/дл (6,8 ммоль/л) считается негативным прогностическим фактором. При определении спектра липидов определяется триглицеридемия. Высокий уровень аланиновой (АлАт) и аспарагиновой (АсАт) аминотрансфераз свидетельствует о развитии печёночно-клеточной недостаточности, характерной для панкреонекроза. Значительное увеличение концентрации ЛДГ указывает на обширное повреждение панкреоцитов [108,109,139,191]. Гипербилирубинемия с превалированием прямого билирубина наблюдалась при билиарно-зависимом панкреатите и поражении головки поджелудочной железы. Нарушения водно-электролитного баланса проявляются в виде гемоконцентрации, дефиците калия, натрия, кальция. Дефицит кальция в плазме крови при обширных формах панкреонекроза объясняется его депонированием в очагах стеатонекроза в виде солей желчных кислот [91,105,108,109,117,140,167,191].

Для острого панкреатита характерна гиперферментемия. Соответственно диагностическим стандартом считается определение в плазме крови активности ферментов поджелудочной железы (амилазы, трипсина, липазы, эластазы). Ферменты поджелудочной железы разделяют на патогенетические (трипсин, липаза) и индикаторные (амилаза, трансамидаза). Ряд ученых выделяет следующие группы серологических маркёров острого панкреатита: цитокины, секреты поджелудочной железы, другие маркёры [74,87,91,98,115]. Фактически гиперамилаземия и гиперлипаземия не являются специфичными, т.к. повышение их уровня в плазме крови возможно и при другой патологии, но повышение активности липазы в крови в два раза специфичнее для панкреатита, чем гиперамилаземия. При панкреатостазе повышается сывороточный уровень активности панкреатической и общей амилазы липазы в 2 раза, амилазы в 3 раза по отношению к верхней границе нормы, что вместе с клиническими симптомами заболевания подтверждает диагноз острый панкреатит [108,129,145,166]. К другим маркёрам относят α 2-макроглобулин, СРБ, мочевины и глюкоза, фактор роста гепатоцитов, межклеточная молекула адгезии 1, ЛДГ, неоптерин, оксипролин, нейтрофильная эластаза, прокальцитонин [37,38,39,74,77,132,193]. Прокальцитонин (ПКТ) является видоспецифическим пропептидом кальцитонина, состоящим из 116 аминокислотных остатков. Его концентрация в плазме здоровых людей низка ($<0,1$ нг/мл) и находится ниже предела обнаружения существующими в настоящее время тест-системами. Лишь при тяжелых бактериальных инфекциях могут определяться высокие концентрации ПКТ. Местом синтеза ПКТ являются нейроэндокринные клетки лёгких и кишечника. Синтез ПКТ стимулируется бактериальным воспалением. [37,38,132].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) считается самым быстрым, информативным, неинвазивным, безопасным методом диагностики панкреонекроза, используемого для скринингового исследования и динамического наблюдения [18,55,56,91,109]. УЗИ в 40-85% случаев позволяет установить диагноз острого панкреатита, но зачастую невозможно точно

верифицировать форму острого панкреатита и охарактеризовать состояние забрюшинной клетчатки [92].

МРТ является «золотым стандартом», точность диагностики его составляет 85-100%, это один из самых чувствительных методов обследования при деструктивном панкреатите и его отдалённых последствиях. При помощи этого исследования можно получить интересующую информацию, как о состоянии поджелудочной железы, так и забрюшинного пространства, определить вовлечение в процесс желчевыводящих путей, сосудистых структур и отделов желудочно-кишечного тракта. [40,54,92,135].

Показания к МРТ при остром панкреатите:

- для определения оперативного доступа и планирования объёма хирургического пособия [54, 81].

- для планирования и проведения транскутанных диагностических и лечебных пункций и/или дренирования жидкостных образований забрюшинной локализации [130].

- наличие пальпируемого инфильтрата в сочетании с признаками системной воспалительной реакции и интоксикации [80].

- ухудшение состояния пациента в связи с подозрением на развитие осложнённых форм [29].

- оценка распространённости и характера поражения ПЖ и различных отделов забрюшинной клетчатки при панкреонекрозе [53].

- определение клинической формы острого панкреатита при недостаточной информации по клиническим, лабораторным и инструментальным (УЗИ, лапароскопия) данным [36].

МРТ и УЗИ может дифференцировать как мягкотканые, так и воспалительно-некротические массы от жидкостных структур, но не даёт диагностикума, как для стерильного, так и инфицированного панкреонекроза [107]. Следовательно, для более ранней и точной диагностики панкреонекроза используют тонкоигольную пункцию под контролем УЗИ или МРТ с окраской мазка субстрата по Граму с бактериологическим исследованием для верификации

вида микроорганизмов и их чувствительность к антибиотикам [25,26,64,67]. При билиарном панкреатите с механической желтухой и холангитом с учётом выявления расширенного в диаметре общего желчного протока по данным УЗИ и неэффективности комплексной консервативной терапии в течение от 24 до 48 часов показана эндоскопическая визуализация фатерова сосочка и РХПГ, а при необходимости – эндоскопическая папиллотомия [92,107].

К классическим методам исследования при остром панкреатите и перитоните неясной этиологии это лапароскопия, которая является важным и широкодоступным лечебно-диагностическим методом и обладает очень высокой диагностической информативностью [48,49,51,68,70,76,91,93,109].

Показания к диагностической лапароскопии, которую можно применить в лечебных целях [107]:

- лапароскопическая холецистостомия при гипертензии в билиарном тракте;
- МРТ;
- клинически диагностированный панкреонекроз для верификации его формы дренирования (лаважа) брюшной полости при ферментативном перитоните;
- дифференциальный диагноз перитонита различной этиологии [131,154,164,178].

1.4 Классификация острого панкреатита

В 1992 году на конференции с международным участием в городе Атланта, учитывая возрастающие потребности практической хирургии, была сформирована классификация, которая учитывала фазовость развития деструктивного и воспалительного процесса («Атланта-92»). Пересмотр произошёл в 2012 году на согласительной комиссии [27,34,189].

1. Отёчный панкреатит (интерстициальный).
2. Стерильный панкреонекроз.
3. Инфицированный панкреонекроз.

4. Панкреатогенный абсцесс.
5. Псевдокиста (инфицированная киста).

По тяжести течения:

а) лёгкий острый панкреатит:

1. Минимальная дисфункция поджелудочной железы и других органов (восстановление функционального состояния в течение 48-72 часов).
2. Отсутствие осложнений.
3. Целостность структуры поджелудочной железы по данным МРТ.

б) тяжелый острый панкреатит:

1. Выраженная полиорганная недостаточность (шок, дыхательная недостаточность, полиорганная недостаточность, желудочно-кишечные кровотечения).

2. Локальные осложнения (образование жидкостных полостей внутри и вне поджелудочной железы, некроз, абсцесс, псевдокисты).

3. Системные осложнения (ДВС-синдром, тяжёлые метаболические нарушения) [84,165].

Одним из достоинств «Атланты-92» является выделение тяжелых форм панкреатита, что требует особого внимания ведения, чем среднестатистический случай острого панкреатита. Но «Атланта-92» имеет и свои недостатки: практикующим хирургам непонятны варианты тяжелого панкреатита и панкреонекроза и перехода септического панкреонекроза в асептический, нет чётких границ классификации панкреатита и его осложненных форм [32, 91, 108, 109, 112]. Данные замечания были высказаны и пересмотрены в 2012 году и представлена новая классификация:

I. Отёчный панкреатит.

II. Некротический панкреатит (панкреонекроз) стерильный:

По характеру некротического поражения (жировой, геморрагический, смешанный).

По объёму поражения (мелкоочаговый, крупноочаговый).

По расположению (поражение головки, тела, хвоста, всех отделов поджелудочной железы).

III. Некротический панкреатит (панкреонекроз) инфицированный.

Осложнения острого панкреатита: 1) поздние постнекротические осложнения. 2) ранние осложнения эндотоксикоза [111,201].

Эта классификация является одной из лучших для хирургов Российской Федерации, но всё-таки, и в ней не полностью показаны тяжесть течения и фазы развития заболевания, что необходимо для последующего определения тактики лечения [91,112]. Используемая классификация, во многих лечебных учреждениях нашей страны, предложенная В.И. Филиным (1979) «Фазы и клинические формы острого панкреатита», основана на патоморфологии панкреонекроза. Классификация по Н.К. Пермякову (1979) предполагает деление на ограниченный, распространённый и тотальный [108]. Также автор выделяет несколько фаз панкреонекроза: ферментативную, реактивную, фазу секвестрации и расплавления некротических очагов, фазу исходов [31,108]. Следовательно, развитие у этих пациентов протекает по различным фазам.

1.5 Современные методы лечения панкреонекроза

1.5.1 Комплексная интенсивная консервативная терапия панкреонекроза

Выбор тактики лечения панкреонекроза основывается на фазовости течения заболевания, степень инфицирования некротических очагов и наличие осложнений. Терапия неинфицированного панкреонекроза базируется на фундаментальных принципах интенсивной консервативного лечения, включающие такие компоненты как: 1) профилактика инфицирования очагов некроза; 2) метаболическая и нутритивная поддержка; 3) купирование болевого синдрома; 4) лечение пареза желудочно-кишечного тракта; 5) борьба с гипоксемией; 6) коррекция центральной гемодинамики и периферического кровообращения; 7) ликвидация гиповолемии, водно-электролитных и метаболических расстройств; 8) снижение ферментной токсинемии; 9) подавление секреции поджелудочной железы, двенадцатиперстной кишки, желудка. Лечение

любых форм панкреонекроза необходимо проводить в условиях реанимации. [1,5,6,7,8,10,16,41,42,43,65,79,103,109,123,184].

Для защиты пациента от продолжающегося аутолиза поджелудочной железы ферментами (фосфолипазы А и В, карбоксипептидазы, трипсина, протеазы) и формированию участков некроза нужно максимально снизить секрецию, а именно полностью исключить попадание еды в 12-перстную кишку стимулируется эмболическая и гидрокинетическая функция поджелудочной железы. Лекарственные вещества из группы селективных М- и Н- холинолитиков (квamatел, гастропепин, циметидин) эффективно подавляют желудочную секрецию, что препятствует снижению рН содержимого двенадцатиперстной кишки и снижает выброс секретина, способствуя подавлению экзокринной функции поджелудочной железы. Из гормональных препаратов для ингибиции секреции поджелудочной железы используется препарат глюкагон, саматостатин и кальцитонин. Но по последним исследованиям только стиламин, сандостатин и октреотид дают благоприятные результаты [122]. Раньше при лечении панкреатита использовался препарат синтетический пептид даларгин, который связывается с синапсами рецепторов, действуя на эндокринные клетки мишени поджелудочной железы и приостанавливая внутриклеточную продукцию ферментов, способствуя снижению базальной и стимулированной секреции поджелудочной железы [52, 75, 91, 93]. Но у этого препарата есть существенный минус, заключающийся в воздействии на синтез белков во всех клетках организма [93, 108].

Механизм действия ингибиции протеаз происходит в результате снижения активности протеолитических ферментов в плазме крови. К ним относятся гордокс, контрикал, трасилол. Широко применяемые в прошлые годы ингибиторы протеаз или «инактиваторы-каллекреин» - тканевые ингибиторы трипсина, в настоящее время не используются [82,186].

Главной причиной приводящей к развитию полиорганной недостаточности является эндогенная интоксикация [86, 185,190]. С целью детоксикационной терапии применяют инфузионную терапию в режиме форсированного диуреза.

Известно, что при остром панкреатите возникает дефицит ОЦК за счёт потери плазменной части крови, поэтому необходимо введение нативных белков (свежезамороженной плазмы, альбумина). Одним из критериев адекватного объёма инфузионных сред является восполнение нормального уровня ОЦК и гематокрита, восстановление уровня центрального венозного давления [125,187].

Для коррекции электролитно-водного баланса применяют переливание изотонических растворов, а при гипогликемии – препараты калия хлорида [162,196].

Болевой синдром при панкреонекрозе возникает из-за растяжения капсулы железы, повышения давления в протоках, паралитической кишечной непроходимости и раздражения париетальной брюшины [108]. Используют чаще всего при остром панкреатите с целью обезболивания ненаркотические анальгетики (кеторол, пенталгин, анальгин и др.), т.к. применение наркотических анальгетиков ограничено, потому что они являются мощными стимуляторами функции большого сосочка двенадцатиперстной кишки. Похожим эффектом обладает морфин и фентанил. Для создания выраженного анальгезирующего эффекта вводят 1% раствор убикаина или 2% раствор лидокаина в перидуральное пространство через установленный в нем катетер на уровне Th_{VII}-Th_{VIII}. Важным компонентом интенсивной инфузионной терапии, помимо устранения болей, даже при панкреатитах тяжёлого течения с очагами крупных некрозов, является то, что перидуральная блокада препятствует нарастанию динамической кишечной непроходимости [64,69,118].

Обменные нарушения при деструктивном панкреатите характеризуются синдромом гиперкатаболизма-гиперметаболизма. Проявление данной синдроматики: повышение расходов энергетических субстратов: как углеводов, жиров, аминокислот, а также значительное возрастание потребления кислорода и продукции CO₂, существенно усиливает потерю азота с мочой [136,199].

Так же существует парентеральное и энтеральное питание, они являются, совершенно разными подходами в обеспечении доступа при энтеральном питании (необходимо исключить стимуляцию пищевым субстратом двенадцати перстную

кишку), этот метод является наиболее оправданным. О пользе энтерального питания свидетельствуют следующие факты. При отсутствии поступления химуса в просвет кишки возникает атрофия слизистой оболочки кишечника, которая проявляется уже на 5-е сутки. Энтеральное питание, напротив, предотвращает дегенеративные изменения в слизистой оболочке кишечника [78,141,156,159,176]. Известно что, при остром панкреатите снижается объём циркулирующей крови за счёт секвестрации жидкости. При этом возникает ишемия кишечника, которая приводит к снижению энергетического потенциала энтероцитов и активации перекисного окисления липидов. Энтероциты теряют энергетический субстрат в виде АТФ и не могут поддерживать межклеточные контакты, барьерные свойства слизистой оболочки кишечника снижаются. Все это приводит к риску инфицированию очагов деструкции поджелудочной железы аутофлорой. При попадании питательной смеси в кишечник усиливается мезентериальный кровоток, увеличивается энергетический потенциал клетки, т.к. энтероциты получают питание в большей степени непосредственно из химуса [169, 183]. Из этого следует, что энтеральное питание эффективно восполняет энергетические и пластические потребности организма, оно более физиологично, чем парентеральное, а также предотвращает атрофические процессы в слизистой оболочке кишечника и улучшают её барьерные свойства. С экономической точки зрения проведение энтерального питания выгоднее, чем парентеральное [158,194].

При остром панкреатите энтеральное питание осуществляется посредством зонда, установленного за связку Трейца.

1.5.2. Комплексная программа иммунотерапии

Как средство профилактики гнойно-септических осложнений панкреонекроза иммунотерапия, по данным ряда исследователей схожа с антибактериальной терапией. При ее проведении в разы снижается гнойно-септические осложнения и летальность при панкреонекрозе [101, 40, 61, 62,]. Приобретённый вторичный иммунодефицит играет важную роль в патогенезе острого деструктивного панкреатита (ОДП). Существует прямая корреляция выраженности иммунодефицита от тяжести панкреатита. Одним из ранних

проявлений панкреатогенного иммунодефицита является абсолютная лимфопения (ниже 1200 клеток в 1 мм^3), за счёт снижения лимфоидных субпопуляций CD3+, CD4+ и CD8+ (т.е. Т-хелперов 1 типа и цитотоксических лимфоцитов). Критерием степени панкреонекроза и соответственного маркером тяжёлого панкреатита считаются сниженные значения популяций CD4+ и CD3+. Главную роль в симптоматике эндотоксикоза и генезе полиорганной недостаточности при остром деструктивном панкреатите отдают цитокином противовоспалительные, такие как IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-18 и др., пул которых освобождается из клеток-эффекторов и вызывает деструкцию жизненно важных органов – multipleorganfailure [71, 72, 161]. К септическому состоянию часто приводят гнойные осложнения панкреонекроза [116, 155, 171, 172]. В основе патогенетического механизма сепсиса является запуск, с одной стороны – противовоспалительных медиаторов, а с другой – противовоспалительные цитокины. Динамический баланс между этими двумя группами чаще определяет характер течения и исход заболевания. На сегодняшний день управление цитокиновым балансом рассматривается как новая цель терапевтических воздействий при лечении гнойно-септических осложнений [150,195].

Перспективными препаратами иммунотерапии считают иммуноглобулины и ронколейкин [101]. Ронколейкин является иммунным препаратом, разработанной генной инженерией. Ронколейкин стимулирует клональную пролиферацию Т-лимфоцитов, в частности, лимфоидных субпопуляций CD4 и CD8. Известно, что именно дефицит Т-лимфоцитов наиболее ощутим и клинически значим с первых суток развития острого деструктивного панкреатита [35]. К средствам иммуноориентированной терапии относятся иммуноглобулины для внутривенного введения, имеющем в своём «арсенале» широкий спектр антител против вирусов и бактерий. Их использование служит средством коррекции в основном В-системы иммунитета [66]. Данная терапия укрепляет «первую линию защиты организма», обеспечивая протезирующую и заместительную функцию. При терапии иммуноглобулинами прослеживается

положительная динамика течения ПОН и профилактика генерализации инфекции и элиминация патогенов [121].

Более 8 лет продолжается исследования по коррекции иммунитета путём введения активных веществ оказывающих своё действие на слизистую оболочку кишечника на его протяжении. В основном данные исследования посвящены формулам энтерального иммунного питания. Благодаря клиническим испытаниям выявлено несколько преимуществ иммуноповышающих диет, включая снижение:

- Продолжительности интенсивной терапии и времени пребывания в стационаре
- Длительности пребывания на ИВЛ
- инфекционных осложнений [147,200].

Три мета-анализа подтвердили эти результаты (Биал и соавт., 1999, Хейс и соавт., 1999, Хейланд и соавт., 2001).

Внимание исследователей привлекают следующие вещества:

- антиоксиданты: Витамин Е, Витамин С, Р-каротин, цинк.

В целом, все исследования были посвящены влиянию аминокислот, жирных кислот, микроэлементов в составе питания на иммунный статус. В литературе практически отсутствует о применении для этих целей нуклеиновых кислот. В данном исследовании в качестве препарата, содержащего IL-2, используется «Ронколейкин», относящийся к группе эндогенных иммуномодуляторов[153].

1.5.3 Хирургическое лечение острого деструктивного панкреатита

Несмотря на использование современных технологий взаимодополняющих методов консервативного лечения панкреонекроза не всегда удаётся избежать гнойно-воспалительных осложнений, а, значит, хирургические методы лечения остаются основными при гнойных осложнениях панкреонекроза. В подавляющем большинстве случаев (около 75%) к этому сроку показания к хирургическому вмешательству уже определяются наиболее чётко, а в самой железе формируется демаркационная зона, и производится некрэктомия нежизнеспособных участков поджелудочной железы [13, 19, 22, 47, 92, 106, 107, 119]. Оперативные вмешательства в более раннее время применяют при фульминантном

деструктивном панкреатите, травматическом оментобурсите и при субтотальном и тотальном панкреонекрозе [30,93].

При септическом панкреонекрозе классическое хирургическое вмешательство носит название: «Лапаротомия. Некрсеквестрэктомия. Мобилизация поджелудочной железы. Дренаживание гнойных забрюшинных затеков». При некоторых случаях используются и вспомогательные оперативные пособия (холецистостомию, что используется практически во всех ситуациях, независимо от гипертензии в желчных путях или конкрементов; дренирование холедоха; холецистэктомию; приёмы гемостаза и др.) [2, 3, 44, 45, 50, 109, 115, 123, 138]. Основные принципы при хирургическом лечении инфицированного панкреонекроза: минимизировать кровопотерю, некрсеквестрэктомия с максимальным иссечением струпа, максимальное сохранение органа. Некрэктомия – удаление в зоне некроза умершей ткани в пределах кровоснабжаемых зон, она является более сложной манипуляцией из-за отсутствия чётких анатомических ориентиров, риска повреждения крупных сосудов или смежных органов [134]. Секвестрэктомия – иссечение свободно лежащих некротических субстратов в пределах умершей тканей – считается эффективной и безопасной манипуляцией при инфицированном панкреонекрозе, выполняется с помощью осторожного дозированного разделение тканей. На сегодняшний момент не рекомендуется применение резекционных методик и абдоминализации поджелудочной железы [163].

Оперативные вмешательства разнообразны и сводятся к применению открытых лапаротомий, некрсеквестрэктомий, санациям и дренированию брюшной полости. Показания к проведению открытых операций являются перитонит, обширные флегмоны забрюшинной клетчатки, абсцессы брюшной полости. Количество лапаротомий с применением некрсеквестрэктомий за частую колеблется от 2 до 20 оперативных вмешательств [113, 134, 180, 181,]. Во время каждой лапоротомии выполняется санация и дренирование брюшной полости. Остаются дискутабельными вопросы о применении открытых операций, ведутся поиски к внедрению лапароскопических операций и мини-инвазивных

технологий в лечении панкреонекроза. Условно разделяют дренирующие операции на три основные группы: «закрытые», «открытые» и «полуоткрытые».

«Закрытые» методы дренирующих операций показаны при ограниченных (крупно- и мелкоочаговых) формах деструктивного панкреонекроза. При лапаротомии проводят активное дренирование забрюшинной клетчатки и/или брюшной полости многоканальными трубчатыми дренажами в условиях наглухо ушитой операционной раны. Целесообразно использовать силиконовые дренажи, выведенные в пояснично-боковых областях, что способствует реализации гравитационного эффекта. Основными недостатками «закрытого» метода являются: неадекватное дренирование, вследствие обструкции дренажей детритом и секвестрами и отсутствие визуального контроля над динамикой панкреонекроза [126, 127, 128].

Решением вопроса для «полуоткрытых» методов оперативного лечения забрюшинной клетчатки являются распространённый панкреонекроз, некротическая флегмона околоободочной, парапанкреатической, парентеральной и тазовой областей забрюшинной клетчатки. Принцип заключается в выполнении некрсеквестрэктомии с последующим дренированием, включающим комбинации трубчатых (мягких латексных, резиновых и др.) дренажей [128]. Главный недостаток «полуоткрытого» метода дренирования – это методика традиционной тампонады, которая не обеспечивает постоянного и эффективного дренирования очагов инфицированного панкреонекроза, обуславливая необходимость повторных операций практически у трети пациентов [33].

«Открытый» метод дренирования брюшной полости показан при распространённом неограниченном инфицированном перипанкреатическом некрозе (септическая флегмона забрюшинного пространства), когда невозможно выполнить одномоментную некрсеквестрэктомию [115].

К «открытым» дренирующим хирургическим вмешательствам относят два основных варианта тактических и, соответственно, технических решений: лапаростомию и панкреатооментобурсостомию [21].

Перспективным в хирургическом лечении панкреонекроза является наложение панкреатооментобурсостома которая позволяет проводить санацию при флегмоне забрюшинного пространства, контролировать процесс лечение и своевременно проводить поиски в случае других гнойных очагов [148,152,199].

При распространённом панкреонекрозе на 1-2-й неделе процесса ретроперитонеостома, сформированная из двухподрёберного доступа, является более управляемой конструкцией, чем вариант «открытого» дренирования из срединного лапаротомного доступа. При двухподрёберном доступе его два латеральных разреза, используемые для формирования «латеральных» панкреатооментобурсостом, обеспечивают идеальный угол обзора для ревизии и оптимальный доступ для осуществления эффективных секвестрэктомии и дренирования околоободочных областей забрюшинной клетчатки в период активного отторжения тканей на обширной площади некротического поражения [151,153,198].

Секвестрэктомии или некрэктомии выполняют в программируемом режиме через каждые 48-72 ч. Интервал между санационными вмешательствами определяют по состоянию гнойно-некротического очага и степени тяжести состояния больного [88, 109, 115].

Таким образом, оперативное лечение панкреонекроза имеет решающее значение в комплексном лечении пациентов с этой тяжелой патологией.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика исследуемых больных

Работа выполнена на кафедре факультетской хирургии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России на базе БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница МЗ УР» с привлечением кафедр микробиологии и вирусологии и патологической анатомии.

В работе анализируются результаты лечения 170 больных панкреонекрозом, находившихся на лечении в хирургическом отделении БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница МЗ УР» г. Ижевска Удмуртской Республики с 2014 по 2018 годы.

Основную группу составили 90 пациентов с диагнозом асептический и инфицированный панкреонекроз. Данная группа разделена на две подгруппы: подгруппу № 1 (60 человек) составили пациенты, которым проводилась дезинтоксикационная терапия ронколейкином 100 мл 0,5% в течение 10-12 дней; подгруппу № 2 (60 человек) составили пациенты, получающие иммуномодулятор «Ронколейкин» 500 000 МЕ, который вводили в/в на физиологическом растворе 100 мл, медленно капельно 500 мл реамберина. Введение проводили 1 раз в сутки в течение 5-7 дней.

Группа сравнения состояла из 50 пациентов, получавших стандартную терапию (сформированного на основе архивного материала за 2013-2017 годы) (рис. 1).

Полученные выводы, практические рекомендации основываются на результатах клинических наблюдений у 140 больных в хирургическом и реанимационном отделениях 1 РКБ, а также в хирургических стационарах районных больниц Удмуртии, Республиканском центре активной хирургической иммунокоррекции с 2014 по 2019г.



Рис. 1. Дизайн исследования

Выполнено 120 микробиологических экспериментов с патогенной микрофлорой на кафедре микробиологии Ижевской государственной медицинской академии.

Гендерный состав представлен в таблицах 1 и 2. Возраст пациентов в диапазоне от 20 до 81 года.

Таблица 1.

Распределение больных по возрастным группам

Признак возраста	Группа сравнения		Основная группа			
			I подгруппа		II подгруппа	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
19-29 лет	2	4	6	10	6	10
30-40 лет	10	20	18	30	18	30
41-50 лет	15	30	18	30	18	30
51-60 лет	15	30	12	20	12	10
Более 61 года	8	16	6	10	6	20
Всего	50	100	60	100	60	100

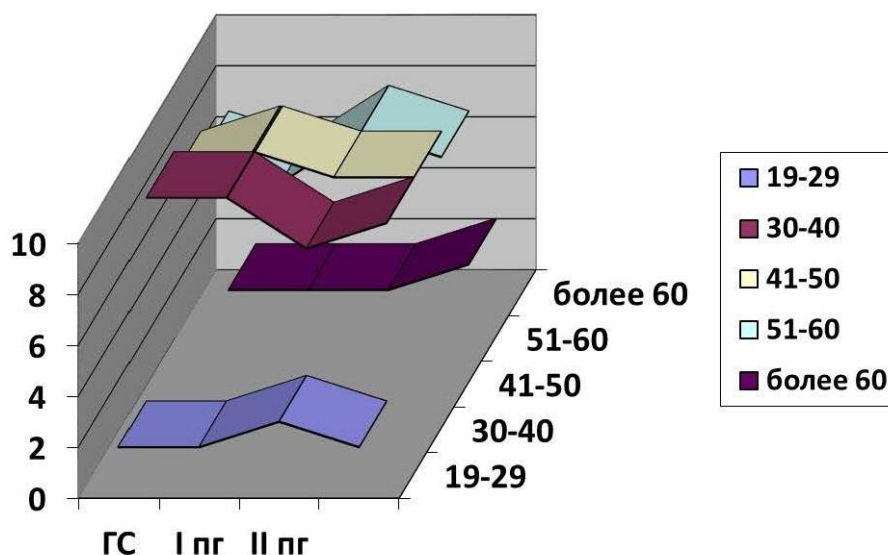


Рис. 2. Распределения больных по возрастным группам.

Используя непараметрический критерий хи-квадрат (χ^2) была принята нулевая гипотеза о том, что нет достоверных различий между основной группой и группой сравнения по возрасту.

$$\chi^2 = n \sum_{i=1}^k \frac{(P_i^* - P_i)^2}{P_i}$$

где P_i^* - фактическое число;

P_i - ожидаемое число.

$\chi^2 = 4,048$, что меньше табличного значения при $n' = 4$ (число степеней свободы) и $p > 0,05$ поэтому возраст в рассматриваемых группах сопоставим. Группы уравновешены по возрасту.

Таблица 2.

Распределение больных по полу

Группы наблюдения		Мужчины		Женщины		Всего	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Группа сравнения		40	80	10	20	50	100
Основная группа	I подгруппа	50	83,3	10	16,7	60	100
	II подгруппа	44	78	16	22	60	100

$\chi^2 = 0,046$ и меньше табличного значения при $n' = 1$ и $p > 0,05$, следовательно, рассматриваемые группы сопоставимы по полу.

Из анамнеза поступивших в клинику пациентов с панкреонекрозом сделан вывод, что на первом месте среди этиологических факторов панкреонекроза стоит употребление алкоголя (68%), на втором месте билиарный панкреатит (26%), травматический панкреатит занимает третье место и составляет 6%.

Диагноз острый панкреатит при поступлении определяли общепринятыми методами (жалобы, анамнез, физикальное исследование, наличие лейкоцитоза, ферментемии (α -амилаза крови, мочи), проводились инструментальные исследования (УЗИ, ФГС, обзорная рентгенография брюшной полости)).

В течение 24-48 часов от начала приступа острого панкреатита оценивали прогностическую тяжесть заболевания. Для оценки прогноза тяжести течения острого панкреатита использовали систему Ranson J.H.C. (таблица 3).

Оценка прогноза тяжести острого панкреатита по системе Ranson

Система Ranson		
Первые 24 часа	1. Возраст (лет) 2. Лейкоциты 3. Глюкоза крови 4. ЛДГ 5. АСТ	55 лет 16,0 x 10 ⁹ /л 11,0 ммоль/л 350 ед/л 250 ед/л
Первые 48 часов	6. Снижение гематокритного числа за 48 ч 7. Увеличение уровня мочевины крови за 48 ч 8. Содержание кальция (Ca ²⁺) в сыворотке крови 9. Артериальное рО ₂ (раО ₂) 10. ВЕ 11. Секвестрация жидкости (задержка в организме)	10% 1,8 ммоль/л 2 ммоль/л 60 мм.рт.ст (-4) ммоль/л 6 л
Менее 3 признаков – лёгкое течение (летальность менее 1%); 3-6 признаков – тяжесть средней степени (летальность до 15-40%); 7-9 признаков – тяжёлое течение панкреатита (летальность до 50% и более); 10-11 признаков – фульминантное течение панкреатита (летальность 95-100%).		

Большинство больных панкреонекрозом имели среднюю (40% в группе сравнения и 37%, 39% в подгруппе I, II основной группы) и тяжёлую (44% в группе сравнения и 46% в подгруппе I, II основной группы) степень тяжести по системе Ranson. Прогностическая летальность составляла от 15-50% и более.

Распределение больных по степени тяжести по системе Ranson представлено в таблице 4.

Таблица 4.

Оценка прогностической степени тяжести по системе Ranson

Количество признаков в системе Ranson	Система Ranson								Всего		
	Менее 3 баллов		3-6 баллов		7-9 баллов		10-11 баллов		абс.	%	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
Группы сравнения	5	10	20	40	22	44	3	6	50	100	
Основная группа	Подгруппа I	2	6,8	11	37,5	14	46,2	3	10,8	30	100
	Подгруппа II	4	6,8	24	39,2	28	46,2	4	6,5	60	100

В динамике оценивали показатели общего анализа крови: число лейкоцитов, лейкоцитарную формулу, СОЭ (анализатор АВХ–Франция).

Помимо оценки клинической картины заболевания о выраженности интоксикации и состояния иммунного гомеостаза судили по лабораторным данным.

Проведен анализ 160 гемограмм с расчетом абсолютного количества лимфоцитов, скорости оседания эритроцитов и лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) по Я. Я. Кальф-Калифу (1941).

Также оценивали в динамике биохимические показатели крови: мочевины, креатинина, АЛТ, АСТ, α -амилаза, С-реактивный белок, уровень глюкозы (анализатор Pentra – 400 АВХ–Франция).

Для исследования иммунного статуса пациентов с асептическим панкреонекрозом в обеих группах определяли Т-классы лимфоцитов и их субпопуляций, В-лимфоцитов. Также определяли фагоцитарную активность нейтрофилов.

Субпопуляции лимфоцитов определялись методом проточной цитофлуориметрии при помощи моноклональных антител. Лизис эритроцитов осуществлялся с использованием муцинолизующего раствора. Подсчёт абсолютного числа клеток проводили с применением флуоросфер. Контроль качества осуществляли с помощью калибровочных частиц Flow-Check (Beckman Coulter, USA). Для детекции лейкоцитов применяли линейный дифференцировочный маркер CD45+ (кластер дифференцировки). Подсчитывали общее количество Т-лимфоцитов (CD45+CD3+), число Т-хелперов (CD45+CD3+CD4+), Т-цитотоксических клеток (CD45+CD3+CD8+), определяли количество В-лимфоцитов (CD45+CD19+). Поглотительную способность нейтрофилов оценивали методом проточной цитофлуориметрии, в состав которых входили FITC-меченые (флюоресцеин изотиоционат) опсонизированные бактерии (*E. coli*). Измерялось общее количество фагоцитирующих гранулоцитов (поглощение одной или более бактерий одной клеткой).

Анализ результатов осуществляли с помощью программы BDFACSCantoSoftware для иммунного статуса, а фагоцитарную активность анализировали с помощью программы BDFACSDIVASoftware.

2.2 Консервативна терапия

Пациентам в обеих группах назначали стандартное комплексное лечение, в которое входило обезболивание, коррекция нарушений кровообращения, угнетение секреторной активности поджелудочной железы, стабилизирование белково-энергетических нарушений, антибактериальная терапия.

Главным критерием контроля проводимой инфузионной терапии являлись показатели: поддержания центрального венозного давления на уровне 10 см вод. ст. при диурезе не менее 40-60 мл/ч, отслеживание и коррекция кислотно – щелочного состояния, регулирование электролитного баланса. При отсутствии показаний суточную потребность жидкости рассчитывали по формуле: 1500 мл+20 мл/кг (на каждый последующий килограмм свыше 20). При подъеме температуры тела на каждый градус выше 37°C инфузионную терапию увеличивали на 10%. Неколлоидными растворами замещали 4/5 требуемой жидкости и 1/5 составляла свежезамороженная плазма и плазмозаменители. Так же использовались низкомолекулярные декстраны для коррекции нарушения микроциркуляции.

Антиферментная, антисекреторная терапия проводилась препаратами октреотид, квамател, даларгин. Квамател назначали в дозе 20 мг 2 раза в день. Октреотид вводили по 100-300 мкг внутривенно болюсно 2 раза в день в течение 7 дней. Для наиболее эффективного снижения секреции поджелудочной железы применяли аспирацию желудочного содержимого, которую проводили через назогастральный зонд 2-4 раза в сутки.

Назначались группы спазмолитиков и ненаркотических анальгетиков: анальгин, баралгин, кеторол, но-шпа. В группе сравнения пациентам было назначено парентеральное питание препаратом «Кабивен».

2.3. Хирургические методы лечения

Оперативное лечение панкреонекроза осуществляли строго по показаниям. Абсолютным показанием к проведению оперативного вмешательства было наличие инфицированного деструктивного панкреатита. Для гистологического исследования и оценки динамики лечения осуществлялось взятие тканей

поджелудочной железы и парапанкреатической клетчатки при проведении санационных релапаротомий. Сразу после взятия биопсийный материал фиксировался 10% раствором формалина.

2.4 Схема применения исследуемых лекарственных препаратов (ронколейкина и реамберина)

Реамберин – препарат с дезинтоксикационным действием для парентерального применения, обладает антигипоксическим и антиоксидантным действием, оказывая положительный эффект на аэробные процессы в клетке, уменьшая продукцию свободных радикалов и восстанавливая энергетический потенциал клеток. Препарат активизирует ферментативные процессы цикла Кребса и способствует утилизации жирных кислот и глюкозы клетками, нормализует кислотно-щелочной баланс и газовый состав крови. Обладает умеренным диуретическим действием.

Ронколейкин – препарат с противоопухолевой и иммуномодулирующей активностью. Рекомбинантный интерлейкин-2 (рИЛ-2), структурный и функциональный аналог эндогенного интерлейкина-2 (ИЛ-2). Биологические эффекты ИЛ-2 объясняются его связыванием со специфическими рецепторами, расположенными на различных клеточных мишенях. ИЛ-2 направленно влияет на рост, дифференцировку и активацию Т- и В- лимфоцитов, моноцитов, макрофагов, олигодендроглиальных клеток, клеток Лангерганса. Наличие ИЛ-2 запускает развитие цитолитической активности натуральных киллеров и цитотоксических Т-лимфоцитов. Расширение спектра лизирующего действия эффекторных клеток обуславливает элиминацию разнообразных патогенных микроорганизмов, инфицированных и малигнизированных клеток, что обеспечивает иммунную защиту.

панкреатита.

2.5. Методы диагностики панкреонекроза при использовании МРТ

Важную роль при деструктивном панкреатите играет использование инструментального исследования, в этом случае золотым стандартом является МРТ диагностика деструктивного панкреатита. МРТ диагностика деструктивного

панкреатита показало, что МРТ полностью может определить степень деструкции железы и соответственно провести верную тактику лечения. Признаки увеличения поджелудочной железы за счет отека являются основными для постановки диагноза отечного ОП и проявляются в виде увеличения размеров железы свыше общепризнанной анатомической нормы. Отек может быть диффузного и очагового характера в случае неуточненных форм ОП. [3]



Рисунок 3. Значительное увеличение размеров железы в продольном направлении. Повышение сигнала в T2 и понижение сигнала в T1.

Так же, отек паренхимы распространяется на окружающую жировую клетчатку, что отчетливо видно на T2-изображениях. Данный критерий определяет тяжесть протекания заболевания. В данном отношении МРТ является наиболее точным методом, в отличие от КТ, так как позволяет точно локализовать распространение отека.



Рисунок 4. Значительный отек окружающей железу клетчатки в T2 и T2 trufi.

С помощью МРТ можно более четко увидеть скопление жидкости в забрюшинном пространстве и окружающих тканях, частым признаком острого панкреатита. Для описания в лучевой диагностике используют определение «перипанкреатический инфильтрат».

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ БАКТЕРИЦИДНЫХ СВОЙСТВ ПРЕПАРАТА РОНКОЛЕЙКИН

3.1 Результаты микробиологического обследования больных с инфицированными формами панкреонекроза в хирургических клиниках

Недостаточно позитивные результаты хирургического лечения больных инфицированным панкреонекрозом, в значительной степени обусловлены недостаточными знаниями состава микрофлоры патологического очага, её антибиотикорезистентности в конкретном стационаре, а вследствие этого нерациональным выбором антибактериальной терапии. Исследование микрофлоры и её свойств является необходимым звеном обследования и лечения больных, исследования проводились в микробиологической лаборатории 1 РКБ г. Ижевска.

За период 2016-2019г.г. в Первой Республиканской клинической больнице у 54 больных инфицированными формами ПН исследовали гнойное отделяемое из брюшной полости в динамике заболевания с определением антибиотико-чувствительности выделенных культур - классическим и экспрессным методами их чувствительности. Выполнено 108 бактериологических анализов, из которых результативными оказались 100 (92,6%). Всего выделено, и изучено 179 культур микроорганизмов. Материал забирали у больных, ранее оперированных в хирургическом отделении (отделяемое ран и свищей), во время операции (некротизированная парапанкреатическая клетчатка, содержимое абсцесса), в послеоперационном периоде - из дренажей сальниковой сумки и бурсостомы. Выделенные чистые культуры микроорганизмов идентифицировали традиционным способом на основе морфологических, биохимических и в ряде случаев антигенных свойств. Лечение проводилось в условиях хирургического отделения 1 РКБ. Длительность антибактериальной терапии варьировала от 14 до 30 дней. В течение этого времени проделывали смену 2-3 режимов антибактериальной терапии в динамике с учётом антибиотикочувствительности микрофлоры. При снижении симптомов системной воспалительной реакции антибактериальную терапию отменяли.

При первичном заборе гнойного отделяемого у 54 больных результативными оказались 46 (85,3%) проб. Выделено 76 культур микроорганизмов (таблица 5).

Таблица 5.

Бактериальные культуры, выделенные у больных инфицированным панкреонекрозом при первичном обследовании (n = 54).

Микроорганизмы	Число выделенных штаммов			Частота выделения микроорганизмов из исследуемого материала					
	Абс.	%	Среднее Ig КОЕ/мл (M±ш)	ПК п=11	БС п=13	сдс п=16	СА п=1	СО п=3	РО п=2
<i>Pseudomonas Aeruginosa</i>	16	21,1	6,5±0,4	6	1	7		1	1
<i>E. coli</i>	11	14,5	6,2±0,4	3	3	1	1	1	2
<i>Acinetobacter spp.</i>	6	7,9	5,8±0,5		4	1		1	
<i>Klebsiella spp.</i>	0	3,9	5,0±1,2	1	2				
<i>Enterococcus spp.</i>	18	23,7	5,4±0,3	2	8	6		1	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	3,9	5,7±0,7	1		2			
<i>Staphylococcus Epidermidis</i>	10	13,2	5,4±0,5	1	1	5			1
<i>Corinebacterium spp.</i>	2	2,6	5,5±0,5			2			
Грибы рода <i>Candida</i>	5	6,6	4,8±0,6		1	3	1		
Дрожжи	2	2,6	6,5±0,5			1		1	

ПК - парапанкреатическая клетчатка; БС - бурсостома; СДС - содержимое дренажа сальниковой сумки; СА - содержимое абсцесса; СО - свищевое отделяемое; РО - раневое отделяемое.

Как следует из представленных данных, материал для бактериологического исследования в основном забирали из дренажа сальниковой сумки у 16 (34,8%), бурсостомы - у 13 (28,3%) и парапанкреатической клетчатки - у 11 (23,9%) больных. Чаще всего микроорганизмы изолировали из дренажа сальниковой сумки (28 культур), затем из бурсостомы (22 культуры) и парапанкреатической клетчатки (14 культур). При идентификации штаммов из грамотрицательной микрофлоры преобладали *P.aeruginosa*(21,1%), представители семейства *Enterobacteriaceae* (18,4%) и *Acinetobacter spp.* (7,9%). Среди грамположительных патогенов наиболее распространенными были *Enterococcus spp.* (23,7%). *Staphylococcus aureus* выделены в 3,9%, причем в одном случае MRSA; *Staphylococcus epidermidis* в 13,2%. Реже идентифицированы *Candida spp.* (6,6%),

дрожжи (2,6%) и *Corinebacterium spp.* (2,6%) (диаграмма 1). Ассоциантами явились *P. aeruginosa*+ *Enterococcus spp.*, *E.coli* + *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* + *Enterococcus spp.*. О преобладании смешанной микрофлоры у больных с инфицированным панкреонекрозом свидетельствуют и данные литературы.

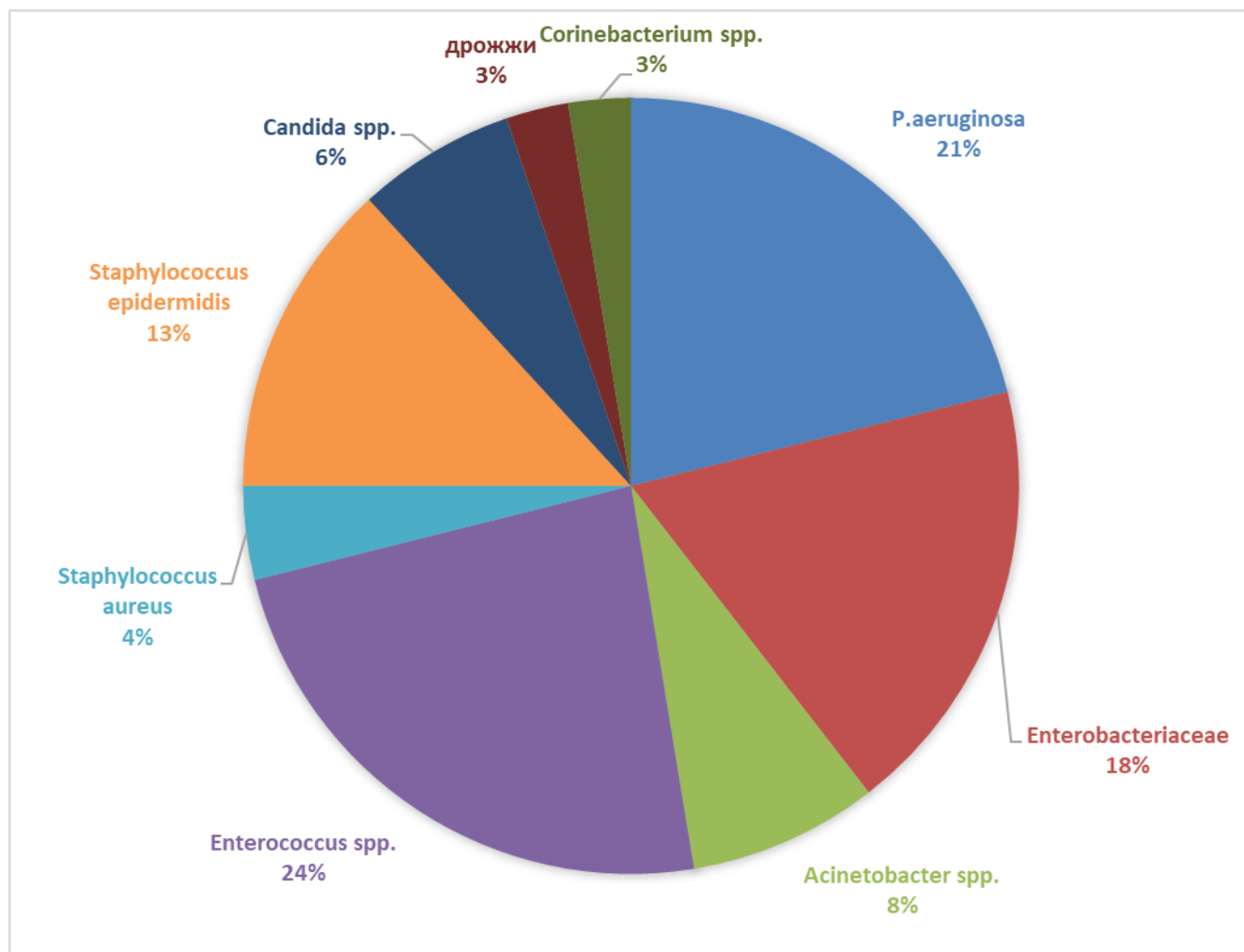


Диаграмма 1. Структура микрофлоры при инфицированном панкреонекрозе

Таким образом, микрофлора при инфицированном панкреонекрозе была представлена микроорганизмами родов *Enterococcus spp.*, *Pseudomonas spp.* и семейства *Enterobacteriaceae*.

При определении антибиотикочувствительности *P. aeruginosa*, установлено, что штаммы сохраняли чувствительность к цефтазидиму и цефепиму, менее чувствительны к амикацину и ципрофлоксацину (рис. 5).

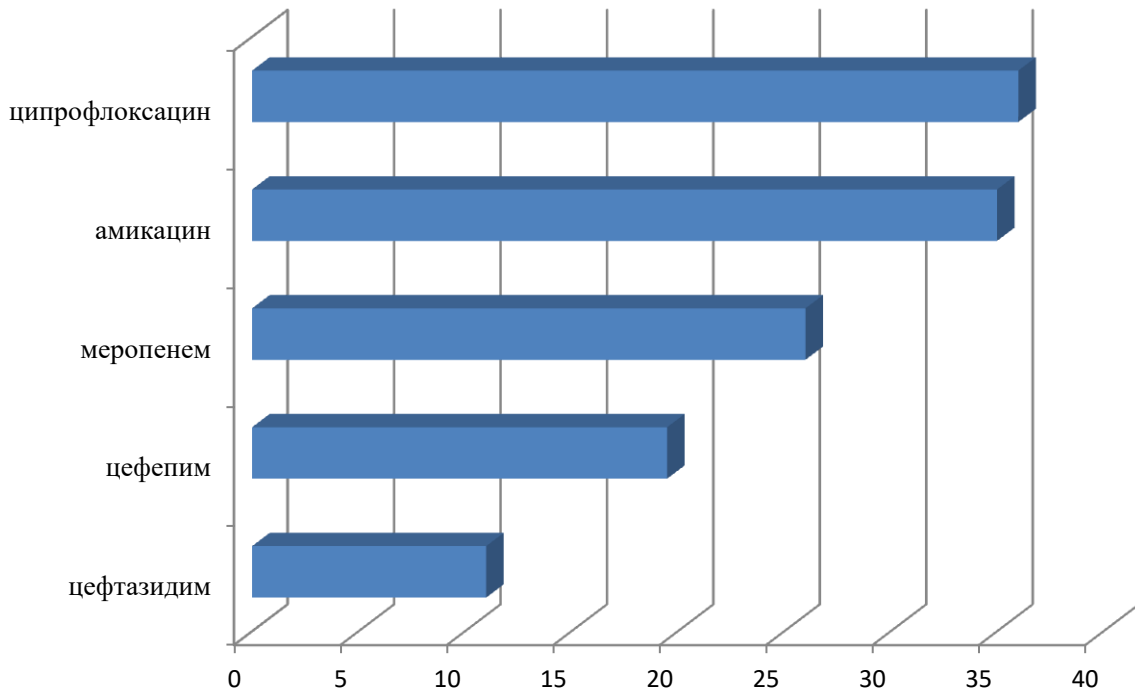


Рис. 5. Процент резистентных к антибиотикам штаммов *P.aeruginosa*, выделенных от больных инфицированным панкреонекрозом.

E.coli и *Klebsiella spp.* в большей степени оказались чувствительными к тиенаму, цефепиму и в меньшей - к амикацину и цефотаксиму (рис. 6).

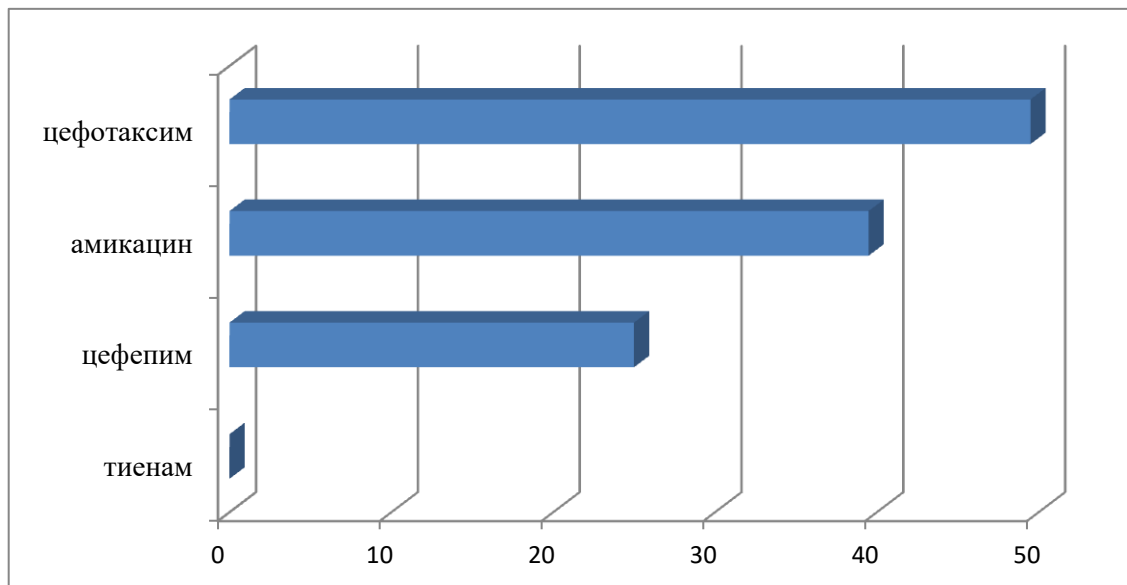


Рис. 6. Процент резистентных к антибиотикам штаммов *E.coli* и *Klebsiella spp.*, выделенных от больных инфицированным панкреонекрозом.

Штаммы *Enterococcus spp.* были чувствительны к ванкомицину,

ампициллину и меропенему; резистентны к цефепиму и цефотаксиму (рис. 7). Из трех штаммов *Staphylococcus aureus* был выделен один метициллин-резистентный стафилококк (MRSA), который сохранял чувствительность к ванкомицину. Культуры рода *Staphylococcus spp.* были чувствительными к ванкомицину, ципрофлоксацину и были устойчивы к ампициллину.

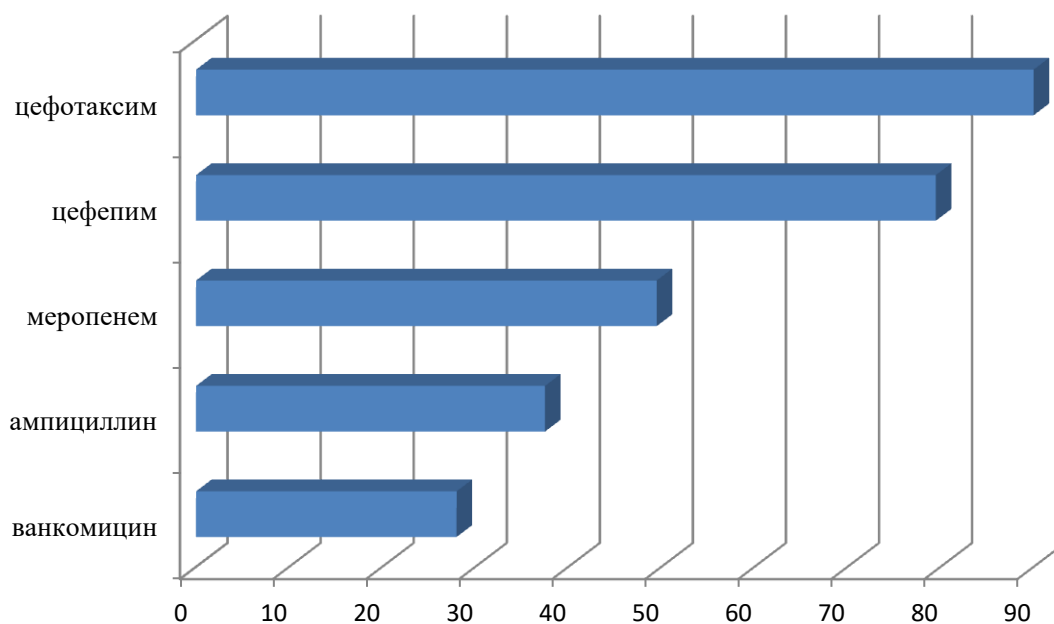


Рис. 7. Процент резистентных к антибиотикам штаммов *Enterococcus spp.*, выделенных от больных инфицированным панкреонекрозом.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с гнойно-септическим панкреонекрозом высеивается в основном грамотрицательная микрофлора. Чаще всего определялись *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, большинство из которых оказались чувствительными к антибиотикам групп цефалоспоринов III поколения, карбапенемам, аминогликозидам и пиперациллину. В меньшей степени при панкреонекрозе высеивается грамположительная флора, в том числе *Staphylococcus aureus* и бактерии рода *Enterococcus*, которые проявляют свою чувствительность к цефалоспорином III поколения, макролидам и гликопептидам. Полученные результаты позволили обосновать проведение экспериментальных исследований в отношении препарата ронколейкин по изучению его бактериологических свойств.

3.2. Изучение влияния препарата «Ронколейкин» в эксперименте на патогенную и резидентную микрофлору. Бактериостатический эффект препарата Ронколейкина в эксперименте на штаммах микроорганизмов.

Объект и методы исследования. Исследование проходило на кафедре микробиологии ФГБОУ ВО ИГМА совместно с профессором Ивановой М.К. и доцентом Тихоновой В.Г. Все бактериологические эксперименты были проведены *in vitro*. Материалом для исследований послужили часто высеваемые в клинике патогенной бактериальной флоры *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*, *Candida albicans*, которые по своим морфологическим и физиологическим характеристикам соответствуют эталонным штаммам ГИСК им. Л.А. Тарасевича *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 и *Escherichia coli* ATCC 25922. В качестве клинического материала для бактериологических исследований использовали раневое отделяемое, содержащее брюшной полости (серозный экссудат) больных, перенесших операции на органах брюшной полости. Взятие нативного материала и дальнейшая работа с ним производилась по стандартным унифицированным правилам бактериологических исследований в медицинских учреждениях.

В качестве представителей резидентной анаэробной микрофлоры использовали типовые *Bifidobacterium longum* и *Lactobacillus plantarum*.

Характер действия Ронколейкина на микроорганизмы исследовали по нескольким вариантам: с использованием клинического материала (госпитальные штаммы микроорганизмов), «чистых культур», выделенных из клинического материала, и типовых штаммов, соответствующих видам микроорганизмов «чистых культур» (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*).

При экспериментальных исследованиях оценивался подсчет колоний во всех чашках Петри. При обнаружении в чашке Петри более 500 колоний точный подсчет не проводился, а характер роста считался «сплошным». В остальных случаях производился подсчет колоний.

Для выделения «чистых культур» *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* госпитальных штаммов использовали стандартный унифицированный метод посева на чашки с твердой питательной средой (Карпищенко, 2002). Выделенные

чистые культуры использовали для определения характера действия Ронколейкина по методике эксперимента с применением типовых штаммов (II вариант). II вариант экспериментальных исследований - изучение типовых штаммов *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*. Каждую суточную культуру *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* в равных количествах смешивали с раствором Ронколейкина - опыт и изотоническим раствором хлорида натрия - контроль.

Для каждой культуры микробов по стандарту мутности готовились разведения на физиологическом растворе хлорида натрия $10^7, 10^6, 10^5, 10^4$, 1 микробных тел в миллилитре. Для воздействующей субстанции препарата «Ронколейкин» готовились разведения так же на физиологическом растворе хлорида натрия 100% раствора препарата, 50%, 25% и 12,5% растворы препаратов. В отдельных пробирках ставился контроль культуры и контроль стерильности растворителя и препарата «Ронколейкин». Из пробирок, в которых ставился контроль культуры микробного штамма, контроль стерильности физиологического раствора и соответствующих разведений препарата «Ронколейкина» так же производился пересев 1 мл содержимого пробирки на твёрдую питательную среду. Для штамма: *Staf. Aureus* использовалась среда мясопептонный агар (МПА), для штамма, *E. coli* среда ЭНДО, для штаммов штаммы *Candida albicans* среда Сабуро.

Таким образом в результате эксперимента в отношении каждого разведения микроорганизма возможно проследить эффект воздействия на него препарата Ронколейкина в зависимости от его концентрации. Концентрации бактериальных агентов 10^7-10^6 в 1 мл соответствовала содержанию микроорганизмов в перитонеальном экссудате до начала оперативного лечения. Содержание 10^4-10^3 микробных тел в 1 мл соответствовала количеству микроорганизмов в экссудате брюшной полости после её санации и в раннем послеоперационном периоде. В связи с этим экспериментальные данные позволяют оценить эффективность применения препарата Ронколейкина.

В ходе эксперимента были получены следующие данные:

Результаты воздействия различных концентраций Ронколейкина на штамм *Staf. aureus* представлены в таблице 6.

Таблица 6.

Анализ роста колоний Staf. Aureus после воздействия ронколейкина

Разведения «Ронколейкина»	Количество микробных тел в 1 мл.				
	10^7	10^6	10^5	10^4	10^3
100%	54±6,8	48,4±4,6	36,2±3,2	Роста нет	Роста нет
50%	62,2±7,8	79,2±8,2	103,6±10,8	Роста нет	Роста нет
25%	347,4±20,6	214,4±18,4	156,4±16,4	Роста нет	Роста нет
12,5%	Спл. рост	Спл. рост	249,5±20,6	123,2±14,5	Роста нет
0,9% NaCl	Спл. рост	Спл. рост	Спл. рост	Спл. рост	Спл. рост
	P<0,05	P<0,05	P<0,05	P<0,05	P<0,05

Результаты экспериментальных исследований показали, что препарат «Ронколейкин» обладает бактерицидным эффектом в отношении штамма *Staphylococcus aureus*. При концентрации 10^3 микробных клеток в 1 мл происходит полное подавление роста при использовании 100% раствора препарата «Ронколейкин» против сплошного роста в контроле. Бактерицидный эффект сохраняется при использовании 50% раствора препарата «Ронколейкин», количество колоний $60,2 \pm 7,8$ при концентрации штамма *Staf. aureus* 10^7 - 10^6 кл./мл. При использовании 25% раствора получен сплошной рост в разведении 10^4 - 10^3 при использовании 50% и 25% растворов препарата. Наименьшей активностью обладает 12,5% раствор препарата «Ронколейкин», наличие сплошного роста при концентрациях штамма *Staf. aureus* 10^7 - 10^5 кл./мл.

В отношении *E. coli* отмечается так же несколько более выраженный бактерицидный эффект. Полное подавление роста при концентрации штамма *E. coli* 10^4 - 10^3 кл/мл происходит при использовании 100% и 50% растворов препарата «Ронколейкин».

В ходе эксперимента были получены следующие данные:

Результаты воздействия различных концентраций препарата «Ронколейкин» на штамм *E. coli* представлены в таблице 7.

Таблица 7.

Анализ роста колоний E. Colli.

Разведения «Ронколейкина»	Количество микробных тел в 1 мл.				
	10^7	10^6	10^5	10^4	10^3
100%	54,6±9,2	36,4±8,4	9,6±1,2	Роста нет	Роста нет
50%	124,6±14,2	34,6±8,6	123,8±16,8	37,2±7,6	Роста нет
25%	Спл рост	525,8±24,2	246,8±18,6	200,8±20,6	Роста нет
12,5%	Спл. рост	Спл. рост	Спл. рост	356356±20,6	Роста нет
0,9% NaCl	Спл рост	Спл рост	Спл рост	Спл рост	Роста нет
		P<0,05	P<0,05	P<0,05	

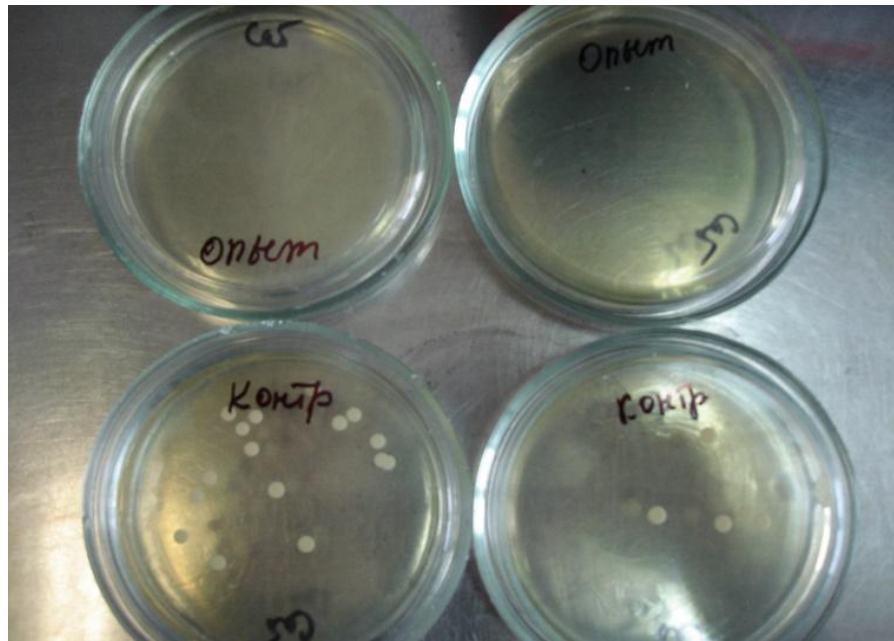
Как представлено в таблицах, бактерицидный эффект в отношении штамма *E. coli* препарата «Ронколейкин» достаточно выражен. В отношении *Candida albicans* бактерицидным эффектом обладает 100% и 50% раствор.

Таблица 8.

Анализ роста колоний Candida albicans.

Разведения Ронколейкина	Количество микробных тел в 1 мл			Контроль
	10^7	10^6	10^5	0,9% NaCl
100%	12,6±2,6	8,4±2,8	6,2±4,6	Сплошной рост
50%	24,4±4,4	26,6±5,6	28,8±6,6	Сплошной рост
25%	42±8,6	38,4±4,8	30,6±8,6	Сплошной рост
12,5%	Сплошной рост	Сплошной рост	24±8,6	Сплошной рост
		P<0,05	P<0,05	

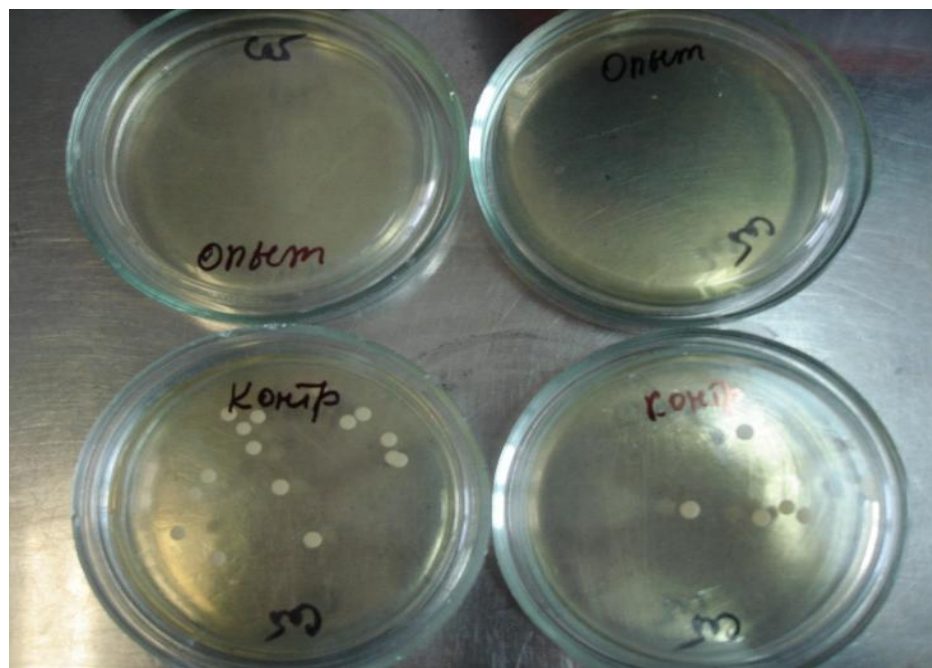
Результаты воздействия препарата «Ронколейкин» на штамм *Candida albicans* в таблице 8.



а) контрольная группа

б) опытная группа

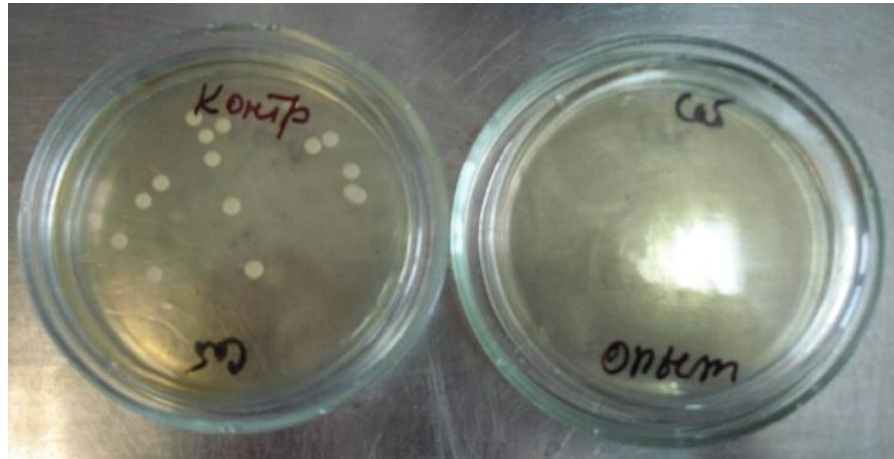
Рисунок 8. Отсутствие роста колоний золотистого стафилококка после обработки «Ронколейкином»



а) контрольная группа

б) опытная группа

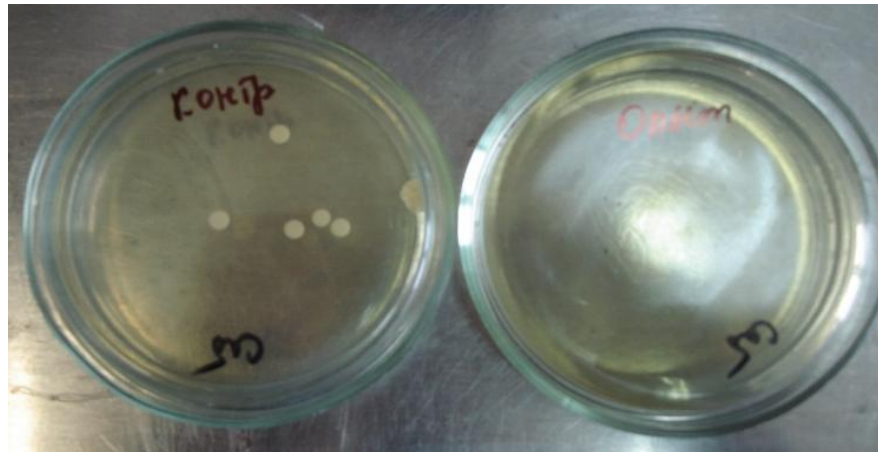
Рисунок 9. Отсутствие роста колоний E.coli на питательной среде после обработки «Ронколейкином»



а) контрольная группа

б) опытная группа

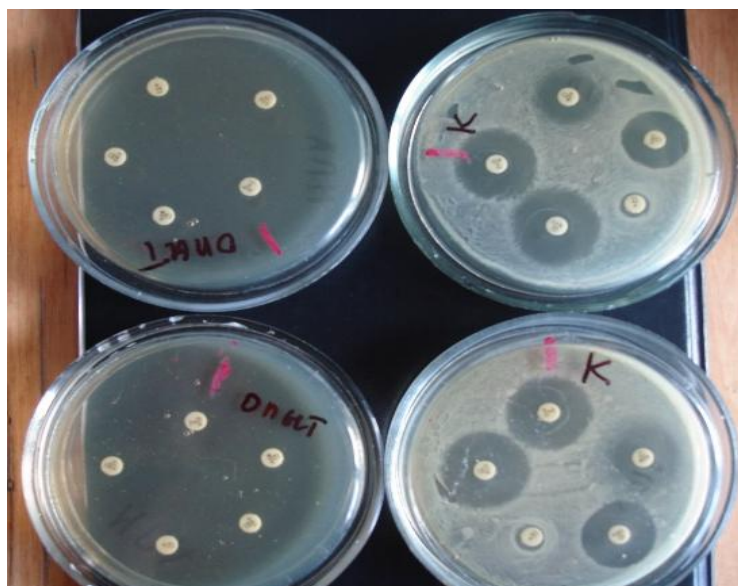
Рисунок 10. Уменьшение роста колоний *Candida albicans* после орошения «Ронколейкином»



а) контрольная группа

б) опытная группа

Рисунок 11. Отсутствие роста колоний золотистого стафилококка после орошения «Ронколейкином» опытной группы.



а) контрольная группа

б) опытная группа

Рисунок 12. Потенцирование действия антибиотиков раствором «Ронколейкина» (увеличение $\times 2$). Увеличение чувствительности к антибиотикам после обработки «Ронколейкином»

Также провели серию экспериментов для изучения чувствительности к антибиотикам всех четырех видов микробных культур.

Для подсчета чувствительности к антибиотикам на чашки Петри сеяли сплошным «газоном» суточную культуру этих же микроорганизмов. В опытной серии на микроорганизмы наносили тонкий слой ронколейкина 1:10, после чего прикладывали диски, пропитанные антибиотиками. Зона задержки роста микроорганизмов была значительно больше на чашках Петри, где на культуру микроорганизмов наносился раствор ронколейкина.

В ходе дальнейших исследований у используемых в эксперименте бактериальных культур была отмечена тенденция к снижению антибиотикорезистентности под влиянием ронколейкина. Изменение степени чувствительности микроорганизмов к антибиотикам проявлялось в увеличении зоны (диаметра) задержки роста. Следует отметить, что ронколейкин повышал антибиотикочувствительность лишь к тем препаратам, к которым микрофлора была чувствительна изначально. В случаях устойчивости микрофлоры к какому-

либо антибиотику под действием ронколейкина резистентность не исчезала. Результаты эксперимента отражены в таблице. 9.

Таблица 9.

Диаметры зон задержки роста микроорганизмов типовых штаммов после воздействия ронколейкина, мм

Антибиотик	Вид микроорганизма			
	<i>Escherichia coli</i>		<i>Staphylococcus aureus</i>	
	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт
Амоксиклав	7,88±1,6	9,22±1,8	16,66±0,57	19,66±0,57*
Левомецетин	25,66±1,15	27,66±0,57	24,33±0,57	25,66±0,57
Доксициклин	23,33±0,57	25,33±0,57*	21,66±1,15	27,66±0,57*
Цефазолин	16,33±0,57	21,33±0,57*	18,0±1,0	21,66±1,15
Неомицин	19,66±0,57	22,66±0,57*	24,66±1,52	26,33±0,57
Карбамазепин	22,84±2,6	24,84±3,44	27,22±4,4	31,42±3,84

* $p < 0,05$ при сравнении контроля и полученных результатов

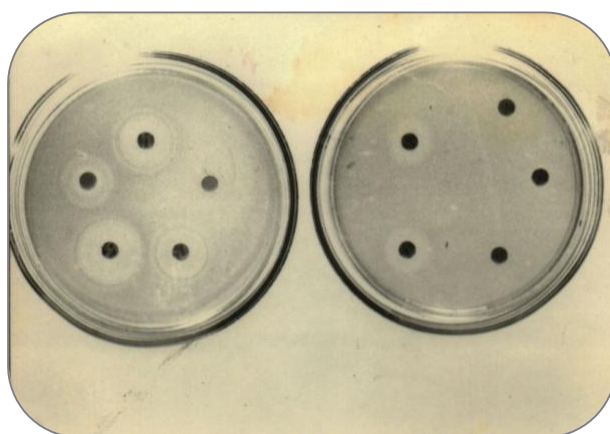


Рис. 13. Задержки роста различных штаммов *Escherichia coli* при обработке ронколейкином



Рис. 14. Изменение чувствительности к антибиотику при обработке растворами ронколейкина

Изменения степеней чувствительности как типовых, так и госпитальных штаммов *E. coli* и *St. aureus* к действию используемых в эксперименте химиотерапевтических препаратов наблюдались только в определенной

последовательности: устойчивость → средняя чувствительность, средняя чувствительность → чувствительность. Изменение устойчивость → чувствительность в ходе эксперимента не выявлено. Можно предполагать, что отмеченный определенный антибактериальный эффект и увеличение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам достигаются, вероятно, присутствием в растворе ронколейкина лизоцима, белков системы комплемента и других БАВ.

Ввиду выраженного антимикробного эффекта по отношению к патогенной флоре, возникает вопрос о характере его воздействия на симбионтную флору организма - бифидо- и лактобактерии. В данном варианте исследований были использованы типовые штаммы *Bifidobacterium longum* и *Lactobacillus plantarum*.

Действие ронколейкина на бифидо- и лактобактерии

Изучение в двух вариантах

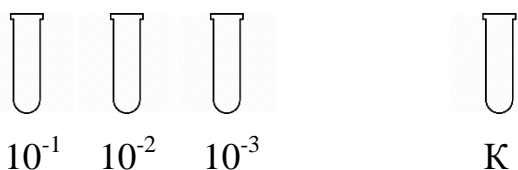
I вариант

I этап

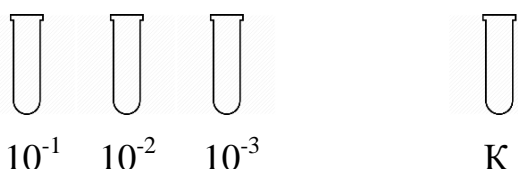
Получение чистой 2-х суточной культуры *Bifidum longum* и *Lactobacillus plantarum*.

II этап. Чистую культуру разводили 10-тикратно (10^{-1} , 10^{-2} , ... 10^{-7})

Bifido



Lacto



В каждую опытную пробирку вносили ронколейкин.

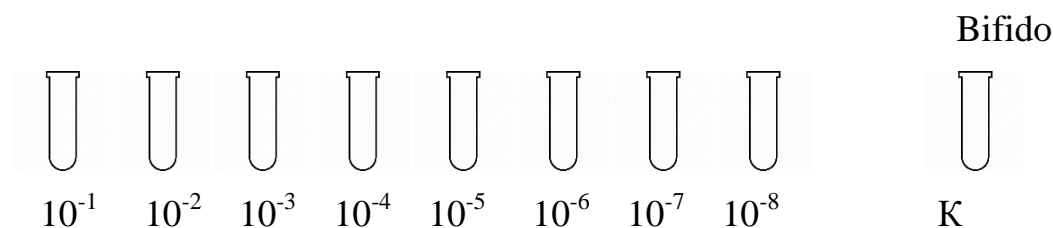
III этап. После инкубации наблюдался рост бактерий во всех разведениях.

II вариант

I этап. Получение чистой культуры бифидо- и лактобактерий, спустя 5 суток.

II этап.

Из чистой культуры готовим 10-ти кратные разведения (10^{-1} , 10^{-2} , ... 10^{-8}).



В каждую опытную пробирку вносили по 1 мл ронколейкина.

III этап. После инкубации наблюдался рост во всех опытных пробирках.

Таким образом, по результатам экспериментальных исследований можно сделать следующие выводы.

Препарат ронколейкин обладает выраженным бактерицидным действием в отношении штаммов *St. aureus* и *E. coli*, *candida albicans*.

В отношении представителей резидентной микрофлоры кишечника человека *Lactobacillus plantarum* и *Bifidobacterium longum* раствор ронколейкина оказывает выраженное стимулирующее действие.



Рис. 15. Рост колоний лактобактерий после воздействия ронколейкина на 2 сутки



Рис. 16. Рост колоний бифидобактерий на 5 сутки

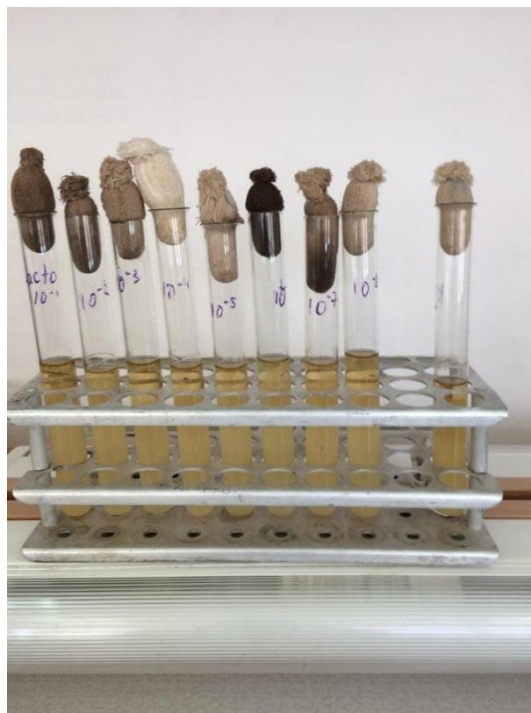


Рис. 17. Рост колоний бифидобактерий после воздействия ронколейкина на 2 сутки



Рис. 18. Рост колоний лактобактерий после воздействия ронколейкина на 5 сутки

Серия проведенных бактериологических экспериментов по изучению антимикробных свойств ронколейкина показала, что этот препарат обладает достаточным бактерицидным и бактериостатическим эффектом. После обработки чашек Петри раствором ронколейкина уменьшается в 2-3 раза рост микрофлоры, одновременно значительно в 1,5-2 раза возрастает чувствительность микрофлоры к антибактериальным препаратам, что экспериментально доказывает применение ронколейкина при лечении гнойно-септических осложнениях панкреонекроза. При воздействии ронколейкина на условно патогенную микрофлору бифидо- и лактобактерии отмечается рост этих колоний, что указывает на биостимулирующий эффект.

3.3. Создание модели № 1 экстракорпоральной иммунотерапии *in vitro* плазмы донора

Биостимулирующий эффект ронколейкина изучили постановкой реакции фагоцитоза с подсчетом фагоцитарного индекса и фагоцитарной активностью. Определяли фагоцитарную активность нейтрофилов и фагоцитарный индекс. В контрольной серии кровь доноров смешивали с изотоническим раствором NaCl и

0,5 мл суспензии латекса. Результаты эксперимента представлены в таблице 10.

Определение фагоцитоза проводили по общепринятым методам (И. Левковитс, 1993).

Для определения поглотительной способности нейтрофилов из полученных взвесей готовили мазки на предметных стеклах и окрашивали по способу Романовского-Гимза в течение 30 мин. Подсчет поглощенных частиц вели в 200 нейтрофилах по фагоцитарному показателю (фагоцитарная активность) и фагоцитарному числу.

Таблица 10

Определение фагоцитарной активности нейтрофилов и фагоцитарного индекса

in vitro

Тесты	Плазма	Плазма+изотонический раствор	Плазма + ронколейкин
	18	20	26
Фагоцитарная активность нейтрофилов	44,64±0,22	44,64±1,18	52,18±1,86
		P<0,05	P<0,05
Фагоцитарный индекс	4,88±0,08	4,62±0,06	4,84±0,02
		P<0,05	P<0,05

Наши наблюдения показывают (при определении фагоцитоза), что при введении ронколейкина, добавленного в плазму донора, происходит повышение фагоцитарной активности нейтрофилов, не влияя на поглотительную способность отдельного лейкоцита. Это важно для клинической практики, поскольку именно фагоцитоз первым вступает в борьбу с инфекциями. Проведение данного эксперимента показывает биостимулирующий эффект раствора ронколейкин и может служить маркером получения иммунного ответа. Что доказывает возможность проведения экстракорпоральной иммунотерапии плазмы (доноров). Метод экстракорпоральной иммунотерапии может применяться в клинической практике для лечения гнойно-септических осложнений в хирургии, является перспективным высокотехнологичным методом в клинической иммунологии.

Это важно для клинической практики, поскольку фагоциты первыми выступают на борьбу с инфекцией, интоксикацией.

Также в сравнительном аспекте изучены антимикробные свойства генно-инженерного рекомбинантного препарата ронколейкин и препарата животного происхождения из свиной донорской селезенки спленоида – по отношению к госпитальной микрофлоре. Использовали при этом ронколейкин в концентрации 500 ед., спленопид в концентрации 18 мг/л по белку.

Таблица 11

Результаты эксперимента по изучению антимикробных свойств растворов спленоида и ронколейкина

Вид микроорганизма, среда	Характер роста микрофлоры (количество колоний)		
	контроль 0,9% NaCl	спленопид	ронколейкин
Кишечная палочка (Эндо)	100-150	20-30	10-20
Золотистый стафилококк (ЖСА)	сплошной рост	60-80	40-60

Результаты эксперимента показали значительное снижение роста колоний микроорганизмов в чашках Петри, где проводилась обработка колоний раствором ронколейкина и спленоида, причем антимикробный эффект ронколейкина выше в 1,5-2 раза эффекта препарата спленопид, следовательно, препарат ронколейкин обладает более выраженным бактерицидным эффектом, чем препарат спленопид, состоящий из природного цитокина животного происхождения, приготовленного из свиной донорской селезенки. Следовательно рекомбинантный генно-инженерный препарат ронколейкин обладает более выраженным эффектом.

Согласно исследованиям профессора В.А. Ситникова (2008г.) мы дополнили таблицу положительных эффектов генно-инженерных цитокинов.

Согласно исследованиям профессора В.А. Ситникова (2008г.) мы дополнили таблицу положительных эффектов генно-инженерных цитокинов.

*Преимущества и недостатки рекомбинантных
и комплекса природных цитокинов*

	Рекомбинантные	Природные
Экономические затраты при получении:	высокие (стоимость низкая)	высокая стоимость и затраты
осложнения терапии	редко наблюдается	наблюдаются чаще
проблема инфекционной безопасности	не возникает	весьма актуальная проблема
цитокиновые реакции	наблюдаются редко	чаще выражены
образование антител	у цитокинов образование возможно (в половине случаев при ИНФ-терапии высокими дозами, часто при ИЛ-1 терапии)	выявляются на белковые фракции и наличие антител
скорость инактивации в организме	высокая: короткий период полувыведения, менее стабильны в агрессивных средах организма (желудочный и кишечный соки)	данных по периоду полувыведения нет, более устойчивы к воздействию пищеварительных соков
дозирование препаратов	точное, легко варьировать количество препарата, изменять систему введения	затруднительно, так как это единственный естественный сбалансированный природный комплекс цитокинов
особенности цитокинотерапии	возможна как комплексная терапия, так и монотерапия цитокинами	терапия комплексом цитокинов, в котором возможны их взаимоусиливающие эффекты
дозировка	точные	затруднительны
пути	определен	в/в
введение	внутривенно, подкожно, экстракорпоральное местное применение	в/в местное применение энтеральное

Следовательно, ронколейкин имеет более рациональную эффективность для применения по всем пунктам представленной таблицы.

Таким образом, создание модели экстракорпоральной иммунотерапии позволяет усилить эффекты иммунокоррекции при септических осложнениях. Включение ЭИТ в комплекс лечения генерализованной хирургической инфекции оправдано не только с целью коррекции, но и профилактики развития состояния иммунопарализиса, что в комплексном итоге позволяет повысить клиническую эффективность традиционной терапии, в частности у больных с панкреонекрозом. Высокотехнологичные методы экстракорпоральной иммунотерапии плазмы

доноров позволяют повысить иммунную активность переливаемых инфузионных сред, потенцирующий эффект иммуностимуляции и детоксикации.

3.4. Создание экспериментальной модели №2 экстракорпоральной иммунотерапии раневого процесса с применением ронколейкина

В наибольшей степени повреждение при раневых воспалительных процессах нарушает эпителий и дерму. Именно эти ткани реализуют генетически заложенные механизмы восстановления утраченного гомеостаза и целостности. Показательным индикатором регенерации являются клетки.

За счет пролиферации в области краев раны, эпителиоциты образуют гребень регенерации, который постепенно перемещается к центру дефекта. Собственно регенерацию дермы обеспечивают фибробласты. Они размножаются, а в последующем формируют коллаген, эластин и другие волокнистые структуры.

Травма меняет жизнедеятельность кератиноцитов, а использование репарантов создает оптимальные условия для их размножения и дифференцировки. Репарант, включаясь в наиболее важные звенья жизни клеток, влияет на изменение проницаемости клеток и активацию ряда ферментов.

Репаранты - лекарственные средства, способные увеличивать скорость и интенсивность физиологической регенерации ран и других очагов поражения ткани за счет пролиферации клеток. В качестве репаранта мы исследовали ронколейкин.

Для определения эффективности лечения оценивается репарант, который эффективно обеспечивает регенерацию и ускоряет сроки заживления.

Исследование показали, что применение лекарственных средств (репарантов) индивидуально для каждого пациента. Мы использовали на практике ронколейкин у 30 пациентов с гнойно-воспалительными процессами раневых поверхностей после плановых лапаротомий в период заживления раневой поверхности.

Способ осуществляют следующим образом:

Каждый отпечаток раны помещали в предварительно подготовленные

растворы ронколейкина и контрольный раствор, в качестве которого использовали 0,9% раствор хлорида натрия. Раствор из емкости с лекарственным средством и клетками использовали для последующего микроскопического исследования, которое проводилось сразу после получения материала или отсрочено. При отсроченных исследованиях соблюдался режим термостабилизации ($t=37C^{\circ}$), и время до проведения отсроченных исследований не превышало 6 часов.

Для микроскопического исследования брали определенный объем жидкости с клетками и помещали в камеру для микроэлектрофореза (МЭФ). С помощью аппарата «Цито-эксперт», разработанного совместно с ИГМА, и микроскопического исследования, которое проводилось сразу после получения материала или отсрочено.

При анализе цитогрaмм выявлены клетки, рекомендуемые использовать для определения сравнительной активности репаранта; первые сутки - эритроциты, кератиноциты, макрофаги; вторые сутки - кератиноциты, макрофаги; третьи сутки - фибробласты, способствующие эпителизации раневых поверхностей.

На этой основе приведена сравнительная таблица увеличения количества исследуемых клеток в ране до действия ронколейкина и после:

Таблица 13.

Сравнительная оценка клеточного состава раневого отделяемого

Клеточные измерения в поле зрения на 3-5 сутки	До действия Ронколейкина (1)	После действия Ронколейкина (2)	r	P
Эритроциты	10,6 вп/зр +1,2	4,2 в п/зр +0,8	0,56	P 1-2= 0,08
Кератиноциты	5,4 в п/зр +0,4	16,4 в п/зр +4,4	0,66	P 1-2= 0,02
Макрофаги	2,2 в п/зр \pm 0,01	12,6 п/зр +2,8	0,77	P 1-2= 0,01
Фибробласты	4,2 в п/зр +0,6	24,4 в п/зр +4,6	0,82	P 1-2= 0,003
Лимфоциты	13,6 в п/зр \pm 1,2	36,8 в п/зр +6,6	0,88	P 1-2= 0,005

Как указано в таблице, спустя 3-5 суток увеличивается количество эритроцитов в клеточном составе в 2-2,5 раза, $t=0,56$, $P=0,08$; кератиноциты – 3-3,5 раза, $t=0,66$, $P=0,02$.

Таким образом, зарегистрирована высокая степень достоверности эффекта ронколейкина на адаптационные системы организма и, прежде всего, повышение уровня макрофагов и лимфоцитов.

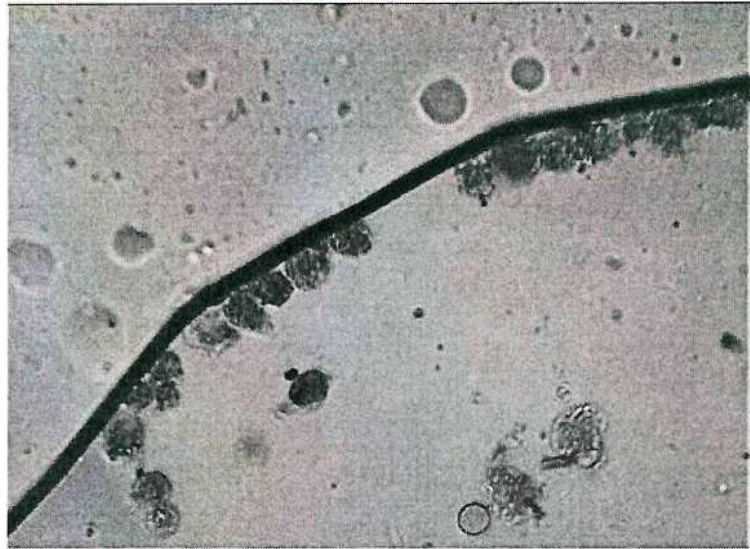


Рис. 19. Пролиферация кератиноцитов, эпителиоцитов в очаге поражения после воздействия Ронколейкином

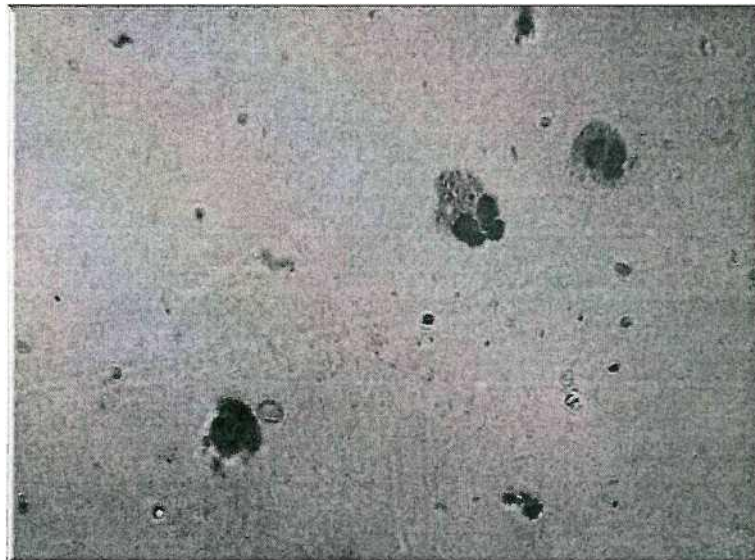


Рис. 20. Пролиферация лимфоцитов, макрофагов, в очаге поражения после воздействия Ронколейкином

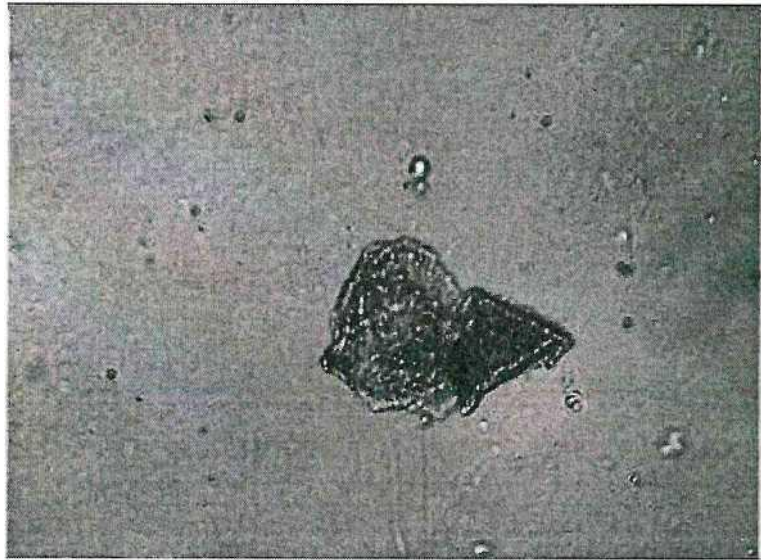


Рис. 21. Повышение концентрации ронколейкина – изменение клетки –
увеличение лимфоцитов клетки

Заключение

Таким образом, большую роль в регенераторных процессах раны играют репаранты. Мы исследовали репарант под названием ронколейкин.

Ронколейкин обладает иммуномодулирующей активностью. Рекомбинантный интерлейкин-2 продуцируется субпопуляцией Т-лимфоцитов в ответ на антигенную стимуляцию. В проведенном нами эксперименте синтезированный ИЛ-2 усиливает пролиферацию лимфоцитов, кератиноцитов, макрофагов и фибробластов, что указывает на биостимулирующий эффект и подтверждает обоснование применения ронколейкина для местного лечения в хирургической практике. Также это несомненно важно при лечении раневых процессов передней брюшной стенки после многочисленных операций при панкреонекрозе.

ГЛАВА 4. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА В УДМУРТСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

Хирургическая помощь пациентам в Удмуртской Республике оказывается в хирургических отделениях городских больниц, первой республиканской клинической больнице и районных больницах Удмуртии.

Была проанализирована заболеваемость острым панкреатитом за 7 лет (2011-2017 г.г.), по данным 1 РКБ г. Ижевска, что отражено в таблице 14, рис. 22.

Таблица 14.

Число больных острым панкреатитом в 1 РКБ г. 2011-2017г.г.

Год \ Заболевание	2011		2012		2013		2014		2015		2016		2017	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Асептический панкреонекроз (кол-во чел.)	94	86,2	107	85,6	80	69	78	65,5	54	62,1	79	71,2	82	71,3
Септический панкреонекроз (кол-во чел.)	15	13,8	18	14,4	36	31	41	34,5	33	37,9	32	28,8	33	28,7
Всего	109	100	125	100	116	100	119	100	87	100	111	100	115	100

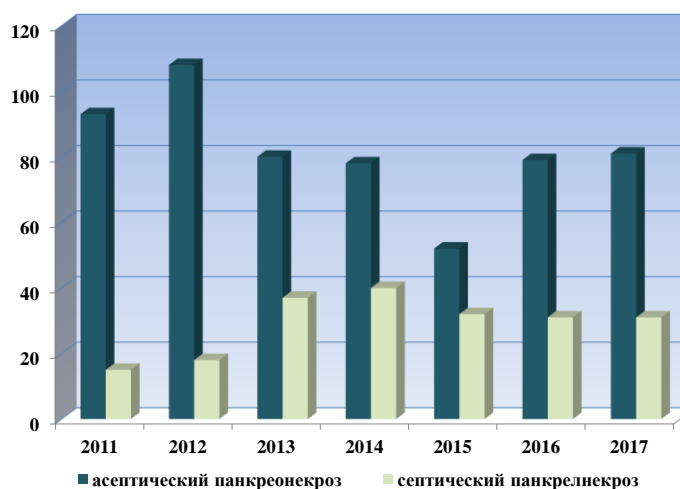


Рис. 22. Число больных острым панкреатитом в 1 РКБ г. 2011-2017г.г.

Из обобщенной таблицы 14 и на рисунке 22 видно, что с 2012 по 2017 год количество больных деструктивным панкреатитом возрастает на одном уровне (максимальное значение в 2015 г), зато заметно увеличивается количество больных острым септическим панкреонекрозом с 15 в 2011 до 33 в 2017 (максимальное значение в 2014 – 41 человек).

Сравнительный анализ (рис. 23) из года в год показывает, что в структуре основных нозологических форм острого панкреатита пациенты с панкреонекрозом составляют от 13,8% до 37,9% в Удмуртской Республике по данным 1 РКБ г. Ижевска.

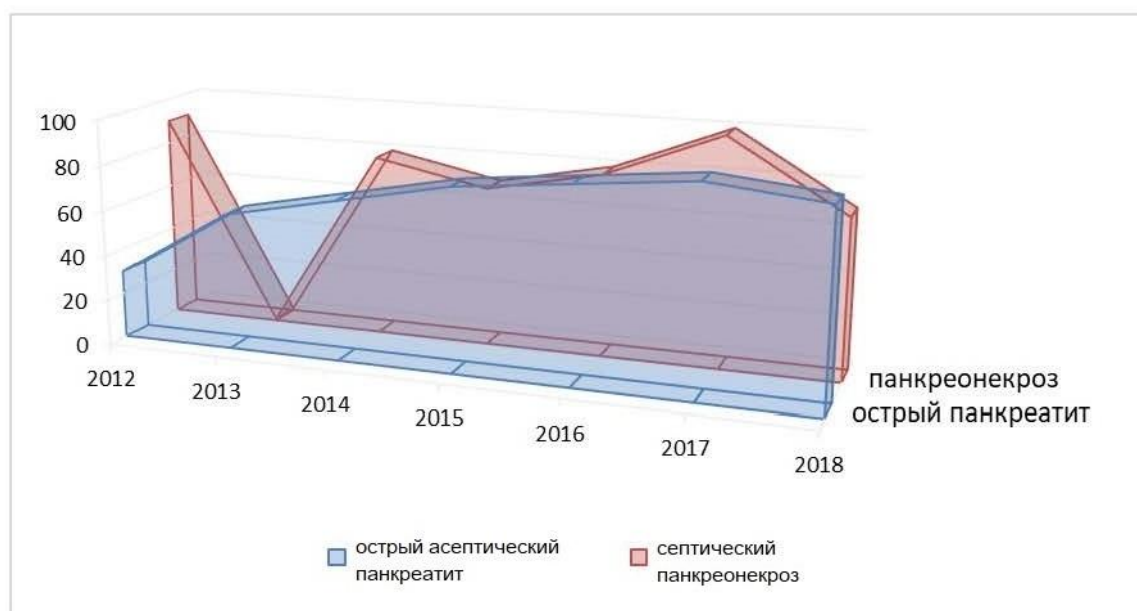


Рис. 23. Число больных острым панкреатитом.

Прирост заболеваемости ОП в 2016 году составил 5,5% по сравнению с базовым уровнем 2012 года. Прирост заболеваемости ОДП в 2017 году – 12%, по сравнению с базовым уровнем 2012 года в 1РКБ г. Ижевска. Таким образом, можно сделать вывод, что число больных острым панкреатитом возрастает, в том числе за счёт деструктивных его форм (септического панкреонекроза), что является неблагоприятной тенденцией в Удмуртской Республике и совпадает с общей закономерностью по Российской Федерации.

Согласно нашим данным, число больных панкреонекрозом, госпитализированных в хирургический стационар 1 РКБ г. Ижевска (основная группа и группа сравнения), в 2011-2017г.г. по месяцам года было относительно равномерным с максимумом в июне и минимумом в августе, что соответствует общероссийским исследованиям [Т.Е. Дюжева 2012].

Особенностью эпидемиологически неблагоприятной структуры больных ОДП в УР является достаточно молодой трудоспособный возраст пациентов. Средний возраст больных составил в основной группе $43 \pm 14,5$ лет (с широкой вариацией от 19 до 83 лет). Пациентов молодого возраста (по классификации Quini 2014 год) в основной группе было 46%, в группе сравнения – 34%, что свидетельствует об увеличении числа пациентов молодого возраста, а также длительной и стойкой утрате трудоспособности лиц наиболее работоспособного возраста.

По этиологии в Удмуртской Республике преобладают панкреонекрозы алкогольной этиологии: 62% основной группы, 60 % группы сравнения. В обеих исследуемых группах билиарный ОДП составил 26% и 28% в основной группе и группе сравнения соответственно. На третьем месте среди причин ОДП в УР – травма поджелудочной железы: 6% основной группы, 8% группы сравнения; гипотиреоз: 6% основной группы, 4% группы сравнения. У 3% основной группы панкреонекроз наблюдали после тиреоидэктомии.

Ещё одной социально-неблагоприятной тенденцией в структуре панкреонекрозов в Республике стало появление заболевания у беременных и родивших женщин, т.е. в период гестации. За 4 последних года (с 2015 по 2018 г.г.) в 1 РКБ на стационарном лечении находились 9 женщин (3 – в период беременности и 6 – в послеродовом периоде). Шесть пациенток (88,5%) с панкреонекрозом выписаны в удовлетворительном состоянии с выздоровлением для дальнейшего амбулаторного наблюдения и реабилитации. Две пациентки в послеродовом периоде, 4-х плановых санаций брюшной полости и сальниковой сумки умерли от полиорганной недостаточности (11,5%). У этих пациенток

(у 3 из 9 больных) причиной острого панкреатита стала желчнокаменная болезнь, у одной – гипотиреоз на фоне АИТ.

В период беременности диагностика обострения хронического панкреатита особенно трудна. Первые симптомы заболевания принимаются за проявление токсикоза во время беременности. Обострение хронического панкреатита может возникнуть на любом сроке беременности, но чаще – во второй половине гестации.

Для определения тактики ведения пациентов с ОДП необходимо оценить прогностическую степень тяжести панкреатита. В ЦРБ наиболее удобны и доступны шкала Ranson (панкреонекрозу соответствует чаще средняя или тяжёлая степень тяжести) и прогностические критерии В.И. Филина и А.Л. Костюченко (1994) для решения вопроса о лечении пациента в условиях реанимационного отделения.

Лечение начинают с консервативной инфузионной и дезинтоксикационной терапии, которая должна включать антисекреторные препараты, ингибиторы протеаз, препараты, подавляющие секрецию рансгеас, антибиотикопрофилактику. Назначение иммуномодуляторов таких препаратов как «Ронколейкин», дезинтоксикационная терапия такими препаратами как «Реамбирин». При отсутствии положительной динамики необходима консультация врача-хирурга санавиации 1 РКБ г. Ижевска и решение вопроса об оперативном лечении и переводе больного в многопрофильную больницу.

Диагноз панкреатогенный сахарный диабет (28%) выставлялся в 15 случаях в основной группе и 10 случаях в контрольной группе больных после консультации и обследования у эндокринолога, чаще всего гипергликемия носила переходящий характер. При панкреонекрозе происходят деструктивные процессы с гибелью части поджелудочной железы, в том числе и эндокринного аппарата, от чего в крови наблюдается гипергликемия. Преходящая гипергликемия при остром панкреатите развивается приблизительно в половине случаев, а устойчивая гипергликемия после перенесенного острого панкреатита сохраняется с частотой до 15%. Развитие преходящей гипергликемии связано с отеком поджелудочной

железы и ингибирующим влиянием трипсина на продукцию инсулина. По мере разрешения панкреатической атаки уровень глюкозы крови чаще нормализуется.

Нами подготовлен патент № 27001174 от 2019г. – способ оценки эффективности лечения сахарного диабета для лечения и реабилитации этой группы больных.

Вопросы ранней и дальнейшей реабилитации имеют большое значение в панкреотологии.

ГЛАВА 5. КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЦИОНАЛЬНЫХ МОДИФИКАЦИЙ «РОНКОЛЕЙКИНА» И «РЕАМБЕРИНА»

5.1 Динамика клинических и лабораторных показателей у пациентов с панкреонекрозом в исследуемых группах

В нашем исследовании мы оценивали эффективность иммуномодулятора «Ронколейкин» в сочетании с антигипоксантом «Реамберин» при их введении у пациентов с асептическим и инфицированным панкреонекрозом. В качестве критериев эффективности использовали следующие показатели: основные лабораторные токсикологические, иммунологические, морфологические, микробиологические показатели, инструментальные исследования МРТ. Также сравнивали количество и структуру возникших осложнений, оперативные вмешательства, летальность в обеих подгруппах.

Основную группу составили 120 пациентов, группу сравнения – 50 пациентов, получающих стандартную терапию.

В комплексном лечении больных исследуемой группы применяли: 60 пациентам – внутривенную инфузию раствора ронколейкин 500 ед. № 3; 60 пациентам – внутривенную инфузию раствора ронколейкина и реамберина через сутки в количестве от 3 до 7 раз. Основными показателями для включения в комплекс лечения активной иммуностимуляции и детоксикации с применением реамберина считали малую эффективность традиционных методов лечения, прогрессирующую иммунодепрессию и интоксикацию, септическое состояние больных.

Клинический позитивный эффект отмечен у 84 (90,3%) больных. Последний появлялся в улучшении общего состояния, нормализации сна, исчезновении общей слабости, адинамии, появления аппетита, повышении физической активности больных, снижении температуры тела. Продолжительность достигнутого эффекта детоксикации и иммунокоррекции с применением ронколейкина и реамберина варьировала и зависела от тяжести основного процесса и составляла не менее 3-5 суток. В последующем, по мере уменьшения

активности воспалительного процесса в брюшной полости на фоне комплексного лечения, продолжительность клинического эффекта увеличивалась до 1-2 недель.

Снижение температуры тела отмечалось после использования в лечебном комплексе цитокинотерапии и реамберина у 60 (68,7%) больных в среднем на 1-1,5⁰С. У больных, имеющих низкую температуру от 34,5 до 35,5⁰, наступала ее нормализация или незначительное повышение.

Для оценки результатов применяемой комплексной терапии произведена оценка гематологических показателей: количество лейкоцитов, процентное содержание лимфоцитов и палочкоядерных лейкоцитов, лейкоцитарный индекс, гемоглобин. Забор крови производили на 1-е, 7-е, 14-е сутки от начала заболевания (таблица 15).

Таблица 15.

Динамика гематологических показателей больных с асептическим панкреонекрозом в основной и группе сравнения

Гематологический показатель	Группа сравнения Подгруппы Основной группы	Сроки исследования			
		1-е сутки	7-е сутки	14-сутки	χ^2 ; p
Гемоглобин, г/л 120-140	I подгруппа	84,2±9,2	84,1±13,7	117,1±6,9 r=0,41;	p ₁₋₁₄ <0,05
	II подгруппа	83,4±2,0	80,6±13,2	119,8±12,1 r=0,52;	p ₁₋₁₄ <0,01
	Группа сравнения	131±6,1	120±19,2	99±12,1 r= - 0,47;	p ₁₋₁₄ <0,05
Лейкоциты, x10 ⁹ /л 4,0-8,8	I подгруппа	13,1±2,0	10,8±8,5	8,9±1,1 r= - 0,42;	p ₁₋₁₄ <0,05
	II подгруппа	15,2±2,0	9,6±1,1 p≤0,05	8,1±1,3 r= -0,56;	p ₁₋₁₄ <0,01
	Группа сравнения	14,4±2,6	10,2±3,1	10,8±4,1 r= - 0,21;	p ₁₋₁₄ >0,05
ЛИИ	I подгруппа	5,8±0,9	4,6±0,8	3,8±0,4 r= -0,52;	p ₁₋₁₄ <0,05
	II подгруппа	6,2±1,2	4,2±2,6	1,6±0,2 r= -0,72;	p ₁₋₁₄ <0,001
	Группа сравнения	5,4±1,8	5,2±1,2	2,4±0,8 r= -0,66;	p ₁₋₁₄ <0,01
Лимфоциты, % 19-37	I подгруппа	10,1±2,2	11,4±3,6	22,8±9,5 r= 0,60;	p ₁₋₁₄ <0,01
	II подгруппа	10,5±0,3	14,8±2,2 p≤0,05	38,8±2,2 r= 0,74;	p ₁₋₁₄ <0,001
	Группа сравнения	9,5±2,5	10,1±3,6	14,7±3,1 r= 0,45;	p ₁₋₁₄ <0,01

Примечание: χ^2 – непараметрический критерий для статистической проверки гипотезы о статистической связи между двумя переменными (исходно – 1 и 14-е сутки).

На момент поступления больных лабораторные показатели отличались согласно степени тяжести по шкале RANSON. У всех пациентов отмечалась анемия в следствие интоксикации и угнетением эндогенного гемопозза. При этом отмечался лейкоцитоз с повышением ЛИИ. При динамическом мониторинге отмечено значительное снижение лейкоцитов, в основном в основной группе с применением ронколейкина и реамберина более существенно на 7-е и 14-е сутки ($r=0.23$, $p>0.05$) Уменьшение процентного ЛИИ к 14-м суткам, отмечается достоверная разница показателей от групп сравнения.

Таблица 16.

Динамика гематологических показателей больных с септическим панкреонекрозом в основной и группе сравнения

Показатели	Группы	Сроки исследования			
		1-е сутки	7-е сутки	14-сутки	χ^2 ; p
Hb г/л 120-140	I подгруппа	70,8±9,2	78,2±3,7	86,1±4,5 $r = - 0,44$;	$p_{1-14} > 0,05$
	II подгруппа	79,1±3,0	90,5±3,2	98,4±2,1 $r = 0,37$;	$p_{1-14} < 0,05$
	Группа сравнения	98,6±6,1	86,5±3,2	84,0±8,1 $r = - 0,23$;	$p_{1-14} > 0,05$
Лейкоциты, $\times 10^9/л$ 4,0-8,8	I подгруппа	13,1±6,2	10,8±1,5	8,9±4,7 $r = - 0,22$;	$p_{1-14} > 0,05$
	II подгруппа	14,2±3,0	9,6±1,1	7,1±2,9 $r = - 0,54$;	$p_{1-14} < 0,05$
	Группа сравнения	20,4±4,6	17,2±1,8	17,8±3,1 $r = - 0,24$;	$p_{1-14} > 0,05$
ЛИИ	I подгруппа	9,1±3,2	8,8±1,5	6,5±4,2 $r = - 0,12$;	$p_{1-14} > 0,05$
	II подгруппа	10,0±1,0	9,4±1,1	5,1±1,3 $r = - 0,64$;	$p_{1-14} < 0,01$
	Группа сравнения	12,4±2,6	10,2±1,1	8,8±3,1 $r = - 0,12$;	$p_{1-14} > 0,05$
Лимфоциты, % 19-37	I подгруппа	10,1±2,2	11,4±3,6	15,0±3,5 $r = 0,09$;	$p_{1-14} > 0,05$
	II подгруппа	10,5±3,3	14,8±2,2 $p \leq 0,05$	28,8±2,2 $r = 0,62$;	$p_{1-14} < 0,01$
	Группа сравнения	9,5±4,4	10,1±3,6	14,7±4,1 $r = 0,11$;	$p_{1-14} > 0,05$

Примечание: χ^2 – непараметрический критерий для статистической проверки гипотезы о статистической связи между двумя переменными (исходно – 1 и 14-е сутки).

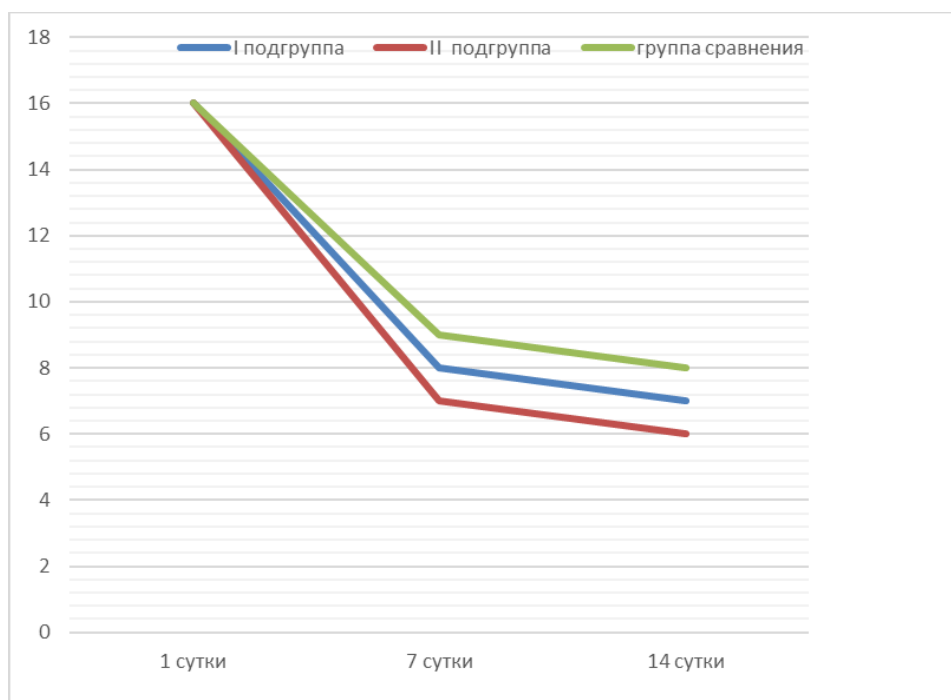


Рис. 24. Динамика лейкоцитоза при асептическом панкреонекрозе

Значительное уменьшение лейкоцитов происходило во II подгруппе на 7-е и 14-е сутки.

Динамика показателей гемоглобина так же достоверно повышалась в основной группе с применением ронколейкина и реамберина на 7-е и 14-е сутки ($p > 0.05$, $r = 0.44$). На 7-е сутки статистически значимого различия с группой сравнения и II подгруппы не выявлено. На 14-е сутки имелось достоверное различие между II подгруппой и группой сравнения.

При выраженной лимфопении при панкреонекрозе в основной группе отмечалось повышение уже на 7-е и 14-е сутки с применением ронколейкина и реамберина ($p > 0.1$, $r = 0.62$), увеличение лимфоцитов в 2-3 раза.

Таким образом, при совместном применении ронколейкина и реамберина отмечается выраженный иммуномоделирующий эффект, что выражается в повышении клеток иммунной системы, лимфоцитов на 7-е и 14-е сутки, что свидетельствует о влиянии на иммунную систему уже в первые сутки активного рекомбинантного препарата ронколейкин при потенцировании его воздействия реамберином. Наглядно из полученных данных видно улучшение гематологических показателей крови во II-й подгруппе раньше, чем в группе сравнения и в I-й группе.

Также в диссертационной работе оценивались биохимические показатели крови, свидетельствующие о полиорганной недостаточности на 1-е, 7-е, 14-е сутки с момента лечения (таблица 17).

Таблица 17.

Биохимические показатели крови у пациентов асептическим панкреонекрозом

Показатель, норма	Группы	1-е сутки	7-е сутки	14-е сутки
Общий белок 65-85 г/л	Группа сравнения	51,1±7,1	53,1±6,4	54,6±8,2
	I подгруппа	50,3±5,1	62,3±6,7 *	68,2±5,9
	II подгруппа	51,3±4,1	59,8±8,3	69,1±6,5
Альбумин 35-50 г/л	Группа сравнения	27,8±5,8	28,8±5,1	32,4±3,0
	I подгруппа	25,3±4,4	36,1±5,2	38,4±4,2 *
	II подгруппа	25,3±7,2	34,8±7,3	38,4±4,3
Билирубин 0-20,0 мкмоль/л	Группа сравнения	33,2±5,4	37,1±4,7	26,1±4,7
	I подгруппа	32,2±4,1	33,1±1,2	34,0±0,13 *
	II подгруппа	33,5±1,5	32,1±1,7*	18,3±3,6*
Мочевина 3,5-6 ммоль/л	Группа сравнения	7,2±1,6	7,6±1,9	6,8±0,23
	I подгруппа	7,3±1,5	5,6±1,4*	4,1±0,13*
	II подгруппа	7,5±2,3	3,6±1,3*	3,8±0,92*
Фибриноген 2-4 г/л	Группа сравнения	4,2±0,6	7,4±1,1	5,4±1,1
	I подгруппа	4,1±0,5	6,5±0,8	4,4±0,8
	II подгруппа	4,4±0,4	4,9±1,5*	3,3±0,3**
Глюкоза 5,5 ммоль/л	Группа сравнения	7,3±2,4	6,7±0,2	5,9±0,5
	I подгруппа	6,9±1,3	6,8±0,1	6,3±0,6
	II подгруппа	7,1±2,1	6,8±2,2	5,7±0,3
СРБ, мг/л референсные значения от 0 до 5 мг/л.	Группа сравнения	34,2±8,3	65,5±3,5	79,0±9,7*
	I подгруппа	36,3±7,3	57,2±6,9	67,8±2,5
	II подгруппа	34,7±8,2	53,9±5,2*	15,7±1,5*

* - достоверное различие с исходными показателями в динамике на этапах исследования,

** - достоверное различие показателей II подгруппы по отношению к I подгруппе

χ^2 ; P<0,05
1-14

При динамическом мониторинге показатели белка плазмы на 7-е и 14-е сутки были значительно снижены при выраженной эндогенной интоксикации, печеночной недостаточности. Позитивный сдвиг белка был в I группе и II группе сравнения ($p \leq 0,05$).

Статистически значимых различий между подгруппами основной группы по этому показателю выявлено не было.

Высокие показатели билирубина, мочевины у пациентов обеих групп до начала лечения отражали ухудшения детоксикационных функций печени и почек, что осложняло течение воспалительного процесса. В результате анализа этих показателей на 7-е и 14-е сутки были выявлены следующие достоверные

различия: в группе сравнения концентрация билирубина была достоверно выше ($p \leq 0,05$), чем во II подгруппе основной группы на 7-е и 14-е сутки.

Показатель С-реактивного белка отражает степень выраженности воспалительного и некротического процесса. Концентрация данного белка в плазме крови на первые сутки от начала заболевания в обеих группах в пределах 40 мг/л позволяет говорить об отсутствии инфицированности. Далее наблюдалось тенденция к увеличению концентрации С-реактивного белка в обеих исследуемых группах на 7-е и 14-е сутки. Но в группе сравнения концентрация СРБ достоверно выше ($p \leq 0,05$) чем во II подгруппе основной группы на 7-е сутки. На 14-е сутки показатель достоверно выше ($p \leq 0,05$), чем в I и II подгруппе. Концентрация СРБ во I подгруппе основной группы.

Для оценки действия иммуномодулятора «Ронколейкин» и антигипоксанта «Реамберин» при внутривенном введении сравнивали следующие биохимические показатели во II и III подгруппах основной группы: общий белок, альбумин, билирубин, мочеви́на, фибриноген, глюкоза, с-реактивный белок. Кровь для анализа забирали на 1-е, 7-е, 14-е сутки от начала заболевания. Полученные данные представлены в таблице 18.

Таблица 18.

Биохимические показатели пациентов с септическим панкреонекрозом

Показатель	Подгруппы	1-е сутки	7-е сутки	14-е сутки	χ^2 ; p
Общий белок, г/л (норма 65-85 г/л)	I подгруппа	51,0±4,1	57,3±1,4	69,8±2,5*	$p_{1-14} < 0,05$
	II подгруппа	49,2±3,1	59,3±1,2*	70,6±1,2*	$p_{1-14} < 0,01$
Альбумин, г/л 35-50	I подгруппа	25,3±1,4	32,8±2,3*	38,4±4,3*	$p_{1-14} < 0,05$
	II подгруппа	27,3±3,9	30,8±2,3	38,2±5,6	$p_{1-14} > 0,05$
Билирубин, мкмоль/л 0-20,0	I подгруппа	34,6±1,4	29,8±0,9	18,3±0,9*	$p_{1-14} < 0,05$
	II подгруппа	35,2±1,4	30,1±1,7	17,8±0,3*	$p_{1-14} < 0,05$
Мочевина, ммоль/л 3,5-6	I подгруппа	7,7±0,3	3,6±0,3*	3,8±0,2*	$p_{1-14} < 0,05$
	II подгруппа	7,8±1,3	3,9±0,1*	4,1±1,1*	$p_{1-14} < 0,05$
Фибриноген, г/л 2-4	I подгруппа	2,8±0,2	3,5±0,6*	3,4±0,9	$p_{1-14} > 0,05$
	II подгруппа	2,4±1,1	3,3±0,9	3,5±1,1	$p_{1-14} > 0,05$
Глюкоза, ммоль/л 5,5	I подгруппа	7,6±0,3	6,8±0,27	5,7±0,3*	$p_{1-14} < 0,05$
	II подгруппа	7,7±1,2	6,7±1,2	5,3±0,3*	$p_{1-14} < 0,05$
СРБ, мг/л референсные значения от 0 до 5 мг/л.	I подгруппа	11,7±2,1	12,9±1,3	7,6±1,5*	$p_{1-14} < 0,05$
	II подгруппа	12,0±2,2	8,0±1,1*	4,0±1,1**	$p_{1-14} < 0,05$

* - достоверное различие с показателями группы сравнения в динамике на этапах исследования,

** - достоверное различие показателей II подгруппы по отношению к I подгруппе

Примечание: χ^2 – непараметрический критерий для статистической проверки гипотезы о статистической связи между двумя переменными (исходно – 1 и 14-е сутки).

В результате анализа полученных данных отмечено: во I и II подгруппах основной группы отмечен наилучший показатель, кроме показателя СРБ. Данные показатели во I подгруппе, где в комплексном лечении применяли ронколейкин и реамберин, достоверно ниже, чем в II подгруппе на 7-е сутки от начала заболевания.

5.2 Оценка иммунологических показателей при деструктивном панкреатите

Дисфункции иммунной системы увеличивают вероятность инфицирования очагов некроза, развития гнойно-воспалительных осложнений, являясь главным моментом в патогенезе асептического панкреонекроза.

Проведена оценка иммунограмм в динамике пациентов обеих групп, с помощью метода проточной цитометрии. Фиксировали содержание иммунокомпетентных клеток, их субпопуляций. Кровь для анализа забирали на 1-е, 3-е, 7-е, 14-е сутки от начала заболевания. Результаты исследований в таблице 19.

Таблица 19.

Динамика показателей иммунограмм при асептическом панкреонекрозе

Показатель, норма	Группы	Исходные данные	3 сутки	7 сутки	14 сутки	χ^2 ; p
CD 3, % 50-80	I подгруппа	31,5±2,5	34,6±3,7	41,8±1,6*	53,7±3,6**	p ₁₋₁₄ <0,05
	II подгруппа	32,1±1,7	38,5±1,1	47,7±0,7*	54,1±2,0**	p ₁₋₁₄ <0,01
	Группа сравнения	33,2±3,5	35,2±1,7	39,3±2,0	43,3±3,0**	p ₁₋₁₄ <0,01
CD4, % 33-50	I подгруппа	24,3±3,5	23,2±2,5	23,5±2,3	32,2±3,5*	p ₁₋₁₄ <0,05
	II подгруппа	23,8±1,5	24,5±1,3	29,3±2,9	41,9±2,5**	p ₁₋₁₄ <0,05
	Группа сравнения	24,2±1,1	23,1±1,6	21,5±1,0	26,5±1,7	p ₁₋₁₄ >0,05
CD8, % 16-39	I подгруппа	4,3±0,3	6,4±1,7	10,4±0,54*	11,4±1,7**	p ₁₋₁₄ <0,05
	II подгруппа	3,9±0,3	4,0±0,7	10,1±0,5**	18,2±0,4**	p ₁₋₁₄ <0,05
	Группа сравнения	4,3±1,6	4,7±0,09	9,7±0,7*	9,2±2,3*	p ₁₋₁₄ >0,05
CD19, % 20-25	I подгруппа	3,6±1,8	5,8±0,5	10,5±0,9*	12,3±3,0**	p ₁₋₁₄ >0,05
	II подгруппа	3,4±1,6	5,6±0,7	11,4±0,7**	19,6±2,3**	p ₁₋₁₄ <0,05
	Группа сравнения	3,5±0,5	5,8±0,9	9,8±0,7**	14,2±5,1**	p ₁₋₁₄ <0,05
Фагоцитирующие Лимфоциты, % 60-80	I подгруппа	42,4±5,3	45,4±4,7	49,2±5,6	53,3±5,6	p ₁₋₁₄ >0,05
	II подгруппа	42,6±3,4	45,2±5,4	55,3±3,48*	59,4±4,0**	p ₁₋₁₄ <0,05
	Группа сравнения	43,5±9,4	44,7±5,5	44,3±0,3	49,7±9,3	p ₁₋₁₄ >0,05

* p≤0,05 при сопоставлении данных с исходными значениями

** p≤0,01 при сопоставлении с 1-й группой

Примечание: χ^2 – непараметрический критерий для статистической проверки гипотезы о статистической связи между двумя переменными (исходно – 1 и 14-е сутки).

В течение первых 24-х часов после поступления больных в стационар данные иммунограммы обеих групп исследуемых не отличались друг от друга, отмечалось уменьшение количества Т-лимфоцитов (CD3), Т-хелперов (CD4), Т-супрессоров (CD8), В-лимфоцитов (CD19). На 3-и сутки показатели иммунограммы в обеих группах были незначительные и не были статистически значимыми.

На 7-е сутки во второй подгруппе наблюдались улучшения показателей иммунограммы. Выявлено увеличение Т-лимфоцитов ($47,7 \pm 0,7\%$), положительная динамика по данным Т-хелперов ($29,3 \pm 2,9\%$). Увеличились показатели фагоцитирующих лимфоцитов ($p \leq 0,05$), Т-хелперов ($p \leq 0,05$), их процентное соотношение достоверно выше, чем в группе сравнения. Так же увеличилось процентное количество В-лимфоцитов ($11,4 \pm 0,07\%$), но статистически важных изменений от группы сравнения по данному показателю на 7-е сутки не выявлено. Следовательно, по получившимся данным на 7-е сутки можно отметить влияние терапии на иммунную систему пациентов в данной подгруппе.

На 14-е сутки исследования во II подгруппе основной группы выявлены положительные сдвиги в иммунограмме. Отмечено повышение показателей (CD3) $54,1 \pm 2,0$, что статистически выше показателей группы сравнения ($p \leq 0,05$) (рис. 25).

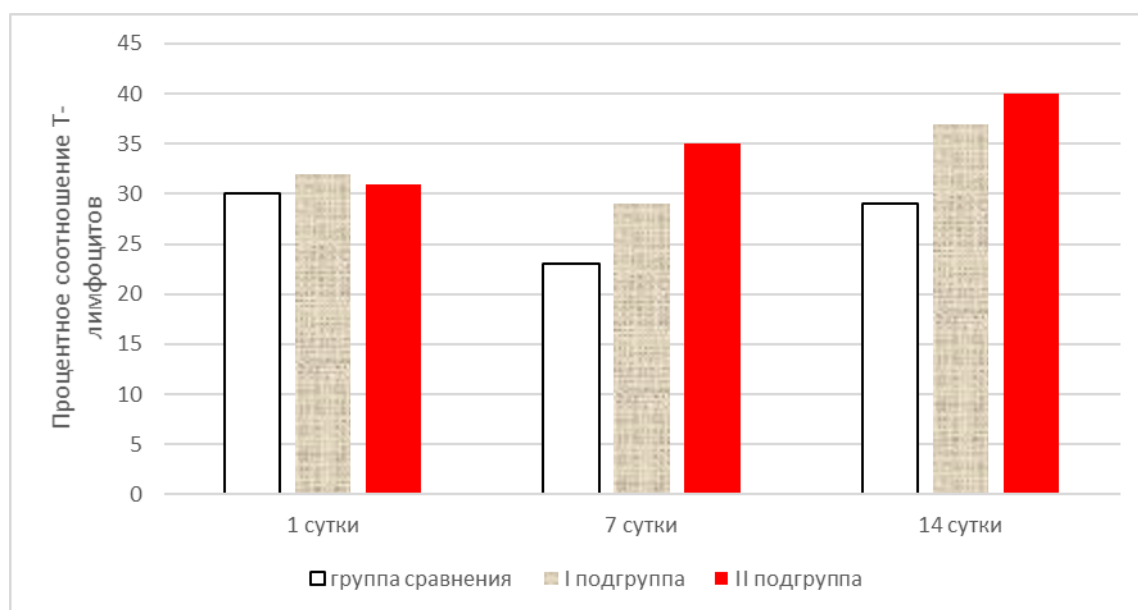


Рис. 25. Динамика показателей процентного соотношения Т-лимфоцитов (CD3).

Увеличилось количество В-лимфоцитов (CD19) до $19,6 \pm 0,03\%$, что достоверно ($p \leq 0,05$) выше значения, чем в группе сравнения. Так же положительные показатели Т-хелперов (CD4) $41,9 \pm 0,5\%$, Т-супрессоров (CD8) $18,2 \pm 0,04^*$. Достоверное увеличение процентного соотношения фагоцитирующих лимфоцитов ($p \leq 0,05$).

На момент 14-х суток исследуемые показатели находились в пределах нормы, что уменьшало риск инфицирования очагов некроза и развития гнойно-септических осложнений.

В I подгруппе основной группы статистически значимые данные иммунограммы были близки к норме, в отличие от группы сравнения.

Не учитывая то, что в I подгруппе отмечались достоверные различия по данным иммунограмм с группой сравнения, динамика этих изменений была менее позитивная, что выражалось в достоверных различиях между подгруппами основной группы: процентное соотношение CD3 на 7-е сутки во II подгруппе $47,7 \pm 0,7$ достоверно выше ($p \leq 0,05$) процентного соотношения в I подгруппе $41,9 \pm 1,6$.

На 7-е сутки отмечается достоверная разница ($p \leq 0,05$) показателей процентного соотношения CD4 и фагоцитов. Показатели CD4 во II подгруппе $29,3 \pm 2,9$ и в I подгруппе $23,5 \pm 1,3$, данные процентного соотношения фагоцитирующих лейкоцитов $55,3 \pm 0,8$ и $42,2 \pm 0,6$ соответственно. Описаны достоверные показатели CD19 и фагоцитирующих лимфоцитов на 14-е сутки (таблица 20).

*Динамика показателей иммунограмм при инфицированном панкреонекрозе
в подгруппах основной группы*

Показатель, Норма	Группы	Исходные данные	3 сутки	7 сутки	14 сутки	χ^2 ; p
CD3, % 50-80	I подгруппа	31,5±1,4	34,6±3,7	41,9±1,6*	53,8±2,7*	p ₁₋₁₄ <0,01
	II подгруппа	32,1±1,8	38,5±1,2	47,7±3,7***	54,1±4,0*	p ₁₋₁₄ <0,01
CD4, % 33-50	I подгруппа	24,3±4,5	23,2±3,5	23,4±6,3	37,2±6,5*	p ₁₋₁₄ <0,05
	II подгруппа	23,7±1,6	24,6±1,3	29,3±2,9**	41,9±3,9***	p ₁₋₁₄ <0,001
CD8, % 16-39	I подгруппа	4,3±1,3	6,4±1,7	10,4±1,35*	11,4±5,7*	p ₁₋₁₄ <0,05
	II подгруппа	3,9±0,3	4,0±0,7	10,1±0,15*	18,2±2,4*	p ₁₋₁₄ >0,001
CD19, % 20-25	I подгруппа	3,6±0,7	5,7±1,5	10,5±3,03*	10,2±4,0*	p ₁₋₁₄ <0,001
	II подгруппа	3,4±0,5	5,5±0,07*	11,3±1,06*	19,7±2,02*	p ₁₋₁₄ <0,001
Фагоцити- рующие лимфоциты, % 60-80	I подгруппа	42,3±4,2	45,4±0,07	49,2±0,6	50,3±5,5*	p ₁₋₁₄ >0,05
	II подгруппа	42,6±3,5	45,2±0,4	55,3±2,4***	69,4±62,6***	p ₁₋₁₄ <0,001

* p≤0,05 при сопоставлении данных с исходными значениями

** p≤0,05 при сопоставлении значений в 1 и 2 группах

Примечание: χ^2 – непараметрический критерий для статистической проверки гипотезы о статистической связи между двумя переменными (исходно – 1 и 14-е сутки).

При множественных сравнениях между группами (однофакторный дисперсионный анализ) в общей выборке больных статистически значимые различия при p₁₋₁₄ <0,001 получены во 2-й группе для параметров: CD4, % (F=16,08), CD19, % (F=9,71), уровня фагоцитирующих лимфоцитов, % (F=11,1).

Более раннее изменение статистически значимых показателей иммунограмм во II подгруппе говорит о сокращении времени иммуносупрессии у пациентов, получающих иммунокоррекцию.

Для детальной оценки проводимого лечения проанализировали показатели иммунограммы в подгруппах основной группы с учётом бальной шкалы оценки тяжести по Ranson. Полученные данные показаны в таблице 21.

Показатели иммунограммы основной группы
с учётом бальной шкалы оценки тяжести по Ranson

Показатель	Подгруппы	Шкала Ranson	1 ^е сутки	3 ^е сутки	7 ^е сутки	14 ^е сутки	χ^2 ; p
CD 3, % 50-80	I подгруппа	3-6	32,3±4,3	35,1±3,3	42,3±2,1*	51,2±3,2*	p ₁₋₁₄ <0,01
		7-9	33,2±3,3	30,7±3,6	34,3±1,2	36,1±4,4*	p ₁₋₁₄ >0,05
	II подгруппа	3-6	33,1±2,5	35,3±1,2	43,2±3,3*	52,1±4,0*	p ₁₋₁₄ <0,01
		7-9	31,2±2,3	35,1±1,8	41,1±1,5*	61,1±4,2***	p ₁₋₁₄ <0,001
CD4, % 33-50	I подгруппа	3-6	25,1±3,5	24,2±4,3	28,5±3,3*	36,7±4,1*	p ₁₋₁₄ <0,01
		7-9	20,1±3,2	20,7±4,1	21,2±2,3	29,5±5,3*	p ₁₋₁₄ >0,05
	II подгруппа	3-6	24,3±5,3	23,7±5,2	29,3±2,9	39,9±4,2*	p ₁₋₁₄ <0,001
		7-9	20,2±3,3	22,7±6,3	30,2±3,1*	41,2±5,2***	p ₁₋₁₄ <0,001
CD8, % 16-39	I подгруппа	3-6	20,9±7,3	22,2±6,5	28,1±7,4	29,1±9,4	p ₁₋₁₄ >0,05
		7-9	3,8±4,5	5,7±1,5	9,8±4,5*	9,1±6,4*	p ₁₋₁₄ >0,05
	II подгруппа	3-6	19,5±2,3	19,0±0,7	29,8±0,5*	27,3±1,2*	p ₁₋₁₄ <0,001
		7-9	13,2±0,4	13,7±0,09**	16,7±1,6*	16,6±3,2*	p ₁₋₁₄ <0,001
CD19, % 20-25	I подгруппа	3-6	3,4±1,8	5,5±0,5*	9,4±0,5*	10,1±4,9	p ₁₋₁₄
		7-9	3,1±1,2	5,1±0,4*	9,1±0,6*	21,9±6,6*	p ₁₋₁₄ >0,001
	II подгруппа	3-6	3,2±0,5	5,5±0,07*	11,3±0,3*	24,1±2,7***	p ₁₋₁₄ <0,001
		7-9	2,9±0,6	4,9±0,4*	10,5±0,4*	20,7±3,9*	p ₁₋₁₄ <0,001
Фагоцитирующие лимфоциты, % 60-80	I подгруппа	3-6	40,2±1,3	43,4±3,4	54,2±7,6*	53,3±7,6*	p ₁₋₁₄ >0,05
		7-9	39,2±8,4	39,2±10,5	40,4±6,7	45,2±6,4*	p ₁₋₁₄ >0,05
	II подгруппа	3-6	41,3±0,4	44,2±8,5*	51,3±6,3*	72,4±6,5***	p ₁₋₁₄ <0,01
		7-9	39,1±9,2	41,9±4,2	49,2±5,8*	69,4±4,5***	p ₁₋₁₄ <0,01

* p≤0,05 при сопоставлении данных с исходными значениями

** p≤0,05 при сопоставлении значений в 1 и 2 группах

Примечание: χ^2 – непараметрический критерий для статистической проверки гипотезы о статистической связи между двумя переменными (исходно – 1 и 14-е сутки).

Из таблицы следует, что при увеличении степени тяжести наступает глубокая иммунодепрессия – CD5-SB9. К третьим суткам отсутствовала статистически достоверная разница по данным иммунограммы, кроме результатов Т-лимфоцитов (CD3), где у больных степень тяжести 7-9 по шкале Ranson и данные во II подгруппе выше показателя в I подгруппе с достоверностью p≤0,05.

Для пациентов со степенью тяжести 7-9 по шкале Ranson на 7-е сутки данные Т-лимфоцитов во II подгруппе ниже, чем показатель в I подгруппе основной группы с достоверностью p≤0,05.

Процентное соотношение CD-3 статистически достоверно выше во II подгруппе у пациентов с высокой степенью тяжести заболевания, чем в I подгруппе основной группы на 7-е сутки. А при степени тяжести заболевания 3-6 баллов по шкале Ranson в I и II подгруппах группы сравнения достоверной разницы не было.

Наиболее чувствительным и динамичным в ответ на применение ронколейкина и инфузию реамберина явился показатель процентного содержания абсолютного количества лимфоцитов в периферической крови. Исходные данные количества лимфоцитов на 50-70% были ниже уровня нормы. В процессе лечения повышение содержания лимфоцитов в основной группе наступало уже на 2-3 сутки на 20-30% и быстро приходило к норме спустя 15-20 суток в зависимости от степени тяжести состояния. В контрольной группе лимфопения держится длительное время, позитивный сдвиг начинается спустя 10 суток и более.

Улучшение лабораторных данных тесно коррелировала с нормализацией клинического состояния. Уже в 1-е сутки после применения цитокинотерапии и реамберина 72 (80,9%) больных отмечали значительное улучшение общего состояния. Больные отмечали почвление аппетита, прилив сил и энергии, снижение адинамии и апатии, улучшение сна. Часть больных, страдающих изнуряющей бессонницей в послеоперационном периоде, отмечали появление сна сразу после проведения цитокинотерапии, в последующем озонотерапии. У больных с нарушением сознания отмечалось его прояснение.

Интересным оказался феномен уменьшения или исчезновения болей в области живота, особенно в 1-е сутки после проведенной детоксикации. Этот феномен отмечен у 21 (24,19%) больных.

У 18 (23,4%) больных с перитонитом отмечалось в течение 1-2 суток оживление перистальтики желудочно-кишечного тракта, исчезновение явлений пареза кишечника, отхождение газов, почвление стула.

Не наблюдали положительной динамики в ходе проводимого лечения у 6 (6,9%) больных. Это являлось для нас важным диагностическим признаком, указывающим на неполную санацию гнойного очага, что подтвердилось при повторных операциях, ревизиях гнойных ран и затеков. В последующем, проводили поиск гнойных очагов с применением УЗИ и МРТ, наиболее точным диагностическим моментом явилось применение МРТ, что позволило верифицировать диагноз и предотвратить осложнения.

По данным МРТ можно диагностировать тяжесть забрюшинного воспалительно-деструктивного процесса при остром панкреатите.

Данный показатель достаточно трудно расценить на КТ в силу схожести уровня сигнала от жидкости и жировой ткани. Это характерно и для обычных T2 и T1- последовательностей. Для устранения этой проблемы необходимо применять импульсные последовательности с жироподавлением (FS), в таком случае сигнал от жировых компонентов глушится, а сигнал от свободной воду остается неизменным.

Помимо этого, в свободной жидкости в брюшной полости наряду с воспалительным экссудатом может содержаться некротизированная парапанкреатическая клетчатка и излитая кровь в случае расплавления сосудов. Метод КТ так же не позволяет дифференцировать данные компоненты без применения контрастных веществ, но даже с ними невозможно установить объем некротизированной ткани. МРТ позволяет разграничить солидный компонент от жидкости и обнаружить геморрагический компонент в ней на T2 последовательностях и в T1-последовательностях (за счет наличия парамагнитного эффекта метгемоглобина) соответственно. Так же на T1 можно оценить некроз ткани самой поджелудочной железы из-за отека, воспалительной инфильтрации и аутолиза клеток в виде снижения интенсивности сигнала (рис. 26).

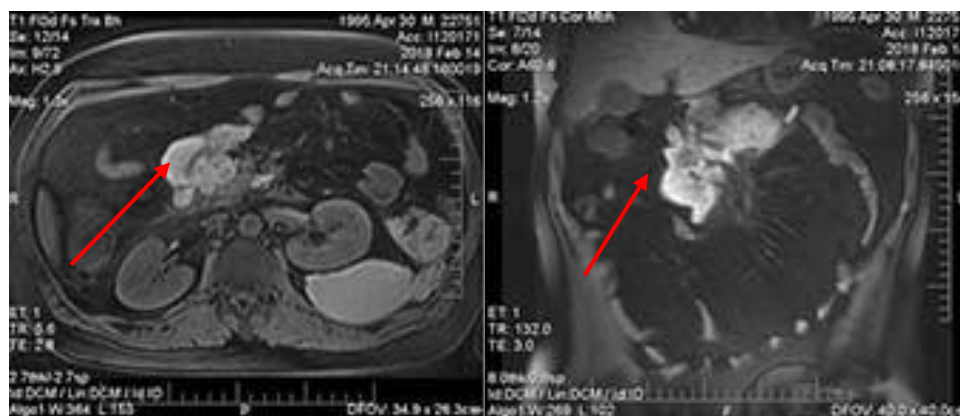


Рисунок 26. T1 (FS) изображение МРТ. Области с геморрагическим содержимым и солидными включениями (некроз).

Следующим элементом, определяемым по МРТ, является наличие секвестрации жировой клетчатки, то есть очагов формирования будущих псевдокист. На КТ этот параметр оценивается трудно из-за схожести сигнала от секвестрированной ткани и некротической. На T2-изображениях понижение сигнала в зонах секвестрирования четко отграничивающихся от зон некроза вследствие дегидратации, разрушения эритроцитов и появления метгемоглобина (рис. 27).

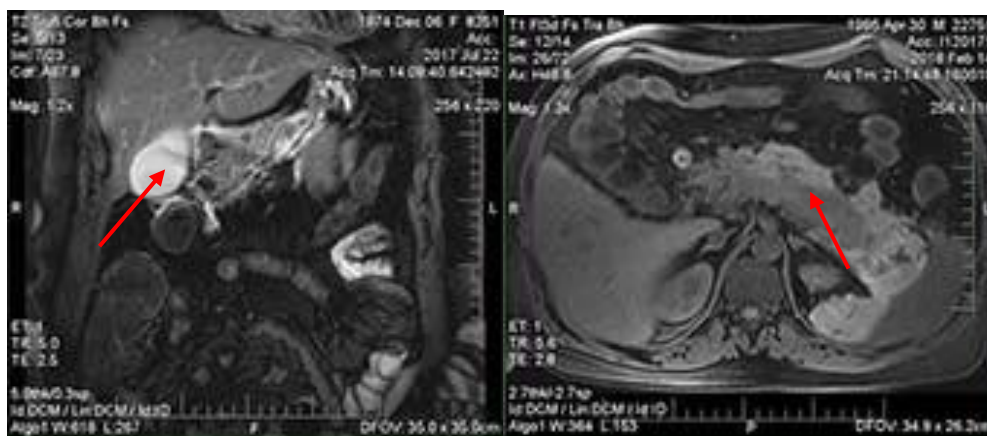


Рисунок 27. Ярко выраженная неоднородность ткани железы с элементами некроза, кровоизлияний, секвестрации ткани (у данного пациента при УЗИ визуализировать железу не удалось).

Наиважнейшим достоинством МРТ является оценка осложнений ОП - сосудистой окклюзии (селезеночной вены), сосудистой аневризмы (дуоденогастральной, селезеночной артерий), наличие осложнений в виде некроза, абсцессов, псевдокист, токсическое действие на кишечник, угрожающее перерасти в парез, что проявляется воспалительными изменениями и гиперинтенсивностью сигнала на T2. Данный пункт так же сложно оценить методом КТ. Наличие МРХПГ позволяет выявить вовлеченность желчных путей в процесс. [4]

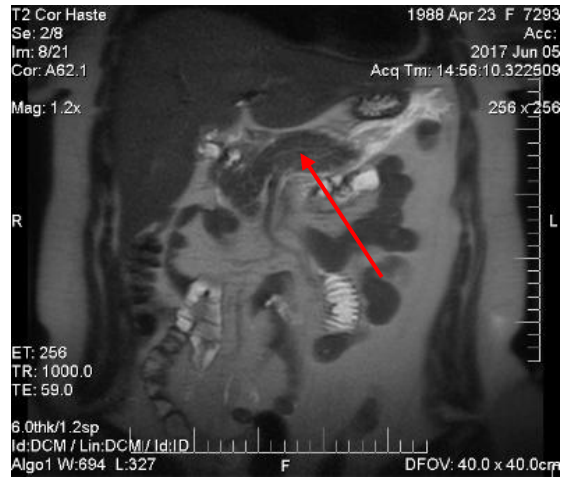


Рисунок 28. T2-ВИ. Корональная (фронтальная) проекция. Увеличение размеров железы, неоднородность структуры, увеличение сигнала от паренхимы.

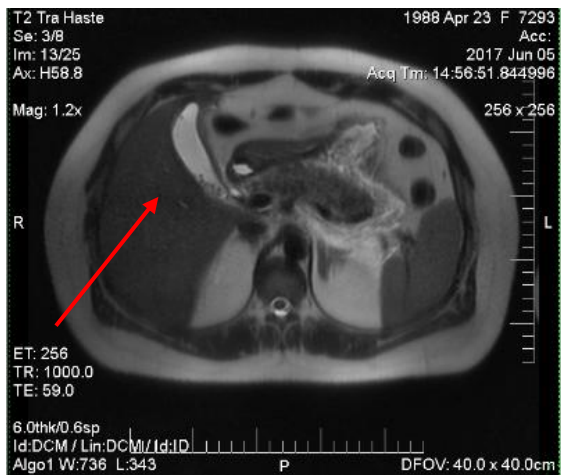


Рис. 28. T2-ВИ. Аксиальная (трансверсальная) проекция. Наличие объемного выпота по периметру железы.

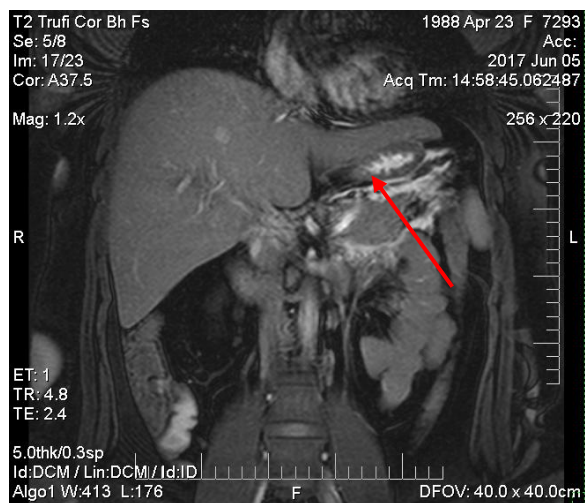


Рис. 29. T2 trufi FS. Корональная (фронтальная) проекция. Отек паренхимы и выпот вдоль тела и хвоста.

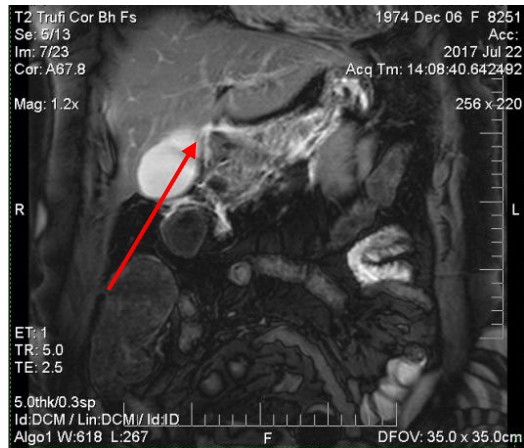


Рис. 30. T2-ВИ (сверху) и T2 trufiFS (снизу). Корональная проекция. Повышение сигнала, значительный перипанкреатический выпот, нечеткость контуров.

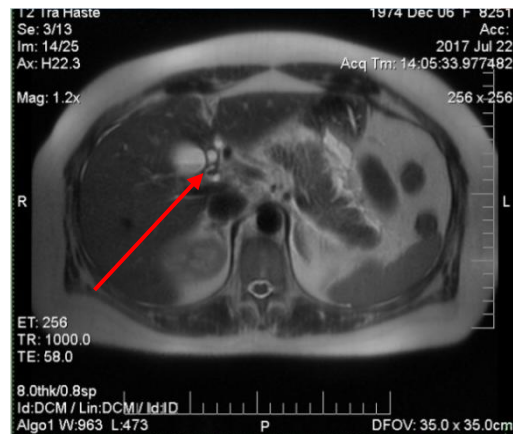


Рис. 31. T2-ВИ (сверху) и T1 FS (снизу). Аксиальная проекция. Неровность контуров, дольчатость строения.

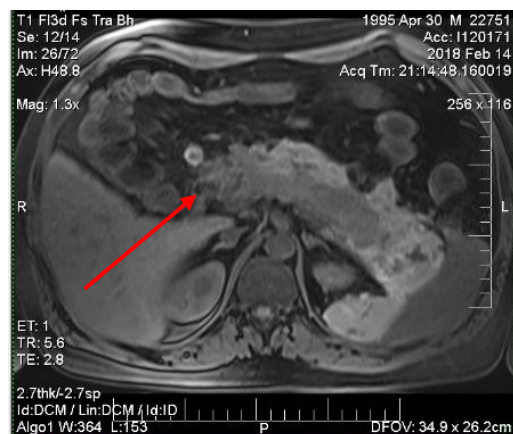


Рис. 32. T1-ВИ FS и T2-ВИ. Аксиальная проекция. Гипоинтенсивность сигнала от паренхимы, выраженная неоднородность структуры, нечеткость контуров железы.

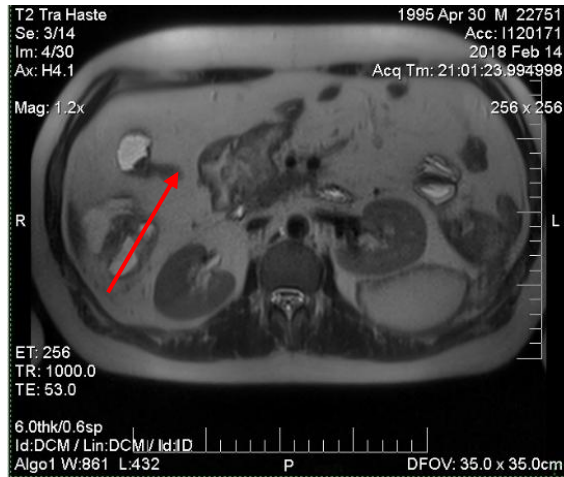


Рис. 33. T2-ВИ. Аксиальная и корональная проекции. Множественные жидкостные структуры в паренхиме железы.

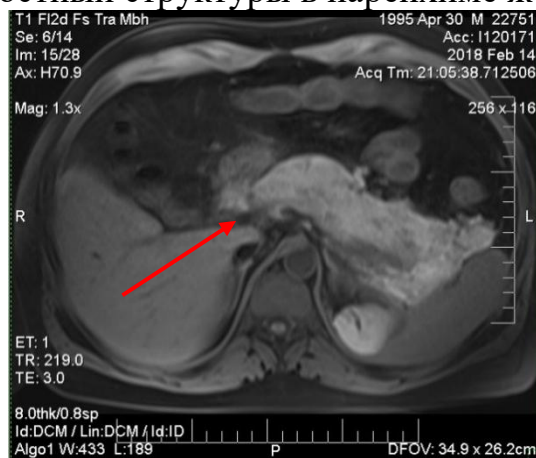


Рис. 34. T2-ВИ, T1 FS (сверху) и T2 TseFS (снизу). Аксиальная проекция. Расплавление сосудов селезенки. Некроз перипанкреатической клетчатки в области хвоста железы.



Рис. 35. T1FS (сверху) и T2 trufiFS (снизу). Корональная проекция. Множественные жидкостные структуры со сложным содержимым (некротические массы, кровь)

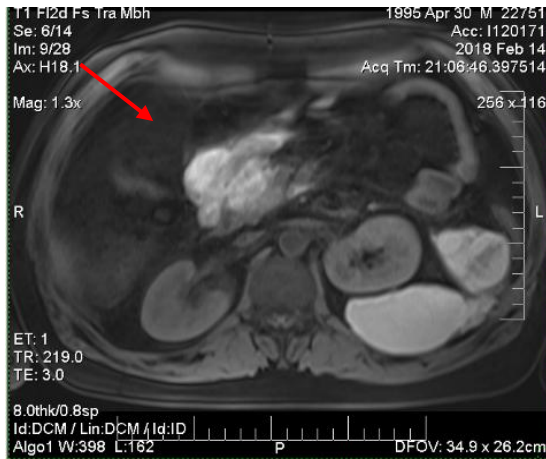


Рис. 36. T2 TseFS (сверху) и T1 FS (снизу). Аксиальная проекция. Множественные жидкостные структуры со сложным содержимым (некротические массы, кровь)

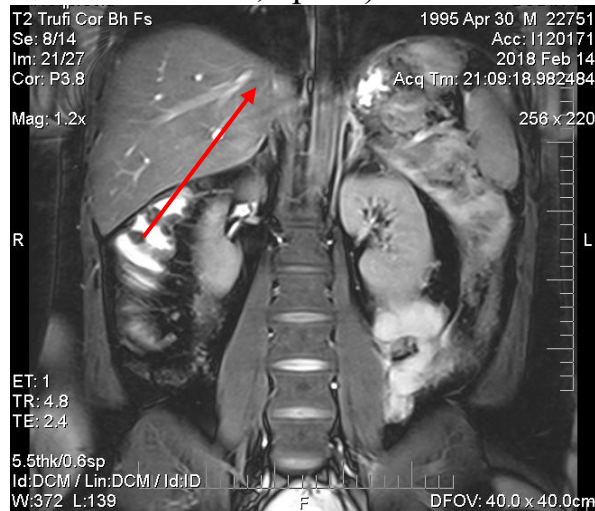


Рис. 37. T1 FS и T2 trufiFS (сверху), T2-ВИ (снизу). Корональная проекция.

Изменения паранефральной клетчатки слева.

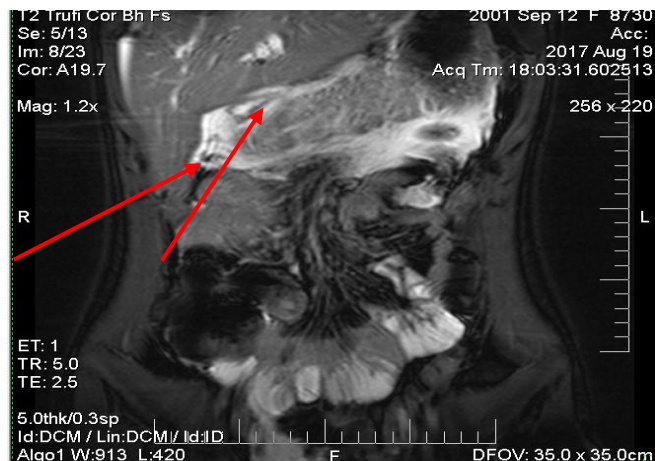


Рис. 38. T2-ВИ (сверху) и T2 trufiFS (снизу). Корональная (фронтальная) проекция. Значительное увеличение продольного размера железы, неоднородность структуры паренхимы, значительный выпот в перипанкреатической клетчатке.

Метод МРТ диагностики является наиболее перспективным для диагностики острого панкреатита в связи с высокой дифференцировкой плотных и жидкостных образований поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки, точного определения объема панкреонекроза, а также отсутствие необходимости использования контрастных йодсодержащих аллергических веществ и отсутствие лучевой нагрузки.

В период 2017-2019гг. при поэтапном лечении 50 пациентов с острым панкреатитом оценивали данные МРТ-исследования, как наиболее достоверного метода лучевой диагностики.

При МРТ диагностике у всех 50 обследуемых больных с ОП было обнаружено увеличение размеров поджелудочной железы, уменьшение уровня сигнала на T1-ВИ и увеличение на T2-ВИ у 37 (74%) наблюдаемых пациентов был отек железы (диффузного характера), у оставшихся 26% – очагового. У 35 (70%) наблюдаемых пациентов на T2-ВИ отек облегающей жировой клетчатки. У 17 (34%) наблюдаемых пациентов, с использованием импульсного режима жироподавления обнаружена жидкость в брюшной полости, а также скопление жидкости в забрюшинном пространстве («перипанкреатический инфильтрат»).

Отслеживание изменений у пациентов с острым панкреатитом на КТ и уточнение структурных изменений на МРТ позволяет точнее определять показания к высокотравматичным открытым операциям. Точная визуализация скопления жидкости позволяет расширить показания для чрескожного дренирования и в ряде случаев предотвратить нежелательные лапаротомные операции, а если они все же показаны, выполнить их в более ранние сроки.

У пациентов в исследуемых группах были выявлены следующие формы панкреонекроза и периоперационные осложнения (таблица 22, 23 рис. 39).

Сравнительная характеристика форм панкреонекроза

Формы заболевания	Группы сравнения	Основная группа	
		I	II
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Инфицированный панкреонекроз	18 (30±6,4)	13 (23,3±8,1)	9 (16,7±8,4***)
Асептический панкреонекроз	32 (70±7,1)	47 (76,7±6,7)	51 (83,3±5,9*)

* $p \leq 0,05$ при сопоставлении данных с показателями группы сравнения

** $p \leq 0,01$ при сопоставлении показателей подгруппы II с подгруппой

В результате комплексной диагностики с применением МРТ и лечения с применением рациональной иммунотерапии и детоксикации удалось уменьшить количество инфицированных форм панкреонекроза в 1,5-2 раза в сравнительном аспекте и количество периоперационных осложнений в 1,5-2 раза.

Как правило, наблюдали несколько осложнений у одного пациента.

Таблица 23.

Распределение больных панкреонекрозом по наличию осложнений

Осложнение	Группа сравнения абс. (%) n=50	Основная группа	
		Подгруппа I	Подгруппа II
		абс. (%) n=60	абс. (%) n=60
Септическая флегмона забрюшинной клетчатки (парапанкреатической, параколической, тазовой)	11 (20,0±3,3)	8 (13,3±2,3*)	6 (10,0±2,4*)
Панкреатогенный абсцесс	8 (16,7±2,4)	6 (10,0±2,4*)	6 (10,0±2,4*)
Гнойный перитонит	7 (13,3±2,7)	6 (10,0±2,4)	2 (3,3±1,2***)
Парапанкреатический ифилтрат	7 (13,3±2,7)	9 (16,7±2,8)	4 (6,7±0,8***)
Ферментативный (абактериальный) асцит-перитонит	5 (10,0±2,4)	6 (10,0±2,4)	2 (4,3±1,6***)
Общее количество осложнений	38 (73,3±12,3)	35 (60,4±7,4)	20 (23,3±5,4***)

* $p \leq 0,05$ при сопоставлении данных с показателями группы сравнения

** $p \leq 0,01$ при сопоставлении показателей подгруппы II с подгруппой .

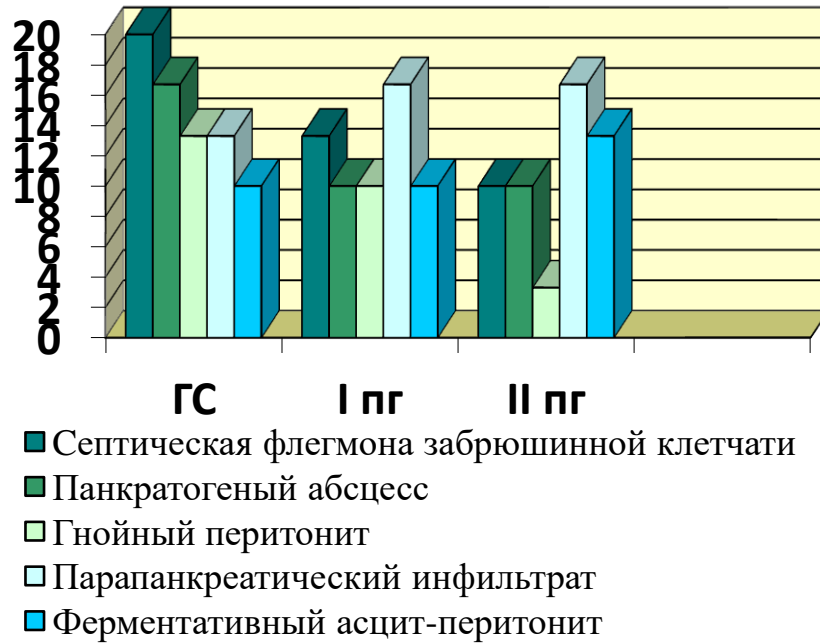


Рис. 39.

Распределение больных панкреонекрозом по наличию осложнений.

В группе сравнения отмечаются следующие осложнения у $73,3\% \pm 12,3$ больных от всей группы. На первом месте – септическая флегмона забрюшинной клетчатки, процент которой составил $20,0\% \pm 3,3$ от всех осложнений в группе сравнения. Второе и третье место занимают панкреатогенный абсцесс ($16,7\% \pm 2,7$ от всех осложнений в данной группе) и гнойный перитонит ($13,3\% \pm 2,7$ от всех осложнений в данной группе). Парапанкреатический инфильтрат и ферментативный перитонит составили по $13,3\% \pm 2,7$ и $10,0\% \pm 2,4$ соответственно.

Осложнение в I подгруппе основной группы осложнения отмечены у $60\% \pm 17,4$: парапанкреатический инфильтрат $16,7 \pm 2,8$; ферментативный перитонит, гнойный перитонит, панкреатогенный абсцесс – $10,0\% \pm 2,4$; парапанкреатический инфильтрат – $16,7\% \pm 2,8$.

Во II подгруппе основной группы осложнения составили $53,3\% \pm 5,14$: септическая флегмона забрюшинной клетчатки и парапанкреатогенный абсцесс – $10,0\% \pm 2,4$; гнойный перитонит – $3,3 \pm 1,2$. Данные показатели являются наилучшими во всех сравниваемых группах.

В исследуемых группах, несмотря на комплексную терапию, произошло инфицирование очагов некроза пациентов, что потребовало оперативных вмешательств (рис. 40).

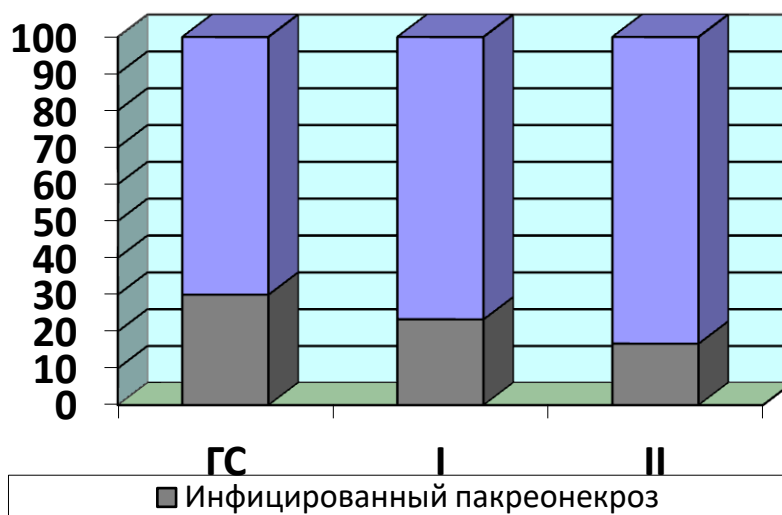


Рис. 40. Количество инфицированных форм панкреонекроза в основной группе и группе сравнения.

Этим пациентом выполнены следующие операции: лапаротомия, некрсеквестрэктомия, дренирование сальниковой сумки забрюшинной клетчатки, брюшной полости, с последующими плановыми санациями в группе сравнения было выполнено у $30,0 \pm 6,8\%$ пациентов. Миниинвазивные вмешательства были выполнено $33,3 \pm 6,8$ пациентов. Дренирование абсцессов под УЗИ контролем было проведено $13,3 \pm 2,4\%$ пациентов. Лапароскопические санации и дренирование сальниковой сумки и брюшной полости было проведено $20,0 \pm 6,8$ пациентов.

Оперативное вмешательство в объёме: лапаротомия, некрсеквестрэктомия, дренирование сальниковой сумки забрюшинной клетчатки, брюшной полости, с последующими плановыми санациями была проведена $23,3 \pm 7,1\%$ пациентов в I подгруппе основной группы и $13,3 \pm 2,4\%$ пациентов во II подгруппе основной группы (табл. 24, рис. 41).

*Оперативные вмешательства, выполненные пациентам,
у которых возникли гнойно-септические осложнения*

Формы заболевания	Группа сравнения абс. (%)	Основная группа	
		I абс. (%)	II абс. (%)
Лапаротомия, некрсеквестрэктомия, дренирование сальниковой сумки забрюшинной клетчатки, брюшной полости, с последующими плановыми санациями.	18 (30,0±6,8)	18 (23,3±7,1)	8 (13,3±2,4***)
Дренирование абсцессов под УЗИ контролем.	7 (13,3±2,4)	8 (13,3±1,3)	12 (20,0±3,5***)
Лапароскопические санации и дренирование сальниковой сумки и брюшной полости	14 (20,0±6,8)	14 (23,3±3,4)	10 (16,7±4,4**)

* $p \leq 0,05$ при сопоставлении данных с показателями группы сравнения

** $p \leq 0,01$ при сопоставлении показателей подгруппы II с подгруппой .

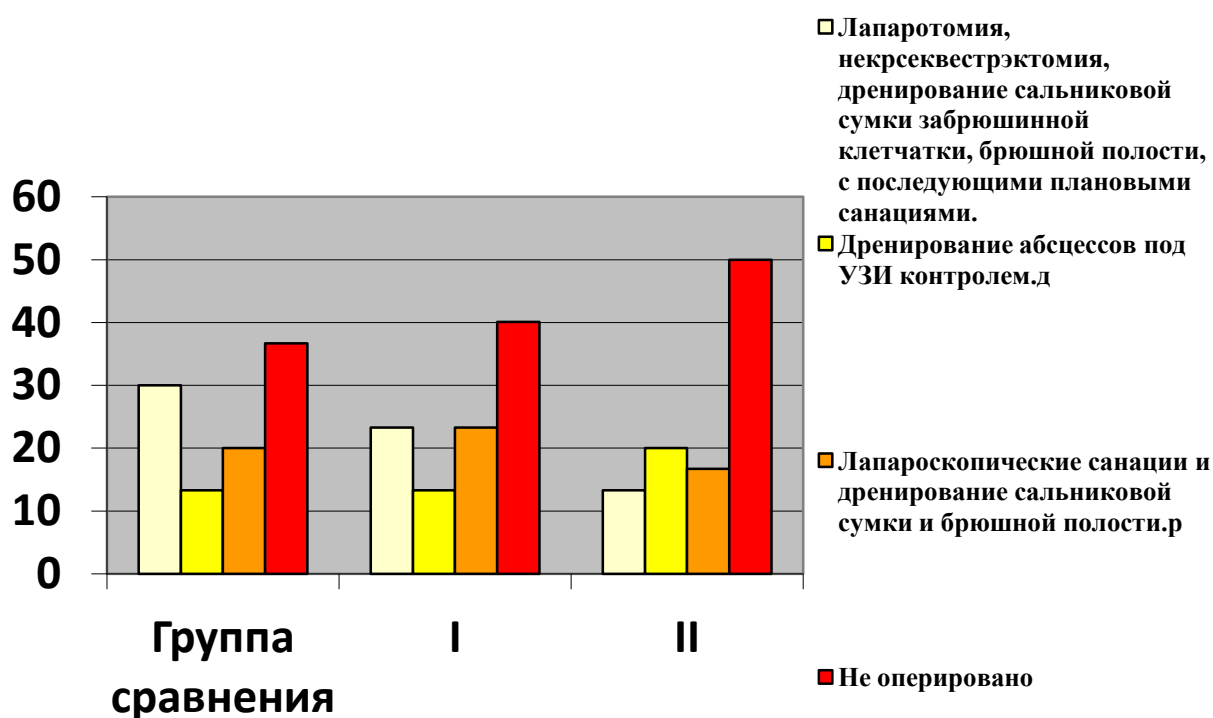


Рис. 41. Оперативные вмешательства, выполненные пациентам,
у которых возникли гнойно-септические осложнения.

Многим пациентам в группе сравнения выполнена лапаротомия с мобилизацией поджелудочной железы, вскрытии гнойно-некротических затеков в парапанкреатической и забрюшинной клетчатке, санации и дренировании малой

сальниковой сумки, брюшной полости, забрюшинного пространства, установке постоянной промывной системы в сальниковую сумку, холецистостомию и далее плановые санации брюшной полости, некроеквэктомии. Релапаротомии с целью санации брюшной полости выполнялись через 1-2-3 суток, затем переходили на санации «по требованию». Количество релапаротомии у выписанных пациентов в основной группе $4,1 \pm 2,2$; в группе сравнения $6,3 \pm 2,8$. Разница между группами 2,2 ($p=0,003$).

Послеоперационная летальность в группе сравнения составила 14 ($28,3 \pm 4,7\%$), в I подгруппе основной группы 12 ($20,0 \pm 3,4\%$), а во II подгруппе основной группы 9 ($15,3 \pm 3,5\%$).

На аутопсии пациентов, умерших от панкреонекроза, проведены морфологические исследования внутренних органов – мишеней при сепсисе (печень, почки, сердце, легкие) для оценки тяжести полиорганной недостаточности вследствие сепсиса. При панкреонекрозе и гнойно-септических осложнениях органами мишенями являются почки, в которых происходят гнойно-нефротические изменения с выраженным некронефрозом, лимфоидной инфильтрацией и глубокими дистрофическими изменениями, ведущими к почечной недостаточности. В сосудах почек выявлены признаки тромбоваскулита (рис. 42).

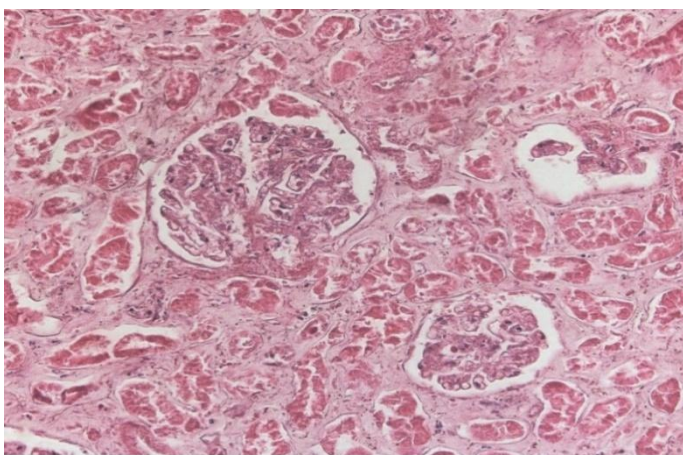


Рис. 42. Препарат почки: очаговые некрозы, дистрофия клубочков х 25

При изучении их обнаруживались сосудистые расстройства, венозный стаз и микротромбозы. Выявляется отек с перифокальной эмфиземой за счет лимфоидной инфильтрации.

При развившейся острой дыхательной недостаточности верифицированы микротромбозы артериол и венул, в просвете капилляров эритроцитарные сладжи. Также обнаруживались явления экссудативного плеврита (рис. 43).

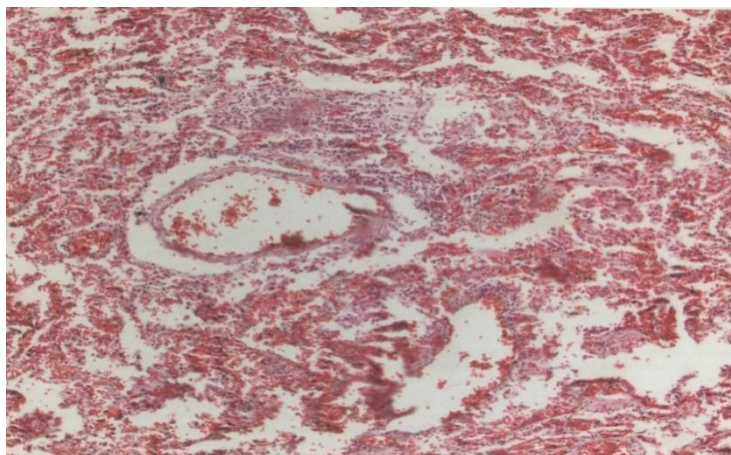


Рис. 43. Лёгкие. Деструкция легочной ткани x25

При поражении сердца под влиянием панкреатических ферментов возникает деструкция мембран кардиомиоцитов.

При микроскопии выявляется нарушение микроциркуляции и образованием микротромбов. Также отмечал внутрисосудистые лимфогистиоцитарные стазы с периваскулярным выходом единичных лимфоцитов (рис. 44).

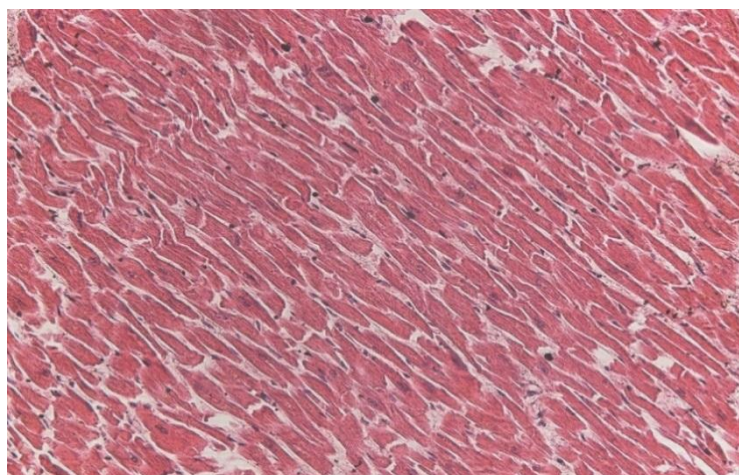


Рисунок 44. Дистрофия миокарда x25

Таким образом, полиорганная недостаточность, сепсис, иммунопарализис являются пусковым механизмом для поражения всех органов и систем, в том числе сердца, печени, почек, легких, которые являются органами мишенями при абдоминальном сепсисе.

Выраженные гнойно-некротические воспалительные изменения в брюшной полости, множество санаций от 2 до 20 приводили к появлению гнойных ран и затеков на передней брюшной стенке. Согласно полученным экспериментальным данным ронколейкин применим для местного лечения гнойных и вялотекущих раневых процессов.

Также экспериментальное исследование по созданию модели экстракорпоральной иммунотерапии лечения раневого процесса побудили нас к применению ронколейкина для местного лечения и локорегионарного введения.

Бактерицидный эффект ронколейкина, доказанный в эксперименте, также побудил нас к применению его для местного лечения гнойных и вялотекущих ран при панкреонекрозе. Ронколейкин использовали для промывания и капельной инфузии гнойных полостей, затеков, местного лечения ран у 30 больных основной группы. Наложение повязок с раствором ронколейкина или промывание им ран проводили ежедневно. При лечении отмечался позитивный эффект у 22 больных. При этом выявили на 2-3 сутки появления алых, сочных грануляций, уменьшение отека и гипермии со стороны окружающих тканей. Микробиологические посевы из раны, взятые на 3-5 сутки, в процессе лечения давали отрицательный результат. При посевах из ран, гнойных затеков, содержимого полостей превалировал золотистый и эпидермальный стафилококк – 18 больных (54%), у 6 больных (20%) обнаружена при посевах кишечная палочка, у 3 больных – протей, у 4 – синегнойная палочка, у остальных – ассоциации различных микроорганизмов. Также проводили цитологическое и гистологическое исследования ран в динамике проводимого лечения (таблица 25). Наибольший эффект получен при лечении ран, инфицированных кишечной палочкой и стафилококком, что согласуется с экспериментальными наблюдениями по изучению бактерицидных свойств ронколейкина.

Локорегиональное введение ронколейкина на раневые поверхности осуществляли в 2-3 точки одноразовым шприцем. Проводили цитологические, гистологические исследования ран в сравнительном аспекте.

Таблица 25.

Цитологическое исследование ран в основной группе и группе сравнения

Цитограммы	Группы пациентов и сроки лечения	группа сравн. 1 сутки n=30	основ. группа 1 сутки n=30	группа сравн. 7 сутки n=30	основ. группа 7 сутки n=30	группа сравн. 14 сутки n=30	основ. группа 14 сутки n=30
Кокковая флора		+	+	+	+/-	+/-	+/-
Палочковая флора		+/-	+/-	+/-	-	+/-	-
Фагоцитарная флора		++	++	+++	++	+++	++
Эритроциты		++	++	+	+	-	-
Фагоцитирующие нейтрофилоциты		++	+	++	-	+	-
Лимфоциты		++	++	++	+	++	-
Макрофаги		+++	+++	++	+	++	-
Фибробласты		-	-	+	++	+++	+++

Гистологическая картина гнойных ран (рис. 45), как в основной группе, так и в группе сравнения до лечения была одинаковой и характеризовалась признаками выраженного гнойного воспаления: массивный отек тканей, гнойно-некротический тромбоваскулит, распространенный некроз тканей, обилие колоний микроорганизмов.

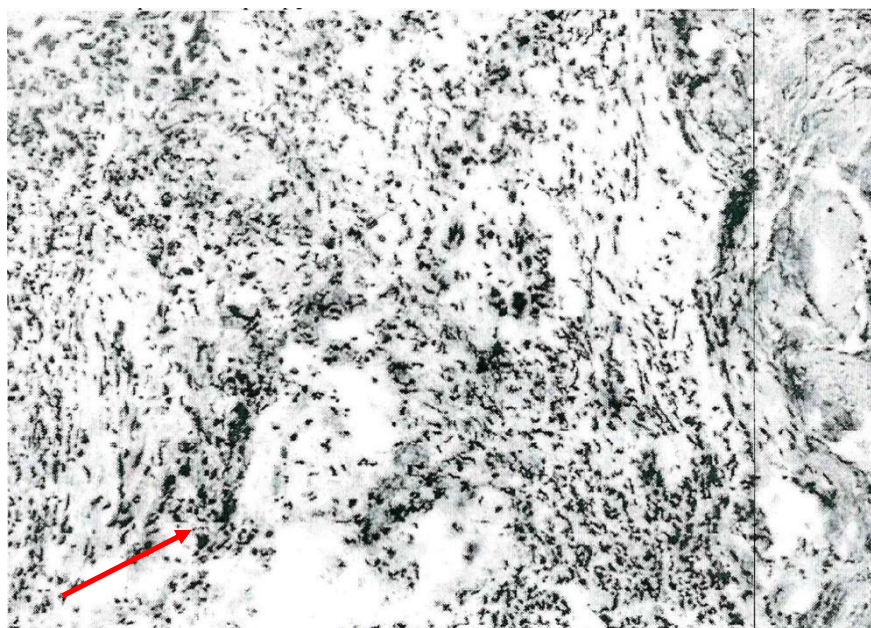


Рис. № 45

Отек и тромбоваскулит с явлениями некроза в ране гемотоксин и эозин, увеличение x 200

После лечения ран с применением локорегионального введения ронколейкина уже через 5-7 суток отмечалось уменьшение воспалительной реакции мягких тканей, окружающих рану. Клиническое воздействие ронколейкина на гнойную рану проявлялось в более быстрой смене фаз раневого процесса, в виде резкого возрастания количества гнойно-некротического отделяемого в ране в первые 2-3 суток от начала лечения, а затем быстрого его уменьшения, вплоть до полного исчезновения и появления серозного отделяемого, т.е. в более быстрых сроках очищения раны от некротических масс, и более ранним появлением признаков регенерации (грануляции и эпителизации).

В основной группе к 7 суткам у 90% больных картина острого воспаления отсутствовала, обнаружилась отчетливая картина формирования грануляционной ткани.

На 11-е сутки лечения раны выполнялись ярко-красными сочными грануляциями. По краям ран был виден наползающий на грануляционную ткань тонкий слой эпителия, в последующие дни ширина его увеличивалась. В соединительнотканном регенерате увеличивалось количество коллагеновых волокон, тогда как у больных группы сравнения развитие грануляционной ткани задерживалось. Значительный рост фибробластов и эпителиальных клеток на 7 и 12 сутки в основной группе по сравнению с контролем свидетельствовал об уменьшении воспалительных процессов и появлению грануляции и эпителизации ран. (рис. 46).

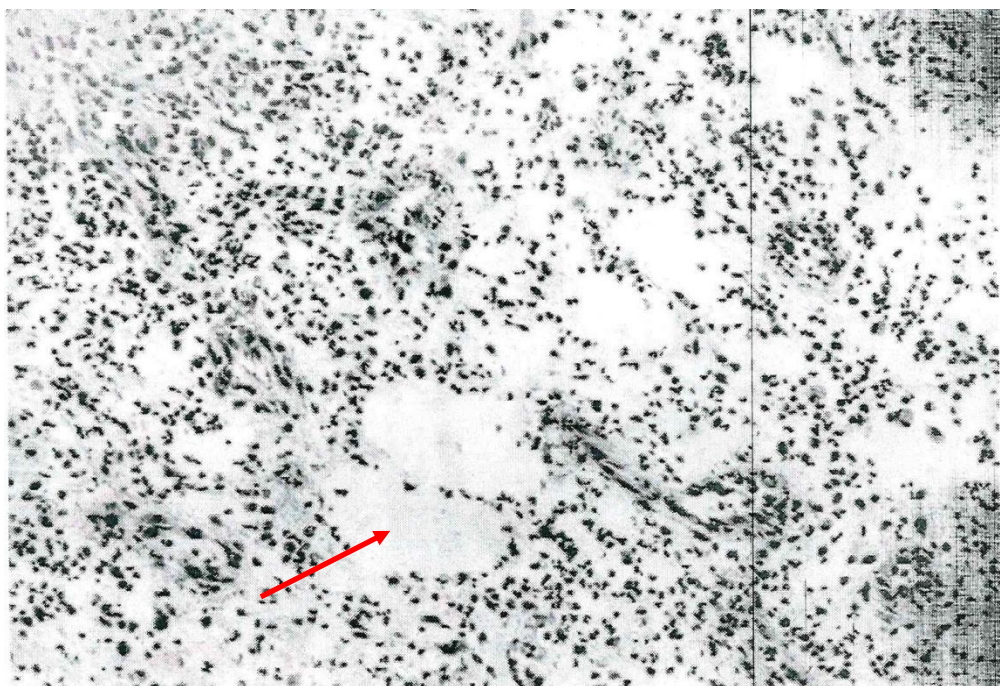


Рис. 46.

Очищение раны, появление грануляции
гематоксин и эозин, увеличение x 200

После завершения некролиза, очищения раны и появления грануляций количество макрофагов постепенно уменьшалось, и ко времени выполнения раны грануляциями макрофаги исчезали полностью. В большинстве наблюдений выполнение грануляциями раны происходило к 9-11 дню.

Бактерицидный и биостимулирующий эффект ронколейкина эффективно снизил сроки лечения в 1,5-3,5 раза по сравнению с группой сравнения. Аллергических реакций при местном применении ронколейкина не наблюдали.

Включение раствора ронколейкина в сочетании с локорегиональным введением ронколейкина (антисептическое, иммуномодулирующее, биостимулирующее действие) в лечении гнойных ран позволяет быстро купировать экссудативно-воспалительные процессы в ранах, ускорить регенерацию, сократить сроки лечения больных и ограничить применение антибактериальных средств. Эти данные подтверждают эксперимент создание модели экстракорпоральной иммунотерапии раневых процессов.

Включение иммунотерапии в комплексное лечение генерализованной хирургической инфекции определено не только с целью коррекции, но и профилактики развития иммунопарализиса, что позволяет повысить клиническую эффективность традиционной терапии.

Локорегионарное введение ронколейкина (рац. предложение № 7) проводили лимфатические узлы по 1,0 мл 1 мин. ед. после санаций брюшной полости у 20 пациентов с асептическим панкреонекрозом.

Значительным изменениям подвергаются синусы лимфатических узлов. Начиная с реактивной стадии и далее в динамике болезни, все синусы значительно расширены и заполнены серозной жидкостью, в которой на 2-е и 3-и сутки болезни появляется примесь большого количества фибрина. Это в значительной степени ухудшает транспорт лимфы через лимфатический узел, способствует расширению синусов и отеку органов. Клеточный состав синусов полиморфен, в нем выявляются лимфоциты, нейтрофилы, макрофаги, бластные и плазматические клетки. Динамика клеточных элементов характеризуется следующими особенностями. Так, количество лейкоцитов в синусах, как правило, изменяется незначительно. В то же время между лимфоцитами и макрофагами существует обратная зависимость: в первые дни болезни преобладают лимфоциты, в последующие 1-2 недели - макрофаги с дальнейшей их инверсией. Преобладание лимфоцитов в первые дни болезни, возможно, связано с мобилизацией их из органов иммуногенеза, а уменьшение их количества через 1-2 недели обусловлено истощением этих органов. В последнем случае на первый план выступают макрофаги как филогенетически наиболее древние клетки защиты. К тому же следует подчеркнуть, что количество клеточных элементов спустя 1,5-2 недели болезни значительно уменьшается, вплоть до полного их отсутствия в ряде наблюдений. На 3-4-й неделе перитонита в синусах появляются характерные крупные многоядерные макрофаги. Воспалительный процесс в брюшной полости в этих случаях завершается образованием многочисленных спаек. В динамике мы выявили следующее. Лимфатический узел опустошен, субкортикальный синус расширенный пустой выражена сосудистая

пролиферация, фолликулы расширены (рис. 47). Хирургическое вмешательство приводит к снижению гиперчувствительности замедленного типа, соотношение Т-хелперов и Т-супрессоров, в пользу супрессоров. Восстановление лимфатического узла и его составляющих происходит уже с 3-х по 8-е сутки в динамике лечения на 8-15 сутки. В нормальном лимфатическом узле видны большие лимфоциты, претерпевающие изменения под влиянием цитокинов. В герминативном центре имеются также С04-лимфоциты-хелперы и антиген-представляющие клетки (макрофаги и фолликулярные дендритные клетки) (рис 48).

Подсчет ШИК-позитивных (активированных) макрофагов показал, что локорегионарное применение ронколейкина приводит к увеличению числа этих клеток с $3,7 + 0,4$ до $16,7 + 0,5$ на единицу площади маргинальной зоны. Отмечено, что макрофаги, как правило, располагаются большими группами.



Рис. 47. Опустошение лимфатического узла, расширенный субкортикальный синус (окраска: Гематоксилин и эозин, увеличение x 200).



Рис. 48. Лимфатический узел после локорегионарного введения ронколейкина. Антиген-представляющие клетки (макрофаги и фоллукун клетки) (окраска: Гематоксилин и эозин, увеличение x 200).

Следовательно, проведение иммунотерапии препаратом ронколейкин указывает на его иммунореставрационный эффект. Клетками мишенями для действия IL_2 являются Т и В лимфоциты, в которых находятся мембранные рецепторы, в последующем происходит усиление синтеза эндогенного интерлейкина-2.

После воздействия IL_2 на активированную клетку-мишень уже через 4 часа в ядре обнаруживается изменение экспрессии более 72 известных уникальных генов, которые кодируют клеточные мембранные белки и рецепторы, продукцию медиаторов и цитокинов, регуляторов клеточного цикла и транскрипции, что, в целом, влияет на процессы метаболизма и биосинтеза.

Результатом включения в комплекс лечения рекомбинантного интерлейкина и реамберина при панкреонекрозе явилось уменьшение длительности лечения у больных с тяжелой степенью по системе Ranson с $24,24 \pm 2,23$ в группе сравнения до $20,56 \pm 2,64$ в основной группе. В группе больных с тяжелой степенью по шкале Ranson сроки лечения уменьшились с $32,12 \pm 3,16$ в группе сравнения до $27,24 \pm 2,28$ в основной группе. Экономический эффект от сокращения длительности лечения при использовании в лечебном комплексе цитокинотерапии и реамберина подсчитывали согласно методических рекомендаций Э.Н. Кулагиной, который составил на всех больных 1 млн. 350 тыс. руб.

При крайне тяжелых состояниях произошло увеличение койко-дня с $46,24 \pm 4,88$ в группе сравнения до $54,52 \pm 8,86$ в основной группе. Увеличение длительности лечения у больных с крайне тяжелой степенью по Ranson связываем с выздоровлением считавшихся ранее безнадежных больных, где другие варианты применения детоксикации и иммунокоррекции дали позитивный эффект.

Количество инфицированных форм панкреонекроза уменьшилось в 1,5 раза в I группе сравнения, в 2 раза – во II группе сравнения, $p < 0,01$, $p < 0,05$. Количество периоперационных осложнений уменьшилось в 1,5-1,8 раза, соответственно $p < 0,01$, $p < 0,05$.

Летальность при традиционных методах лечения составила: $28,2 \pm 4,7\%$ - 14 пациентов. При включении в комплекс лечения ронколейкина летальность уменьшилась до $20,0 \pm 3,4\%$ - 12 пациентов. Все пациенты с летальным исходом были в крайне тяжелом состоянии с некорректируемым истощением гемостаза, функции печени и почек. Основной причиной смерти явились полиорганная недостаточность, сепсис, иммунопарализис. Детоксикационное мероприятие у большинства из умерших проводилось в запоздалые сроки, что повлияло на течение заболевания. Во II группе при включении в комплекс лечения ронколейкина и реамберина летальность уменьшилась и составила ($15,3 \pm 3,5\%$) – 9 пациентов.

Следовательно, применение реамберина и ппронколейкина в клинической практике является рациональный потенциалом и дает позитивный эффект.

Лечебный, социальный, экономический эффекты, полученные вследствие включения в лечебный комплекс ронколейкина и реамберина, дает право его широкого применения в практике лечения гнойно-септических осложнений панкреонекроза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема диагностики и лечение острого панкреатита на сегодня приобретает особую актуальность в связи с возросшей частотой заболеваний, быстрым развитием тяжёлых осложнений и приводящих к высокой летальности при гнойно-деструктивных формах панкреатита (Дюжева Т.Е., 2017 и др.) Вопросы диагностики и лечения острого панкреатита стали предметом обсуждения многочисленных съездов, симпозиумов, конференций и публикаций в отечественной и зарубежной медицинской литературе.

Особенно подробно вопросы диагностики и лечения панкреонекроза обсуждаются на международных конгрессах гепатобилиарных хирургов (президент А.В. Вишневский).

Вследствие многих тяжёлых гнойно-деструктивных процессов в брюшной полости при панкреонекрозе происходит развитие синдрома эндогенной интоксикации, полиорганной недостаточности(54,106,165). В литературных данных недостаточно изучен вопрос работы иммунной системы при различных осложнениях острого панкреатита. Поиск новых средств с иммуномодулирующим действием стоит в приоретете в современной иммунофармакологии. За последнее десятилетие прошли клиническую апробацию десятки лекарственных средств с иммунокорригирующей способностью. В настоящее время исследуется возможность создания рекомбинантных форм растворимых факторов иммунокомпетентных клеток – интерлейкинов (169). Фармакология интерлейкинов направлена на создание классов медикаментов – регуляторов иммунного ответа. Известный факт, что реализация эффектов иммунной системы происходит с участием цитокинов (170). Интерлейкины являются универсальными молекулами, которые обеспечивают внутрисистемную регуляцию иммунного ответа и связь между иммунной и другими гомеостатическими системами организма. Значимость интерлейкинотерапии и детоксикации обусловлена необходимостью эффективной коррекции состояния «иммунопарализиса» при лечении тяжелых и генерализованных форм инфекции. В целом комбинированная терапия различными интерлейкинами, созданными

генно-инженерным способом, представляется возможным для широкого применения в клинической практике, но изучено недостаточно. В этой связи перспективным представляется использование препарата Ронколейкин в комбинации с ронколейкином – препаратом янтарной кислоты с выраженным антигипоксическим эффектом (186,202,204). Учитывая важную роль эндогенной интоксикации в патогенезе острого панкреатита, встаёт вопрос о необходимости и своевременности детоксикации и иммунокоррекции в лечении этого заболевания.

Проведённые экспериментальные исследования подтверждают бактерицидные свойства и иммуномодулирующее влияние Ронколейкина. Эксперименты показали, что наибольший бактерицидный эффект наступает по отношению к типовым штаммам кишечной палочки и золотистого стафилококка и грибов кандиды.

Также в эксперименте установлено, что при воздействии растворов Ронколейкина на микробные колонии возрастает их чувствительность по отношению к различным антибиотикам, это является явным подтверждением активного воздействия Ронколейкина на свойства макроорганизма. Результаты проведённых позволили раскрыть один из механизмов влияния интерлейкино-терапии на патогенную госпитальную микрофлору и позволили обосновано расширить варианты ее применения в клинической практике. Создание модели экстракорпоральной иммунотерапии *in vitro* воздействия на плазму донора указывает на биостимулирующий эффект рекомбинантного ронколейкина, что перспективно для врачей хирургов, иммунологов, является будущим в современной медицине. При создании второй модели при раневом процессе в качестве репаранта применяли ронколейкин. Применение его позволило улучшить показатели раневого процесса с увеличением клеток регенерации и пролиферации.

Для усиления эффекта детоксикации с последующей иммуностимуляцией больным с инфицированным панкреонекрозом проводили с дискретной инфузией Реамберина. Этот модифицированный способ детоксикации с усилением иммуностимулирующего воздействия на организм, позволил предотвратить осложнения, такие как сепсис. Озноб, гипертермия, гипотония, гиперпротеинемия

зачастую наблюдаемые после в основной группе больных после проведения детоксикации и иммунокоррекции.

Длительность течения гнойных процессов при деструктивном панкреатите, неэффективность традиционных методов лечения побудили нас к использованию раствора Ронколейкин для орошения брюшной полости и локо-регионарное ведение препарата в парапанкреатическую клетчатку при многократных плановых санациях. Применение раствора Ронколейкина позволило ускорить процесс очищения брюшной полости от фибрина, гнойных затёков в 1,5-2 раза.

Угнетение иммунной системы у обследуемых больных панкреонекрозом проявлялось в статистически достоверном снижении Т-лимфоцитов (CD3). В процессе лечения наступала нормализация этих показателей на 14-20 сутки в зависимости от тяжести состояния больных.

Выявлено достоверное снижение показателей фагоцитоза у больных с гнойно-септическими осложнениями острого панкреатита ($p < 0,05$). Это понижение коррелировало с абсолютным количеством лимфоцитов в периферической крови ($p < 0,05$; $r = 2,5$). Нормализация данных показателей имела более подвижный характер и через 2-5 суток отмечалась позитивная динамика при благополучном течении заболевания.

Полученные данные при исследовании специфических и неспецифических факторов защиты, направленных на сохранение гомеостаза у больных с панкреонекрозом и его осложнениями после применения локорегионарного ведения Ронколейкина доказывает, что их применение в процессе комплексного лечения оказывает иммуномодулирующее действие. А также отмечено воздействие как на угнетённые факторы иммунологической реактивности с последующим стимулирующим влиянием, так и к патологически повышенным, оказывая супрессивное действие. Выраженность модулирующего эффекта лечебного действия цитокинотерапии тем значительнее, чем тяжелее иммунодепрессия.

Использование детоксикации и иммунокоррекции проводили в комплексе лечения, включающем антибактериальную, инфузионную, заместительную,

антиферментную и другие виды терапии. Важным звеном в цепи лечения считали своевременную и радикальную санацию гнойного очага. Важно отметить диагностический феномен, обнаруженный при проведении локорегионарного введения Ронколейкина – отсутствие эффекта всегда указывало на наличие скрытого гнойного очага в брюшной полости, что являлось для нас сигналом для активного поиска гнойного процесса, подтверждённое МРТ.

Увеличение длительности лечения больных с тяжёлой и крайне тяжёлой степенью эндотоксикоза объясняем выздоровлением больных, ранее считавшихся безнадежными. Этот позитивный эффект связан с совместным применением Реамберина и Ронколейкина, оказывающий выраженный антисептический, детоксикационный и иммунокорректирующий эффект.

Проведение МРТ у основной группы сократило количество оперативных вмешательств, улучшились результаты диагностики, также для лечения осложнений панкреонекроза.

Летальный исход при традиционных методах лечения составила $24,4 \pm 3,69\%$. При применении комплексного лечения детоксикации и иммунокоррекции её удалось снизить до $11,9 \pm 1,64\%$. Все пациенты с летальным исходом были в крайне тяжёлом состоянии с некорректируемым истощением гомеостаза и полиорганной недостаточности. Основной причиной смерти пациентов явились тяжёлые гнойно-деструктивные осложнения поджелудочной железы, разлитой перитонит, полиорганная недостаточность.

Таким образом, применение комбинированного Ронколейкина в сочетании с внутривенным введением Реамберина в комплексном лечении различных осложнений острого панкреатита имеет положительный клинический эффект, улучшает прогноз заболевания и результаты лечения больных.

ВЫВОДЫ

1. Эпидемиологической особенностью для Удмуртского региона является увеличение числа пациентов молодого трудоспособного возраста $38,6 \pm 9,2$ лет с тяжелыми формами инфицированного панкреонекроза алкогольной этиологии (68%) и женщин в гестационном периоде. Выявленная патогенная микрофлора обладает особой вирулентностью и резистентностью к антибактериальным препаратам при панкреонекрозе.

2. Экспериментальным подтверждением клинического бактериостатического эффекта рекомбинантного препарата ронколейкин является уменьшение числа патогенных микробных колоний *in vitro* на 20-30% и увеличение чувствительности к антибиотикам в опыте с госпитальной микрофлорой в 1,5-2 раза. Биостимулирующий эффект отмечен по отношению к анаэробной резидентной микрофлоре.

3. Создание моделей для изучения эффекта экстракорпоральной иммунотерапии *in vitro* позволяет рекомендовать ронколейкин для местного и локорегионального применения и экстракорпоральной иммунотерапии плазмы донора.

4. Наиболее рациональным вариантом детоксикации и иммунокоррекции является совместное применение препаратов ронколейкин и реамберин, где отмечается эффект их потенцирующего действия. Разработанные методы местного и локорегионального применения ронколейкина уменьшают гнойно-некротические процессы в брюшной полости, уменьшают отек и воспаление в ранах, улучшают процессы регенерации и пролиферации, что подтверждено цитологическими и морфологическими исследованиями лимфотической системы и мягких тканей.

5. Рациональные модификации применения препаратов ронколейкина и реамберина обладают выраженным детоксикационным, противовоспалительным, иммуномоделирующим, противогипоксическим эффектом, что обеспечивают их применение при лечении панкреонекроза.

6. Включение в комплекс лечебных мероприятий деструктивного панкреатита рациональных вариантов иммунотерапии и детоксикации снижет риск развития инфицированного панкреонекроза в 1,5-2 раза, $p=0,03$; послеоперационных осложнений в 1,8-3,5 раза, $p=0,08$; длительность лечения на 10-15 суток и летальность – на 7%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Ронколейкин и реамберин целесообразно включать в комплекс лечения панкреонекроза, как наиболее эффективный метод детоксикации и иммуностимуляции.
2. Показанием к применению цитокинотерапии и внутривенной инфузии реамберина является малая эффективность традиционных методов лечения, синдром эндогенной интоксикации с прогрессирующим иммунодефицитом.
3. Оптимальной терапией при эндогенной интоксикации, при явлениях гипотонии, анемии является применение ронколейкина и реамберина внутривенно капельно.
4. У больных с инфицированным панкреонекрозом применение терапии детоксикации и иммунокоррекции проводить параллельно с мероприятиями по ликвидации гнойного источника в брюшной полости.
5. При санациях брюшной полости для быстрого очищения, регресса воспалительных изменений в брюшной полости рекомендовано орошение брюшной полости раствором ронколейкина.
6. Для улучшения диагностики деструктивного панкреатита целесообразно применять МРТ – исследование улучшает диагностику, что предотвращает лишние оперативные вмешательства, количество послеоперационных осложнений.

ВЫВОДЫ

7. Эпидемиологической особенностью для Удмуртского региона является увеличение числа пациентов молодого трудоспособного возраста $38,6 \pm 9,2$ лет с тяжелыми формами инфицированного панкреонекроза алкогольной этиологии (68%) и женщин в гестационном периоде. Выявленная патогенная микрофлора обладает особой вирулентностью и резистентностью к антибактериальным препаратам при панкреонекрозе.

8. Экспериментальным подтверждением клинического бактериостатического эффекта рекомбинантного препарата ронколейкин является уменьшение числа патогенных микробных колоний *in vitro* на 20-30% и увеличение чувствительности к антибиотикам в опыте с госпитальной микрофлорой в 1,5-2 раза. Биостимулирующий эффект отмечен по отношению к анаэробной резидентной микрофлоре.

9. Создание моделей для изучения эффекта экстракорпоральной иммунотерапии *in vitro* позволяет рекомендовать ронколейкин для местного и локорегионального применения и экстракорпоральной иммунотерапии плазмы донора.

10. Наиболее рациональным вариантом детоксикации и иммунокоррекции является совместное применение препаратов ронколейкин и реамберин, где отмечается эффект их потенцирующего действия. Разработанные методы местного и локорегионального применения ронколейкина уменьшают гнойно-некротические процессы в брюшной полости, уменьшают отек и воспаление в ранах, улучшают процессы регенерации и пролиферации, что подтверждено цитологическими и морфологическими исследованиями лимфотической системы и мягких тканей.

11. Рациональные модификации применения препаратов ронколейкина и реамберина обладают выраженным детоксикационным, противовоспалительным, иммуномоделирующим, противогипоксическим эффектом, что обеспечивают их применение при лечении панкреонекроза.

12. Включение в комплекс лечебных мероприятий деструктивного панкреатита рациональных вариантов иммунотерапии и детоксикации снижет риск развития инфицированного панкреонекроза в 1,5-2 раза, $p=0,03$; послеоперационных осложнений в 1,8-3,5 раза, $p=0,08$; длительность лечения на 10-15 суток и летальность – на 7%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Ронколейкин и реамберин целесообразно включать в комплекс лечения панкреонекроза, как наиболее эффективный метод детоксикации и иммуностимуляции.
2. Показанием к применению цитокинотерапии и внутривенной инфузии реамберина является малая эффективность традиционных методов лечения, синдром эндогенной интоксикации с прогрессирующим иммунодефицитом.
3. Оптимальной терапией при эндогенной интоксикации, при явлениях гипотонии, анемии является применение ронколейкина и реамберина внутривенно капельно.
4. У больных с инфицированным панкреонекрозом применение терапии детоксикации и иммунокоррекции проводить параллельно с мероприятиями по ликвидации гнойного источника в брюшной полости.
5. При санациях брюшной полости для быстрого очищения, регресса воспалительных изменений в брюшной полости рекомендовано орошение брюшной полости раствором ронколейкина.
6. Для улучшения диагностики деструктивного панкреатита целесообразно применять МРТ – исследование улучшает диагностику, что предотвращает лишние оперативные вмешательства, количество послеоперационных осложнений.

Список литературы

1. Авакимян С.В. Прогноз и хирургическая тактика при остром деструктивном панкреатите // Кубанский научный медицинский вестник. 2013. №3. С. 11-16.
2. Авакимян С.В., Жане Д.А., Дидигов М.Т. Ронколейкин в коррекции иммунной недостаточности у больных с острым деструктивным панкреатитом // Кубанский научный медицинский вестник. 2010. №9. С. 11-13.
3. Акимов А.А., Стяжкина С.Н., Валинуров А.А., Вареник Е.Ю., Королёв В.К., Матусевич А.Е. Острый панкреатит в молодом возрасте // Здоровье и образование в XXI веке. 2018. №4. С. 18-22.
4. Акимов А.А., Стяжкина С.Н., Валинуров А.А., Королёв В.К., Чазов А.А., Матусевич А.Е. Плевральные осложнения панкреатита // Здоровье и образование в XXI веке. 2018. №3. С. 13-15.
5. Алексеев С.А., Тарасенко А.В., Дудко А.А., Кошевский П.П., Алексеев В.С. Особенности нарушений иммуногенеза с учетом клеточного и гуморального звеньев и фагоцитарной активности при различных клинических формах деструктивного панкреатита. // Медицинский журнал. 2018. № 1 (63). С. 53-60.
6. Алексеев С.А., Усович А.К., Кошевский П.П., Дудко А.А., Шестопалов С.А., Тарасенко А.В., Алексеев В.С. Танатогенетические аспекты морфологических нарушений внутренних органов при остром деструктивном панкреатите // Новости хирургии. 2017. №3. С. 250-256.
7. Алюков А.Ш., Носков И.Ю. Принципы интенсивной терапии панкреонекроза // Казанский мед.ж.. 2012. №2. С341-342.
8. Анищенко В.В., Ким Д.А., Барам Г.И., Астанин А.И., Морозов В.В., Ковган Ю.М. Предикторы раннего хирургического вмешательства у больных тяжёлым острым панкреатитом // Acta Biomedica Scientifica. 2017. №6 (118). С. 86-91.

9. Анищенко В.В., Ким Д.А., Барам Г.И., Морозов В.В., Ковган Ю.М., Кан Б.В., Коркотян А.Г. Обоснование необходимости раннего хирургического лечения больных с тяжелым острым панкреатитом по совокупности признаков // Сибирское медицинское обозрение. 2017. №3 (105). С. 43-46.
10. Артамонов Р.Г., Глазунова Л.В., Бекташянц Е.Г., Куйбышева Е.В., Кирнус Н.И., Поляков М.В. Панкреонекроз у девочки 11 лет// Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2013. Т. 92. № 1. С. 163-165.
11. Багненко С.Ф., Гольцов В.Р., Савелло В.Е., Вашетко Р.В. // Классификация острого панкреатита: современное состояние проблемы // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2015. Т. 174. № 5. С. 86-92.
12. Баженова Ю.В., Шантуров В.А., Бойко Т.Н., Бойко Д.И., Подашев Б.И. Компьютерная томография в диагностике острого панкреатита // Сиб. мед. журн. (Иркутск). 2013. №6. С. 159-161
13. Бакарев М.А., Васильев А.В., Проценко С.И. Жировой и геморрагический панкреонекроз как особые морфофункциональные единицы// Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2012. Т. 154. № 12. С. 775-780.
14. Балныков С.И. // Чрескожные вмешательства под контролем УЗИ у больных панкреонекрозом // Медицинская визуализация. 2010. № 2. С. 104-108.
15. Баранников А.Ю., Сахно В.Д. Актуальные проблемы хирургического лечения заболеваний органов билиопанкреатодуоденальной области. // Кубанский научный медицинский вестник. 2018. Т. 25. № 1. С. 143-154.
16. Белобородова Ю.С., Винник Ю.С., Белобородов А.А., Данилина Е.П. Значение методов лучевой визуализации в диагностическом алгоритме при остром панкреатите // Сибирское медицинское обозрение. 2014. №1 (85). С. 66-70.
17. Валеев А.А. Оценка тяжести состояния больных с острым деструктивным панкреатитом при выборе тактики лечения // Казанский мед.ж.. 2013. №5. С. 633-636.
18. Васильева О.И. Принципы анатомически обоснованной декомпрессивно-диализной терапии региона поджелудочной железы при тяжелом

- панкреонекрозе // Ульяновский медико-биологический журнал. 2017. №2. С. 89-94.
19. Винник Ю.С., Дунаевская С.С., Антюфриева Д.А. Диагностическая ценность интегральных шкал в оценке степени тяжести острого панкреатита и состояния больного // Вестник РАМН. 2015. №1. С. 90-94.
 20. Винник Ю.С., Дунаевская С.С. Динамика показателей иммунитета и хемилюминесценции лимфоцитов у больных тяжелым острым панкреатитом // Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология. 2016. №4 (19). С. 74-79.
 21. Винник Ю.С., Дунаевская С.С. Оценка тяжести панкреатогенного иммунодефицита // Новости хирургии. 2013. №4. С. 40-43.
 22. Винник Ю.С., Перьянова О.В., Якимов С.В., Осипова Н.П., Анишина О.В., Тепляков Е.Ю. // Особенности биологических свойств микрофлоры, полученной у больных с панкреонекрозом // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 1999. Т. 19. № 4. С. 024-026.
 23. Власов А.П., Анашкин С.Г., Григорьева Т.И., Потянова И.В. // Метаболические нарушения при остром панкреатите. // Анналы хирургической гепатологии. 2013. Т. 18. № 2. С. 90-94.
 24. Власов А.П., Власова Т.И., Муратова Т.А., Аль-Кубайси Ш.А.С., Болотских В.А., Кирдяшкина О.В. Системные маркеры тяжести острого панкреатита в асептическую фазу. // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2017. № 1 (41). С. 5-17.
 25. Волков В.Е., Волков С.В., Чеснокова Н.Н. Клиническая оценка тяжести острого панкреатита в свете новой международной классификации // ActaMedicaEurasica. 2015. №2. С. 1-8.
 26. Волков В.Е., Чеснокова Н.И. Острый некротический панкреатит: Актуальные вопросы классификации, диагностики и лечения локальных и распространенных гнойно-некротических процессов // Вестник ЧГУ. 2014. №2. С. 211-217.

27. Вострикова Н.Ю., Сухоруков В.П. Реамберин в комплексной терапии острого панкреатита алкогольной этиологии // Вятский медицинский вестник. 2006. №2. С. 121-122.
28. Вострикова Н.Ю., Сухоруков В.П., Бойко Е.Р. Интенсивная терапия реамберином, как фактор предотвращающий переход острого алкогольного панкреатита в панкреонекроз// Вятский медицинский вестник. 2007. № 4. С. 88-89.
29. Галимзянов Ф.В., Гафуров Б.Б., Прудков М.И., Крохалев В.Я. Этапное дренирование распространенной септической секвестрации забрюшинной клетчатки у больных острым панкреатитом тяжелой степени. // Уральский медицинский журнал. 2016. № 5 (138). С. 101-108.
30. Гальперин Э.И., Дюжева Т.Г., Докучаев К.В., Погосян Г.С., Чевокин А.Ю., Ахаладзе Г.Г. Инфицированный панкреонекроз. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2002. № 9. С. 82-84.
31. Гальперин Э.И., Дюжева Т.Г. Панкреонекроз: неиспользованные резервы лечения (дискуссионные вопросы к круглому столу)// Анналы хирургической гепатологии. 2007. Т. 12. № 2. С. 46-51.
32. Горбачев Н.Б., Хитрихеев В.Е., Гомбожапов Э.З., Очиров Ж.Б., Петрунов А.И., Мирошниченко В.Н. Комплексное лечение деструктивного панкреатита // Acta Biomedica Scientifica. 2010. №3. С. 47-49.
33. Горский В.А., Агапов М.А., Хорева М.В., Леоненко И.В. // Патогенетическая терапия начального периода панкреонекроза // Кубанский научный медицинский вестник. 2013. № 7 (142). С. 73-78.
34. Глушков Н.И., Скородумов А.В., Сафин М.Г., Пахмутова Ю.А., Субботин А.А., Гурина А.В., Бельский И.И. Выбор малоинвазивного вмешательства в лечении острого деструктивного панкреатита // Кубанский научный медицинский вестник. 2013. №3. С. 43-45.
35. Гульмурадова Н.Т. // Лечение острого панкреатита с применением низкоинтенсивного лазерного излучения. // Вестник Авиценны. 2011. № 3 (48). С. 30-34.

36. Гурмиков Б.Н., Болоков М.С., Апишева А.Б. Определение оптимального способа лечения пациентов с острым деструктивным панкреатитом // Кубанский научный медицинский вестник. 2016. №5. С. 33-38.
37. Дацюк О.И. Показатели системной воспалительной реакции у больных с тяжелым острым панкреатитом в ранней стадии в зависимости от компонентов инфузионной терапии // МНС. 2014. №5 (60). С. 103-106.
38. Дмитренко М.М., Осыко Я.А., Кулигин А.В. // Роль соотношения форменных элементов крови при синдроме эндогенной интоксикации. // Вестник современной клинической медицины. 2013. Т. 6. № 5. С. 145-149.
39. Долгих В.Т., Долгих Т.И., Орлов Ю.П., Рейс А.Б., Ершов А.В. Проявления вторичного иммунодефицита у пациентов с острым деструктивным панкреатитом // Медицинская иммунология. 2012. №6. С. 549-554.
40. Дронов А.И., Ковальская И.А., Горлач А.И., Уваров В.Ю., Лиходей К.О. Синдром внутрибрюшной гипертензии и его коррекция при остром панкреатите // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2013. №1 (41). С. 86-88.
41. Дронов А.И., Ковальская И.А., Горлач А.И., Задорожная К.О. Диагностические и лечебные аспекты профилактики геморрагических осложнений острого панкреатита. // Хирургия Восточная Европа. 2017. Т. 6. № 3. С. 374-381.
42. Другакова Ю.С. Абдоминальный сепсис при панкреонекрозе. // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2014. Т. 4. № 5. С. 837.
43. Дунаевская С.С. Роль иммунной системы в оценке тяжести тяжелого острого панкреатита // Кубанский научный медицинский вестник. 2013. №3. С. 59-62.
44. Дурлештер В.М., Андреев А.В., Кузнецов Ю.С., Габриэль С.А., Гончаренко С.И. Применение малоинвазивных хирургических вмешательств в лечении острого деструктивного панкреатита // Кубанский научный медицинский вестник. 2013. №3. С. 33-37.

45. Дядькин Н.А., Лежнев Д.А., Ерёмин Ю.В., Соловьёв С.Е., Иванова Т.В., Шишихин А.В. Магнитно-резонансная диагностика жидкостных скоплений при остром интерстициальном панкреатите // Бюллетень сибирской медицины. 2012. №5. С.118-123.
46. Ермолов А.С., Омелянович Д.А., Благовестнов Д.А., Алексеев А.К. Качество жизни пациентов и осложнения после перенесенного тяжелого острого панкреатита // Медицинский алфавит. 2016. Т. 2. № 15 (278). С. 18-20.
47. Ершов А.В., Долгих В.Т. Компармент-синдром при экспериментальном остром деструктивном панкреатите // Сиб. мед. журн. (Иркутск). 2015. №5. С. 22-27.
48. Ершов А.В., Долгих В.Т., Корпачева О.В., Русаков В.В., Николаев Н.А., Пальянов С.В. // Патогенетические факторы развития отдаленных осложнений острого деструктивного панкреатита // Общая реаниматология. 2017. Т. 13. № 1. С. 34-44.
49. Зайнутдинов А.М., Малков И.С. Оптимизация антибактериального лечения при остром панкреатите (экспериментально-клиническое исследование) // Казанский мед.ж.. 2014. №4. С. 538-543.
50. Зайнутдинов А.М., Малков И.С. Эффективность оптимизации антибактериальной терапии у больных острым панкреатитом // ПМ. 2016. №5 (97). С. 18-20.
51. Зворыгина М.А., Хафизова А.Ф., Стяжкина С.Н. Асептический панкреонекроз. Нагноившаяся киста поджелудочной железы (клинический случай) // Форум молодых ученых. 2017. № 12 (16). С. 717-722.
52. Ибрагимова Г.М., Гущина М.М., Гончар В.А. Асептический панкреонекроз (клинический случай)// Синергия Наук. 2017. № 16. С. 748-754.
53. Изимбергенов М.Н., Койшибаев А.С., Изимбергенова Г.И., Иманбаев К.С. // Контрольно-санационные лапароскопии сальниковой сумки в послеоперационном периоде в лечении панкреонекрозов, осложненных

- абдоминальным сепсисом // Клиническая медицина. 2013. Т. 91. № 4. С. 49-53.
54. Ивлев В.В., Варзин С.А., Шишкин А.Н. Изменения тромбоцитарного пула у больных с острым деструктивным панкреатитом // Вестник СПбГУ. Серия 11. Медицина. 2014. №3. С. 173-179.
55. Ивлев В.В., Варзин С.А., Шишкин А.Н. //Современные подходы к лечению больных острым деструктивным панкреатитом. // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2013. № 1. С. 122-126.
56. Иголкина Л.А., Смирнов А.В., Маскин С.С., Петренко С.А., Александров В.В., Ермолаева Н.К., Нтире А., Кунгурцев С.В. // Экспериментальные морфологические предпосылки применения криотехнологии в лечении панкреонекроза. // Кубанский научный медицинский вестник. 2013. № 7 (142). С. 142-146.
57. Имаева А.К., Мустафин Т.И., Шарифгалиев И.А. Острый деструктивный панкреатит // Сиб. мед. журн. (Иркутск). 2014. №8. С. 14-20.
58. Калиев А.А. Клинико-морфологические сопоставления изменений поджелудочной железы при остром деструктивном панкреатите // Казанский мед.ж.. 2013. №4. С. 464-468.
59. Калиев А.А. Применение сандостатина и малых доз постоянного электрического тока для профилактики и лечения посттравматического панкреатита // Медицинский вестник Башкортостана. 2012. №6. С. 95-96.
60. Калиев А.А. // Пути оптимизации комплексного лечения инфицированного панкреонекроза// Анналы хирургической гепатологии. 2013. Т. 18. № 3. С. 86-90.
61. Касумов Н.А., Худиева С.Ф., Гасанова С.Ю. Роль миниинвазивных технологий при хирургическом лечении острого деструктивного панкреатита // Вестник хирургии Казахстана. 2014. №3 (39). С. 16-19.
62. Ключко Д.А., Корик В.Е., Жидков С.А. Применение цитофлавина в комплексном лечении острого панкреатита // Новости хирургии. 2012. №3. С. 22-27.

63. Кондратенко П.Г., Джансыз И.Н., Кондратенко А.П. // Тактика лечения больных с острым небилиарным асептическим некротическим панкреатитом в зависимости от длительности заболевания. // Украинский журнал хирургии. 2014. № 2 (25). С. 36-41.
64. Котельникова Л.П., Плаксин С.А., Кудрявцев П.Л., Фаршатова Л.И. Лёгочно-плевральные осложнения панкреатита // Вестн. хир.. 2017. №3. С. 28-31.
65. Красильников Д.М., Абдульянов А.В., Терегулова Л.Е., Бородин М.А. // Использование современных методов визуализации в диагностике и комбинированном хирургическом лечении больных с панкреонекрозом // Медицинская визуализация. 2010. № 3. С. 76-80.
66. Кубышкин В.А. Острый панкреатит // ТМЖ. 2009. №2 (36). С. 48-82.
67. Кубышкин В.А., Мороз О.В., Степанова Ю.А., Кармазановский Г.Г., Кулезнева Ю.В. // Вопросы классификации острого панкреатита // Анналы хирургической гепатологии. 2012. Т. 17. № 2. С. 86-94.
68. Куделич О.А., Протасевич А.И., Кондратенко Г.Г. Малоинвазивные хирургические вмешательства в лечении больных острым некротизирующим панкреатитом // ЭиКГ. 2014. №5 (105). С. 27-32.
69. Лазаренко Л.В., Косарева П.В. Изменения ткани поджелудочной железы, индуцированные приемом карпрофена у экспериментальных животных. // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 6. С. 124.
70. Лобанов С.Л., Ханина Ю.С., Лобанов Л.С., Троицкая Н.И. Цитокиновый профиль перитонеального экссудата при остром деструктивном панкреатите // Acta Biomedica Scientifica. 2010. №5. С. 86-88.
71. Лубянский В.Г., Жариков А.Н. Ранняя реологическая лекарственная терапия и стимуляция процессов отграничения у больных острым панкреатитом // Acta Biomedica Scientifica. 2017. №6 (118). С. 9-16.
72. Лызиков А.Н., Майоров В.М., Дундаров З.А., Свистунов С.В. Сравнительная оценка эффективности использования малоинвазивных интервенционных вмешательств у пациентов с острым деструктивным

- панкреатитом в разных фазах заболевания // Проблемы здоровья и экологии. 2014. №1 (39). С. 37-42.
73. Майоров В.М., Дундаров З.А., Авижец Ю.Н. Морфологические закономерности поражения и распространения деструктивного процесса в забрюшинном пространстве при тяжелом остром некротизирующем панкреатите по данным аутопсии // Новости хирургии. 2015. №4. С. 385-390.
74. Малков И.С., Зайнутдинов А.М., Валеев А.А. Выбор рациональной тактики лечения больных с острым деструктивным панкреатитом // ПМ. 2013. №2 (67). С. 32-35.
75. Мальцева О.В., Бородин Н.А., Зайцев Е.Ю., Дгебуадзе В.Т., Еркков А.А., Петухова Г.А. Панкреонекроз, этиология, выбор метода лечения // Университетская медицина Урала. 2017. Т. 3. № 3 (10). С. 24-27.
76. Мамошин А.В., Борсуков А.В., Горпинич А.Б., Васильев П.Ю., Альянов А.Л., Шаталов Р.П. // Диагностические возможности контролируемой ультразвуковой томографии при панкреонекрозе // Ученые записки Орловского государственного университета. Серия: Естественные, технические и медицинские науки. 2010. № 4. С. 213-217.
77. Машков А.Е., Сигачев А.В., Щербина В.И., Пыхтеев Д.А., Наливкин А.Е., Филюшкин Ю.Н. Лечение деструктивного панкреатита у детей // Детская хирургия. 2013. №6. С. 16-20.
78. Машков А.Е., Сигачев А.В., Щербина В.И., Наливкин А.Е., Пыхтеев Д.А., Филюшкин Ю.Н. Тактика хирургического лечения посттравматического панкреатита у детей // Детская хирургия. 2016. №1. С. 12-17.
79. Мидленко В.И., Маракаев Д.Х., Зайцев А.В. Оптимизация применения методов экстракорпоральной детоксикации в лечении токсемии при остром деструктивном панкреатите // Ульяновский медико-биологический журнал. 2012. №2. С. 55-58.
80. Мидленко В.И., Маракаев Д.Х., Лонская С.К., Зубарев А.П., Зайцев А.В. Возможности использования иммунокорректирующей терапии в сочетании с

- селективным порталным мембранным плазмаферезом при остром деструктивном панкреатите // Медицинский альманах. 2012. №1. С. 60-62.
81. Миллер С.В., Винник Ю.С., Теплякова О.В., Рубайло А.И., Максимов Н.Г., Цедрик Н.И. Возможности коррекции гепатопатии в комплексном лечении тяжелого острого панкреатита алкогольной этиологии // Вестник СПбГУ. Серия 11. Медицина. 2012. №1. С. 124-132.
82. Михайлулов С.В., Моисеев Е.В. Коморбидные состояния и панкреонекроз. // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2017. № 4 (25). С. 33-38.
83. Морозов С.В., Долгих В.Т., Рейс А.Б., Тропина И.В. //Прогностическое значение маркеров эндотоксикоза в развитии нагноения несформированных псевдокист поджелудочной железы // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2010. Т. 99. № 8. С. 23-25.
84. Мосоян С.С., Шугаев А.И., Гера И.Н., Земляной В.П., Алиев А.А. Антибактериальная терапия в ферментативной фазе острого деструктивного панкреатита // Вестник СПбГУ. Серия 11. Медицина. 2013. №3. С. 126-131.
85. Мыльников А.Г., Королев С.В. Патологическое и клиническое обоснование применения раннего энтерального питания и селективной деконтаминации кишечника при остром деструктивном панкреатите (обзор литературы) // Вестник РГМУ. 2012. №2. С. 14-17.
86. Назаренко П.М., Назаренко Д.П., Самгина Т.А., Канищев Ю.В. Наш опыт хирургического лечения острого билиарного панкреатита. //Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. 2017. № 4. С. 57-66.
87. Нигай Н.Г., Нигай Н.Г., Костырева Н.А., Савран А.А. Лучевая диагностика острого панкреатита // Вестник КазНМУ. 2013. №5-2. С. 1-2.
88. Овсяник Д.М. Диагностика инфицированного панкреонекроза на основании оценки показателей эндотелиальной дисфункции // Новости хирургии. 2014. №4. С. 428-435.
89. Овсяник Д.М. Диагностика ранних признаков инфицирования панкреонекроза // Медицинские новости. 2014. №10 (241). С. 60-66.

90. Орлов Ю.П., Лукач В.Н., Долгих В.Т., Говорова Н.В., Глущенко А.В. Дефероксамин как патогенетически обоснованный препарат комплексной терапии пациентов с острым панкреатитом // Новости хирургии. 2015. №3. С. 286-295
91. Паскарь С.В. // Дифференцированное лечение больных острым деструктивным панкреатитом // Анналы хирургической гепатологии. 2010. Т. 15. № 2. С. 81-86.
92. Пахомов К.Г., Надеев А.П., Шутов Ю.М. Морфометрическая характеристика билиарного панкреатита // JournalofSiberianMedicalSciences. 2015. №1. С. 23.
93. Пахомов К.Г., Надеев А.П., Шутов Ю.М. Типологические и патогистологические детали интрадуоденального и панкреатического отдела общего желчного протока при билиарном панкреатите // JournalofSiberianMedicalSciences. 2015. №2. С. 1-8.
94. Пельц В.А. Современное состояние диагностики и хирургического лечения острого панкреатита // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). 2010. Т. 25. № 4-1. С. 27-32.
95. Петрунов А.Н., Хитрихеев В.Е., Горбачев Н.Б., Гомбожапов Э.З., Очиров Ж.Б. Комплексное лечение острого панкреатита // Вестник БГУ. Медицина и фармация. 2010. №12. 184-187.
96. Петрушенко В.В., Столярчук А.В. Оксидативный стресс у больных острым панкреатитом: ассоциации с синдромом системного воспалительного ответа и органной дисфункцией // МНС. 2016. №5 (76). С. 128-132.
97. Пидгирный Я.М., Туркевич О.М., Закотянский А.П. Определение внутрибрюшного давления у больных с тяжелой формой острого панкреатита // МНС. 2016. №8 (79). С. 107-110.
98. Подолужный В.И. Острый панкреатит: современные представления об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении // Фундаментальная и клиническая медицина . 2017. №4. С. 62-71.

99. Проценко С.И., Надеев А.П., Вискунов В.Г., Федоренко В.Н. //Патоморфологические изменения протоковой системы поджелудочной железы при жировом и геморрагическом панкреонекрозе в эксперименте // Архив патологии. 2011. Т. 73. № 1. С. 38-40.
100. Пушкарев В.П., Лекомцев Б.А., Бабаев Д.А. Хронический рецидивирующий гнойный панкреонекроз // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 6. С. 300.
101. Ранцев М.А., Сарапульцев П.А., Чупахин О.Н., Сарапульцев А.П., Сидорова Л.П. Панкреонекроз и проблема системного воспаления//Вестник Уральской медицинской академической науки. 2012. № 4 (41). С. 153.
102. Ранцев М.А., Сарапульцев П.А., Чупахин О.Н., Сарапульцев А.П., Ходаков В.В., Данилова И.Г., Сидорова Л.П. // Лечение очагового и распространенного панкреонекроза в эксперименте // Медицинский альманах. 2013. № 5 (28). С. 92-94.
103. Рахимов Р.Р. Комплексный подход к диагностике и лечению инфицированного панкреонекроза // Пермский медицинский журнал. 2016. №6. С. 36-41.
104. Рябков М.Г., Измайлов С.Г., Мартынов В.Л., Семенов А.Г., Рулев В.Н., Сорокин М.Н. // Структура осложнений "открытых" дренирующих операций при панкреонекрозе и возможности их предупреждения //Медицинский альманах. 2013. № 5 (28). С. 87-91.
105. Саволюк С.И., Томашевский Я.В. Особенности лечебной тактики и пери операционного сопровождения острого панкреатита билиарной этиологии у больных с сахарным диабетом // МЭЖ. 2017. №2. С. 158-166.
106. Саганов В.П., Хитрихеев В.Е., Цыбиков Е.Н., Гармаев Б.Г.Стерильный панкреонекроз - антибактериальная профилактика и терапия. //Acta Biomedica Scientifica. 2010. № 2 (72). С. 98-99.
107. Стяжкина С.Н., Агзамова Р.Д., Казимирова С.С. Ретроспективный анализ историй болезни пациентов с диагнозом панкреонекроз с летальным

- исходом за 2016 год в 1 РКБ г.Ижевск // Синергия Наук. 2018. № 23. С. 883-892.
108. Стяжкина С.Н., Агазова А.Р., Салихова Г.С., Акимов А.А. Острый холецистит и панкреонекроз у беременных. // Наука и образование сегодня. 2017. № 1 (12). С. 84-85.
109. Стяжкина С.Н., Иванова М.К., Тихонова В.В., Матусевич А.Е., Валинуров А.А., Акимов А.А. Трансформации отечной формы острого панкреатита в панкреонекроз в клинической практике // Вестник науки и образования. 2017. № 10 (34). С. 69-72.
110. Стяжкина С.Н., Валимухаметова Д.Р., Федорова А.В., Овчинникова И.Н., Акимов А.А. Панкреонекроз в послеродовом периоде// Эффективная фармакотерапия. 2018. № 16. С. 44-47.
111. Стяжкина С.Н., Валимухаметова Д.Р., Овчинникова И.Н., Федорова А.В. Панкреонекроз в послеродовом периоде// Синергия Наук. 2018. № 22. С. 1194-1195.
112. Стяжкина С.Н., Лунина С.Д., Камышова А.Р. Панкреонекроз, как осложнение острого панкреатита. // Проблемы науки. 2016. № 11 (12). С. 46-48.
113. Стяжкина С.Н., Мельникова И.С., Семакина Е.Н. Панкреонекроз и его осложнения в клинике// Современные тенденции развития науки и технологий. 2015. № 1-3. С. 53-56.
114. Стяжкина С.Н., Сафиуллина А.Р., Шаяхметова Л.Р., Ким А.М., Потеряева О.А. Панкреонекроз в послеоперационном периоде у больных с эндокринной патологией// Современные тенденции развития науки и технологий. 2015. № 8-3. С. 125-129.
115. Стяжкина С.Н., Ситников В.А. Панкреонекроз во время беременности и в послеродовом периоде. // Международный студенческий научный вестник. 2016. № 6. С. 74.
116. Тарасенко В.С., Кретинин С.В., Образцова С.А., Шуланова Ж.Ж., Басов Ф.В., Малицкая Е.В. Опыт применения препарата Гепа-Мерц при лечении

- больных острым панкреатитом // Медицинский вестник Башкортостана. 2014. №1. С. 38-42.
117. Теплякова О.В., Перьянова О.В., Якимов С.В., Карапетян Г.Э., Мешкова О.С. // Возможности применения озонотерапии в профилактике гнойных осложнений острого панкреатита // Сибирское медицинское обозрение. 2008. № 1 (49). С. 50-53.
118. Тимербулатов Ш.В., Фаязов Р.Р., Тимербулатов М.В., Сахаутдинов Р.М., Султанбаев А.У. Особенности лечебной тактики при экстренной абдоминальной патологии, осложнённой синдромом интраабдоминальной гипертензии // Креативная хирургия и онкология. 2013. №1-2. С. 29-33.
119. Тимербулатов М.В., Сендерович Е. И., Рахимов Р.Р., Зиганшин Т.М., Сакаев Э.М., Гришина Е.Е., Нурыев А.А., Пилтоян К.Х. Комплексный подход к лечению острого панкреатита // Медицинский вестник Башкортостана. 2013. №6. С. 100-102.
120. Тищенко А.М., Мушенко Е.В., Смачило Р.М. Изменение тактики лечения острого панкреатита в свете пересмотра классификации Atlanta 2012 года // Новости хирургии. 2015. №6. С. 693-701.
121. Устьянцева И.М., Хохлова О.И. Патогенетические факторы в развитии системного воспалительного ответа и синдрома полиорганной дисфункции при остром панкреатите // Политравма. 2014. №1. С. 61-65.
122. Файзулина Р.Р., Нузова О.Б., Михайлова Е.А. Оптимизация лечения больных с инфицированным панкреонекрозом // Здоровье и образование в XXI веке. 2018. №2. С. 29-33.
123. Фирсова В.Г., Касатова Е.С., Луковникова Л.Б., Фомина С.Г., Новиков Д.В., Копылова Г.Е., Варшавская Л.В., Паршиков В.В., Евстегнеева И.В., Караулов А.В., Новиков В.В. Растворимые формы антигенов CD95, CD25, CD54 и CD38 при остром панкреатите и их возможное клиническое значение // Иммунология. 2016. №4. С. 219-223.

124. Фирсова В. Г., Паршиков В. В., Градусов В. П. Острый панкреатит: современные аспекты патогенеза и классификации // *Соврем.технол. мед.*. 2011. №2. С. 127-133.
125. Фролков В.В., Красносельский М.Я., Овечкин А.М. Продленная эпидуральная блокада в комплексной интенсивной терапии тяжелого острого панкреатита // *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2015. №1. С. 38-44.
126. Чикаев В.Ф., Айдаров А.Р., Зинкевич О.Д., Петухов Д.М., Галяутдинов Ф.Ш., Ахметовна С.Н. Особенности тромбоцитарной реакции организма при остром панкреатите в неотложной хирургии // *Казанский мед.ж.*. 2017. №2. С. 172-175.
127. Шаповальянц С.Г., Мыльников А.Г., Паньков А.Г. // Оперативные вмешательства при остром деструктивном панкреатите // *Анналы хирургической гепатологии*. 2010. Т. 15. № 2. С. 58-65.
128. Ярощук С.А., Короткевич А.Г., Леонтьев А.С. Прогностическая ценность парапапиллярной блокады в оценке тяжести течения острого панкреатита. // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014. № 4 (104). С. 43-47.
129. A. Velagapudi, M. McKay, T. Barry [et al.] / A Low Impact Approach to Infected Pancreatic Necrosis: Review of a Case Series // *Surg. Infect.* – 2016. – Vol. 17, № 6. – P. 749-754.
130. Beger H.G., Krautzberger W., Gogler H. Resection of the head of the pancreas (cephalic pancreatectomy) with conservation of the duo-denum in chronic pancreatitis, tumors of the head of the pancreas and compression of the common bile duct. *Chirurgie* 1981; 107; 597-606.
131. Buchler M.W., Friess H., Uhl W., Malfertheiner P. Chronic pancreatitis. Novel Concepts in Biology and Therapy. Blackwell Science, Berlin 2002; 614.
132. Dimagno M.J., Dimagno E.P. Chronic pancreatitis // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2010. – Vol.26, N5 – P.219-231.

133. Disario J. A., Freeman M. L., Bjorkman D. J. et al. Endoscopic balloon dilation vs sphincterotomy (edes) for bileduct stone removal // *Digestion*. – 1998. – V. 59. (suppl. 3). –P. 26.
134. Dobosz M., Babicki A., Dobrowolski S. et al. Emergency endoscopic papillotomy in biliary acute pancreatitis // *Endoscopy*. –1999. – V. 31. (suppl. 1). – P. 102.
135. Janisch, N.H. Advances in Management of Acute Pancreatitis / N.H. Janisch, T.B. Gardner // *Gastroenterol. Clin. North Am.* – 2016. – Vol. 45, № 1. – P. 1-8.
136. Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japa-nese Guidelines 2015 / M. Yokoe, T. Takada, T. Mayumi, M. Yoshida // *J. Hepatobil. Pancreat. Sci.* – 2015. – Vol. 22, № 6. – P. 405-32.
137. Kobiela, J. Introduction of new technique of single-port transgastric access for repeated debridement of infected pancreatic necrosis / J. Kobiela, S. Hac, Z. Sledzinski // *Pol. Przegl. Chirurg.* – 2013. – Vol. 85, № 4. – P. 228-33.
138. Kokosis, G. Surgical management of necrotizing pancreatitis: an over-view / G. Kokosis, A. Perez, T.N. Pappas // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, № 43. – P. 16106-12.
139. LaPatra, S.E. Assessment of the risk of White Sturgeon to become in-fected and potential carriers of infectious pancreatic necrosis virus / S.E. LaPatra, S. Mead // *J. Aquatic Anim Health.* – 2013. – Vol. 25, № 4. - P. 260-4.
140. Janisch, N.H. Advances in Management of Acute Pancreatitis / N.H. Janisch, T.B. Gardner // *Gastroenterol. Clin. North Am.* – 2016. – Vol. 45, № 1. – P. 1-8.
141. Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japa-nese Guidelines 2015 / M. Yokoe, T. Takada, T. Mayumi, M. Yoshida // *J. Hepatobil. Pancreat. Sci.* – 2015. – Vol. 22, № 6. – P. 405-32.
142. Kobiela, J. Introduction of new technique of single-port transgastric access for repeated debridement of infected pancreatic necrosis / J. Kobiela, S. Hac, Z. Sledzinski // *Pol. Przegl. Chirurg.* – 2013. – Vol. 85, № 4. – P. 228-33.
143. Kokosis, G. Surgical management of necrotizing pancreatitis: an over-view / G. Kokosis, A. Perez, T.N. Pappas // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, № 43. – P. 16106-12.

144. LaPatra, S.E. Assessment of the risk of White Sturgeon to become infected and potential carriers of infectious pancreatic necrosis virus / S.E. LaPatra, S. Mead // *J. Aquatic Anim Health.* – 2013. – Vol. 25, № 4. - P. 260-4.
145. Management of infected pancreatic necrosis using retroperitoneal necrosectomy with flexible endoscope: 10 years of experience / G. Castellanos, A. Pinero, L.A. Doig [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2013. – Vol. 27, № 2. – P. 443-53.
146. Minimally invasive necrosectomy using resectoscope for intractable necrotic abscess after severe acute pancreatitis: report of a case / S. Kikuchi, Y. Watanabe, K. Sato, H. Matsumoto // *Surg. Today.* – 2015. – Vol. 45, № 11. – P. 1442-5.
147. Nowak A., Kohut M., Marek T. A. et al. Microlithiasis of common bile duct in patients with acute biliary pancreatitis (abp) – the cause or the result of the disease? // *Endoscopic and related abstracts of the 6th united european gastroenterology week. Birmingham. October 18–23 // Endoscopy.* 1997. – V. 28. –P. 1255–1262.
148. Sivasuriya Sivaganesh, Ajith Siriwardena, Aloka Pathirana //SLHPBA guidelines on the management of acute pancreatitis –a consensus document// *The Sri Lanka Journal of Surgery* 2017; 35(4): 29-33
149. Modified single transluminal gateway transcystic multiple drainage technique for a huge infected walled-off pancreatic necrosis: A case report / K. Minaga, M. Kitano, H. Imai [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 22, № 21. – P. 5132-6.
150. The New Revised Classification of Acute Pancreatitis. M G Sarr et al. 2012 *Surg Clin N Am* 93 (2013) 549–562
151. Modulation of genes related to the recruitment of immune cells in the digestive tract of trout experimentally infected with infectious pancreatic necrosis virus (IPNV) or orally vaccinated / N.A. Ballesteros, S. Rodriguez Saint-Jean, S.I. Perez-Prieto [et al.] // *Developm. Comp. Immunol.* – 2014. – Vol. 44, № 1. – P. 195-205.
152. Mouli, V.P. Efficacy of conservative treatment, without necrosectomy, for infected pancreatic necrosis: a systematic review and meta-analysis / V.P. Mouli,

- V. Sreenivas, P.K. Garg // *Gastroenterology*. – 2013. – Vol. 144, № 2. – P. 333-340.
153. Necrotizing pancreatitis: diagnosis, imaging, and intervention / J.Y. Shyu, N.I. Sainani, V.A. Sahni, J.F. Chick // *Radiographics*. – 2014. – Vol. 34, № 5. – P. 1218-39.
154. Podgorniy, Ya.M. Strategic trends of intensive care of gastrointestinal dysfunction as component of the syndrome of multiple dysfunction / Ya.M. Podgorniy // *Український журнал екстремальної медицини імені Г.О. Можаява*. - 2009. - Т. 10, № 3. - С. 135-141.
155. Prediction of Severe Acute Pancreatitis Using a Decision Tree Model Based on the Revised Atlanta Classification of Acute Pancreatitis / Z. Yang, L. Dong, Y. Zhang, C. Yang // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, № 11. – P. e0143486.
156. Reduced lymphocyte count as an early marker for predicting infected pancreatic necrosis / X. Shen, J. Sun, L. Ke [et al.] // *BMC Gastroenterol*. – 2015. – Vol. 15. – P. 147.
157. Revised Atlanta Classification for Acute Pancreatitis: A Pictorial Es-say / B.R. Foster, K.K. Jensen, G. Bakis, A.M. Shaaban // *Radiographics*. – 2016. – Vol. 36, № 3. – P. 675-87.
158. Risk factors for pancreatic infection in patients with severe acute pan-creatitis: an analysis of 163 cases / Y.B. Zeng, X.B. Zhan, X.R. Guo, H.G. Zhang // *J. Dig. Dis.* – 2014. – Vol. 15, № 7. – P. 377-85.
159. Risk factors of infected pancreatic necrosis secondary to severe acute pancreatitis / L. Ji, J.C. Lv, Z.F. Song [et al.] // *Hepatobil. Pancr. Dis. Int.* – 2016. – Vol. 15, № 4. – P. 428-33.
160. Scrotal Abscess: A Rare Presentation of Complicated Necrotizing Pancreatitis / S. Mirhashemi, M. Soori, G. Faghieh, H. Peyvandi // *Arch. Iran Med.* – 2017. – Vol. 20, № 2. – P. 124-127.
161. Siegel J. H., Cohen S. A., Kasmin F. E. Sphincterotomy techniques // *Professional communications, Inc.* – 1997. – P. 42.

162. Short-term outcomes from a multicenter retrospective study in China comparing laparoscopic and open surgery for the treatment of infected pan-creatic necrosis / J. Tan, H. Tan, B. Hu [et al.] // *J. Laparoendosc. Adv. Surg Techniq. Part A.* – 2012. – Vol. 22, № 1. – P. 27-33.
163. Spectrum of microorganisms in infected walled-off pancreatic necrosis - impact on organ failure and mortality / P.N. Schmidt, S. Roug, E.F. Han-sen [et al.] // *Pancreatology.* – 2014. – Vol. 14, № 6. – P. 444-9.
164. Step-up mini-invasive surgery for infected pancreatic necrosis: Results from prospective cohort study / A. Li, F. Cao, J. Li [et al.] // *Pancreatology.* – 2016. – Vol. 16, № 4. – P. 508-14.
165. Strobel, O. Endoscopic transgastric necrosectomy due to infected pancreatic necrosis / O. Strobel, M.W. Buchler // *Chirurg.* – 2012. – Vol. 83, № 7. – P. 670.
166. Surgical strategies in severe acute pancreatitis (SAP): indications, complications and surgical approaches / L. Kiss, G. Sarbu, A. Bereanu, R. Kiss // *Chirurgia (Bucur).* – 2014. – Vol. 109, № 6. – P. 774-82.
167. The efficiency of continuous regional intra-arterial infusion in the treatment of infected pancreatic necrosis / M. Zhou, B. Chen, H. Sun [et al.] // *Pancreatology.* – 2013. – Vol. 13, № 3. – P. 212-5.
168. The evolving management of infected pancreatic necrosis / G. Donald, T. Donahue, H.A. Reber, O.J. Hines // *Am. Surg.* – 2012. – Vol. 78, № 10. – P. 1151-5.
169. The revised Atlanta criteria 2012 altered the classification, severity assessment and management of acute pancreatitis / J. Huang, H.P. Qu, Y.F. Zheng, X.W. Song // *Hepatobil. Pancr. Dis. Int.* – 2016. – Vol. 15, № 3. – P. 310-5.
170. The two-port laparoscopic retroperitoneal approach for minimal access pancreatic necrosectomy / A.B. Cresswell, H. Nageswaran, A. Bel-gaumkar, R. Kumar // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* – 2015. – Vol. 97, № 5. – P. 354-8.
171. Timing and Route of Enteral Nutrition in Severe Acute Pancreatitis? / B. Dupont, M. Musikas, M.T. Dao, M.A. Piquet // *Pancreas.* – 2016. – Vol. 45, № 5. – P. e20.

172. Ultrasound-guided percutaneous drainage of infected pancreatic ne-crosis / M. Wronski, W. Cebulski, D. Karkocha [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2013. – Vol. 27, № 11. – P. 4397-8.
173. Sivasuriya Sivaganesh, Ajith Siriwardena, Aloka Pathirana // *SLHPBA guidelines on the management of acute pancreatitis –a consensus document// The Sri Lanka Journal of Surgery* 2017; 35(4): 29-33.
174. The New Revised Classification of Acute Pancreatitis. M G Sarr et al. 2012 *Surg Clin N Am* 93 (2013) 549–562.
175. A retroperitoneal approach for infected pancreatic necrosis / Q. Guo, H. Lu, W. Hu, Z. Zhang // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 48, № 2. – P. 225-30.
176. Comparison of scoring systems in predicting the severity of acute pancreatitis / J.H. Cho, T.N. Kim, H.H. Chung, K.H. Kim // *World J. Gas-troenterol.* – 2015. – Vol. 21, № 8. – P. 2387-94.
177. Consensus guidelines on severe acute pancreatitis / R. Pezzilli, A. Zerbi, D. Campra, G. Capurso // *Dig. Liver Dis.* – 2015. – Vol. 47, № 7. – P. 532-43.
178. Covered self-expandable metal stent with angled flare ends for drain-age of infected walled-off pancreatic necrosis / G. Mavrogenis, A. Sibille, V. Benali, P. Warzee // *Pancreatology.* – 2013. – Vol. 13, № 3. – P. 318-9.
179. Direct endoscopic necrosectomy: a minimally invasive endoscopic technique for the treatment of infected walled-off pancreatic necrosis and in-fected pseudocysts with solid debris / T.L. Ang, A.B. Kwek, S.S. Tan [et al.] // *Singapore Med. J.* – 2013. – Vol. 54, № 4. – P. 206-11.
180. Experience of minimal-access video-assisted retroperitoneal debride-ment in treatment of infected pancreatic necrosis / J. Feng, Z.W. Liu, S.W. Cai [et al.] // *Chung-Hua Wai Ko Tsa Chih.* – 2016. – Vol. 54, № 11. – P. 844-847.
181. Gastrointestinal Fistulas in Acute Pancreatitis With Infected Pancreat-ic or Peripancreatic Necrosis: A 4-Year Single-Center Experience / W. Jiang, Z. Tong, D. Yang [et al.] // *Medicine.* – 2016. – Vol. 95, № 14. – P. e3318.

182. Hypotension in the first week of acute pancreatitis and APACHE II score predict development of infected pancreatic necrosis / R.B. Than-dassery, T.D. Yadav, U. Dutta [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2015. – Vol. 60, № 2. – P. 537-42.
183. Infected pancreatic necrosis increases the severity of experimental necrotizing pancreatitis in mice / P.J. Poxleitner, G. Seifert, S.C. Richter [et al.] // *Pancreas.* – 2013. – Vol. 42, № 7. – P. 1150-6.
184. Infected pancreatic necrosis occurring in a jejunal aberrant pancreas: report of a case / A. Hamabe, S. Ueshima, H. Akamatsu [et al.] // *Surg. To-day.* – 2012. – Vol. 42, № 6. – P. 583-8.
185. Management of infected pancreatic necrosis using retroperitoneal necrosectomy with flexible endoscope: 10 years of experience / G. Castellanos, A. Pinero, L.A. Doig [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2013. – Vol. 27, № 2. – P. 443-53.
186. Minimally invasive necrosectomy using resectoscope for intractable necrotic abscess after severe acute pancreatitis: report of a case / S. Kikuchi, Y. Watanabe, K. Sato, H. Matsumoto // *Surg. Today.* – 2015. – Vol. 45, № 11. – P. 1442-5.
187. Minimally invasive necrosectomy versus conventional surgery in the treatment of infected pancreatic necrosis: a systematic review and a meta-analysis of comparative studies / R. Ciocchi, S. Trastulli, J. Desiderio [et al.] // *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Techniq.* – 2013. – Vol. 23, № 1. – P. 8-20.
188. Necrotizing pancreatitis: diagnosis, imaging, and intervention / J.Y. Shyu, N.I. Sainani, V.A. Sahni, J.F. Chick // *Radiographics.* – 2014. – Vol. 34, № 5. – P. 1218-39.
189. Revised Atlanta Classification for Acute Pancreatitis: A Pictorial Essay / B.R. Foster, K.K. Jensen, G. Bakis, A.M. Shaaban // *Radiographics.* – 2016. – Vol. 36, № 3. – P. 675-87.
190. Revised Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis 2015: revised concepts and updated points / S. Isaji, T. Takada, T. Mayumi, M. Yoshida // *J. Hepatobil. Pancreat. Sci.* – 2015. – Vol. 22, № 6. – P. 433-45.

191. Risk factors of infected pancreatic necrosis secondary to severe acute pancreatitis / L. Ji, J.C. Lv, Z.F. Song [et al.] // *Hepatobil. Pancr. Dis. Int.* – 2016. – Vol. 15, № 4. – P. 428-33.
192. Scrotal Abscess: A Rare Presentation of Complicated Necrotizing Pancreatitis / S. Mirhashemi, M. Soori, G. Faghieh, H. Peyvandi // *Arch. Iran Med.* – 2017. – Vol. 20, № 2. – P. 124-127.
193. Single or multiport percutaneous endoscopic necrosectomy performed with the patient under conscious sedation is a safe and effective treatment for infected pancreatic necrosis (with video) / R. Dhingra, S. Srivastava, S. Behra [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2015. – Vol. 81, № 2. – P. 351-9.
194. Spectrum of microorganisms in infected walled-off pancreatic necrosis - impact on organ failure and mortality / P.N. Schmidt, S. Roug, E.F. Han-sen [et al.] // *Pancreatology.* – 2014. – Vol. 14, № 6. – P. 444-9.
195. Surgical strategies in severe acute pancreatitis (SAP): indications, complications and surgical approaches / L. Kiss, G. Sarbu, A. Bereanu, R. Kiss // *Chirurgia (Bucur).* – 2014. – Vol. 109, № 6. – P. 774-82.
196. Theoretical approach to local infusion of antibiotics for infected pancreatic necrosis / J. Gonzalez-Lopez, F. Macias-Garcia, J. Larino-Noia [et al.] // *Pancreatology.* – 2016. – Vol. 16, № 5. – P. 719-25.
197. Timing and Route of Enteral Nutrition in Severe Acute Pancreatitis? / B. Dupont, M. Musikas, M.T. Dao, M.A. Piquet // *Pancreas.* – 2016. – Vol. 45, № 5. – P. e20.
198. Ultrasound-guided percutaneous drainage of infected pancreatic necrosis / M. Wronski, W. Cebulski, D. Karkocha [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2013. – Vol. 27, № 8. – P. 2841-8.
199. Weber, M. Resistant enterococci in infected pancreatic necrosis / M. Weber, A. Stallmach // *Deutsch. Med. Wochenschr.* – 2014. – Bd. 139, № 50. – S. 2603.
200. Zerem, E. Treatment of severe acute pancreatitis and its complications / E. Zerem // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, № 38. – P. 13879-92.