

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Ижевская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

СУЛТАНОВА МАРИЯ ВЛАДИМИРОВНА

**КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЖЕНЩИН
В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ
ПРИ ОСТРОМ ХОЛЕЦИСТИТЕ И ПАНКРЕАТИТЕ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Ф.К. Тетелютина

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
С.Н. Стяжкина

Ижевск, 2015

СОДЕРЖАНИЕ

	стр.
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	11
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ И ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА У ЖЕНЩИН С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ГЕПАТОПАНКРЕАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ	13
1.1. Особенности течения беременности, родов и послеродового периода у женщин с заболеваниями гепатопанкреатобилиарной системы	13
1.2. Коморбидность соматической патологии в акушерстве и ее связь с морфофункциональными изменениями в гепатопанкреатобилиарной системе	23
1.3. Современные представления диагностики и лечения заболеваний гепатопанкреатобилиарной системы у женщин в период гестации	27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	34
2.1. Клиническая характеристика обследуемых больных	34
2.2. Методы исследования	38
ГЛАВА 3. ПРЕДИКТОРЫ И АНАЛИЗ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ У ЖЕНЩИН В ПЕРИОД ГЕСТАЦИИ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ГЕПАТОПАНКРЕАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ	51
3.1. Распространенность заболеваний поджелудочной железы и желчного пузыря у женщин в период гестации в Удмуртской республике	51
3.2. Предикторы и анализ коморбидной патологии у женщин в период гестации с острым панкреатитом и холециститом в Удмуртской республике	54
ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ И ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА У ЖЕНЩИН С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ГЕПАТОПАНКРЕАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ	61

4.1. Течение беременности и родов у женщин с заболеваниями гепатопанкреатобилиарной системы	61
4.2. Особенности течения родов и послеродового периода у обследуемых женщин	64
4.3. Комплексная оценка состояния плода и новорожденного у женщин с поражением гепатопанкреатобилиарной системы	73
Глава 5. КЛИНИКО-МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ У ЖЕНЩИН С ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ И ХОЛЕЦИСТИТОМ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ	85
5.1. Алгоритм диагностики и лечения острого панкреатита и холецистита у беременных и родильниц	85
5.2. Особенности лабораторных показателей в динамике лечения у женщин с острым холециститом и панкреатитом в послеродовом периоде	83
5.3. Оперативная тактика при деструктивном холецистите и панкреатите у беременных, рожениц и родильниц	99
5.4. Макро- и микроморфологические изменения в поджелудочной железе у родильниц с панкреонекрозом	102
5.5. Результаты лечения пациенток с острым панкреатитом и холециститом, изучение причин смертности	105
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	113
ВЫВОДЫ	129
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	131
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	134

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

CD19 – В-лимфоциты

CD3 – Т-лимфоциты

CD4 – Т-супрессоры

CD8 – Т-хелперы

Ig G – иммуноглобулин *G*

Ig A – иммуноглобулин *A*

Ig M – иммуноглобулин *M*

АД – артериальное давление

АЛТ - аспаратаминотрансфераза

АСТ - аспартатаминотрансфераза

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза

ГЭРБ – гастроэзофагиальная рефлюксная болезнь

ДСТ – дисплазия соединительной ткани

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИЛ-1 – интерлейкин-1

ИЛ-12 – интерлейкин-12

ИЛ-2 – интерлейкин-2

ИЛ-6 – интерлейкин-6

ИЛ-8 – интерлейкин-8

ИТШ – инфекционно-токсический шок

ИФ – интерферон

КСК – кривая скорости кровотока

КТГ - кардиотокограмма

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации

ЛПС – липолисахариды

НСТ - нестрессовый тест
ОДП – острый деструктивный панкреатит
ОП – острый панкреатит
ПКТ - прокальцитонин
ПН – плацентарная недостаточность
ПСММ – полипептиды средне-молекулярной массы
ПТИ – протромбиновый индекс
ПФ – плазмаферез
РБ – районная больница
РКБ – республиканская клиническая больница
СВР – системная воспалительная реакция
СДО – систоло-диастолическое отношение
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СРБ – С-реактивный белок
УДХК – урсодезоксихолевая кислота
УЗИ – ультразвуковое исследование
УР – Удмуртская Республика
ФАН – фагоцитарная активность нейтрофилов
ФГС - фиброгастроскопия
ФНО – фактор некроза опухолей
ФЭГДС - фиброэзогастродуоденоскопия
ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы
ЭГП – экстрагенитальная патология
ЭРПХГ – эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография

ВВЕДЕНИЕ

За последние десятилетия отмечается увеличение числа больных с гнойно-воспалительными заболеваниями брюшной полости, в частности в период гестации. Среди острых заболеваний органов брюшной полости панкреатит занимает 3-е место. По данным различных авторов пациенты с острым деструктивным панкреатитом составляют от 5,0% до 10,0% всех больных с гнойными заболеваниями брюшной полости (Маев И.В., 2010; Наумов А.А., 2010; Авакимян С.В., 2013).

Распространенность острого панкреатита среди беременных – 1 на 4000 женщин. Во время беременности острый панкреатит может возникнуть на любом сроке, но чаще – во второй половине её. Обострение хронического панкреатита возникает у каждой третьей беременной и часто совпадает с развитием раннего токсикоза (Петров В.Н., 2011; Пунгина М.Ю., 2012).

По данным Баранюк Н.В. (2011) частота панкреатита колеблется от 1:2880 до 1:11464 родов. Летальность женщин в период гестации несколько выше, чем у небеременных женщин. Наличие беременности может существенно затруднять диагностику. При гнойно-воспалительных заболеваниях поджелудочной железы нередко происходит внутриутробная гибель плода. Перинатальная смертность составляет 38%.

Несмотря на определенные успехи фармакотерапии, не всегда удается купировать гнойный воспалительный процесс в брюшной полости. Так же отмечаются токсикологические и иммунологические последствия применения антибактериальных препаратов и формирование вторичной иммунологической недостаточности у этого контингента пациенток (Наумов А.А., 2010; Чудных С.М., 2011; Авакимян С.В., 2013; Винник Ю., 2014).

К началу 90-х гг. стало ясно, что антибиотики не способны в полной мере решить проблему гнойно-септических заболеваний. Признание этого факта послужило толчком к разработке методов активной детоксикации и иммунокоррекции на новом научном и техническом уровне. Обширные и

систематические исследования в области цитокинотерапии начались в середине 90-х гг., когда в повседневной медицинской практике появились различные методы иммунотерапии: плазмаферез, ксеноспленотерапия, озонотерапия, лазеротерапия (Останин А.А., 2002; Заико М.В., 2012). В настоящее время в клинической практике для лечения эндотоксикозов стал применяться препарат Реосорбилакт. В ходе изучения его детоксикационных свойств разработаны методические подходы парентерального применения Реосорбилакта при проведении трансфузионной терапии.

Однако недостаточно изучены предикторы и степень коморбидности сопутствующей патологии, клинико-морфофункциональные изменения у женщин с заболеваниями гепатопанкреатобилиарной системы в период гестации. Мы не встретили в литературе научно обоснованного алгоритма экспресс-диагностики и лечения острого панкреатита и острого холецистита у беременных, рожениц и родильниц. Применение Реосорбилакта для лечения острого панкреатита в послеродовом периоде до сих пор достаточно не разработано. Большой интерес представляет применение Реосорбилакта с иммуномодуляторами широкого спектра действия – Спленопидом и Ронколейкином (Заико М.В., 2014), что также является необходимым для проведения детоксикации и иммунокоррекции у пациенток с острым панкреатитом и панкреонекрозом в послеродовом периоде.

Цель работы. Улучшение результатов лечения женщин во время беременности и в послеродовом периоде с панкреатитом и холециститом с включением в комплекс лечения методов цитокинотерапии и раствора Реосорбилакта.

Задачи исследования:

1. Изучить распространенность, выявить предикторы и степень коморбидности сопутствующей патологии, особенности течения острого

панкреатита и холецистита у женщин Удмуртской Республики в период гестации.

2. Изучить особенности течения беременности, родов, послеродового периода, состояние плода и новорожденного, макро- и микроморфологические особенности органов у женщин с заболеваниями гепатопанкреатобилиарной системы.

3. Оценить клиническую эффективность воздействия цитокинотерапии и раствора Реосорбилакта на гемограмму и биохимические показатели крови, состояние клеточного и гуморального иммунитета у родильниц с заболеваниями гепатопанкреатобилиарной системы.

4. Разработать и научно обосновать алгоритм экспресс диагностики и комплексного лечения острого панкреатита и острого холецистита в период гестации для врачей акушеров-гинекологов и хирургов.

Научная новизна:

Впервые в Удмуртской Республике изучены распространенность и структура заболеваемости гепатопанкреатобилиарной системы у женщин в период гестации, особенности течения беременности, родов, послеродового периода, состояние плода и новорожденного, частота и тяжесть гнойно-септических осложнений, в том числе острого панкреатита и острого холецистита.

Выявлены предикторы и высокая степень коморбидной патологии у женщин с острым холециститом и панкреатитом в период гестации и ее влияние на исход заболевания в послеродовом периоде.

Впервые разработан, научно обоснован и предложен алгоритм экспресс-диагностики и комплексного лечения острого панкреатита и холецистита для врачей акушеров-гинекологов и хирургов в клинической практике.

Доказана клиническая эффективность комплексного лечения острого панкреатита и острого холецистита у родильниц с использованием раствора

Реосорбилакта и цитокинотерапии с целью детоксикации и иммунокоррекции.

Выявлено, что микро- и макроморфологические изменения органов у родильниц с острым панкреатитом и острым холециститом носят выраженный деструктивный характер с тенденцией полиорганного поражения.

Практическая значимость работы. Проведенные клинические исследования показали рост частоты заболеваний гепатопанкреатобилиарной системы у женщин Удмуртской Республики в период гестации, а также высокую степень коморбидности сопутствующей патологии с учетом предикторов. Установлено неблагоприятное влияние заболеваний гепатопанкреатобилиарной системы на течение беременности, родов, послеродового периода, состояние плода и новорожденного. Доказана целесообразность применения цитокинотерапии и раствора Реосорбилакта в комплексном лечении острого панкреатита и холецистита у родильниц. Предложенный вариант иммунокоррекции с детоксикацией позволил уменьшить тяжесть воспалительного процесса у данной категории женщин, повысить иммунологическую резистентность больных. Предложенный алгоритм экспресс диагностики и комплексного лечения острого панкреатита и холецистита у женщин в период гестации позволит врачам акушерам-гинекологам и хирургам своевременно поставить диагноз острого панкреатита и холецистита, провести комплексное лечение, сократить длительность пребывания в стационаре, улучшить прогноз для жизни, здоровья и дальнейшей трудоспособности этой категории больных.

Положения, выносимые на защиту:

1. Рост частоты заболеваний гепатопанкреатобилиарной системы, высокая степень коморбидности сопутствующей патологии оказывают

неблагоприятное влияние на течение беременности, родов, послеродового периода, состояние плода и новорожденного.

2. Макро- и микроморфологические изменения плаценты, эндометрия и миометрия, поджелудочной железы, почек, сердца, легких, происходящие у женщин в период гестации при острой гепатопанкреатобилиарной патологии, носят деструктивный характер с тенденцией полиорганного поражения.

3. Использование цитокинотерапии в сочетании с инфузионным введением Реосорбилакта в комплексном лечении острого панкреатита и холецистита позволило улучшить состояние родильниц, клиническое течение заболевания, гемограмму, биохимические показатели крови и иммунодефицита.

4. Применение научно обоснованного алгоритма экспресс диагностики с использованием теста «Актим Панкреатитис» и комплексного лечения заболеваний гепатопанкреатобилиарной системы в период гестации позволило снизить количество осложнений, длительность лечения, показатель летальности.

Апробация работы. Основные положения диссертации и этапные результаты исследования представлены и обсуждались на: врачебной конференции гинекологического и хирургического отделений БУЗ УР «1 РКБ МЗ УР»; научно-практической конференции с международным участием, посвященной 30-летию родильного дома БУЗ УР «РКДЦ МЗ УР» (Ижевск, 2010); научно-практической конференции «Клиническая биохимия: единство фундаментальной науки и лабораторной диагностики» (Ижевск, 2010); межрегиональной конференции «Актуальные вопросы ургентной хирургии» (Воронеж, 2010); XVII, XVIII международном конгрессе хирургов-гепатологов России и стран СНГ (Донецк, 2013, Пермь, 2014); международной научно-практической конференции «Эндоскопические операции в хирургии, акушерстве и гинекологии» (Ижевск, 2013); XI

межвузовской конференции молодых ученых и студентов «Современные аспекты медицины и биологии» (Ижевск, 2013); Республиканской научно-практической конференции «Репродуктивное здоровье - консолидация науки и практики» (Ижевск, 2014); конференциях Удмуртской Республиканской общественной организации «Ассоциация акушеров-гинекологов» (Ижевск, 2012-2014), совместном заседании кафедр акушерства и гинекологии, факультетской хирургии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ижевск, 2014).

Внедрение результатов исследования в практику и личный вклад автора. На основании клинико-лабораторных исследований определены рост заболеваний гепатопанкреатобилиарной системы и степень коморбидности сопутствующей патологии у женщин Удмуртской Республики в период гестации, особенности течения беременности, родов, послеродового периода, состояния плода и новорожденного, результатов макро- и микроморфологии матки и поджелудочной железы; доказана клиническая эффективность цитокинотерапии и инфузионной терапии Реосорбилактом в комплексном лечении острого панкреатита и холецистита у родильниц, их положительное влияние на токсическое воздействие, изменения со стороны клеточного и гуморального иммунитета; доказана эффективность предложенного алгоритма экспресс диагностики с использованием теста «Актим Панкреатитис» и комплексного лечения острого панкреатита и холецистита у женщин в период гестации для врачей акушеров-гинекологов и хирургов.

Весь период обследования и лечения беременные, роженицы и родильницы находились под наблюдением автора. Комплекс клинико-лабораторных исследований, а также собранный материал обработан и проанализирован автором.

Результаты исследования внедрены в работу лечебно-профилактических организаций Удмуртской республики: БУЗ УР «1 РКБ МЗ УР» (главный врач – к.м.н. Н.А. Михайлова), БУЗ УР «ГКБ №9 МЗ УР» (главный врач – д.м.н., профессор А.Я. Мальчиков).

Материалы исследования использованы в учебно-методическом процессе кафедр акушерства и гинекологии ФПК и ПП, факультетской хирургии ГБОУ ВПО ИГМА Минздрава России.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 152 листах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Список литературы представлен 177 авторами (100 отечественными и 77 иностранными авторами). Работа иллюстрирована 39 таблицами, 30 рисунками.

Публикации. Всего опубликовано 19 научных работ по теме диссертации, из них 7 – в ведущих рецензируемых научных журналах, определенных ВАК Минобразования и науки РФ.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ И ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА У ЖЕНЩИН С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ГЕПАТОПАНКРЕАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ

1.1. Особенности течения беременности, родов и послеродового периода у женщин с заболеваниями гепатопанкреатобилиарной системы

Экстрагенитальная патология (ЭГП) – это многочисленная группа разнообразных и разнозначимых болезней, синдромов, состояний у беременных женщин, объединенных лишь тем, что они не являются гинекологическими заболеваниями и осложнениями беременности.

Установлено, что 1/3 всех случаев перинатальной смертности новорожденных встречается у женщин с экстрагенитальной патологией [66].

Нередко у беременных и рожениц констатирована патология гепатопанкреатобилиарной системы, в частности, острого панкреатита и острого холецистита [2, 58, 59, 102, 107].

У беременных женщин могут встречаться признаки желудочной и кишечной диспепсии, холестаза, обострение хронического холецистита, нарушение стула по типу констипации, а также нарушение микрофлоры пищеварительной тракта [13, 17, 18, 19, 32, 64, 70, 105]. Большинство авторов выделяют «изжогу беременных» как отдельный симптом, появляющийся на фоне беременности и обусловленный ею [26, 39, 48]. Актуальность проблемы изжоги беременных обусловлена ее высокой распространенностью, связью с развитием гастроэзофагиальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и снижением качества жизни [12, 30, 88, 94].

Согласно результатам научных работ, изжога при беременности беспокоит от 30-50% до 80% беременных женщин [32, 64, 81]. В работе Davidson R.M. (1998) при наблюдении 2731 беременных женщин выявлено, что 95% процентов из них испытывают изжогу, нередко в сочетании с

тошнотой и рвотой [116]. Как правило, изжога редко беспокоит женщин в I триместре (9,5%), чаще возникает во II триместре (43,1%) и особенно часто наблюдается в III триместре (54,1%) беременности, не резко выражена и имеет преходящий характер [79]. По данным Буркова С.Г. (2004), при обследовании 55 беременных женщин установлено, что изжога беспокоила 65,4% из них, причем ее распространенность в I триместре составляла 7,2%, во II – 18,2% и в III – 40% [13].

Основным гормональным механизмом развития изжоги у беременных считается снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера в результате действия прогестерона [30]. Почти у всех женщин тонус нижнего пищеводного сфинктера падает к 36-й неделе беременности и восстанавливается после родов [31]. Под влиянием гормонов гестации уменьшается тонус гладкой мускулатуры кишечника, а также происходит нарушение чувствительности хеморецепторов кишечника к серотонину и гистамину. Эти факторы приводят к снижению перистальтики кишечника и впоследствии потенцируют развитие не только запоров и нарушение кишечной микрофлоры, но и нарушение эвакуации кислого содержимого из желудка и возникновение кислого рефлюкса [37]. К физическим причинам относятся: увеличение размеров матки, в результате чего происходит нарушение взаиморасположения внутренних органов, повышение внутрибрюшного давления и давления в желудке. Кроме того, при нарушении расположения органов брюшной полости желудок смещается к диафрагме, нарушается функция нижнего пищеводного сфинктера и повышается риск развития грыжевого выпячивания желудка в пищеводное отверстие диафрагмы. Также снижается перистальтика толстого кишечника и задерживается удаление кислого содержимого из желудка [154].

Изжога может впервые начать беспокоить женщину во время беременности, нарастать по мере течения беременности и исчезнуть после родов, но в ряде случаев изжога расценивается как симптом ГЭРБ,

беспокоящий пациентку ранее [4, 16, 21, 30]. В развитии изжоги беременных и ГЭРБ лежит один основной механизм – ослабление тонуса нижнего пищеводного сфинктера. Это диктует необходимость в ряде случаев говорить не об изжоге, а о ГЭРБ у беременных [12, 88].

Согласно определению, ГЭРБ – это хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное попаданием желудочного или кишечного содержимого в пищевод вне зависимости от того, развивается ли при этом воспаление его слизистой или нет. Следовательно, при ведении беременных необходимо учитывать, что у пациенток с ГЭРБ, предшествующей наступлению беременности, высока вероятность ухудшения течения заболевания во время беременности. В то же время возникновение изжоги во время беременности может рассматриваться как фактор риска развития ГЭРБ после родов. Так, в исследовании турецких ученых было выявлено, что при возникновении изжоги хотя бы во время одной беременности риск последующего развития ГЭРБ составил 17,7%, а во время более двух беременностей – 36,1%. При этом риск развития ГЭРБ не зависел от возраста и наличия ожирения [30, 94, 109].

При необходимости эндоскопическое исследование может и должно проводиться у беременных (по показаниям) на любом сроке. Данный метод при правильном и бережном выполнении безопасен для матери и плода. Противопоказаниями к выполнению фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС) могут стать: деформация шейно-грудного отдела позвоночника, резко выраженные искривления позвоночника (кифоз, сколиоз, лордоз), сужение пищевода, ригидность глотки, большой зуб, чрезмерная рвота беременных, эклампсия или преэклампсия, предлежание плаценты [12].

Несмотря на то, что беременность – это физиологическое состояние организма, она также является периодом повышенной нагрузки на все органы, особенно значительной для женщин, уже имеющих ту или иную патологию [27]. Влияние беременности на функцию поджелудочной железы

до конца не установлено, поскольку считается, что панкреатиты у беременных встречаются нечасто. Вместе с тем распространенность панкреатита в популяции, как острого, так и хронического, и прежде всего алкогольного и билиарнозависимого, прогрессивно растет во всем мире и во всех возрастных группах, сопровождаясь увеличением смертности от осложнений этого заболевания [61, 62, 106, 108, 128]. В России наблюдается рост заболеваемости хронического панкреатита как среди взрослых, так и среди детей. Распространенность хронического панкреатита у детей составляет 9–25 случаев, у взрослых – 27–50 на 100 000 населения [53, 55]. Хронический панкреатит заметно «помолодел»: средний возраст на момент установления диагноза снизился с 50 до 39 лет, среди заболевших на 30% увеличилась доля женщин [74], что требует уточнения данных по распространенности хронического панкреатита у беременных. Причинами, способствующими обострению панкреатита во время беременности и в послеродовом периоде, являются нарушение равновесия вегетативной нервной системы, гиперлипидемия, а также наличие желчнокаменной болезни или холецистита. Заболевание обусловлено еще и гормональной перестройкой организма в данном периоде, протекающей с явлениями токсикоза и нарушением кровоснабжения в поджелудочной железе.

Под хроническим панкреатитом понимают прогрессирующее заболевание поджелудочной железы, характеризующееся проявлением во время обострения признаков острого воспалительного процесса, постепенным замещением паренхимы органа соединительной тканью и развитием внешнесекреторной и внутрисекреторной недостаточности поджелудочной железы [37, 113, 117].

Основными причинами хронического панкреатита являются алкоголь, билиарная патология, нарушение питания, курение, гипертриглицеридемия, инфекции различной этиологии, прием ряда лекарств, аутоиммунные процессы и наследственные факторы. В развитии заболевания имеют

значение хроническая ишемия поджелудочной железы, заболевания печени, патология сфинктера Одди, дуоденальная гипертензия, травмы и операции на органах брюшной полости, эндоскопические манипуляции (эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография - ЭРПХГ), токсические факторы в быту и на производстве, *Helicobacter pylori*, синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, врожденные аномалии поджелудочной железы, воспалительные заболевания кишечника, системные заболевания соединительной ткани и др. [45, 110, 114, 135, 140, 145, 175].

В возникновении хронического панкреатита определенное значение имеют и случаи нераспознанного острого панкреатита, которые не диагностируются в 60% случаев [100, 177]. Трансформация острого панкреатита в хронический подтверждается современными методами исследования, согласно которым через год после перенесенного острого панкреатита различные изменения со стороны поджелудочной железы выявляются более чем в 86% случаев. У 85% больных с клиникой острого панкреатита выявляется значительное повышение эхогенности поджелудочной железы, свидетельствующее о наличии фиброза. Приведенные данные позволили сделать заключение, что в 20-30% случаев хронический панкреатит развивается вследствие перенесенного ранее острого панкреатита [100, 138, 176].

Перечисленные причины хронического панкреатита в сочетании с улучшением возможностей его диагностики способствуют росту распространенности заболевания среди населения различных возрастных групп обоих полов, в т.ч. среди беременных [111, 112, 126, 131, 132, 163]. Принимая во внимание тот факт, что возраст беременных (как первородящих, так и повторнородящих) в последнее время повышается, следует ожидать увеличения распространенности различных вариантов панкреатита среди этого контингента.

На сегодняшний день сведения о распространенности панкреатита среди беременных колеблются от 1:4000 до 1:12000, но в основном они касаются острого панкреатита [118, 121, 124, 125, 150, 155, 162]. Одни исследователи анализируют случаи панкреатита только во время беременности [119, 151, 159, 174, 176], другие включают и послеродовые случаи [103]. Число наблюдений панкреатита в опубликованных обзорах, как правило, невелико – максимальное число анализируемых наблюдений панкреатита во время беременности – 101 в обзоре Eddy J.J et al., опубликованном в 2008 г. [122].

В то же время с накоплением опыта лечения панкреатита у беременных показатели материнской и перинатальной смертности при развитии у беременной панкреатита (как правило, речь идет об остром панкреатите) за последние десятилетия несколько уменьшились [52, 103, 115, 125]. Если в 80-х годах материнская смертность при развитии острого панкреатита достигала 37%, а перинатальная 11-37% [133], то в исследовании A. Hernandez et al. (2007) материнская смертность от панкреатита не регистрируется, а перинатальная составляет от 0 до 18% [28, 54, 120, 127].

По данным двух когортных исследований Eddy J.J., Gideonsen M.D., Song J.Y et al. (2008), Hernandez A., Petrov M.S., Brooks D.C. et al. (2007), различные виды панкреатита встречаются примерно в 1 случае на 3000 беременностей (0,03%), в т.ч. в 88% регистрируется острый панкреатит и в 12% – обострение хронического панкреатита [56, 122, 128, 129, 130, 139]. Распространенность панкреатита увеличивается со сроком беременности и числом родов [143, 151, 152, 156, 165]. В 24% наблюдений панкреатит был зарегистрирован в I триместре беременности, в 33% – во II и в 43% – в III триместре беременности. В 63% наблюдений панкреатит установлен у повторнородящих, из которых в 36% наблюдались рецидивы хронического панкреатита во время предыдущих беременностей [60, 150, 166, 173, 174].

Среди установленных причин панкреатита у беременных наиболее часто регистрируется билиарнозависимый вариант (66% острого панкреатита), с

более благоприятным исходом, по сравнению с другими формами заболевания. Из небилиарнозависимых вариантов панкреатита отмечены алкогольный (в 12,3% случаев) панкреатит; панкреатит, ассоциированный с гипертриглицеридемией; панкреатит, ассоциированный с гиперпаратиреоидизмом и гиперкальциемией; идиопатический панкреатит, а также случаи панкреатита, развившиеся у беременных с преэклампсией вследствие системных нарушений микроциркуляции [51, 68, 96, 104, 136, 137, 142, 157].

При беременности увеличивается тощаковый и остаточный объем желчного пузыря. Следствием подобных изменений в организме беременной женщины является тот факт, что у 30% женщин к концу II триместра развивается билиарный сладж; у 12% беременных при УЗИ выявляются камни в желчном пузыре, причем у 30% из них развиваются приступы желчной колики. Поэтому неслучайным представляется тот факт, что операция холецистэктомии является второй по частоте хирургической операцией во время беременности после аппендэктомии. Обострения желчно-каменной болезни у беременных чаще всего происходят во II триместре. Этот же период считается оптимальным для проведения холецистэктомии. После родов билиарный сладж исчезает у 60% женщин в течение 3 месяцев и у 96% – в течение 12 месяцев, мелкие камни у 30% женщин растворяются спонтанно в течение года. Несмотря на это, у части женщин в послеродовом периоде сохраняется вероятность клинической манифестации желчно-каменной болезни и развития панкреатита (как острого, так и рецидива хронического). Причем острый панкреатит в послеродовом периоде отличается особо тяжелым течением [82, 90, 95, 142].

Также причиной панкреатита во время беременности является гиперлипидемия и гипертриглицеридемия (рост холестерина сыворотки крови во время физиологически протекающей беременности составляет от 25 до 50%). Эта причина развития панкреатита имеет особое значение для

женщин с исходным нарушением жирового обмена (ожирением, метаболическим синдромом, наследственной гипертриглицеридемией, гипер- и дислипидемиями), и в значительной степени опосредована увеличением эффекта эстрогенов во время беременности. Наиболее выраженное повышение уровня сывороточных липидов, триглицеридов и липопротеидов отмечается в III триместре и совпадает по времени с ростом регистрируемых случаев панкреатита [91, 96, 144]. Высокая вероятность развития острого панкреатита или обострения хронического панкреатита отмечается при уровне триглицеридов сыворотки крови выше 750 мг/дл [146, 170], при том, что уровень триглицеридов сыворотки во время нормальной беременности, как правило, менее 300 мг/дл, а после родов он восстанавливается до исходного.

К причинам панкреатита во время беременности относятся также лекарственные препараты, принимаемые по показаниям, а подчас и без показаний или в качестве самолечения: тиазидные диуретики, метронидазол, витаминно-минеральные комплексы, препараты кальция, железа, сульфасалазин, кортикостероиды [9, 20, 148, 149]. Нередко причиной панкреатита во время беременности бывают алкоголь, наркотики, паразитарные инвазии (описторхоз, аскариды), вирусы (чаще цитомегаловирус), бактериальные инфекции, синдром избыточного бактериального роста в кишечнике, а также преэклампсия и гестозы с нарушением микроциркуляции в поджелудочной железе. Значимым фактором, способствующим манифестированию панкреатита во время беременности, является перераспределение объема циркулирующей крови у беременных в результате шунтирования части крови через плаценту [29, 43, 44, 46, 101, 158].

Заболевания желчевыделительной системы занимают одно из ведущих мест среди болезней органов пищеварения. Они встречаются у лиц любого

возраста, но особенно часто люди молодого возраста, причем женщины в 4–7 раз чаще мужчин [35, 36, 38, 53, 89, 99, 160].

Хронический холецистит – хроническое рецидивирующее заболевание, связанное с наличием воспалительных изменений в стенке желчного пузыря. В его развитии основополагающую роль играют два фактора: инфекция и застой желчи, обусловленный дискинетическими нарушениями. Последние, как правило, и обуславливают клинические проявления болезни [12, 92].

Хронический холецистит – хроническое рецидивирующее воспаление желчного пузыря, вызываемого различными микроорганизмами. Возможны гематогенный, лимфогенный и контактный из кишечника пути распространения инфекции. Клиническая картина заболевания в период беременности сходна с таковой у небеременных [86, 87, 94]. Хронический холецистит обостряется во время беременности у 30–35 % женщин, причем в большинстве случаев в III триместре.

Беременность является предрасполагающим фактором не только к развитию желчнокаменной болезни, но и к манифестации ее клинических симптомов у женщин, имевших ранее «немые» камни, а, следовательно, и ее осложнений, к числу которых относится панкреатит.

Довольно часто у пациенток с желчнокаменной болезнью и другой билиарной патологией начало беременности сопровождается ранним токсикозом, в т.ч. чрезмерной рвотой беременных. Симптомы раннего токсикоза у них могут продолжаться до 22 недель беременности с последующим более высоким риском развития внутрипеченочного холестаза беременных. Нельзя исключить, что более длительное и тяжелое течение симптомов раннего токсикоза у беременных с билиарной патологией (желчнокаменной болезнью, хроническим холециститом, билиарными дисфункциями) может быть в определенной степени обусловлено обострением хронического панкреатита. Следует учитывать тот факт, что для периода беременности характерно увеличение провоспалительного

потенциала мезенхимальных тканей, что способствует обострению ранее существовавших хронических заболеваний органов пищеварительной системы (панкреатита, холецистита, болезней печени, дисбиоза кишечника и др.) [161, 169, 171].

В клинической картине заболевания преобладает болевой синдром (в 92% случаев). Беременные жалуются на тупые, распирающие, ноющие или острые (в зависимости от вида дисфункции желчного пузыря) боли в правом подреберье, иррадиирующие в правую лопатку, правое плечо, ключицу. Кроме того, периодически беспокоят чувство тяжести в правом подреберье, ощущение горечи во рту, отрыжки горьким, тошнота, рвота, изжога, вздутие живота, неустойчивый стул. Характерно появление или усиление болей после погрешностей в диете; 25% женщин во второй половине беременности связывают боли с шевелениями плода, его положением в матке (вторая позиция). При объективном обследовании определяются зоны кожной гиперестезии Захарьина-Геда в правом подреберье, под правой лопаткой; при пальпации – болезненность в правом подреберье, положительные симптомы Кера, Ортнера, Мерфи, Георгиевского-Мюсси. С другой стороны, хронический холецистит также нередко приводит к осложненному течению беременности. Часто наблюдаются мучительная тошнота, токсикоз – рвота беременных, реже – слюнотечение. Причем ранний токсикоз затягивается до 16–20, а иногда и до 28–29 недель беременности [94]. Частота острого холецистита у беременных составляет 0,05-0,16% [72, 75, 77, 122, 153, 167].

Таким образом, наиболее частой экстрагенитальной патологией со стороны желудочно-кишечного тракта во время беременности и послеродовом периоде являются острый панкреатит и холецистит.

1.2. Коморбидность соматической патологии в акушерстве и ее связь с морфофункциональными изменениями в гепатопанкреатобилиарной системе

В практической деятельности акушеру-гинекологу нередко приходится сталкиваться с проблемой коморбидности соматической патологии. Коморбидность – сосуществование двух или более синдромов (транссиндромальная коморбидность) или заболеваний (транснозологическая коморбидность) у одного пациента, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени (хронологическая коморбидность) [11].

Коморбидность (comorbidity) как медицинскую категорию впервые использовал Feinstein в 1970 г. Он вкладывал в это понятие наличие дополнительной клинической картины, которая уже существует или может появиться самостоятельно, помимо текущего заболевания. В современной медицине уже выделяют транссиндромальную коморбидность - это сосуществование двух и/или более синдромов, транснозологическую коморбидность – наличие у одного пациента двух и более заболеваний, патогенетически связанных между собой, хронологическую коморбидность – наличие у пациента не связанных между собой заболеваний, но совпадающих по времени [10, 74].

Также причиной коморбидности может быть анатомическая близость органов, что особенно актуально для хирургической патологии [48].

К настоящему времени крупномасштабные эпидемиологические исследования во многих странах убедительно доказали, что треть всех текущих заболеваний населения отвечает большим, чем одно расстройство, диагностическим критериям [22, 49, 50]. В первую очередь, внимания заслуживают патология сердечно-сосудистой системы и сахарный диабет, как наиболее распространенные заболевания, сопровождающиеся высоким риском развития осложнений. Известно, что наличие сахарного диабета

увеличивает летальность больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в 2-3 раза. Среди пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, получающих длительную кислородотерапию, в случае индекса коморбидности Чарлсона равном 0,1 и более или равном 2 смертность через 3 года составила 55, 64,5 и 82,3% соответственно [10, 78, 93]. Какое влияние оказывает наличие того или иного вида коморбидной патологии на послеоперационную летальность и прогноз на сегодняшний день вопрос, требующий изучения. Коморбидность затрудняет диагностику острой хирургической патологии, изменяя клинические и лабораторные проявления [63, 69, 88]. Не всегда легко дается дифференциальный диагноз между осложнениями основного заболевания и проявлениями сопутствующей патологии.

В последние годы активно обсуждается проблема течения беременности и родов у женщин с дисплазией соединительной ткани (ДСТ), которая является генетически детерминированным нарушением ее развития в эмбриональном и постнатальном периодах. В результате разнообразных мутаций в генах, кодирующих строение коллагена и эластина, формируются дефекты волокнистых структур и основного вещества ДСТ с последующим развитием различных морфофункциональных расстройств системного и локального характера [80].

Среди практически здоровых людей до 35% имеют ДСТ той или иной степени выраженности, среди них 70% составляют женщины. ДСТ влияет на течение беременности и послеродовой период [79, 83, 84].

Сочетание нескольких болезней затрудняет проведение научных исследований и требует особых методических подходов. Для стандартизации научных исследований сочетанных заболеваний предложено несколько индексов коморбидности [10]. Самый популярный индекс Чарльсона (Charlson Index) используется для прогноза летальности. Кумулятивная шкала рейтинга заболеваний (*Cumulative Illness Rating Scale [CIRS]*)

оценивает все системы организма без специфических диагнозов. Индекс сочетанной болезни (*Index of Coexisting Disease [ICED]*) учитывает тяжесть заболевания и нетрудоспособность.

При остром панкреатите в поджелудочной железе, печени возникают морфофункциональные изменения, которые имеют различные проявления в динамике заболевания.

В динамике острого панкреатита в поджелудочной железе отмечались поэтапные изменения. При микроскопическом исследовании поджелудочной железы уже через 1 час после индуцирования острого панкреатита нарушалось кровообращение: отмечалось полнокровие железы, стаз и тромбоз в мелких сосудах. Наблюдался выраженный лимфостаз [25, 76]. Происходит нарушение кровообращения в бассейне чревного ствола и верхней брыжеечной артерии, что во многом определяет течение патологического процесса в поджелудочной железе и его генерализацию.

Деструктивные изменения в паренхиматозных элементах, включая формирование зон микронекрозов, развивались в течение первых трех суток после моделирования экспериментального панкреатита. В зоне воспаления изменялись сосуды микроциркуляции, формировались отек и гиперемия паренхимы поджелудочной железы и окружающих ее тканей с участками некроза, происходила деструкция эндотелиоцитов [40].

На третьи сутки после моделирования деструктивной формы острого панкреатита отмечались обширные кровоизлияния. В просвете сальниковой сумки выявлялся геморрагический экссудат [42].

Дисфункции печени отмечаются после оперативного вмешательства и в послеоперационный период (среди отягощающих факторов – операционная травма, наркоз, гипокинезия, частичное голодание). Повреждение печени и интенсивный выход в кровь гистидазы и уроканиназы происходит при локальном гнойном процессе [6, 7, 41].

Цитотоксические агенты, медиаторы воспаления и ферменты поджелудочной железы доставляются по лимфатическим путям или через общий кровоток в печень. Под влиянием общей интоксикации в клетках печени нарушается метаболизм, обуславливая широкий спектр патофизиологических проявлений [24]. Усиление патологического процесса в печени может происходить под влиянием активизирующихся процессов перекисного окисления липидов [25].

В этой связи отметим, что клетки печени при остром панкреатите могут легко вовлекаться в воспалительный процесс и, в конечном итоге, претерпевать структурные изменения. Однако чаще всего деструктивный процесс в печени не приводит к тяжелым дегенеративным изменениям и включает дистрофические изменения гепатоцитов [25].

Известно, что при остром панкреатите происходит функциональное угнетение, как печени, так и почек. Органные дисфункции связаны со структурно-метаболическими изменениями в их клетках и пропорциональны тяжести поражения поджелудочной железы [65, 97].

К функциональным, а затем и органическим поражениям тканей печени, поджелудочной железы и почек приводят гипоксия, экзо- и эндотоксины. При нарушении функции почек в крови накапливаются белковые метаболиты, осмотически активные токсические вещества, происходят сдвиги в составе электролитов [23, 116]. В результате снижения фильтрационного давления крови в клубочках, юкстамедуллярного шунтирования почечного кровотока угнетаются процессы активной и пассивной реабсорбции, секреции в канальцах почек, способствуя поражению почечной паренхимы. В повреждении почечных канальцев может участвовать фосфолипаза А₂, которая накапливается в почках, поскольку выводится с мочой.

Общеизвестно, что острый разлитой перитонит как распространенный гнойный процесс может осложняться инфекционно-токсическим шоком. В.Я.

Глумов с соавт., В. С. Пауков с соавт., А. И. Струков с соавт. (1990) считают, что тяжелые случаи реактивной и токсической стадий перитонита, заканчивающиеся нередко смертью больных и подопытных животных, представляют собой проявление ИТШ [82]. По данным Н.К. Пермякова с соавт. и Н.Ф. Каньшиной (2001), наибольшие морфологические изменения в легких как раз и наблюдаются при шоке, осложнившем острый разлитой перитонит [84]. Неспецифический клинико-морфологический симптомокомплекс поражений легких при ИТШ, как и при шоках другой этиологии, обозначается термином «шоковое легкое» или острая дыхательная недостаточность, респираторный дистресс-синдром взрослых. М.Ю. Яковлев с соавт. (1992) считает, что одним из главных патогенетических факторов поражения легких при ИТШ является комплекс липополисахаридов (ЛПС), содержащийся в эндотоксине грамотрицательных бактерий. Выведение ЛПС из организма происходит преимущественно через систему дыхания, что и обуславливает характерный симптомокомплекс «шокового легкого».

1.3. Современные представления диагностики и лечения заболеваний гепатопанкреатобилиарной системы у женщин в период гестации

Для ранней диагностики острого панкреатита и холецистита используются лабораторные методы, так называемые серологические маркеры острого панкреатита и холецистита, выявляющие ферментемию, являющуюся показателем повреждения панкреатоцитов. В клинической практике широко применяется исследование содержания амилазы крови, мочи, липазы крови, С-реактивного белка. Максимальная концентрация амилазы, липазы крови, диастазы мочи наблюдается в течение первых суток от начала заболевания с постепенным ее снижением и нормализацией к 5–7 суткам по мере снижения секреции поджелудочной железой и герметизации

ее протоковой системы. С-реактивный белок является маркером воспаления, пик которого в крови наблюдается не ранее чем через 48–72 часа от начала болезни и поэтому не может быть использован для ранней диагностики острого панкреатита.

Следует указать, что традиционные методы ранней лабораторной диагностики не обладают достаточной специфичностью и чувствительностью. Современный тест «Актим Панкреатитис» использует новый маркер для скрининга острого панкреатита – трипсиноген-2. Этот маркер обладает большей диагностической точностью, как для постановки, так и для исключения диагноза острого панкреатита. Трипсин производится ацинарными клетками поджелудочной железы и выделяется в панкреатический сок в качестве профермента трипсиногена. Трипсиноген существует в двух главных изоформах – трипсиноген-1 и трипсиноген-2. Трипсиногены составляют более 19% всех белков панкреатического сока. Трипсиноген-2 выделяется в мочу в значительных количествах уже на ранней стадии острого панкреатита и, что еще важнее, его уровень остается высоким в течение многих дней и даже недель, в отличие от амилазы и липазы. Следовательно, если пациент не был обследован врачом в ранние сроки развития панкреатита, тест «Актим Панкреатитис» все равно будет обладать высокой информативностью. К тому же производители заявляют, что при помощи теста «Актим Панкреатитис» можно диагностировать каждый случай тяжелого острого панкреатита без исключения.

Тест «Актим Панкреатитис» обладает одновременно высокой чувствительностью и специфичностью, по данным многих зарубежных исследований 93% и 92% соответственно. Пороговый уровень теста составляет 50 мкг/л и позволяет выявить даже незначительное повышение уровня трипсиногена-2. Значимость отрицательного теста очень высокая 99%, то есть отрицательный результат, практически полностью исключает острый панкреатит [5, 28].

Родоразрешение при доношенной или недоношенной беременности проводят через естественные родовые пути с использованием адекватного обезболивания (чаще перидуральной анестезии). Кесарево сечение производят только по акушерским показаниям в связи с высоким риском развития инфекционных осложнений и учитывая инфицированность брюшной полости. При необходимости хирургического лечения осложнений панкреатита сначала производится кесарево сечение [27].

Поскольку хронический панкреатит у беременных в большинстве случаев обусловлен патологией билиарной системы, существует высокая вероятность того, что пассаж желчных камней или даже микрокристаллов холестерина может послужить причиной развития приступа заболевания [9]. Долгосрочная терапия урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) предотвращает развитие новых приступов рецидивирующего панкреатита примерно в 75% случаев [164].

Беременность до недавнего времени была противопоказанием для лапароскопической холецистэктомии. Однако работы последних лет показывают безопасность малоинвазивной методики для беременных с острым холециститом [98, 122, 123, 134, 153, 168].

Лапароскопия представляет потенциальную опасность в связи с возможным повреждением увеличенной матки, особенно во втором и третьем триместре. Эта проблема устраняется контролируемым (микролапаротомия) введением первого троакара. Возможные отрицательные эффекты пневмоперитонеума (гипоксия, ацидоз) компенсируются гораздо менее длительным периодом гиповентиляции после операции по сравнению с открытой холецистэктомией [147]. Кроме того, лапароскопическую холецистэктомию у беременных многие авторы рекомендуют проводить при сниженном до 8-10 mm Hg давлении [98]. Снижение внутриутробного кровотока из-за пневмоперитонеума является гипотетической предпосылкой и в ряде работ не доказано [134]. Лапароскопическая холецистэктомия при

остром холецистите у беременных обладает так же рядом преимуществ. Уменьшается риск осложнений со стороны послеоперационной раны, больные в послеоперационном периоде нуждаются в значительно меньшем количестве медикаментов и могут обходиться без наркотических анальгетиков.

Наличие коморбидной патологии оказывает влияние на результаты и эффективность хирургического пособия и зачастую ограничивает выбор оперативной тактики. Коморбидные заболевания внутренних органов способны существенно изменить течение послеоперационного периода и оказать влияние на прогноз. Существующие на сегодняшний день стандарты и подходы в хирургии включают анализ сопутствующей патологии при выборе методов анестезии, но не предусматривают принципиальных изменений при выборе объема и вида оперативной помощи. Однако, достаточно часто хирургическая патология является следствием или крайним проявлением хронической патологии внутренних органов, неблагоприятный прогноз и высокую смертность при которой обуславливает не только течение основного заболевания, но и сопутствующих. Разработка новых направлений хирургического лечения коморбидных состояний в современных условиях – один из наиболее востребованных и актуальных разделов научной хирургии [15, 22, 46].

В лечении тяжелой гнойно-септической патологии весьма эффективными иммунокорректорами оказались цитокиновые препараты такие как: рекомбинантные интерфероны, ростовые и колониестимулирующие факторы, некоторые интерлейкины.

Эндогенные цитокины, представляя собой пептидные или гликопептидные молекулы с различной структурой и функцией, в большинстве своем продуцируются клетками иммунной системы для осуществления бесконтактной координации межклеточных взаимодействий. Они осуществляют взаимосвязь между специфическим иммунитетом и

неспецифическими защитными реакциями организма, а также координируют функционирование иммунной, нервной, эндокринной, кроветворной и других систем. В частности, *IL-2* - ключевой компонент системы пептидных регуляторов межклеточных взаимодействий различных физиологических систем организма. *IL-2* обеспечивает активацию клональной пролиферации и дифференциации Т- и В-лимфоцитов, усиление эффекторного потенциала цитотоксических Т-лимфоцитов (*CTL*-клеток) и естественных киллеров (*NK*-клеток), а также усиление функциональной активности мононуклеарных фагоцитов и антигенпрезентирующих клеток, в том числе, дендритных клеток, увеличение синтеза плазматическими клетками специфических иммуноглобулинов большинства изотипов, наряду с уменьшением апоптоза мононуклеаров и нейтрофилов.

Рекомбинантные цитокины - это современные биотехнологические продукты, генно-инженерные аналоги эндогенных цитокинов. Как средства иммуноориентированной терапии рекомбинантные цитокиновые препараты обладают как замещающими, так и индуктивными (регуляторными) эффектами. Рекомбинантные цитокиновые препараты – интерфероны (*IFN*), колониестимулирующие факторы, некоторые интерлейкины (*IL*), в том числе *IL-2*, характеризуются большей безопасностью и эффективностью по сравнению с неспецифическими иммуномодуляторами. Это объясняется выраженной селективностью действия, обусловленной наличием специфических рецепторов на клетках-мишенях, а также существованием природных механизмов их элиминации. Применение генноинженерных технологий позволяет приблизить рекомбинантные интерлейкины к их эндогенным аналогам как по структуре, так и по функциям, а использование непатогенных клеток-продуцентов позволяет создавать эффективные и безопасные препараты, применение которых имеет минимальное количество противопоказаний и нежелательных эффектов.

Одним из таких препаратов является отечественный рекомбинантный интерлейкин-2 человека (*rIL-2*) – Ронколейкин, созданный в лаборатории биохимической генетики Санкт-Петербургского государственного университета в 1989 г. (зарегистрирован в России в 1995 г.) и широко применяемый не только в России, но и в 6 странах ближнего зарубежья. *IL-2* представляет собой полипептид с молекулярной массой 15420 дальтон, включающий 133 аминокислотных остатка.

Показание к цитокинотерапии с использованием *rIL-2*: диагностированное состояние иммунодепрессии, которое подтверждается одним из следующих лабораторных признаков: абсолютная лимфопения (лимфоциты крови менее $1,4 \times 10^9$ /л); содержание *HLA-DR*⁺ моноцитов менее 30%; количество апоптотических лимфоцитов крови более 10%; количество апоптотических нейтрофилов в крови более 18%; выраженная иммуносупрессорная активность сыворотки крови больных (индекс супрессорной активности менее 0,8).

Противопоказания к применению цитокинотерапии: у больных с некупированным инфекционно-токсическим шоком, острым респираторным дистресс-синдромом, синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания; терминальное состояние больного с явлениями выраженной декомпенсации жизненно-важных органов и систем (IV стадия полиорганной недостаточности по шале *SOFA*).

При ОДП цитокинотерапию *rIL-2* проводят в течение двух стадий развития болезни: в стадии перипанкреатического инфильтрата для предотвращения инфицирования некротических очагов и в стадию гнойных осложнений для профилактики и лечения панкреатогенного сепсиса.

Именно на стадии инфильтрата (реактивная стадия) различные медицинские воздействия, направленные на достижение асептического течения процесса (иммуностропная, антибактериальная терапия), способствуют благоприятному исходу ОДП. Разработанная А.Д. Толстым с

соавт. (2000) методика лечения ОДП на основе «обрывающей» интенсивной терапии с последующей коррекцией иммунодефицита $rIL-2$ достоверно обеспечивала асептическое течение процесса и значительно улучшала результаты лечения. После лечения $rIL-2$ наблюдается полная нормализация иммунограммы по исходно сниженным показателям CD_3 , CD_4 , CD_8 . Таким образом, эффективность применения $rIL-2$ в реактивной фазе ОДП (панкреатический инфильтрат) неоспоримо доказана. По мнению А.Д. Толстого: «Комплексное лечение панкреатогенными антибиотиками, Ронколейкином® и олифеном в условиях гиперэнергетического питания пациентов патогенетически наиболее обосновано, и в настоящее время позволяет считать описанный комплекс медикаментозных воздействий «золотым стандартом» терапии перипанкреатического инфильтрата» [3, 14].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика обследуемых больных

Работа выполнена на кафедре акушерства и гинекологии ФПК и ПП, кафедре факультетской хирургии ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Под нашим наблюдением находилось 161 женщин в период гестации, проходивших лечение в гинекологическом, хирургическом отделениях и Перинатальном центре БУЗ УР «Первой Республиканской больницы МЗ УР» (главный врач – к.м.н. Н.А. Михайлова) в период с 1993 по 2013 года.

Исследование проведено с получением добровольного информированного согласия женщин в соответствии с международными этическими требованиями ВОЗ (правила GCP – Good Clinical Practice), предъявляемыми к медицинским исследованиям с участием человека (Женева, 1993). Проведение исследования одобрено этическим комитетом ГБОУ ВПО ИГМА Минздрава России, аппликационный №428 от 24.11.2014 года.

Расчет необходимого числа наблюдения производился по частоте заболеваемости по формуле, предложенной Д.А. Сепетлиевым (1984):

$$n = \frac{t^2 * P * q}{\Delta^2}$$

где: n – необходимое число наблюдений;

P – частота встречаемости заболеваний;

q – величина, обратная P ;

t – критерий Стьюдента;

Δ – предельно допустимая ошибка (%), для рассматриваемого случая равна 10%

Частота встречаемости острого панкреатита в России 38 случаев на 100000. Доля деструктивных форм в среднем составляет 15%. Необходимое число наблюдений по представленной формуле – 50 человек.

Группы формировались по принципу сплошного отбора за 20 лет.

Критерии включения в исследование:

1. Беременные с заболеваниями гепатопанкреатобилиарной системы, в частности с острым панкреатитом, острым холециститом и хроническим панкреатитом;

2. Родильницы с заболеваниями гепатопанкреатобилиарной системы, в частности с острым панкреатитом, острым холециститом.

Критерии исключения из исследования:

1. Многоплодная беременность;

2. Беременные и родильницы с другими заболеваниями гепатопанкреатобилиарной системы;

3. Сопутствующие соматические заболевания в стадии декомпенсации.

Под нашим наблюдением находилась 161 пациентка. Группу наблюдения составили 111 (68,9%) женщин с заболеваниями гепатопанкреатобилиарной системы. Из них 50 (45,0%) беременных (I подгруппа) с заболеваниями гепатопанкреатобилиарной системы и 61 (55,0%) родильница (II подгруппа) с острым панкреатитом, острым холециститом и деструктивным панкреатитом. При этом в комплексное лечение 31 (50,5%) родильницы (IIa подгруппа) был включен препарат цитокинового ряда Спленопид или его аналог Ронколейкин в сочетании с раствором Реосорбилакт, обладающим детоксикационным действием, и 30 (49,5%) родильниц (IIб подгруппа) получавших традиционное лечение. Группа сравнения представлена 50 (31,1%) практически здоровыми беременными (рис. 1).



Рисунок 1. Дизайн исследования

Используя непараметрический критерий хи-квадрат (χ^2), который был разработан в 1900 г. К. Пирсоном для проверки взаимосвязи признаков с ожидаемыми частотами, была принята нулевая гипотеза о том, что нет достоверных различий между исследуемой группой и группой сравнения по возрасту.

$$\chi^2 = n \sum \frac{(P_i^* - P_i)^2}{n}$$

где:

P_i^* - фактическое число;

P_i - ожидаемое число.

$\chi^2=4,4048$, что меньше табличного значения при $n=4$ (число степеней свободы) и $p>0,05$, поэтому возраст в рассматриваемых группах сопоставим. Группы уравнены по возрасту.

Средний возраст пациенток основной группы составил $26,8\pm 0,5$ лет и не отличался от такового группы сравнения $27,2\pm 0,4$ лет ($p>0,05$) (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика обследуемых женщин по возрасту

Профессия	Группа наблюдения n=111		Группа сравнения n=50	
	Абс. число	%	Абс. число	%
15-19 лет	17	15,3	8	16
20-25	60	54,1	25	50
26-30	15	13,5	8	16
31-35	14	12,6	6	12
36 и более	5	4,5	3	6

Сравниваемые группы сопоставимы по образовательному уровню (при $n'=3$, $\chi^2=2,431$, $p>0,05$), влиянию неблагоприятных профессиональных (при $n'=1$, $\chi^2=0,2392$, $p>0,05$) и бытовых (при $n'=1$, $\chi^2=0,859$, $p>0,05$) факторов, по семейному положению (при $n'=2$, $\chi^2=4,912$, $p>0,05$). Не выявлено достоверно значимых различий в группах по уровню перенесенной до настоящей беременности соматической (при $n'=7$, $\chi^2=12,938$, $p>0,05$) и гинекологической (при $n'=4$, $\chi^2=12,204$, $p>0,05$) патологии.

Анализ распределения пациенток по профессиональной принадлежности отражает отсутствие достоверных различий (табл. 2).

Таблица 2. Характеристика обследуемых женщин по профессиональной принадлежности

Профессия	Группа наблюдения n=111		Группа сравнения n=50	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Домохозяйка	15	13,5	6	12
Рабочие	38	34,2	17	34
Служащие	50	45,0	23	46
Студенты	7	7,3	4	8

Распределение женщин по семейному положению выявило, что число пациенток в зарегистрированном браке и живущих вне брака в группах достоверно не отличалось ($p>0,05$).

По паритету достоверных различий в исследуемых группах не было (табл. 3).

Таблица 3. Характеристика обследуемых женщин по паритету

Характеристика	Группа наблюдения n=111	Группа сравнения n=50
Беременность, среднее количество на 1 пациентку	2,8	2,6
Роды, среднее количество на 1 пациентку	1,6	1,5
Аборты, среднее количество на 1 пациентку	1,2	1,1
Первобеременные, %	47,7	48
Повторнобеременные, %	52,3	52
Первородящие, %	53,2	52
Повторнородящие, %	46,8	48

Основными этиологическими факторами развития острого панкреатита в период гестации в обеих группах явились: желчнокаменная болезнь (биллиарный панкреатит), травматический панкреатит (абдоминальная травма, операционная травма, в том числе после эндобиллиарных вмешательств), идиопатический панкреатит. На первом месте среди этиологических факторов панкреонекроза стоит биллиарный панкреатит – 62,2%. Острый панкреатит был у 33 (54,1%) родильниц и у 23 (46,0%) беременных.

2.2. Методы исследования

Общие клинические методы исследования. Для оценки состояния беременной, внутриутробного плода и новорожденного проводилось изучение клиническо-лабораторных показателей у всех беременных женщин в динамике гестации согласно приказу №50 МЗ РФ от 10.02.2003 г. «О совершенствовании акушерско-гинекологической помощи в амбулаторно-

поликлинических условиях», №808н от 02.10.2009 г. «Об утверждении Порядка оказания акушерско-гинекологической помощи», приказу №572н МЗ РФ от 01.11.2012 г. "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)"". С целью сбора и анализа полученных результатов разработаны индивидуальные регистрационные карты, в которые заносились сведения анамнеза и результаты клинических и лабораторно-инструментальных методов обследования.

Общеклинические методы исследования включали сбор жалоб, анализ развития заболевания, репродуктивного анамнеза – возраст менархе, характера менструальной функции, состояния генеративной функции по числу и исходу беременностей, наличия гинекологических заболеваний и видов их терапии, экстрагенитальной патологии и проводимую терапию.

Степень коморбидности определялась при вычислении индекса коморбидности Чарльсона. При его вычислении суммируются баллы за возраст: 1 балл (50-59 лет), 2 балла (60-69), 3 – (70-79), 4 – 80-89 и баллы за наличие перечисленных ниже заболеваний (табл. 4).

Таблица 4. Шкала коморбидности Чарльсона

1	Инфаркт, Застойная сердечная недостаточность Периферические заболевания артерий (атеросклероз сосудов н/конечностей) Атеросклероз мозга: перенесенный инсульт без или с минимальными последствиями Деменция, ХНЗЛ, Язвенная болезнь Умеренное поражение печени (например гепатит; цирроз и портальная гипертензия исключаются) Умеренный диабет (без терминальных опражений внутренних органов;если корректируется только диетой баллы не даются)
2	Перенесенный инсульт, гемиплегия Умеренная или тяжелая болезнь почек Тяжелый диабет с поражением органов (ретинопатия, нефропатия, полинейропатия, неконтролируемый) Злокачественные опухоли без метастазов (исключаются полная ремиссия>5 лет) Лейкемия, Лимфомы
3	Тяжелое поражение печени
6	Метастазирующие злокачественные опухоли СПИД (болезнь, а не только вирус)

Физикальные методы обследования проводились по общепринятым стандартам: общий осмотр, обследование по системам (дыхательная, сердечно-сосудистая, пищеварительная, выделительная). Проводили антропометрию, осмотр и пальпацию молочных желез, гинекологическое исследование, стандартное лабораторное обследование: полный анализ крови с лейкоцитарной формулой, биохимический анализ крови (содержание общего билирубина, АСТ, АЛТ, протромбиновый индекс, фибриноген, общий белок, альбумин, глюкоза), полный анализ мочи, мазки из цервикального канала, заднего свода влагалища и уретры.

Клеточный иммунитет в крови исследовали методом непрямой реакции поверхностной иммуофлюоресценции [57, 172]. Для этого использовали набор моноклональных и поликлональных антител для определения дифференцировочных антигенов (кластеров дифференцировки – CD) лейкоцитов человека – «Клоноспектр» производства научно-производительного центра МедБиоСпектр, Москва. Метод основан на двухстадийной процедуре иммуофлюоресцентного окрашивания антигенположительных клеток. На первой стадии происходит специфическое связывание моноклональных антител с соответствующими поверхностными антигенами клеток крови. Вторая стадия – «проявление» реакции окрашиванием связавшихся антител ФИТЦ-конъюгатом. Регистрация результатов проводилась визуально методом флюоресцентной микроскопии под иммерсией (объектив x90, окуляр x3 или x17). Использовали нефлуоресцирующее иммерсионное масло. Количество антигенпозитивных клеток определяли как % флуоресцирующих клеток при просматривании 200 лимфоцитов за вычетом % флуоресцирующих клеток, наблюдаемых в препарате отрицательного контроля. В качестве отрицательного контроля использовали препараты, подготовленные аналогичным образом, но вместо моноклональных антител клетки обрабатывали раствором Хенкса или

нормальным иммуноглобулином мыши. Определяли CD 3+, CD 4+, CD8+, CD 20+ клетки.

Содержание иммуноглобулинов класса А, М, G, sIgA определяли в сыворотке крови методом радиальной иммунодиффузии в агаре по описанному выше способу Манчини. Использовались моноспецифические сыворотки производства Нижегородского государственного предприятия по производству бактериальных препаратов фирмы ИмБио.

Концентрацию ЦИК находили по методу Гриневича Ю.А. и Алферова А.Н. в модификации Петрова Р.В. и Чередыева А.М., который основан на реакции преципитации иммунных комплексов 3,5% раствором полиэтиленгликоля [57]. Пробы замеряли на планшетном фотометре Multiscan Plus "Labsystem", Финляндия.

Фагоцитарную активность нейтрофилов оценивали в цитратной крови по описанному выше методу НСТ-теста с частицами латекса. Оценивали спонтанный и стимулированный фагоцитоз.

Оценка внутриутробного состояния плода и функции плацентарной системы. Ультразвуковое сканирование плода и ультразвуковая доплерометрия проводились по ультразвуковой диагностике в реальном масштабе времени с помощью аппарата SonoAce-8000EX, производства компании Medison (Южная Корея) в соответствии с приказом №572н. Фетометрия, плацентография проводились по общепринятым методикам. Для определения срока гестации мы использовали номограммы, разработанные под руководством В.Н. Демидова и соавторов (1990), и нормативы Р.Дж.М. Снайдерс и соавт. (1997) [26]. Определение степени зрелости плаценты проводили по классификации, предложенной Р.А. Grannum и соавторами (1979). Для выявления соответствия степени зрелости плаценты гестационному сроку использовали шкалу оценки, рекомендуемую И.С. Сидоровой, И.О. Макаровым (2005): 0 степень – до 30 недель, I степень – 30-32 недели, II степень – 34-36 недель, III степень – 37-38 недель беременности

[146]. Количество околоплодных вод оценивали по индексу Р. Phelan и соавторов (1987). Диагноз маловодие устанавливался, когда индекс был ниже 5 процентиля, многоводие, наоборот, более 95 процентиля [80]. Нами проведено 548 УЗИ – исследований.

Ультразвуковая доплерография. Доплерографию проводили на аппарате SonoAce-8000EX (Южная Корея) в импульсном режиме в период апноэ и отсутствия двигательной активности плода, при частоте сердечных сокращений от 120 до 160 ударов в минуту. Исследование кровотока в маточных артериях осуществляли при поперечном сканировании нижних латеральных отделов тела матки, в пупочной артерии – при визуализации свободно плавающих петель пуповины, в средней ее части, на достаточном отдалении от места вхождения в плаценту и в брюшную полость плода. Исследование кровотока в средней мозговой артерии проводилось при четкой визуализации Виллизьева круга. Оптимальный угол инсанации не превышал 60 градусов.

Для качественного анализа КСК вычисляли индексы сосудистого сопротивления, разработанные М.В. Медведевым и соавторами (1999) по формулам: систоло-диастолическое отношение (СДО)=С/Д; индекс резистентности (ИР)=(С-Д)/С; пульсационный индекс (ПИ)=(С-Д)/М; где С – максимальная систолическая скорость кровотока (отражает сократительную функцию сердца и эластичность стенок исследуемого сосуда), Д – конечная диастолическая скорость кровотока (определяется сопротивлением сосудистого русла) и М – средняя скорость кровотока [26].

Проведено 326 доплерографических исследований плода и плаценты.

Кардиотокографическое исследование проводили с использованием аппарата Sonicaid Team Fetal Monitor Oxford Instrument (Великобритания) с частотой ультразвукового датчика 1,5 МГц. Для оценки состояния внутриутробного плода проводили оценку базального уровня частоты сердечных сокращений, вариабельности ритма мгновенных колебаний

базального ритма, продолжительности стабильного ритма, наличия акцелерации и децелерации. Индекс при суммарной оценке 8-10 баллов состояние плода расценивалось как нормальное, 5-7 баллов, как снижение адаптационных возможностей, характеризующее начальные проявления гипоксии, 4 балла и менее – патологическое, свидетельствующее о выраженной гипоксии с метаболическими нарушениями.

Для выявления ранних признаков нарушения состояния плода, оценки его компенсаторных и резервных возможностей мы проводили нестрессовый тест (НСТ), который является одним из основных методов антенатальной оценки функционального состояния плода. Нами проведено 574 КТГ плода.

Клиническая оценка состояния новорожденных. Клиническая оценка состояния новорожденного проводилась по шкале Апгар на первой и пятой минутах жизни, по изучению массы тела, длины плода, признаков доношенности, морфофункциональной зрелости и течения неонатального периода. Осмотрено 99 новорожденных.

Обследование и диагностика женщин с патологией гепатопанкреатобилиарной системы. Наличие острого панкреатита и холецистита при поступлении в приемное отделение БУЗ УР «1 РКБ МЗ УР» определяли общепринятыми методами (жалобы, анамнез, физикальное исследование, лейкоцитоз, наличие ферментемии (α -амилаза крови, мочи)), инструментальные исследования (УЗИ, ФГС, обзорная рентгенография брюшной полости), прокальцитонин-тест.

Мы использовали современный тест, определяющий новый маркер для скрининга острого панкреатита – трипсиноген-2 (тест-полоски «Актив Панкреатитис»). Тест основан на иммунохроматографии. При этом используют два различных типа моноклональных антител, которые распознают трипсиноген-2 человека. Первый тип антител связан с голубыми латексными частицами, второй тип нанесен непосредственно на несущей мембране, где при положительном результате теста появляется видимая

полоса. При погружении желтой зоны тестовой полоски в пробу мочи жидкость начинает подниматься вверх по полоске. Если проба содержит трипсиноген-2, то он связывается антителами, фиксированными на латексе, которые в свою очередь фиксируются в зоне нанесения антител второго типа на несущей мембране. Таким образом, в тестовом поле появляется голубая линия (положительный результат), если проба содержит больше трипсиногена-2, чем определенное пороговое значение. Вторая голубая линия (контроль) свидетельствует о том, что тест был выполнен правильно (Рис. 2). Проведено 62 исследования.



Рисунок 2. Полоска теста на определение трипсиногена-2 в моче Actim Pancreatitis

Прокальцитониновый тест в диагностике инфицированного панкреонекроза. Для диагностики деструктивного панкреатита мы использовали такой лабораторный маркер, как прокальцитонин. Прокальцитонин (ПКТ) – это видоспецифический пропептид кальцитонина, представляющий собой белок, состоящий из 116 аминокислотных остатков. Концентрация ПКТ в плазме здоровых людей очень низка ($<0,1$ нг/мл) и находится ниже предела обнаружения существующими в настоящее время тест-системами. Однако при тяжелых бактериальных инфекциях отмечаются высокие концентрации ПКТ. Синтез ПКТ стимулируется бактериальным воспалением. Место синтеза ПКТ – нейроэндокринные клетки легких и кишечника.

ПКТ является индикатором бактериальных инфекций, важным для дифференциальной диагностики системных воспалительных реакций

организма. В настоящее время установлено, что продукция ПКТ индуцируется бактериальными эндотоксинами. Повышенные концентрации ПКТ в плазме обнаруживаются при синдроме полиорганной недостаточности, сепсисе, эндотоксикозе, продолжительной недостаточности кровообращения.

В норме концентрация ПКТ в плазме и сыворотке ниже 0,1–0,5 нг/мл. Значения выше 0,5 нг/мл рассматриваются как патологические. Значения между 0,5 и 2 нг/мл классифицируются как низкие и умеренно повышенные, показатели, превышающие 3 нг/мл, относятся к категории высоких, а превосходящие 30–100 нг/мл и достигающие 1000 нг/мл расцениваются как очень высокие.

ПКТ не является маркером непосредственно инфекции как таковой, а отражает степень генерализации ее в организме. Он обладает коротким латентным периодом (3 часа после инфицирования), а после хирургической санации гнойного очага или антибактериальной терапии его концентрация в крови быстро снижается. Поэтому ПКТ признан достоверным параметром для мониторинга тяжести течения бактериальной инфекции.

В 1997 году *B. Rai* предложил использовать этот маркер для неинвазивной диагностики инфицированного некроза поджелудочной железы и брюшинной клетчатки и установил, что обнаружение концентрации ПКТ > 1,8 нг/мл по меньшей мере в течение 2 дней подряд указывает на наличие инфицированного процесса с 95%-ной чувствительностью и 85%-ной специфичностью.

Для определения степени тяжести эндогенной интоксикации и системной воспалительной реакции в основной группе ($n=61$) оценивали уровень прокальцитонина иммунохроматографическим полуколичественным измерением (прокальцитонин экспресс – тест *BRAHMS PCT-Q*, Германия) (рис. 3), так же определяли уровень СРБ.

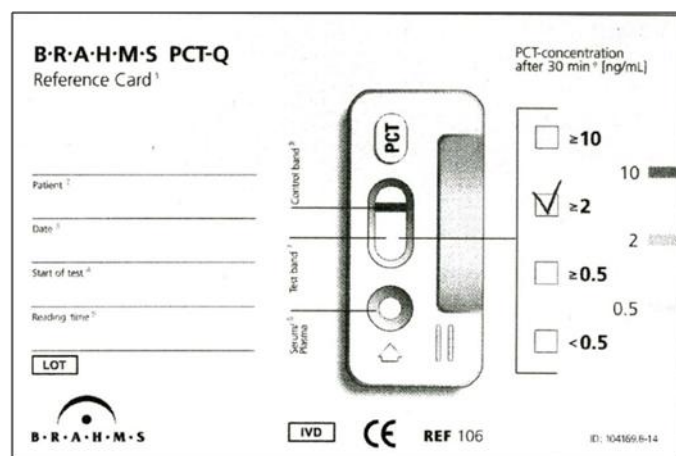


Рисунок 3. Прокальцитониновый тест

В динамике лечения оценивались общепринятые клинические анализы крови, включающие подсчет числа лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, определение СОЭ. Общий анализ крови проводили на анализаторе АВХ – Франция. Общую токсичность крови оценивали путем определения лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) по Я.Я. Кальф-Калифу (1941) по формуле:

$$\text{ЛИИ} = \{4\text{М} + 3\text{ММ} + 2\text{П} + 1\text{С}(\text{ПЛ}+1)\} / \{(\text{Л}+\text{МЦ}) \cdot (\text{Э}+1)\}.$$

Выраженность интоксикации, печеночной и почечной недостаточности, уровень ферментемии оценивали по показателям биохимического анализа крови. Определение мочевины, креатинина, АЛТ, АСТ, α -амилазы, ЛДГ, С-реактивного белка, глюкозы производили на анализаторе *Pentra-400 АВХ* – Франция. Свертывающую систему крови оценивали на анализаторе *Cormay CG-4* (Польша). Электролиты крови: K , Na^+ , Ca^+ , Cl определяли на анализаторе *Easylyte Plus* фирмы *Medica* (США). Газы крови определяли с помощью *EasyStat* фирмы *Medica* (США) и *Stat Profile pHox* фирмы *Nova biomedical corporation (USA)*. Бактериологический анализатор - *WalkAway 96* фирмы *Dade Behring* (США) и *Bactec-9050* (США). Электрофорез белков плазмы крови производили на анализаторе Астра-01 (Уфа).

Лечение родильниц начинали с консервативной инфузионной детоксикационной терапии, которая включала антисекреторные препараты,

ингибиторы протеаз, препараты, подавляющие секрецию панкреас, антибиотикопрофилактику. При отсутствии положительной динамики необходима консультация врача-хирурга санавиации 1 РКБ и решение вопроса об оперативном лечении и переводе больного в многопрофильную больницу.

Цитокиноterapia проводилась больным в Па подгруппе наблюдения с острым холециститом, острым панкреатитом и деструктивным панкреатитом. За 12–24 часа до оперативного вмешательства Спленопид (разрешен Фармкомитетом 19.12.2002г., №001938/012002) вводился однократно внутривенно капельно в дозе 16 мг/л, разведенным в 100 мл физиологического раствора или Ронколейкин (разрешен Фармкомитетом 27.08.2011г., №ЛС001810) однократно внутривенно капельно в дозе 0,5 мг, разведенным в 400 мл физиологического раствора. В послеоперационном периоде продолжали цитокиноterapia Спленопидом по 16 мг/л или Ронколейкином по 0,5–1,0 мг через 24–48 часов в сочетании с традиционной терапией до нормализации иммунологических показателей крови.

Реосорбилакт (Юрия-Фарм ООО. Украина) вводили в предоперационном периоде и после хирургических вмешательств в дозе 400 мл (6–7 мл/кг массы тела) внутривенно капельно, однократно или повторно, ежедневно, на протяжении 3–5 дней. Реосорбилакт® обладает реологическим, противошоковым, дезинтоксикационным, ощелачивающим действием. Основными фармакологически активными веществами являются сорбитол и натрия лактат. В печени сорбитол сначала превращается во фруктозу, которая затем превращается в глюкозу, а затем в гликоген. Часть сорбитола используется для срочных энергетических нужд, другая часть откладывается как запас в виде гликогена. Изотонический раствор сорбитола обладает дезагрегантным действием и, таким образом, улучшает микроциркуляцию и перфузию тканей. В отличие от раствора бикарбоната, коррекция метаболического ацидоза с помощью натрия лактата происходит медленнее

по мере включения его в обмен веществ, не вызывая резких колебаний *pH*. Действие натрия лактата проявляется через 20–30 мин после введения.

С диагнозом острый холецистит и панкреатит женщины в период гестации должны быть в обязательном порядке при участии акушера-гинеколога госпитализированы в хирургическое отделение ЦРБ или многопрофильное лечебное учреждение города и Республики с последующим квалифицированным обследованием, наблюдением и лечением.

Для определения тактики ведения пациентов с острым деструктивным панкреатитом (ОДП) необходимо оценить прогностическую степень тяжести панкреатита. В РБ наиболее удобны и доступны шкала Ranson (панкреонекрозу соответствует чаще средняя или тяжелая степень тяжести) и прогностические критерии В.И. Филина и А.Л. Костюченко (1994) для решения вопроса о лечении пациента в условиях реанимационного отделения. Для оценки прогноза тяжести течения острого панкреатита использовали систему *Ranson J.H.C.*, разработанную около 40 лет назад (1971-1972) и по настоящее время широко применяемую (табл. 5).

Таблица 5. Оценка прогноза тяжести острого панкреатита, холецистита по системе Ranson

Система <i>Ranson</i>		
Первые 24 часа	1. Возраст (лет)	55 лет
	2. Лейкоциты	16,0x10 ⁹ /л
	3. Глюкоза крови	11,0 ммоль/л
	4. ЛДГ	350 ед/л
	5. АСТ	250 ед/л
Первые 48 часов	6. Снижение гематокритного числа за 48 часов	10%
	7. Увеличение уровня мочевины крови за 48 часов	1,8 ммоль/л
	8. Содержание кальция (Ca ²⁺) в сыворотке крови	2 ммоль/л
	9. Артериальное рО ₂ (раО ₂)	60 мм рт. ст.
	10. ВЕ	(-4) моль/л
	11. Секвестрация жидкости (задержка в организме)	6 л
Менее 3 признаков – легкое течение (летальность менее 1%); 3-6 признаков – тяжесть средней степени (летальность 15-40%); 7-9 признаков – тяжелое течение панкреатита (летальность до 50% и более); 10-11 признаков – фульминантное течение панкреатита (летальность 95-100%).		

Для прогноза тяжести состояния больной, определения профиля отделения, куда необходимо госпитализировать пациентку, также использована многопараметрическая прогностическая система В.И. Филина и А.Л. Костюченко (1994), включающая 8 клинических, 10 лабораторных и 3 рентгенологических критериев (табл. 6).

Таблица 6. Прогностические критерии В.И. Филина и А.Л. Костюченко

Клинические критерии (8)

1. Боль в животе, несвязанная с травмой или вмешательством
2. Рвота, не приносящая облегчения и не уменьшающая боль
3. Парез кишечника (вздутие живота)
4. Акроцианоз
5. Один из панкреатогенных органных синдромов (энцефалопатия, коллапс, перитонит, желтуха без отчетливых признаков заболевания желчевыводящих путей)
6. Появление инфильтрата в эпигастрии вслед за коликой
7. Лихорадка гектического типа
8. Сопутствующее заболевание, имеющее существенное функциональное или метаболическое значение (хроническое заболевание легких, ИБС, эндокринные расстройства, цирроз печени, нефропатия)

Лабораторные критерии (10)

1. Значительная амилаземия и амилазурия более 1024 ед
2. Уровень трипсина крови 500 мг/л при низком ингибиторе трипсина (в крови верхней полой вены!) + липаземия
3. Неуклонное повышение активности трансаминадазы в сыворотке крови в течение первых 5 дней заболевания
4. Признаки портального уклонения факторов панкреатической агрессии (уровень АСТ и АЛТ более 1 ммоль/(ч*л) при АСТ/АЛТ менее 1; высокая активность сывороточной ЛДГ и ЛДП; уровень ГШ, СДГ - в 1,5 раза больше нормы)
5. Гипербилирубинемия более 45 мкмоль/л (3мг%)
6. Гипопропротеинемия менее 56 г/л у неистощенного пациента
7. Гипергликемия выше 14,5 ммоль/л
8. Гипокальциемия менее 2,0 ммоль/л
9. Гиперкоагуляция (фибриноген более 6 г/л, тромботеет V-V1 ст., активированное время свертывания менее 45 с, фибриноген В +3, на ТЭГ – признаки тромбофилии)
10. Лейкоцитоз $(15-25) \times 10^9$ /л крови с ЛИИ более 5,0

Рентгенологические критерии (3)

1. Ограничение подвижности куполов диафрагмы, дисковидные ателектазы в легких
2. Признаки панкреатогенного поражения легких (отек, плевральный выпот)
3. Признаки пареза кишечника - пневматизация толстой кишки

Статистическая обработка. Сбор и хранение данных осуществляли в пакете Microsoft Excel. Для последующего анализа использовали специализированное статистическое программное обеспечение: SPSS 21 и

Statistica 6.0. Анализ признаков, оцененных в количественной шкале (это, в частности, лабораторные показатели, возраст, антропометрические данные и др.) начинали с исследования закона распределения. Для этого применяли графо-аналитические методы: гистограммы распределения, графики на вероятностной бумаге, критерии Колмогорова-Смирнова с поправкой Лилифорса и Шапиро-Уилка. Выявленные отклонения от нормальности у некоторых показателей обусловили применение непараметрических методов анализа наряду с параметрическими [37].

Сравнения двух независимых групп проводили с помощью критерия Манна-Уитни-Вилкоксона и с помощью t-критерия Стьюдента.

Для исследования взаимосвязей количественных признаков друг с другом рассчитывали коэффициенты корреляции Пирсона и Спирмена [24].

При описании количественных показателей в тексте работы и в таблицах приведены среднее арифметическое и его ошибка ($M \pm m$), на графиках типа прямоугольник с ответвлениями - медиана и квартили.

Значительная часть изученных показателей оценена в порядковой или номинальной шкале. Это, например, экстрагенитальная патология и сопутствующие и фоновые гинекологические заболевания, осложнения беременности и родов, перинатальные осложнения у новорождённых и т.д. Такие признаки представлены в виде абсолютных значений и процентов.

Во всех видах статистического анализа критическое значение уровня значимости (p) принимали равным 0,05; в тексте работы и таблицах приведены точные значения достигнутого уровня значимости (кроме случаев, когда p был $< 0,001$, т.е. заведомо высокозначимым).

ГЛАВА 3. ПРЕДИКТОРЫ И АНАЛИЗ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ У ЖЕНЩИН В ПЕРИОД ГЕСТАЦИИ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ГЕПАТОПАНКРЕАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ

3.1. Распространенность заболеваний поджелудочной железы и желчного пузыря у женщин в период гестации в Удмуртской республике

В Удмуртской Республике основная помощь беременным женщинам с острой патологией поджелудочной железы и желчного пузыря, с хронической патологией ЖКТ оказывается в хирургическом отделении, при наличии у этих женщин акушерской патологии до срока 22 недель беременности в гинекологическом отделении, при сроке 22 и более недель беременности в перинатальном центре многопрофильного лечебного учреждения БУЗ УР «1 РКБ МЗ УР» и городских больницах других городов Республики. За последние 20 лет (1993–2013 гг.) было пролечено более 111 пациенток с патологией поджелудочной железы и желчного пузыря. Больные (в среднем около 5-10 пациенток в год) проходят стационарное лечение в хирургическом отделении 1 РКБ. В Удмуртской Республике отмечается рост заболеваемости в 2013 году по сравнению с уровнем 2003 года на 2,2%, что является неблагоприятной тенденцией. Результаты оценки частоты заболеваний ЖКТ у беременных, находящихся на лечении по поводу угрозы прерывания беременности в течение 2013 года представлены в таблице 7.

В структуре заболеваний ЖКТ у беременных с угрозой прерывания беременности первого триместра I ранговое место занимает хронический гастродуоденит, II – хронический панкреатит, III – хронический калькулезный холецистит, IV – язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, V – язвенный колит.

Среди беременных в I триместре при угрозе прерывания беременности прослеживается увеличение числа пациенток с заболеваниями ЖКТ в весенний (март, апрель, май) и осенний период (сентябрь, октябрь).

Таблица 7. Структура заболеваний желудочно-кишечного тракта беременных женщин

№ п/п	Заболевания	Месяцы												2013 год	%	Ранг
		Январь	Февраль	Март	Апрель	Май	Июнь	Июль	Август	Сентябрь	Октябрь	Ноябрь	Декабрь			
1	Хронический гастродуоденит	8	7	10	9	7	8	8	7	9	9	7	8	97	73,7	I
2	Язвенная болезнь желудка и 12-пк	-	-	1	-	2	-	1	-	2	-	1	-	7	5,3	IV
3	Хронический панкреатит	3	-	2	1	2	-	1	2	1	1	-	2	15	11,3	II
4	Хронический калькулезный холецистит	2	1	1	1	2	-	-	1	1	-	1	-	10	7,5	III
5	Язвенный колит	1	-	1	-	-	-	-	-	-	1	-	-	3	2,2	V
	Итого	14	8	15	11	13	8	10	10	13	11	9	10	132		

Наибольшее число женщин – 26,4% имеют заболевания поджелудочной железы и 12,4% – патологию желчевыводящих путей.

Административно-территориальное деление Удмуртской Республики определяется Конституцией Удмуртской Республики. Всего в Республике в настоящее время – 5 городов республиканского подчинения (Ижевск, Воткинск, Сарапул, Глазов, Можга) и 25 муниципальных районов. Исходя из такого территориального деления, было рассчитано количество больных с острым панкреатитом и холециститом, поступивших в БУЗ УР «1 РКБ МЗ УР» из районов УР в 2003–2013 гг., входящих в группу наблюдения (табл. 8).

Наибольшее число женщин с патологией поджелудочной железы и желчного пузыря поступило из г.Сарапула и Сарапульского района – 7 (12,3%).

Таблица 8. Число больных острым панкреатитом и холециститом по районам УР и г. Ижевску

№	Район УР	Заболеваемость		№	Район УР	Заболеваемость	
		Чел.	*К, %			Чел.	*К, %
1	Ярский	1	1,8	14	Завьяловский	2	3,5
2	Глазовский	1	1,8	15	Воткинский	5	8,8
3	Балезинский	0	0	16	Вавожский	1	1,8
4	Кезский	1	1,8	17	Кизнерский	1	1,8
5	Юкаменский	1	1,8	18	Можгинский	4	7,
6	Красногорский	0	0	19	Малопургинский	1	1,8
7	Игринский	2	3,5	20	Киясовский	1	1,8
8	Дебесский	1	1,8	21	Сарапульский	7	12,3
9	Селтинский	2	3,5	22	Камбарский	2	3,5
10	Якшур-Бодьинский	2	3,5	23	Граховский	1	1,8
11	Шарканский	0	0	24	Алнашский	3	5,3
12	Сюмсинский	1	1,8	25	Каракулинский	0	0
13	Увинский	3	5,3	26	Ижевск	57	100

*К – коэффициент наглядности

Распределение больных острым холециститом и панкреатитом, госпитализированных в БУЗ УР «1 РКБ МЗ УР» по месяцам года исследуемых групп (2003–2013 гг..) представлено на рисунке 4.

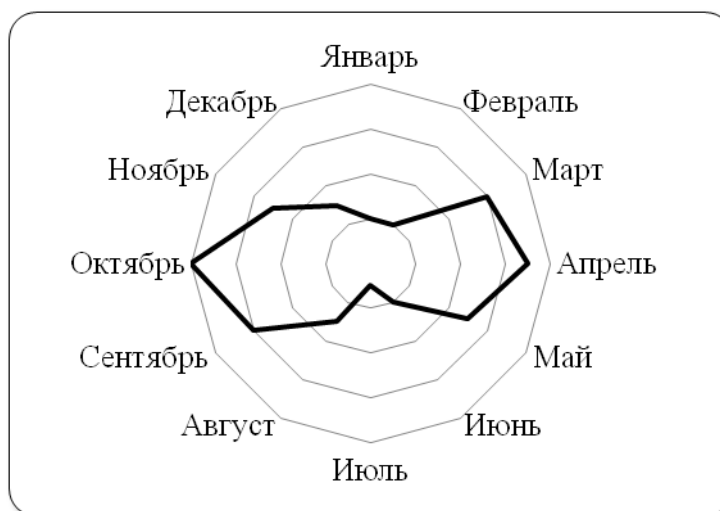


Рисунок 4. Распределение больных острым холециститом и панкреатитом, госпитализированных в БУЗ УР «1 РКБ МЗ УР» по месяцам года (2003–2013 гг.)

Обращает внимание, что женщины с холециститом и панкреатитом находятся в активном репродуктивном возрасте (средний возраст $27,6 \pm 4,6$ лет), что подчеркивает медико-социальное значение изучаемой проблемы.

3.2 Предикторы и анализ коморбидной патологии у женщин в период гестации с острым панкреатитом и холециститом в Удмуртской Республике

Более чем двадцатилетний период наблюдения за женщинами с патологией поджелудочной железы и желчного пузыря при беременности позволил выявить данную патологию, определить риск, предикторы рецидивирования и прогрессирования этих заболеваний. Среди работающих пациенток каждая вторая обращала внимание на одно или несколько вредных условий труда. Чаще всего они отмечали высокие психоэмоциональные нагрузки на работе, работа на вредном производстве, значительные физические нагрузки, погрешности в питании, употребление жирной пищи, избыточный вес, употребление алкогольных напитков в возрасте от 18 до 35 лет. Все вышеуказанное способствует ежегодному возрастанию числа женщин в период гестации с патологией поджелудочной железы и желчного пузыря.

При изучении истории заболевания мы выявили основные предикторы, которые чаще всего приводят к возникновению панкреатита и холецистита, являясь причиной частых обострений. Также проведен анализ коморбидной сопутствующей патологии и ранее перенесенных заболеваний. Пациентки с хроническим холециститом и панкреатитом с детства имели множество заболеваний, являлись часто болеющими детьми и имели во взрослом состоянии высокую степень коморбидности (табл. 9).

Среди перенесенных заболеваний обследуемых женщин достоверно чаще встречались заболевания инфекционного характера ($p < 0,05$). Так в

расчете на 100 обследуемых инфекции, перенесенные в детстве, составили $48,6 \pm 5,4$, болезни желудочнокишечного тракта – $57,9 \pm 5,7$, мочевыделительной системы – $48,6 \pm 5,1$, ожирение $29,7 \pm 3,8$, ($p < 0,001$), заболевания верхних дыхательных путей – $68,5 \pm 5,3$, бронхолегочной системы – $36,9 \pm 3,9$ и психоэмоциональные расстройства $28,8 \pm 4,1$ ($p < 0,01$).

Таблица 9. Частота перенесенных ранее заболеваний у женщин с острым панкреатитом и холециститом (на 100 обследованных), $P \pm t$

Заболевание	Группа наблюдения, n=111	Группа сравнения, n=50
Детские инфекции (корь, скарлатина, дифтерия)	$48,6 \pm 5,4^{**}$	$26,0 \pm 3,3$
Заболевания верхних дыхательных путей:		
- частые ОРВИ	$89,1 \pm 5,5^{**}$	$30,0 \pm 4,3$
- ангина	$43,2 \pm 3,1^{**}$	$18,0 \pm 3,1$
- гайморит	$18,3 \pm 2,5$	$18,0 \pm 3,1$
- хронический тонзиллит	$28,8 \pm 4,0^*$	$14,0 \pm 2,8$
Заболевания бронхолегочной системы:		
- хронический бронхит	$43,2 \pm 2,8^{***}$	$18,0 \pm 3,1$
- острая пневмония	$30,6 \pm 2,5^{***}$	$14,0 \pm 2,8$
Заболевания ЖКТ:		
- хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	$35,1 \pm 5,0$	$30,0 \pm 4,3$
- хронический холецистит	$33,3 \pm 3,1^{**}$	$18,0 \pm 3,1$
- хронический панкреатит	$24,5 \pm 1,2^{***}$	$10,0 \pm 1,8$
- вирусный гепатит В, С	$9,9 \pm 1,2$	$10,0 \pm 1,8$
Заболевания ССС: ревматизм	$7,2 \pm 0,6$	$4,0 \pm 1,3$
Артериальная гипертензия	$17,1 \pm 1,2$	$12,0 \pm 2,1$
Анемия	$26,1 \pm 2,8$	$20,0 \pm 2,2$
Заболевания мочевыводящей системы:		
- хронический цистит	$21,6 \pm 3,5$	$18,0 \pm 3,7$
- хронический пиелонефрит	$31,5 \pm 4,0^{**}$	$12,0 \pm 2,8$
- МКБ	$7,2 \pm 1,1^*$	$4,0 \pm 1,3$
Эндокринные заболевания: АИТ, узловой и токсический зоб	$13,9 \pm 1,2$	$8,0 \pm 1,5$
Ожирение I-II степени	$29,7 \pm 3,8^{***}$	$8,0 \pm 1,5$
Кожные заболевания: фурункулез	$13,5 \pm 1,1$	$12,0 \pm 2,1$
- пиодермия, атопический дерматит	$10,8 \pm 0,6$	$10,0 \pm 1,8$
Болезни глаз (миопия)	$20,7 \pm 3,3$	$18,0 \pm 3,1$
Неврологические заболевания	$10,8 \pm 3,1$	$8,0 \pm 1,5$
Психоэмоциональные расстройства	$28,8 \pm 4,1^{**}$	$10,0 \pm 1,8$
Полиаллергия: медикаменты, пищевая	$31,5 \pm 4,6^*$	$20,0 \pm 2,2$

Примечание: достоверность различий показателей между группами: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

Следует указать, что пациентки достоверно чаще отмечали в анамнезе частые ОРВИ, ангины, хронические бронхиты, острые пневмонии, хронические холециститы, хронические панкреатиты, хронические пиелонефриты и МКБ.

Из таблицы 8 видно, что у наблюдаемых нами пациенток достоверно чаще были психоэмоциональные расстройства $28,8 \pm 4,1$ на 100 обследуемых ($p < 0,01$), полиаллергии – $31,5 \pm 4,6$ ($p < 0,05$) и ожирение I-II степени $29,7 \pm 3,8$ ($p < 0,001$).

Острый и хронический панкреатит может развиваться у больных и без участия видимых провоцирующих факторов – это так называемый идиопатический панкреатит, который составляет 10-30% от всех случаев. Одним из признанных факторов риска возникновения панкреатита являются генетические мутации, приводящие к ферментопатиям, которые являются причиной хронического рецидивирующего воспаления.

Основными мутациями в генах, приводящими к формированию панкреатита, являются ген муковисцидоза (*CFTR* – *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), ген катионного трипсиногена (*PRSS1*) и панкреатический секреторный ингибитор трипсина (*SPINK1*).

Описаны и другие мутации в генах, оказывающие влияние на состояние поджелудочной железы: отвечающие за синтез альфа-1-антитрипсина, обмен железа (наследственный гемохроматоз), синтез алкогольдегидрогеназы. Мутации в генах, отвечающие за углеводный и липидный обмен, могут влиять на формирование сахарного обмена при панкреатите.

На всех территориях Поволжья фактор наследственности (наличие в семье заболеваний поджелудочной железы в основной группе – 30–60%, в группе сравнения – 25–50%) составил 38% и выше, в УР – 42,4%, в Татарстане – 50,0%, в Республике Марий Эл – 38,7% (в Татарстане этот показатель наиболее высокий – 50,0%).

Из анамнеза выявлена достаточно высокая частота оперативных вмешательств у обследуемых женщин (табл. 10).

Таблица 10. Частота операций, перенесенных пациентками с острым панкреатитом и холециститом (на 100 обследованных), $P \pm t$

Название операции	Группа наблюдения, $n=111$	Группа сравнения, $n=50$
Холецистэктомия	9,9±1,1*	6,0±1,3
Тубэктомия по поводу внематочной беременности	8,1±1,2	4,0±0,6
Лапаротомия по поводу травмы внутренних органов	7,2±1,2	6,0±2,9
Ушивание апоплексии яичника, удаление кисты яичника	5,4±2,6	–
Ушивание перфоративной язвы	5,4±0,6	4,0±0,6
Диагностическая лапаротомия	1,8±0,6	–
Диагностическая лапароскопия	3,6±1,1	–
Аппендэктомия	18,9±4,3	14,0±4,5
Не оперированы	60,3±5,7	70,0±5,6

Примечание: достоверность различий показателей между группами: * - $p < 0,05$.

Обращает внимание, что у наблюдаемых нами пациенток достоверно чаще была проведена холецистэктомия 9,9±1,1 на 100 обследуемых ($p < 0,05$).

Проведенный анализ предикторов заболевания и оперативных вмешательств у больных с патологией желчного пузыря и поджелудочной железы указывает на вероятность развития острого холецистита и панкреатита у женщин, имеющих наследственную предрасположенность к желчнокаменной болезни и острому панкреатиту, метаболический синдром, нарушения в диете, вредные привычки – употребление алкогольных напитков, соматическую патологию инфекционного генеза (заболевания органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы), нарушение психоэмоционального состояния, высокую степень аллергизации, имеющих в анамнезе высокий коморбидный фон и оперативные вмешательства, особенно холецистэктомию.

Мы проанализировали частоту встречаемости соматических заболеваний в двух группах наблюдаемых нами пациенток: у больных,

госпитализированных с острым панкреатитом и острым холециститом в ближайшем и отдаленном периоде (табл. 11).

Распространенность сопутствующих заболеваний на одну обследуемую в группе наблюдения была в 2,6 раза выше группы сравнения и составила – 5,8, в том числе на одну беременную I подгруппы группы – 5,6, II подгруппы – 5,9 против 2,2 нозологических единиц на одну пациентку группы сравнения, связанных с патологией пищеварительной системы, была больше при остром панкреатите, составив в среднем 5,8 нозологии на одну пациентку против 4,2 в подгруппе больных острым холециститом. У 60,4% больных острым панкреатитом регистрировалась патология желудочно-кишечного тракта, в 19,8% случаев – артериальная гипертензия и у каждой второй больной хронические заболевания системы дыхания, у каждой третьей - мочевыделительной системы и ожирение. У большинства пациенток имело место сочетание нескольких нозологий, поэтому для унифицированной оценки мы использовали определение индекса коморбидности Чарльсона (ИК), который составил $4,8 \pm 0,9$ ($p < 0,01$), что соответствует высокой степени коморбидности.

Таблица 11. Структура соматической патологии у обследованных женщин

Нозологическая единица	Группа наблюдения n=111		Группа сравнения n=50
	I подгруппа n=50	II подгруппа n=61	
Заболевания верхних дыхательных путей			
ОРВИ	60,0±5,7***	63,9±5,8***	30,0±5,2
Синусит	6,0±1,4	8,2±3,1	4,0±1,3
Ринит	16,0±2,2**	16,4±2,8**	8,0±1,5
фарингит	10,0±1,8*	9,8±1,2*	6,0±1,4
Болезни бронхолегочной системы			
Хронический бронхит	20,0±2,2**	23,0±1,2**	10,0±1,8
Хронический трахеит	20,0±2,2*	23,0±1,2*	12,0±2,1
Острая пневмония	4,0±1,3	-	-
Заболевания ЖКТ			
Хронический гастрит, гастроудоденит	40,0±5,8**	34,4±5,0**	18,0±3,1
Энтериты, колиты, СРК	42,0±5,9***	26,2±5,5***	8,0±1,5
Язвенная болезнь	8,0±1,5*	9,8±1,2*	4,0±1,1
Язвенный колит	4,0±1,3	8,2±3,1	-
Хронический гепатит	12,0±2,1**	13,1±1,1**	6,0±1,4
Острый и хронический холецистит	38,0±4,8***	34,4±5,0***	2,0±1,1
Хронический калькулезный холецистит	12,0±2,1***	21,3±2,8***	2,0±1,1
Острый и хронический панкреатит	44,0±5,1	49,2±4,2	-
Хронический холангиогепатит	10,0±1,8**	11,4±1,1*	4,0±1,3
Заболевания ССС			
Хроническая венозная недостаточность	8,0±1,5	8,2±2,1	-
Артериальная гипертония	18,0±3,1***	19,6±3,3***	4,0±1,3
Пороки сердца	6,0±1,4	8,2±2,1	-
Заболевания МВС			
Острый и хронический цистит	18,0±3,1*	22,9±1,2**	12,0±2,1
Хронический пиелонефрит	22,0±2,3***	26,2±5,5***	12,0±2,1
Мочекаменная болезнь	10,0±1,8**	14,8±4,0**	6,0±1,4
Заболевания эндокринной системы			
Субкомпенсированный гипотиреоидный зоб	4,0±1,3	3,2±1,1	2,0±1,1
АИТ	4,0±1,3	4,9±1,4	4,0±1,3
Ожирение	30,0±5,2***	29,5±3,8***	2,0±1,1
Сахарный диабет II типа	6,0±1,4	3,2±0,8	8,0±1,5
Заболевания опорно-двигательного аппарата			
Артриты и артрозы	2,0±1,1	3,2±0,8	-
Остеохондроз	4,0±1,3	8,2±1,3	4,0±1,3
Анемия (ЖДА)	44,0±6,1	47,5±5,2	40,0±2,2
Заболевания органов зрения	22,0±2,7	23,0±1,2	18,0±3,1
Заболевания кожи	16,0±2,4	16,4±2,8	10,0±1,8

Примечание: достоверность различий показателей между группами: * - p<0,05, ** - p<0,01,

*** - p<0,001.

Таким образом, профилактикой развития острого панкреатита у женщин в течение беременности, в родах и послеродовом периоде является лечение желчнокаменной болезни, заболеваний инфекционного характера и ожирения до зачатия. Ведение беременных с острым панкреатитом и холециститом акушером-гинекологом должно быть совместным с хирургом для решения вопроса о сроке и методах родоразрешения, а также показаниях к операции при панкреонекрозе. Лечение должно быть своевременным, адекватным, комплексным. Необходимо проводить тщательный мониторинг, особенно угрожаемых женщин во второй половине беременности при второй и последующих беременностях.

ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ И ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА У ЖЕНЩИН С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ГЕПАТОПАНКРЕАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ

4.1. Течение беременности и родов у женщин с заболеваниями гепатопанкреатобилиарной системы

Реальные перспективы снижения материнской и перинатальной заболеваемости и смертности в создавшихся социально-экономических условиях возможны лишь при высококвалифицированном наблюдении беременных в амбулаторно-поликлинических условиях и рациональном ведении родов и послеродового периода с использованием современных технологий.

Беременные женщины группы наблюдения велись в соответствии с разработанным алгоритмом, созданным на базе БУЗ УР «1 РКБ МЗ УР». Особенностью этой системы является то, что в её рамках осуществлялось преемственное, планомерное наблюдение беременных и родильниц с острым деструктивным панкреатитом и острым холециститом акушером-гинекологом и хирургом.

Женщины основной группы взяты под наблюдение врачом женской консультации в среднем $9,4 \pm 0,3$ недель и в группе сравнения в $9,2 \pm 0,3$ недель беременности ($p > 0,05$). С одинаковой частотой беременные посещали врача в течение беременности. Количество явок соответственно в среднем составило $15,2 \pm 0,4$ и $14,9 \pm 0,3$ ($p > 0,05$).

Анализ течения I триместра беременности показал, что у каждой третьей женщины группы наблюдения – 31 ($32,0 \pm 4,9$ на 100) женщин и у каждой пятой - 10 ($20,0 \pm 2,2$ на 100 обследованных) группы сравнения ($p < 0,05$) беременность протекала с осложнениями (табл. 12, 13).

Таблица 12. Структура осложнений беременности I триместра у обследуемых женщин (на 100 обследованных)

Показатель	Группа наблюдения n=50		Группа сравнения n=50	
	абс. ч.	P±m	абс. ч.	P±m
Угроза прерывания беременности	16	32,0±3,2*	12	24,0±2,4
Токсикоз I половины беременности	14	28,0±3,5**	5	10,0±1,8
Изосенсибилизация по АВО	1	2,0±1,1	-	-
Всего	21	62,0±6,0*	17	34,0±5,6

Примечание: достоверность различий показателей между группами: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$.

Таблица 13. Структура экстрагенитальной патологии, выявленной в I триместре у беременных (на 100 обследованных)

Показатель	Группа наблюдения n=50		Группа сравнения n=50	
	абс. ч.	P±m	абс. ч.	P±m
Анемия	8	16,0±2,3	6	12,0±2,1
Острое респираторное заболевание, острый трахеит, лакунарная ангина	10	20,0±2,2	8	16,0±4,3
Острый цистит, бактериурия, обострение хронического пиелонефрита	4	8,0±1,5	2	4,0±1,3
Всего	22	44,0±5,3	16	32,0±4,2

В связи с тем, что у беременных группы наблюдения достоверно чаще течение беременности в первом триместре осложняется токсикозом, нами проведен анализ структуры заболеваний ЖКТ у беременных с ранним токсикозом. Обращает внимание то, что нередко у одной пациентки наблюдалось сочетание нескольких заболеваний желудочно-кишечного тракта: хронический гастрит установлен в 19,4%, из них в 28,5% наблюдений его сочетание с дискинезией желчевыводящих путей. По результатам исследования желудочного содержимого в 57,2% хронический гастрит гиперацидной формы, в 28,6% гипоацидной формы. В 69,4% наблюдений установлено сочетание гастрита и дуоденита, которые клинически проявлялись равноценно, причем в 5,3% - установлен еще хронический холецистит и в 24,0% – дискинезия желчевыводящих путей, в 2,7% - язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки. В 28,5% выявлен хронический

панкреатит, у 3 пациенток (33,3%) констатирована дискинезия желчевыводящих путей.

Все вышеуказанное привело к тому, что течение беременности осложнилось токсикозом, причем у каждой второй рвотой средней степени тяжести.

Тщательное наблюдение и реабилитация беременных в санаторных условиях во II триместре беременности позволили достоверно уменьшить число таких осложнений беременности, как маловодие по отношению к беременным группы сравнения ($p < 0,05$; табл. 14).

Таблица 14. Структура осложнений беременности II триместра у обследуемых женщин (на 100 обследованных)

Показатель	Группа наблюдения n=50		Группа сравнения n=50	
	абс. ч.	$P \pm m$	абс. ч.	$P \pm m$
Угроза прерывания беременности	15	$30,0 \pm 4,3$	10	$20,0 \pm 2,2$
Преэклампсия	10	$20,0 \pm 2,2^{**}$	5	$10,0 \pm 1,8$
Маловодие	6	$12,0 \pm 2,1^*$	3	$6,0 \pm 1,4$
Изосенсибилизация по АВО	2	$4,0 \pm 1,3$	2	$4,0 \pm 1,3$
Плацентарная недостаточность	3	$6,0 \pm 1,4^*$	-	-
Задержка развития плода	2	$4,0 \pm 1,3^*$		
Всего	38	$76,0 \pm 5,8^*$	20	$40,0 \pm 4,5$

Примечание: достоверность различий показателей между группами: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$.

Во II триместре беременности в группе наблюдения достоверно выросла частота осложнений беременности $76,0 \pm 5,8$ на 100 обследуемых по отношению к практически здоровым беременным, соответственно $40,0 \pm 4,5$ ($p < 0,05$). В частности, увеличилась частота ПН $6,0 \pm 1,4$, а также частота преэклампсии $20,0 \pm 2,2$ на 100 обследуемых по отношению к группе сравнения $10,0 \pm 2,4$ на 100 обследуемых ($p < 0,01$) и констатирована задержка развития плода ($p < 0,05$).

Во II триместре у женщин группы наблюдения установлен рост числа соматических заболеваний по отношению к группе сравнения ($p < 0,001$) (табл. 15).

Таблица 15. Структура экстрагенитальной патологии II триместра у беременных (на 100 обследованных)

Показатель	Группа наблюдения n=50		Группа сравнения n=50	
	абс. ч.	P±m	абс. ч.	P±m
Острое респираторное заболевание, острый трахеит, лакунарная ангина	18	36,0±3,8**	8	16,0±2,3
Острый цистит, бактериурия, обострение хронического пиелонефрита, микрогематурия	21	42,0±5,2***	6	12,0±2,1
Острый аппендицит	2	4,0±1,3	2	4,0±1,3
Анемия	23	46,0±5,4	21	42,0±5,2
Всего	64	128,0±6,3***	37	74,0±5,9

Примечание: достоверность различий показателей между группами: ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

Достоверно чаще у беременных группы наблюдения выявлены заболевания органов мочевыделительной системы, заболеваний дыхательной системы ($p < 0,01$) по отношению к группе сравнения.

Сравнивая частоту экстрагенитальной патологии по триместрам беременности, установлено, что во II триместре по сравнению с I триместром в группе наблюдения частота ЭГП возросла почти в 3 раза с $44,0 \pm 5,3$ до $128,0 \pm 6,3$ на 100 наблюдаемых ($p < 0,001$), в то время как в группе сравнения в 2 раза с $32,0 \pm 4,9$ до $74,0 \pm 4,3$ соответственно ($p < 0,001$). Установлена прямая корреляционная зависимость с высокой степенью тесноты связи частоты осложнений беременности и соматической патологии соответственно ($r = +0,36$, $p < 0,05$ и $r = +0,42$, $p < 0,05$) к сроку беременности.

Экстрагенитальные заболевания перенесли 31 беременных группы наблюдения, что составило 0,6 на 1 пациентку, в группе сравнения болели 20 беременных, что на 1 женщину составило 0,4 случая (табл. 16).

Обращает внимание, что в III триместре частота осложнений беременности в группе наблюдения выросла до 0,9 на 1 беременную по сравнению со II триместром (0,7 на 1 беременную), а в группе сравнения без изменений. Следует указать, что частота преэклампсии у женщин группы наблюдения в III триместре $28,6 \pm 3,5$ на 100 наблюдаемых была достоверно выше группы сравнения $12,0 \pm 4,0$ на 100 наблюдаемых ($p < 0,01$), по-

видимому, это обусловлено наличием заболеваний гепатопанкреатобилиарной системы.

Таблица 16. Структура осложнений беременности в III триместре у обследуемых женщин (на 100 обследованных)

Показатель	Группа наблюдения n=49		Группа сравнения n=50	
	абс. ч.	P±m	абс. ч.	P±m
Угроза прерывания беременности	7	14,3±2,8	6	12,0±2,1
Преэклампсия	14	28,6±3,5**	6	12,0±2,1
Маловодие	3	6,1±1,4	3	6,0±1,4
Изосенсибилизация по ABO	2	4,1±1,3	2	4,0±1,3
Гипоксия плода	4	8,2±1,5**	4	8,0±1,5**
Плацентарная недостаточность	6	12,2±1,8**	2	4,0±1,3
Задержка развития плода	8	16,3±3,1***	1	2,0±1,1
Всего	44	89,8±4,3*	23	46,0±3,4

Примечание: достоверность различий показателей между группами: * - $p<0,05$, ** - $p<0,01$, *** - $p<0,001$.

Оценивая частоту осложнений беременности в III триместре по сравнению к таковой во II триместре, установлено достоверное снижение угрозы прерывания беременности с $30,0\pm4,3$ до $14,3\pm2,8$ ($p<0,05$) и рост задержки развития плода до $16,3\pm3,1$ на 100 наблюдаемых ($p<0,001$).

В III триместре беременности по отношению ко II достоверно чаще выявлена гипоксия плода у беременных группы наблюдения с 0 до $8,2\pm1,5$ и группы сравнения с 0 до $8,0\pm1,5$ на 100 наблюдаемых при незначительном увеличении частоты плацентарной недостаточности ($p<0,05$).

Частота соматической патологии, обусловленная инфекциями, в III триместре беременности достоверно была выше в группе наблюдения ($p<0,01$) (табл. 17).

Однако в III триместре беременности по отношению ко II триместру из соматических заболеваний в группе наблюдения достоверно уменьшились острые респираторные заболевания носоглотки, воспалительные заболевания мочевыводящих путей ($p<0,05$), в то время как в группе сравнения мы достоверных различий не выявили ($p>0,05$).

Таблица 17. Структура экстрагенитальной патологии III триместра у обследуемых беременных (на 100 обследованных)

Показатель	Группа наблюдения n=49		Группа сравнения n=50	
	абс. ч.	P±m	абс. ч.	P±m
Острое респираторное заболевание, острый трахеит, лакунарная ангина	11	22,4±2,3**	6	12,0±2,1
Острый цистит, бактериурия, гестационный пиелонефрит	13	26,5±5,3*	6	12,0±2,1
Анемия	21	42,9±5,1	18	36,0±3,8
Всего	45	91,8±6,1**	30	60,0±5,1

Примечание: достоверность различий показателей между группами: * - $p<0,05$, ** - $p<0,01$.

Таким образом, установлено, что с обратной стороны у беременных с заболеваниями гепатопанкреатобилиарной системы достоверно чаще в первом триместре течение беременности осложнялось токсикозом, во втором и третьем триместре – преэклампсией и плацентарной недостаточностью и гипоксией плода с третьего триместра беременности. Установлен достоверный рост частоты осложнений беременности и соматической патологии по отношению к сроку беременности.

4.2. Особенности течения родов и послеродового периода у обследуемых женщин

У большинства беременных женщин роды начались спонтанно ($p>0,05$) (табл. 18).

Таблица 18. Характеристика начала родовой деятельности у беременных сравниваемых групп (в %)

Начало родовой деятельности	Группа наблюдения n=49		Группа сравнения n=50	
	абс. ч.	P±m	абс. ч.	P±m
Спонтанное	25	51,0±5,0	28	56,0±5,1
Программированные роды	12	24,5±3,2	10	20,0±2,2
Кесарево сечение	12	24,5±3,2	12	24,0±3,2
Всего	49	100,0	50	100,0

В группе наблюдения виды начала родовой деятельности достоверно не отличались по отношению к таковым группы сравнения ($p>0,05$).

У 44 (89,8±3,1 на 100 беременных) женщин группы наблюдения роды были срочными в 37,5-41 (в среднем в 39,3±0,2) недель беременности. У 5 (10,2±1,8 на 100 обследуемых) рожениц роды были преждевременными в 30-34 недель (в среднем 32,4±0,2 недель). В группе сравнения – у 47 (94,0±4,5 на 100) рожениц роды были срочными и соответственно у 3 (6,0±1,4 на 100) беременных преждевременными – в 31,0-34,0 (в среднем 32,5±0,1) недель беременности.

Оперативное родоразрешение было у каждой четвертой роженицы независимо от группы. Основными показаниями к кесареву сечению были: рубец на матке - в группе наблюдения – 6 (12,2±2,1 на 100 наблюдаемых) и 8 (16,0±2,3 на 100 наблюдаемых) группы сравнения ($p>0,05$), аномалии родовой деятельности 4 (8,2±1,5 на 100 наблюдаемых) группы наблюдения и 3 (6,0±1,4 на 100 наблюдаемых) группы сравнения ($p>0,05$). В группе наблюдения оперативное родоразрешение у 1 беременной было по поводу преждевременной отслойки плаценты и у 1 беременной в каждой группе в связи с тазовым предлежанием плода.

Роды у пациенток группы наблюдения были более длительными, особенно I период родов (табл. 19).

Таблица 19. Характеристика длительности родов у рожениц

Период родов	Группа наблюдения n=49	Группа сравнения n=50
Первый период, час.	8,18±0,20***	6,42±0,34
Второй период, мин.	31,0±0,18	30,0±0,14
Третий период, мин.	9,0±0,16	9,2±0,10
Общая продолжительность родов, час.	8,56±0,13***	7,24±0,18

Примечание: достоверность различий показателей между группами: *** - $p<0,001$.

Первый период родов у рожениц группы наблюдения был достоверно длиннее (8,18±0,22 часа по отношению к группе сравнения - 6,42±0,34 часа ($p<0,001$)). Соответственно длительность родов 8,58±0,13 часа и 7,23±0,18

часа ($p < 0,001$). Длительность второго и третьего периодов родов у рожениц обеих групп была одинаковой.

Безводный промежуток в родах длился в среднем $6,14 \pm 0,4$ часа в группе наблюдения и $5,29 \pm 0,3$ часа – в группе сравнения ($p < 0,05$). Не выявлено достоверных различий в характере излития околоплодных вод (при $n=2$ $\chi^2=0,339$ $p > 0,05$) (рис. 5).

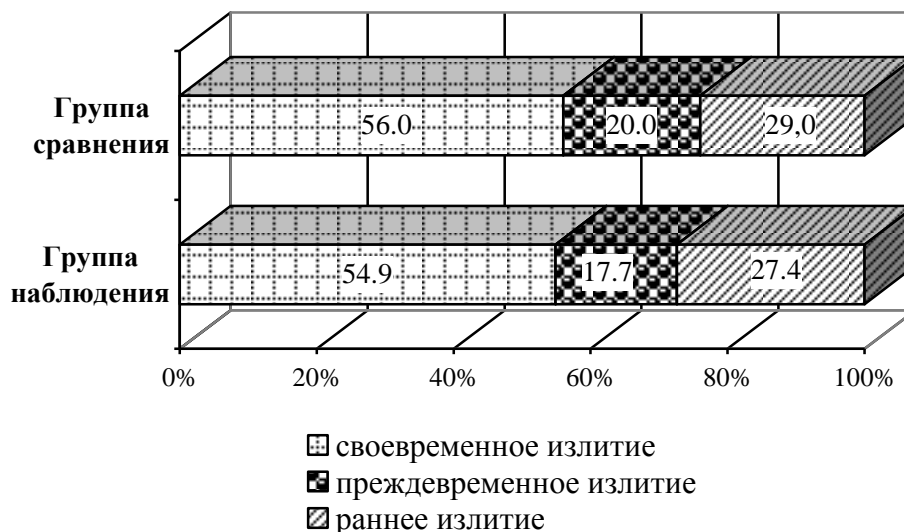


Рисунок 5. Характеристика хронометрии излития околоплодных вод у беременных сравниваемых групп (%).

У половины беременных обеих групп оно было своевременным, у второй половины – преждевременным или ранним

Достоверно чаще нарушение родовой деятельности в 1-м периоде отмечено у 15 ($30,6 \pm 4,3$ на 100) рожениц группы наблюдения и у 8 ($16,0 \pm 2,3$ на 100) - группы сравнения ($p < 0,05$). У 6 ($12,2 \pm 2,1$ на 100) рожениц группы наблюдения и у 4 ($8,0 \pm 1,5$ на 100) группы сравнения в родах была дискоординация родовой деятельности ($p > 0,05$); соответственно у 9 ($18,4 \pm 3,1$ на 100) и у 4 ($8,0 \pm 1,5$ на 100) – установлена первичная слабость родовой деятельности ($p < 0,05$). Возможно, у рожениц группы наблюдения большая длительность безводного периода и наиболее частое наличие слабости родовой деятельности обусловлено наличием болевого синдрома и

инфицированием в связи с высокой частотой заболеваний гепатопанкреатобилиарной, дыхательной и мочевыделительной системы.

Во 2-м периоде родов нарушений родовой деятельности у рожениц обеих групп не было. В 3-ем периоде в группе наблюдения у 2 (4,1±1,3 на 100) женщин диагностированы задержка частей последа, у 2 (4,1±1,3 на 100) – плотное прикрепление оболочек последа (при $n'=1$ $\chi^2=1,014$ $p<0,05$). В группе сравнения у 1 (2,0±1,1 на 100) - определена задержка оболочек последа.

В связи с нарушениями в родовой деятельности 12 (24,5±3,2 на 100) роженицам группы наблюдения и 9 (18,0±3,7 на 100) - группы сравнения было осуществлено родоусиление ($p>0,05$) и 2 (4,0±1,3 на 100) – из группы сравнения проведено отделение и выделение последа ($p>0,05$).

Амниотомия проведена 9 (18,4±3,1 на 100) роженицам группы наблюдения и 7 (14,0±2,8 на 100) - группы сравнения ($p>0,05$).

Кровопотеря в родах в группах достоверно не отличалась и составила в среднем, соответственно, 349,0±29,5 мл и 368,0±20,3 мл. Лечебные мероприятия по поводу кровотечения III периода родов осуществлялись 1 (2,0±1,1 на 100) роженице группы наблюдения и 1 (2,0±1,1 на 100) - группы сравнения. Ручное обследование полости матки проведено 3 (6,1±1,4 на 100) пациенткам группы наблюдения и 3 (6,0±1,4 на 100) - группы сравнения ($p>0,05$). Распространенность травматизма родовых путей в группе наблюдения установлена чаще – 15 (30,6±4,3 на 100) обследуемых, по отношению к группе сравнения – 8 (16,0±2,3 на 100) ($p<0,05$). У 5 рожениц (10,2±1,8 на 100) группы наблюдения и у 2 (4,0±1,3 на 100) - группы сравнения были разрывы шейки матки I – II степени. У 4 (8,2±1,5 на 100) и 4 (8,0±1,5 на 100) женщин соответственно разрывы промежности I степени ($p>0,05$).

Отмечено, что разрывы влагалища чаще – у 6 (12,2±2,1 на 100) – наблюдались у рожениц группы наблюдения по отношению к группе

сравнения – 2 ($4,0 \pm 1,3$ на 100) ($p < 0,05$). Реже произведена эпизиотомия, соответственно, 3 ($6,1 \pm 1,4$ на 100) и 4 ($8,0 \pm 2,8$ на 100) ($p > 0,05$).

Лечение заболеваний желудочно-кишечного тракта – холецистита и панкреатита по общепринятым стандартам, а также профилактика в послеродовом периоде, дальнейшая реабилитация приводили к значительному улучшению состояния обследуемых женщин.

В послеродовом периоде у 6 ($12,2 \pm 3,1$ на 100) родильниц группы наблюдения и у 4 ($8,0 \pm 1,5$ на 100) - группы сравнения была субинволюция матки ($p > 0,05$). У 2 ($4,1 \pm 1,3$ на 100) обследуемых группы наблюдения были несостоятельными швы на промежности после эпизиотомии. У 8 ($16,3 \pm 2,3$ на 100) женщин группы наблюдения и у 4 ($8,0 \pm 1,5$ на 100) женщин группы сравнения имела место железодефицитная анемия.

У 9 (9,1%) пациенток в послеродовом периоде развился острый послеродовой эндометрит – 8 (16,3%) в группе наблюдения и 1 (2,0%) в группе сравнения. В связи с чем 8 (8,1%) родильницам группы наблюдения произведена экстирпация матки с двусторонней тубэктомией. 1 родильница группы сравнения выписана из стационара после консервативной терапии.

При проведении анализа распространенности послеродового эндометрита среди родильниц было выявлено преобладание оперативного родоразрешения у 7 (77,8%) родильниц. В то время при родоразрешении через естественные родовые пути у 2 (22,2%) родильниц в послеродовом периоде был острый эндометрит. По данным гистологического исследования соскобов у родильниц были выявлены элементы интенсивного отека стромы, полинуклеарная воспалительная инфильтрация миометрия и эндометрия с преобладанием нейтрофильных лейкоцитов с деструкцией желез в эндометрии (рис. 6-9).

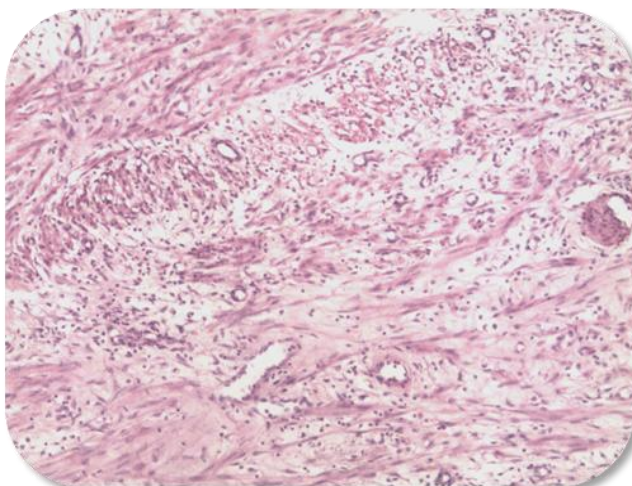


Рисунок 6. *Послеродовый эндомиометрит, интенсивный отек стромы, полинуклеарная воспалительная инфильтрация миометрия с преобладанием нейтрофильных лейкоцитов (матка экстирпирована в послеродовом периоде)*

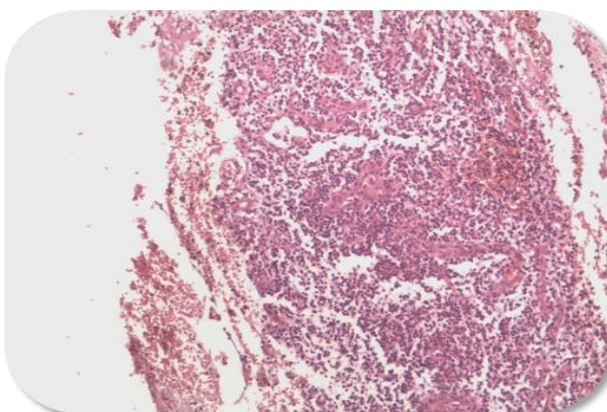


Рисунок 7. *Интенсивная экссудативная реакция в послеродовом эндометрии*

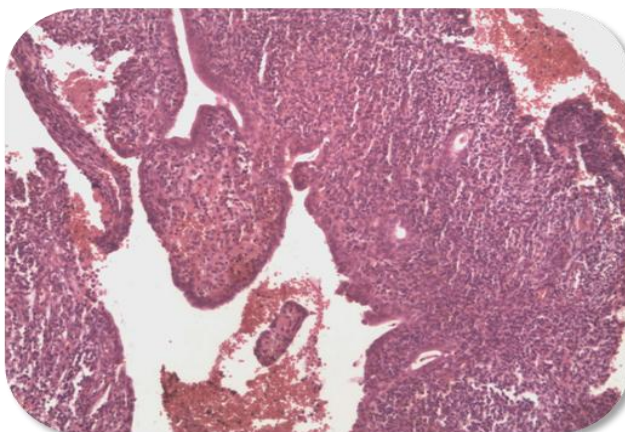


Рисунок 8. *Острый послеродовый эндометрит. Интенсивная лейкоцитарная инфильтрация эндометрия с разрушением железистых крипт*

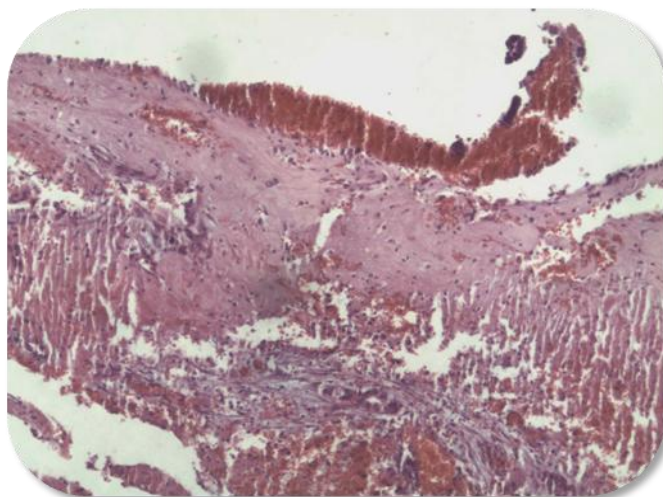


Рисунок 9. Неотторгшийся фрагмент базальной пластины плаценты из депозитов фибриноидной субстанции, перифокальная экссудативная реакция в эндометрии

По данным анализа гистологического исследования соскобов у 2 (8,3%) родильниц после операции кесарева сечения в децидуальной оболочке выявились ворсины трофобласта, чего не наблюдалось при родах через естественные родовые пути. В 4 (16,6%) гистологических исследованиях обнаружены элементы децидуальной ткани, в 2 (8,3%) - элементы плодного яйца, в 2 (8,3%) - элементы плаценты и в 1 (4,1%) – ткани амниона. При проведении данной работы было отмечено неравнозначное вовлечение гистологических структур матки в воспалительный процесс в зависимости от метода родоразрешения.

Выписаны из роддома женщины группы наблюдения в среднем на $7,1 \pm 0,2$ суток и на $6,1 \pm 0,2$ суток - группы сравнения ($p < 0,01$). Клинический диагноз при выписке: роды срочные у 45 ($91,8 \pm 3,1$ на 100) родильниц группы наблюдения и у 47 ($94,0 \pm 1,5$ на 100) - группы сравнения, роды преждевременные, соответственно, у 5 ($10,2 \pm 1,8$) и у 3 ($6,0 \pm 1,5$ на 100 обследуемых); головное предлежание плода (передний вид затылочного предлежания) было у 48 ($98,0 \pm 6,2$ на 100) и у 48 ($96,0 \pm 6,4$ на 100), тазовое предлежание, соответственно, у 1 ($2,0 \pm 1,1$ на 100) и у 2 ($4,0 \pm 1,3$ на 100) ($p > 0,05$).

Лактация была не нарушена у большинства женщин сравниваемых групп – у 48 ($98,0 \pm 6,8$ на 100 обследуемых) и у 48 ($96,0 \pm 6,4$ на 100) ($p > 0,05$). Соответственно лактация была слабой, требующей докорма ребенка – у 1 ($2,0 \pm 1,1$ на 100) женщин группы наблюдения и у 2 ($4,0 \pm 1,3$ на 100) - группы сравнения.

Таким образом, у женщин с заболеваниями гепатопанкреатобилиарной системы длительность родов и безводного периода достоверно превышала таковые у практически здоровых женщин. Роды сопровождались аномалией родовой деятельности, в частности первичной слабостью её и травматизмом, что в послеродовом периоде вело к развитию острого эндометрита.

4.3. Комплексная оценка состояния плода и новорожденного у женщин с поражением гепатопанкреатобилиарной системы

Состояние здоровья новорожденного у женщин, страдающих патологией гепатобилиарной системы, заслуживает внимания в связи с тенденцией к росту перинатальной заболеваемости в последние 10 лет в целом по России, в том числе и по Удмуртской Республике.

У беременных группы наблюдения при первом ультразвуковом исследовании плода выявлен амниотический тяж – у 1 ($2,0 \pm 1,1$), миома матки – у 3 ($6,0 \pm 1,4$), низкая плацентация – у 3 ($6,0 \pm 1,4$), истмико-цервикальная недостаточность – у 2 ($4,0 \pm 1,3$). В группе сравнения у 1 ($2,0 \pm 1,1$) женщины выявлен амниотический тяж, у 2 ($4,0 \pm 1,3$) – миома матки, у 3 ($6,0 \pm 1,4$) – низкая плацентация, у 3 ($6,0 \pm 1,4$) – истмико-цервикальная недостаточность.

При втором скрининговом ультразвуковом исследовании плода, в сроке беременности 20-24 недели нормальные показатели определены у меньшего числа женщин по сравнению с первым исследованием – у 39 ($78,0 \pm 4,9$ на 100) беременных группы наблюдения и у 40 ($80,0 \pm 4,9$ на 100)

беременных группы сравнения (различия статистически не значимы, $p > 0,05$; рис 10).

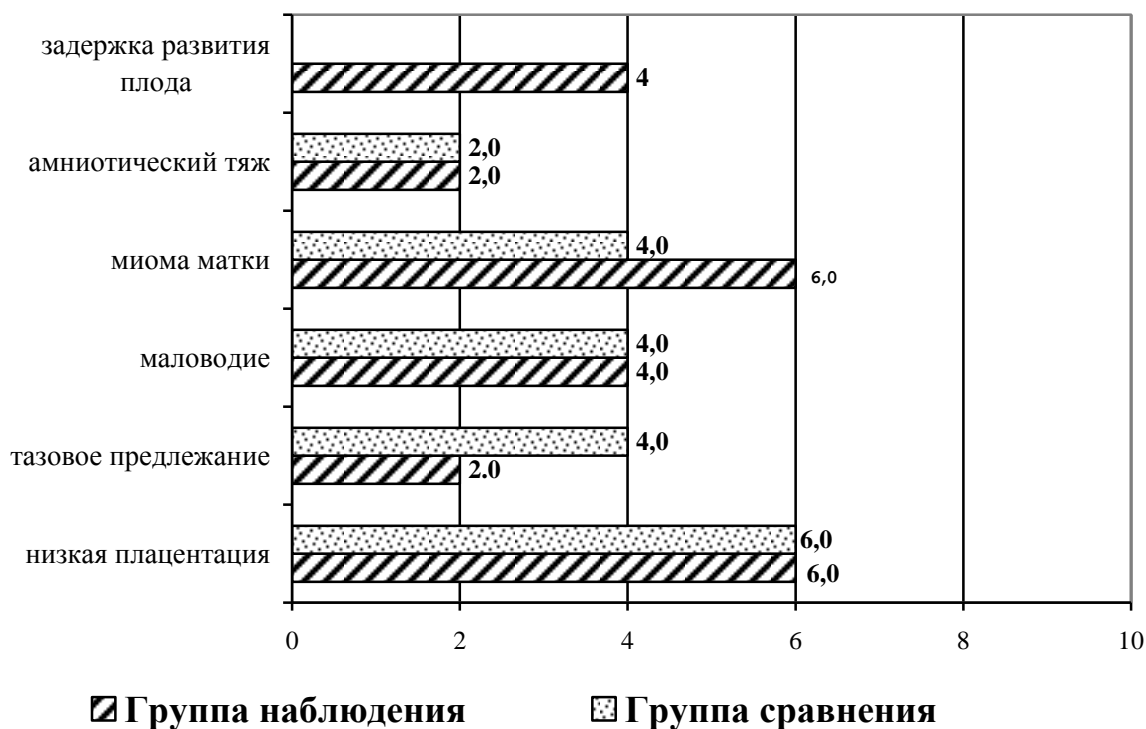


Рисунок 10. Характеристика патологических показателей 2-го ультразвукового исследования плода у беременных (на 100 обследованных).

Соответственно патологические показатели ультразвукового исследования плода выявлены у 10 ($20,0 \pm 2,2$ на 100) беременных группы наблюдения и у 12 ($24,0 \pm 3,6$ на 100) - группы сравнения ($p < 0,05$). При этом задержка развития плода обнаружена только у беременных группы наблюдения.

Анализ 3-го скринингового ультразвукового исследования плода в сроке гестации 32-34 недели показал, что количество женщин с нормальными показателями незначительно возросло по сравнению со вторым исследованием: у 45 ($91,8 \pm 5,8$ на 100) беременных группы наблюдения и у 44 ($88,0 \pm 4,7$ на 100) - группы сравнения. Соответственно у 9 ($18,4 \pm 2,1$ на 100) - группы наблюдения и 9 ($18,0 \pm 3,6$ на 100) беременных группы сравнения

выявлены патологические показатели ультразвукового исследования плода ($p > 0,05$, рис. 11).

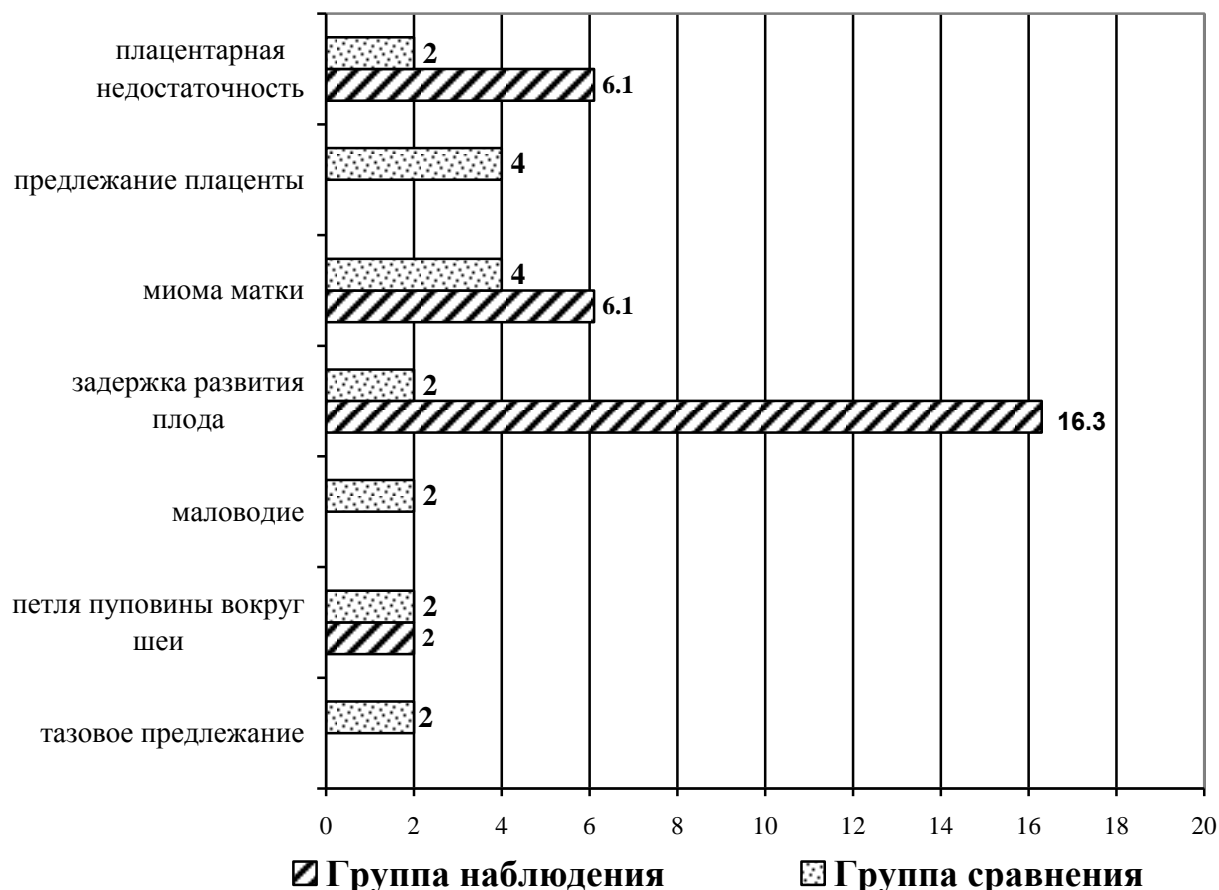


Рисунок 11. Характеристика патологических показателей 3-го ультразвукового исследования плода у беременных (на 100 обследованных).

Состояние плода женщин группы наблюдения при тщательном совместном наблюдении с другими специалистами в III триместре беременности достоверно не отличалось по отношению к таковому группы сравнения ($p > 0,05$).

Отмечено, что в 32-34 недели беременности только у беременных группы сравнения выявлены при УЗИ – исследовании плода патология амниона (маловодие), предлежание плаценты, тазовое предлежание плода. Однако в 3 раза чаще у плодов беременных группы наблюдения установлена

хроническая плацентарная недостаточность и в 2 раза чаще симметричная форма ЗРП (хотя и статистически не значимо, $p>0,05$).

Важнейшую роль в адаптационно-приспособительных реакциях, направленных на компенсаторное усиление перфузии, играет маточный и пуповинный кровотоки. В этой связи нами был проведен анализ результатов исследования показателей кровотока в сосудах маточных артерий и артерии пуповины у обследуемых женщин. При изучении кровотока в маточных артериях у беременных в группе наблюдения было выявлено повышение СДО в 35-40 недель по сравнению со сроками гестации 32-34 недели ($p<0,05$). У пациенток группы сравнения значение СДО маточных артерий в сроке гестации 32-34 недель составило $1,98\pm 0,10$ (что выше по отношению к группе наблюдения, $p<0,01$) и не снижалось в последующем к 36-40 неделям беременности ($p>0,05$; табл. 20).

Таблица 20. Показатели доплерометрии маточных артерий у беременных

Показатель	Группа наблюдения n=49	Группа сравнения n=50
В 32-34 недель беременности		
СДО	$1,62\pm 0,09^{**}$	$1,97\pm 0,10$
ИР	$0,40\pm 0,04^*$	$0,51\pm 0,03$
В 36-40 недель беременности		
СДО	$1,86\pm 0,08^*$	$2,08\pm 0,06$
ИР	$0,45\pm 0,03^{**}$	$0,57\pm 0,02$

Примечание: достоверность различий показателей между группами: * - $p<0,05$, ** - $p<0,01$.

Аналогичные изменения имеют показатели индекса резистентности в маточных артериях в сравниваемых группах. Таким образом, показатели (кривая скорости кровотока) КСК в маточных артериях беременных в группе наблюдения в динамике гестации свидетельствовали об улучшении маточно-плацентарного кровотока. Однако в группе наблюдения установлено достоверно значимое ухудшение маточно-плацентарного кровотока.

Нарушения кровотока 1а степени обнаружены в 1,8 раза чаще у беременных группы наблюдения.

По данным доплерометрии кровотока, в артерии пуповины плода в сроке гестации 32-34 и в 36-40 недель у обследуемых группы сравнения значения ИСС (индекс сосудистого сопротивления) были недостоверно повышенными по отношению к аналогичным показателям группы наблюдения ($p > 0,05$; табл. 21).

Таблица 21. Показатели доплерометрии в артериях пуповины у беременных сравниваемых групп

Показатель	Группа наблюдения n=49	Группа сравнения n=50
В 32-34 недели беременности		
СДО	2,60±0,22	2,68±0,30
ИР	0,51±0,07	0,57±0,04
ПИ	0,88±0,01	0,90±0,02
В 36-40 недель беременности		
СДО	2,24±0,07	2,26±0,09
ИР	0,50±0,02	0,52±0,03
ПИ	0,85±0,04	0,85±0,04

Для определения степени нарушения плодовой гемодинамики и компенсаторных возможностей плода у обследуемых беременных мы провели оценку КСК в средней мозговой артерии плода (табл. 22).

Таблица 22. Показатели доплерометрии в средней мозговой артерии плода беременных

Показатель	Группа наблюдения n=49	Группа сравнения n=50
В 32-34 недели беременности		
СДО	4,98±0,22	5,01±0,24
ИР	0,75±0,05	0,73±0,06
ПИ	1,35±0,04	1,36±0,04
В 36-40 недель беременности		
СДО	4,36±0,14	4,12±0,11
ИР	0,73±0,05	0,70±0,05
ПИ	1,36±0,04	1,30±0,06

Как видно из данных, представленных в таблице 21, в группе наблюдения и сравнения в сроках беременности 28-30 и 35-40 недель показатели ИСС в средней мозговой артерии плода достоверно не отличались друг от друга ($p > 0,05$).

В течение беременности КТГ выполнена однократно 30 ($61,2 \pm 5,7$ на 100) беременным группы наблюдения и 26 ($52,0 \pm 5,2$ на 100) беременным группы сравнения, двукратно соответственно 23 ($46,9 \pm 6,1$ на 100) и 24 ($48,0 \pm 5,2$ на 100) беременной.

Базальный ритм ЧСС при колебаниях от 130 до 156 уд/мин. не имел достоверных различий ($p < 0,05$). Установлено достоверное снижение variability сердечного ритма по амплитуде и частоте осцилляций у плодов женщин группы сравнения по отношению к группе наблюдения ($p < 0,05$). У беременных группы наблюдения при втором КТГ в большинстве случаев – у 22 из 27 ($85,5 \pm 6,9$) – имела место нормальная variability КТГ (амплитуда от 6 до 25 ударов), характеризующаяся благополучным состоянием плода. У беременных группы сравнения нормальная variability установлена в 19 из 24 ($79,0 \pm 7,8$) наблюдений ($p < 0,001$).

Изменение амплитуды осцилляций до 5 уд/мин. мы считали патологическим, до 2 уд/мин. – указывающим на тяжелую внутриутробную гипоксию плода. Монотонный ритм в первом наблюдении явился признаком угрожающего состояния плода. У всех плодов регистрировались редкие спонтанные децелерации. При первой КТГ у 19 плодов ($38,8 \pm 4,8$) группы наблюдения и у 15 плодов ($30,0 \pm 5,4$) группы сравнения ($p > 0,05$), при втором КТГ соответственно у 8 ($16,3 \pm 2,3$) и у 7 ($14,0 \pm 2,8$) плодов децелерации были гипоксическими ($p < 0,05$).

Интегральный показатель состояния плода беременных группы наблюдения составил в среднем $1,08 \pm 0,11$ и достоверно не отличался от такового группы сравнения $1,04 \pm 0,10$ ($p > 0,05$). Однако у беременных с острым панкреатитом и холециститом интегральный показатель в среднем

составил $1,81 \pm 0,12$, что достоверно выше такового у плодов женщин с патологией гепатопанкреатобилиарной системы вне обострения независимо от проводимого профилактического лечения ($p < 0,001$).

Массо-ростовые показатели новорожденных были достоверно лучше в группе сравнения (табл. 23).

Таблица 23. Характеристика массо-ростовых показателей новорожденных

Осложнение	Группа наблюдения n=49	Группа сравнения n=50
Масса, г	$3121,9 \pm 45,0^{**}$	$3346,4 \pm 52,6$
Рост, см	$52,4 \pm 0,3$	$52,6 \pm 0,3$
Окружность головы, см	$32,2 \pm 0,4^*$	$34,1 \pm 0,8$
Окружность грудной клетки, см	$30,0 \pm 0,3^{**}$	$33,3 \pm 0,6$

Примечание: достоверность различий показателей между группами: * - $p < 0,05$. ** - $p < 0,01$.

Установлена достоверно высокая частота гипотрофии новорожденного I и II степени тяжести у родильниц группы наблюдения (табл. 24).

Таблица 24. Характеристика физиологического состояния новорожденных (на 100 родившихся)

Осложнение	Группа наблюдения n=49		Группа сравнения n=50	
	абс.ч.	$P \pm m$	абс.ч.	$P \pm m$
Недоношенность	5	$10,2 \pm 1,8$	3	$6,0 \pm 1,4$
Гипотрофия I степени	5	$10,2 \pm 1,4^{**}$	2	$4,0 \pm 1,3$
Гипотрофия II степени	3	$6,1 \pm 1,4^*$	1	$2,2 \pm 1,1$
Физиологическая незрелость	4	$8,2 \pm 1,5$	2	$4,0 \pm 1,3$

Примечание: достоверность различий показателей между группами: * - $p < 0,05$. ** - $p < 0,01$.

В одном случае вследствие тяжелого инфицированного панкреонекроза в сроке 21 недели произошла внутриутробная гибель плода.

При родах выявлено обвитие пуповины у 2 ($4,1 \pm 1,3$ на 100) новорожденных, родившихся у женщин группы наблюдения и у 2 ($4,0 \pm 1,3$ на 100) – группы сравнения ($p > 0,05$). Длина пуповины у новорожденных женщин группы наблюдения ($57,8 \pm 0,8$ см) достоверно не отличалась от длины пуповины

у новорожденных ($57,9 \pm 0,5$ см) женщин группы сравнения ($p > 0,05$). У 1 ($1,1 \pm 1,0$ на 100) младенца женщины группы сравнения был истинный узел пуповины.

У большинства новорожденных – у 39 ($79,6 \pm 6,7$ на 100) женщин группы наблюдения и у 42 ($84,0 \pm 6,3$ на 100) группы сравнения – состояние при рождении было удовлетворительным ($p > 0,05$; рис. 12).

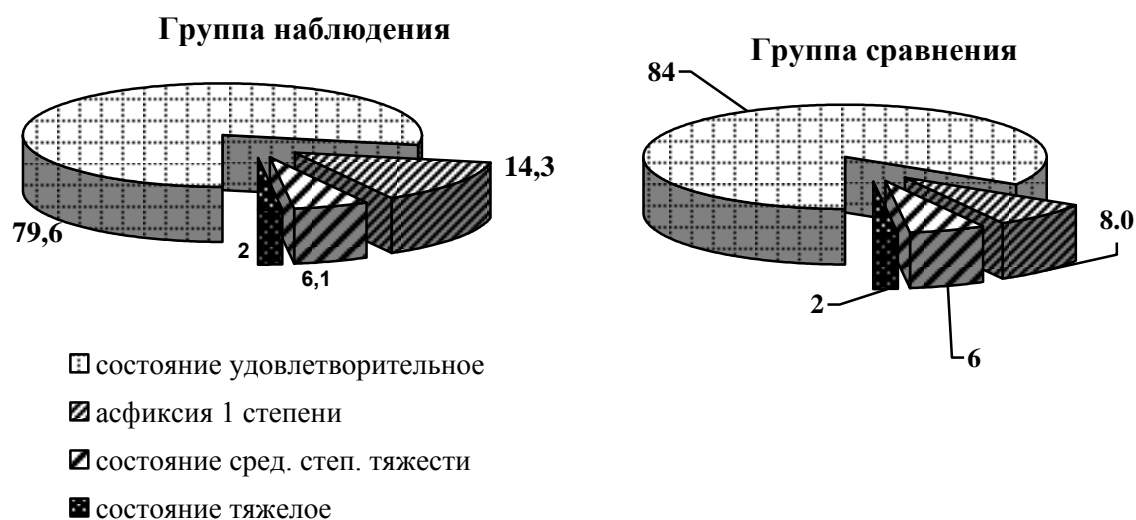


Рисунок 12. Состояние детей при рождении (в %)

В обеих группах состояние оценивалось как тяжелое у 1 ($2,0 \pm 1,1$) новорожденного в группе наблюдения и у 1 ($2,0 \pm 1,1$) группы сравнения, средней степени тяжести, соответственно, у 3 ($6,1 \pm 1,4$) и у 3 ($6,0 \pm 1,4$). В родах у 7 ($14,3 \pm 2,8$) детей группы наблюдения и у 4 ($8,0 \pm 1,5$) группы сравнения имела место асфиксия легкой степени тяжести ($p > 0,05$).

Оценка состояния новорожденных у женщин обеих групп по Апгар представлена на рис. 13, 14.

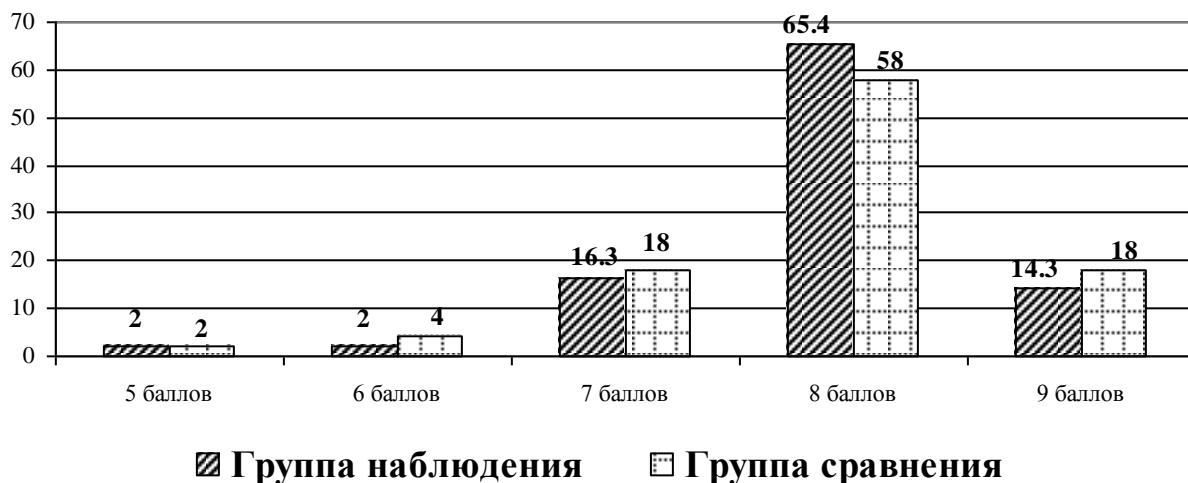


Рисунок 13. Распределение новорожденных у женщин сравниваемых групп в зависимости от оценки их состояния по Апгар 1 (на 100 новорожденных)

Состояние большинства новорожденных – 39 ($79,6 \pm 6,2$ на 100) родившихся у женщин группы наблюдения и 38 ($76,0 \pm 5,4$ на 100) - группы сравнения – при рождении (по Апгар 1) было оценено в 8-9 баллов. Только у 1 женщины в обеих группах были новорожденные с оценкой по Апгар 1 в 5 баллов и 1 – группы наблюдения и 2 – группы сравнения – 6 баллов.

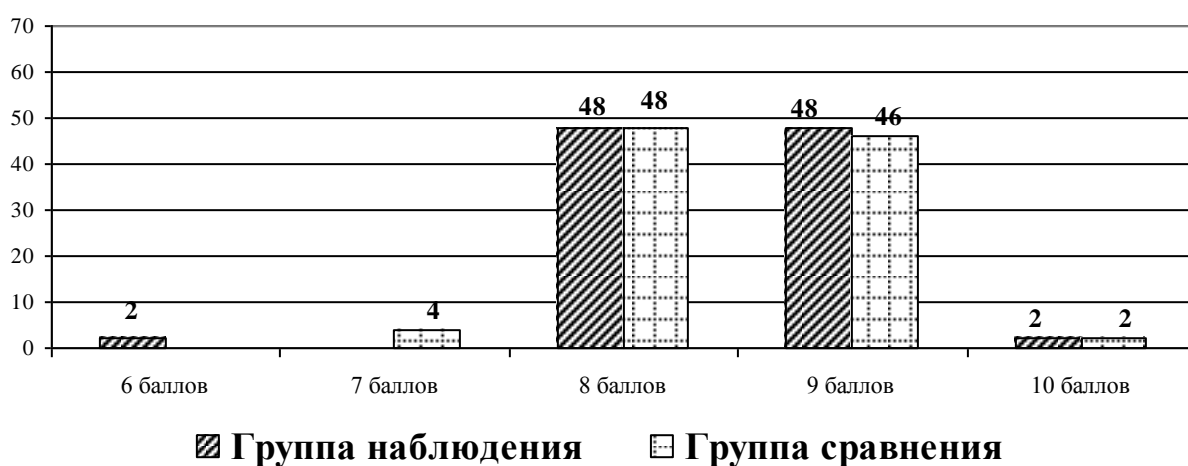


Рисунок 14. Распределение новорожденных у женщин сравниваемых групп в зависимости от оценки их состояния по Апгар 5 (на 100 новорожденных)

У большинства новорожденных – у 48 (98,0±6,4 на 100), родившихся у женщин группы наблюдения, и у 48 (96,0±6,2 на 100) - группы сравнения состояние через 5 минут после рождения (по Апгар 5) было оценено в 8 и более баллов. В то же время у 1 (2,0±1,1 на 100 обследуемых) новорожденного группы наблюдения оценка по Апгар 5 соответствовала 6 баллам, 2 (4,0±1,3) новорожденных группы сравнения – 7 баллам (при n'=1 $\chi^2=0,1073$ p>0,05).

Гипоксия в родах выявлялась чаще у младенцев женщин группы наблюдения – 7 (14,3±2,8 на 100) по отношению к таковым группы сравнения – 4 (8,0±1,5 на 100) новорожденных (p>0,05). У 1 (2,0±1,1 на 100) новорожденного группы наблюдения выявлен порок развития плода (полидактилия) и у 2 (4,0±1,5 на 100) новорожденных группы сравнения установлены ВПР (кривошея, короткая уздечка языка, врожденный порок сердца) (при n'=1 $\chi^2=2,4462$ p<0,05). Следует отметить, что новорожденные группы наблюдения чаще болели (табл. 25).

Таблица 25. Структура болезней новорожденных у женщин сравниваемых групп (на 100 родившихся)

Заболевание	Группа наблюдения n=49		Группа сравнения n=50	
	абс. ч.	P±m	абс. ч.	P±m
Гипербилирубинемия	13	26,5±3,3**	4	8,0±1,5
Синдром задержки развития	9	18,4±3,1	2	10,0±1,8
Отечный синдром	4	8,2±1,5	1	2,0±1,1
Конъюнктивит	12	24,5±3,6**	1	2,0±3,3
Внутриутробное инфицирование	17	34,7±4,4*	3	6,0±1,4
Анемия	4	8,2±1,5	2	4,0±1,3
Постгипоксическое поражение ЦНС	3	6,1±1,4	1	2,0±1,1
Церебральная ишемия	4	8,2±1,5	3	6,0±1,4
Токсическая эритема	2	4,1±1,3	1	2,0±1,1
Кардиопатия	2	4,1±1,3	5	10,0±1,8
Геморрагический синдром	4	8,2±1,5	1	2,0±1,1
Врожденный порок развития	1	2,0±1,1	2	4,0±1,3
Всего	73	149,0±6,1***	25	50,0±2,1

Примечание: достоверность различий показателей между группами: * - p<0,05, ** - p<0,01,

*** - p<0,001.

В родах на 1 новорожденного из группы наблюдения пришлось 1,5 заболевания, на 1 новорожденного из группы сравнения – 0,5 заболевания ($p < 0,05$).

Отмечено, что в группе наблюдения достоверно чаще по отношению к группе сравнения родилось детей с ВУИ ($p < 0,05$) и особенно с конъюнктивитом ($p < 0,01$). Особо следует выделить, что у женщин с заболеваниями гепатопанкреатобилиарной системы наблюдается достоверно чаще (в 3 раза) билирубинемия $26,5 \pm 3,3$ на 100 родившихся в сравнении с практически здоровыми беременными, соответственно, $8,0 \pm 1,5$ ($p < 0,01$). Гипербилирубинемия длилась в среднем $4,8 \pm 0,3$ суток у новорожденных из группы наблюдения и $2,7 \pm 0,2$ суток у новорожденных из группы сравнения ($p < 0,05$). Пуповинный остаток отделился на $4,8 \pm 0,1$ суток у новорожденных из группы наблюдения и на $4,3 \pm 0,2$ суток у новорожденных из группы сравнения ($p < 0,01$). У большинства новорожденных сосание было активное – у 48 ($98,0 \pm 6,2$ на 100) родившихся в группе наблюдения и у 48 ($96,0 \pm 6,4$ на 100) родившихся в группе сравнения ($p > 0,05$). Масса тела новорожденных при выписке в среднем группы наблюдения ($3183,0 \pm 45,0$ г) оставалась достоверно ниже от таковой ($3346,4 \pm 52,6$ г) группы сравнения ($p < 0,05$).

В результате динамического наблюдения в роддоме у новорожденных сравниваемых групп при выписке у младенцев женщин группы наблюдения в 2,4 раза чаще констатирована незрелость статистически незначимая ($p > 0,05$).

Выписаны домой большинство – 46 ($93,9 \pm 4,1$ на 100) новорожденных из группы наблюдения и 46 ($92,0 \pm 3,8$ на 100) - из группы сравнения ($p > 0,05$). Соответственно состояние здоровья 3 ($6,1 \pm 1,4$ на 100) новорожденных из группы наблюдения и 4 ($8,0 \pm 1,5$ на 100) - из группы сравнения потребовало перевода их в детскую больницу ($p > 0,05$).

Таким образом, установлено, что у беременных с заболеваниями гепатопанкреатобилиарной системы более выражено страдание плода (ПН, ЗРП) и новорожденного, что сопровождалось наличием гипотрофии новорожденного и более высоким показателем заболеваемости. В то же

время доказательством эффективности применяемой системы лечения беременных с заболеваниями гепатопанкреатобилиарной системы является исключение перинатальной смертности.

ГЛАВА 5. КЛИНИКО-МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ У РОДИЛЬНИЦ С ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ И ХОЛЕЦИСТИТОМ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ

5.1. Алгоритм диагностики и лечения острого панкреатита и холецистита у беременных и родильниц

На сегодняшний день четких алгоритмов по тактике при остром деструктивном панкреатите не существует, особенно это касается врачей районных больниц, где возможности диагностики и лечения панкреонекроза ограничены по сравнению с многопрофильной клиникой. Для улучшения результатов лечения панкреонекрозов врачам районных больниц Удмуртской Республики необходим определенный алгоритм диагностических, лечебных процедур. Поэтому была разработана простая, понятная схема ведения больных панкреонекрозом для врачей районных больниц (рис. 15-17).



Рисунок 15. Алгоритм (1 этап) диагностики острого панкреатита для врачей РБ

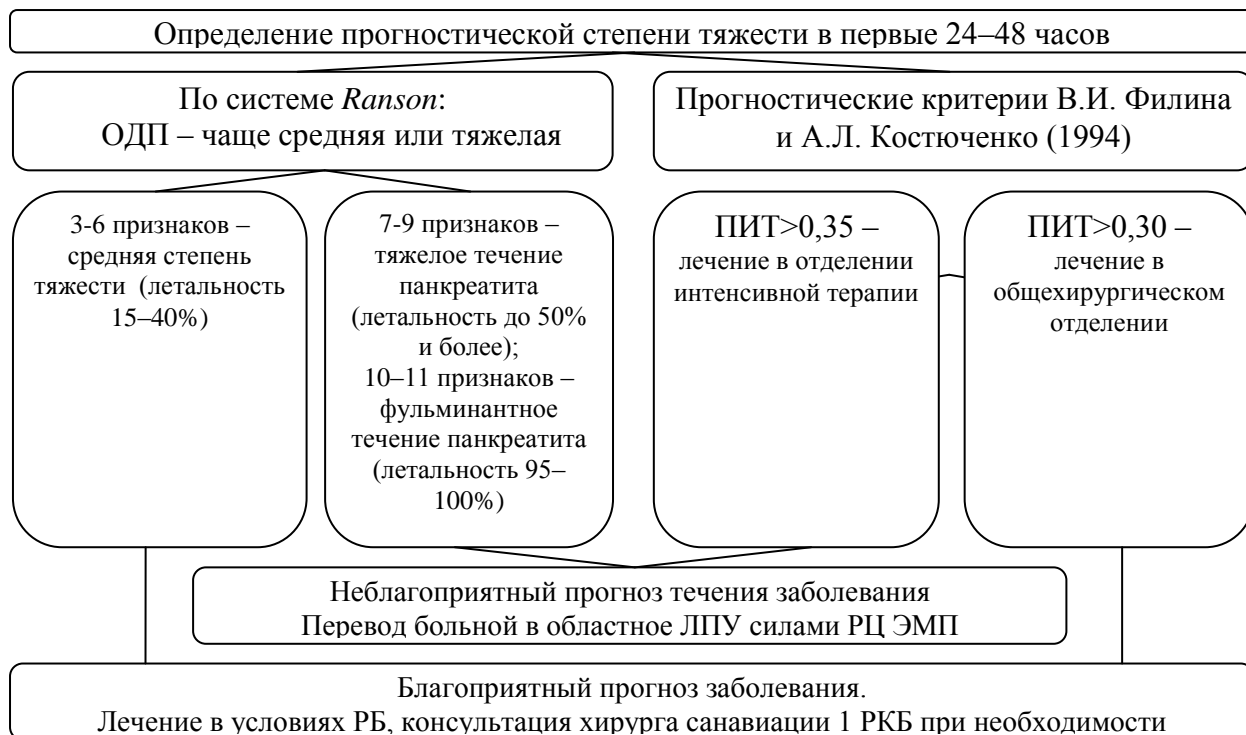


Рисунок 16. Алгоритм (2 этап) определения прогностической степени тяжести деструктивного панкреатита

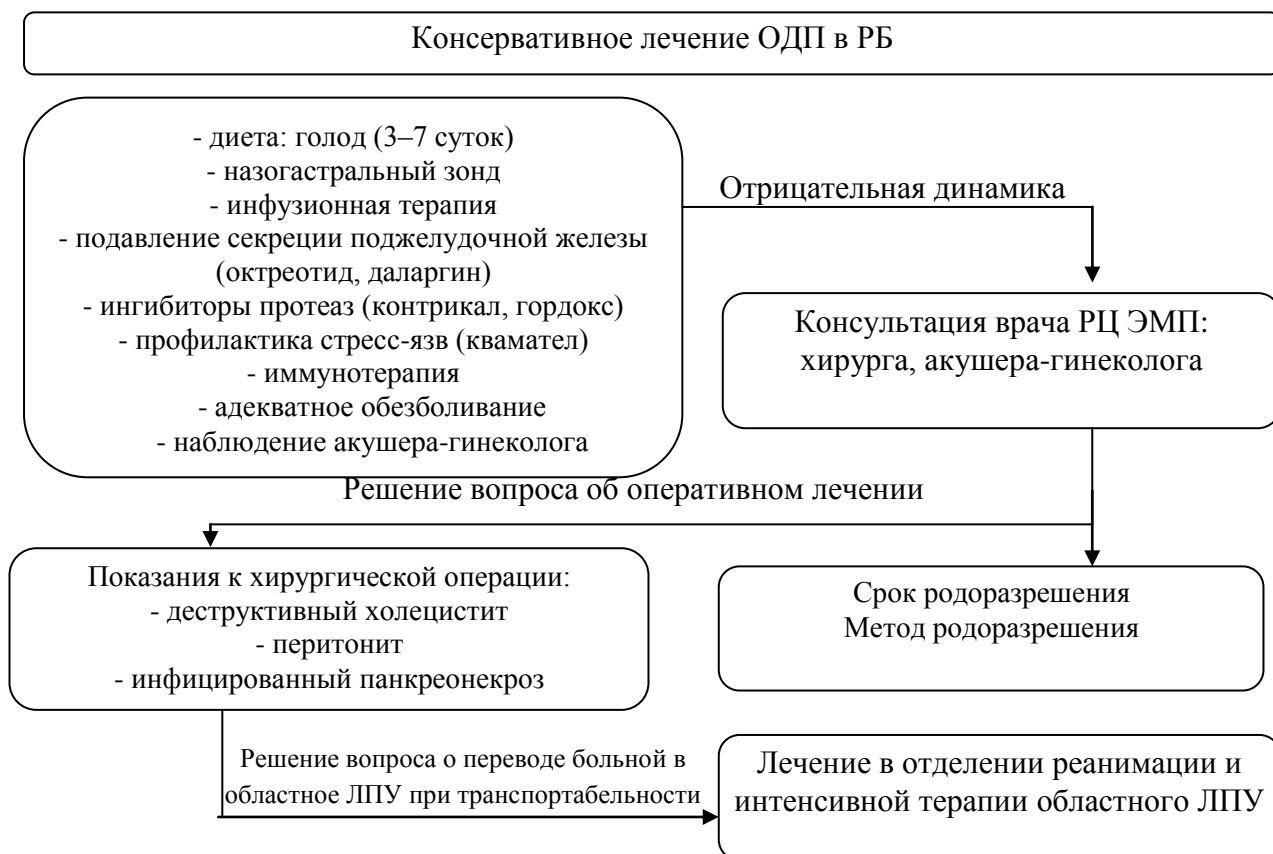


Рисунок 17. Алгоритм (3 этап) лечения острого деструктивного панкреатита в РБ

В диагностике острого деструктивного панкреатита важно качественно собрать анамнез, знать клиническую картину заболевания, обязательно провести лабораторное исследование крови и мочи (определение серологических маркеров острого панкреатита), из инструментальных исследований информативный и доступный метод в условиях районной больницы – это УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства.

На первом этапе лечебно-диагностического процесса в течение 24-48 часов от начала приступа острого панкреатита оценивали прогностическую тяжесть заболевания по системе Ranson J.H.C.

Большинство больных панкреонекрозом 22 (71,0%) Па подгруппы и 16 (53,3%) Пб подгруппы имели среднюю и, соответственно, 9 (29,0%) и 14 (46,7%) тяжелую степень тяжести по системе *Ranson*. Соответственно прогностическая летальность составляла от 15–50% и более. Фульминантное течение наблюдалось у 2 (6,5-6,7%) пациенток в каждой группе с неблагоприятным прогнозом течения заболевания и летальностью 100%.

Для прогноза тяжести состояния больного, определения профиля отделения, куда необходимо госпитализировать пациентку использовалась многопараметрическая прогностическая система В.И. Филина и А.Л. Костюченко.

По микробиологической картине среди обеих групп выявлен панкреонекроз инфицированный у 15 (48,4%) женщин группы наблюдения и у 13 (43,3%) – группы сравнения, асептический острый деструктивный панкреатит составил, соответственно, 77,4% и 73,3%. В группе наблюдения инфицированный панкреонекроз: тотальный – 9 (60,0%), субтотальный – 5 (33,3%), очаговый – 1 (6,7%). В группе сравнения инфицированный панкреонекроз: тотальный – 8 (61,5%), субтотальный – 4 (30,8%), очаговый – 1 (7,7%).

5.2. Особенности лабораторных показателей в динамике лечения у женщин с острым холециститом и панкреатитом в послеродовом периоде

Ранняя диагностика острого панкреатита у женщин в послеродовом периоде при помощи экспресс-теста «Актим Панкреатитис» на трипсиноген-2 в моче проводилась в приемном отделении БУЗ УР «1 РКБ МЗ УР». Было обследовано 40 беременных и родильниц с абдоминальной болью. Средний возраст пациентов составил $28 \pm 8,7$ лет. Всем больным, кроме стандартного обследования при подозрении на острый панкреатит определяли трипсиноген-2 в моче с помощью теста «Актим Панкреатитис».

Результаты исследования серологических маркеров отражены в таблице 26.

Таблица 26. Результаты исследования серологических маркеров острого панкреатита

Маркер	Результат	Заболевание	
		Присутствует	Отсутствует
Тест «Актим Панкреатитис»	Положительный	22	-
	Отрицательный	4	14
α -амилаза крови	Положительный	14	6
	Отрицательный	12	8
Диастаза мочи	Положительный	10	4
	Отрицательный	16	10
СРБ	Положительный	18	6
	Отрицательный	8	8

Тест «Актим Панкреатитис» был положительным у 26 женщин с заключительным диагнозом – острый панкреатит, подтвержденным клинически, стандартными лабораторными методами и инструментальными исследованиями. У 4-х пациенток тест дал ложноотрицательный результат. Концентрация α -амилазы крови была выше нормы у 30 пациенток, при этом у 6 пациенток с неподтвержденным диагнозом острого панкреатита (ОП). Диастаза мочи была повышена у 24 пациенток, причем в 4 случаях у женщин с другим заболеванием (острый холецистит, постхолецистэктомический

синдром), в то же время оставалась нормальной у 2 пациенток с острым панкреатитом (асептическим панкреонекрозом) (табл. 27).

Таблица 27 Структура заключительных диагнозов у пациенток с острым холециститом и панкреатитом

Заболевание	Число обследованных пациенток
Постхолецистэктомический синдром	4
Острый холецистит	10
Острый панкреатит:	26
отечная форма	19
асептический панкреонекроз	5
геморрагический инфицированный панкреонекроз	2

СРБ дал положительный результат у 24 из 40 пациенток: у 18 больных острым панкреатитом и 6 с другими заболеваниями.

Нами проведена оценка определения чувствительности, специфичности, прогностической ценности отрицательного и положительного результатов (табл. 28).

Таблица 28. Чувствительность, специфичность, прогностическая ценность результатов тестов на серологические маркеры при остром панкреатите и холецистите

Показатели Маркеры	Чувствительность, %	Специфичность, %	Прогностическая ценность положительного результата, %	Прогностическая ценность отрицательного результата, %
Трипсиноген-2	85	100	99,8	100
Амилаза мочи	54	57	40	70
Диастаза мочи	38	71	38	71
СРБ	69	57	50	75

По данным исследования чувствительность теста «Актим Панкреатитис» – 85%. У всех пациенток другими заболеваниями (ЖКБ, острый калькулезный холецистит, гастродуоденит, постхолецистэктомический синдром) тест показал отрицательный результат,

таким образом, специфичность – 100%, вероятность наличия заболевания при положительном результате теста –100%, вероятность отсутствия заболевания при отрицательном результате теста – 99,8%. Таким образом, тест «Актим Панкреатитис» является высокочувствительным и специфичным при остром панкреатите. В то время как тесты на амилазу крови и мочи обладают большим процентом ложноположительных результатов. В связи с чем тест «Актим Панкреатитис» может быть рекомендован для ранней диагностики острого панкреатита и холецистита у женщин в период беременности и послеродовом периоде, где диагностика наиболее затруднена, а выжидательная тактика является опасной для матери и плода.

В сравнительном аспекте применяемой комплексной терапии с использованием Спленопида и Реосорбилакта в подгруппе наблюдения оценивали следующие гематологические показатели у женщин с острым холециститом и деструктивным панкреатитом: лейкоцитарный индекс (ЛИИ), гемоглобин, СОЭ (табл. 29, рис. 18).

Таблица 29. Динамика показателей крови родильниц с острым холециститом и панкреатитом

Гематологический показатель, норма	Сроки исследования					
	1–7 сутки		10–14 сутки		14–25 сутки	
	Па подгруппа n=19	Пб подгруппа n=20	Па подгруппа n=19	Пб подгруппа n=20	Па подгруппа n=19	Пб подгруппа n=20
Гемоглобин, г/л 120–164	136±6,2	132±4,1	130±5,3	127±3,5	120±2,2**	118±4,7**
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л (4,0–8,8)	13,6±1,5	14,5±1,4	10,6±0,9*	13,9±0,6	8,4±0,7*#	10,8±0,9**#
СОЭ (1–6%)	38,8±5,6	36,2±4,6	46,2±4,6	52,2±6,6*	50,4±6,2**	54±7,2**
Лимфоциты, % (19–37%)	11,5±2,1	10,4±0,9	18,5±1,3**	15,2±2,4	19,7±2,3*	18,5±2,6**
ЛИИ, усл. ед. (0,3–1,3)	5,6±1,4	5,1±1,6	4,7±1,1	5,2±1,9	1,9±0,8**#	3,6±1,2

Показатель достоверности по отношению к показателям в 1 сутки: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$; по отношению к показателям предыдущего срока: # $p < 0,05$.

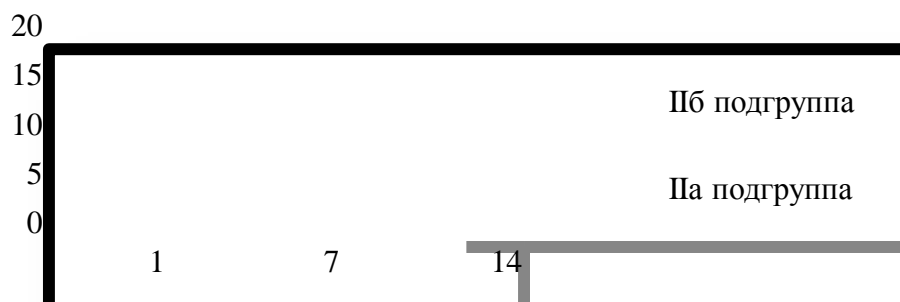


Рисунок 18. Динамика снижения лейкоцитоза при остром холецистите и панкреатите

До лечения достоверных различий между Па и Пб подгруппами по основным лабораторным показателям крови не было. У всех рожениц наблюдался лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево. В Па подгруппе при остром холецистите – $13,6 \pm 1,5$; при панкреатите – $17,4 \pm 3,5$; в Пб подгруппе – $14,5 \pm 1,4$ и $18,1 \pm 2,3$ соответственно. В Па подгруппе при остром панкреатите и холецистите (при применении Спленопида и Реосорбилакта) с 7–10 суток после операции и иммунотерапии наблюдалось незначительное улучшение со стороны показателей крови и только после 10-х к 14 суткам достоверное ($p < 0,05$) снижение количества лейкоцитов, а также уменьшение палочкоядерных лейкоцитов, ЛИИ. Достоверное увеличение количества лимфоцитов наблюдалось с 10 суток и их значение нормализовалось к 14–20 суткам ($p < 0,01$).

В отличие от Па подгруппы в Пб подгруппе достоверное снижение лейкоцитов, палочкоядерных лейкоцитов и увеличение количества лимфоцитов выявлено только к 14–20 суткам, но нормальных значений не достигало. Количество гемоглобина достоверно снижалось в обеих исследуемых подгруппах, это связано с интоксикацией, угнетением гемопоэза, а также с кровопотерей во время операций при инфицированном панкреонекрозе (табл. 30, рис. 19).

Таблица 30. Динамика показателей крови у родильниц с деструктивным панкреатитом

Гематологический показатель, норма	Сроки исследования					
	1 сутки		После операции (+ иммунотерапии в основной группе)			
			7–10 сутки		14–20 сутки	
	Па подгруппа n=12	Пб подгруппа n=10	Па подгруппа n=12	Пб подгруппа n=10	Па подгруппа n=12	Пб подгруппа n=10
Гемоглобин, г/л (120–164)	124,0±4,3	122,0±3,6	107,0±6,1*	110,0±4,5*	97,3±3,5***	99,8±4,5***
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ (4,0–8,8)	17,6±1,5	18,1±1,8	12,2±2,3*	16,9±2,6	9,8±1,9**	12,6±2,3
СОЭ (1–6%)	26,8±6	32,4±4,6	36,8±3,8	38,8±4,6	30,6±4,6	28,4±4,6
Лимфоциты, % (19–37%)	10,5±0,9	10,1±0,9	15,8±2,3*	11,4±2,8	32±3,5***##	15,1±2,4*
ЛИИ, усл. ед. (0,3–1,3)	8,6±1,2	9,1±1,1	4,6±1,1*	5,8±0,8**	2,6±1,5***	3,9±1,7***

Показатель достоверности по отношению к показателям в 1 сутки: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$; по отношению к показателям предыдущего срока: ## $p < 0,01$.

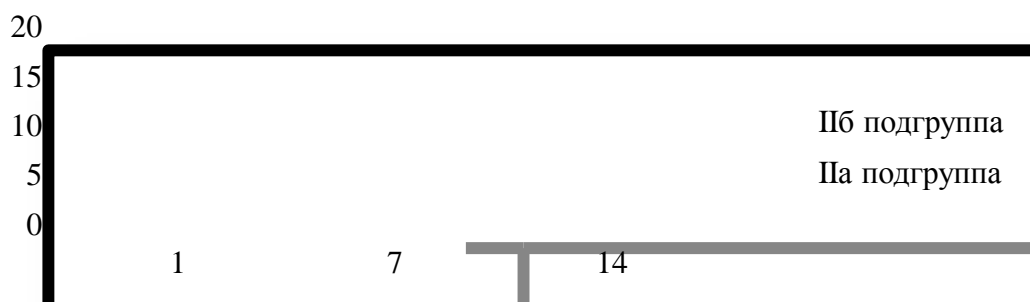


Рисунок 19. Динамика снижения лейкоцитоза при деструктивном панкреатите

Таким образом, динамика гематологических показателей на различных этапах послеоперационного периода у больных Па подгруппы свидетельствует о значительных положительных сдвигах в течение воспалительного процесса и эффективности применяемого комплексного хирургического лечения (рациональная оперативная тактика, добавление к традиционной консервативной терапии Спленопида и Реосорбилакта).

О степени функциональной недостаточности печени, почек, степени эндотоксикоза судили по биохимическим показателям крови (табл. 31, 32).

Таблица 31. Динамика биохимических показателей крови родильниц с острым холециститом и панкреатитом

Гематологический показатель, норма	Сроки исследования					
	1 сутки		После операции (+ иммунотерапии в основной группе)			
			7–10 сутки		14–20 сутки	
	Па подгруппа n=19	Пб подгруппа n=20	Па подгруппа n=19	Пб подгруппа n=20	Па подгруппа n=19	Пб подгруппа n=20
Общий белок, г/л (64–83)	67,7±3,6	66,6±4,5	55,8±2,9**	54,9±3,6**	59,4±3,1*	56,3±2,8*
Альбумин, г/л (35–50)	35,1±2,3	34,4±3,1	28,4±2,6*	26,8±2,5	32,4±2,7	27,8±1,9*
Билирубин общий, мкмоль/л (8,5–20,5)	46,6±7,3	48,5±6,4	25,6±5,6**	27,1±7,4**	16,0±6,1***	20,1±5,2***
Мочевина, ммоль/л (2,5–8,3)	10,2±1,8	11,0±2,1	8,8±2,1	10,1±1,5	7,6±0,9*	9,5±1,1
Глюкоза, ммоль/л (3,9–6,4)	11,9±2,2	11,6±2,9	8,7±1,6	10,5±3,2	7,6±0,9*	9,5±2,4

Показатель достоверности по отношению к показателям в 1 сутки: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

Таблица 32. Динамика биохимических показателей крови родильниц с деструктивным панкреатитом

Биохимический показатель крови, норма	Сроки исследования			
	1 сутки		7-10 сутки	
	Па подгруппа n=12	Пб подгруппа n=10	Па подгруппа n=12	Пб подгруппа n=10
Общий белок, г/л (64–83)	56±2,6	60,6±3,5	48,3±1,9**	42,1±2,2***
Альбумин, г/л (35–50)	28,1±2,4	26,7±3,2	26,2±1,7	25,4±3,3
Билирубин общий, мкмоль/л (8,5–20,5)	36,5±8,3	42,5±7,4	34,1±7,2	38,4±6,9
Мочевина ммоль/л (2,5–8,3)	8,2±2,1	9,0±1,1	7,9±2,2	10,2±3,1
Глюкоза, ммоль/л (3,9–6,4)	8,9±1,2	9,6±0,9	9,5±0,7	11,3±1,3
Кальций общий, ммоль/л (2,12–2,75)	1,8±1,2	1,7±0,5	1,9±0,3	1,8±0,6
Фибриноген, г/л (2–4)	4,2±0,6	5,1±0,8	5,9±0,4**	6,9±0,5*

Показатель достоверности по отношению к показателям в 1 сутки: ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

В биохимическом анализе крови оценивали содержание общего белка, альбумина, общего билирубина, мочевины, креатинина, глюкозы, общего кальция, фибриногена при остром холецистите на 1; 3; 7; 14 сутки лечения, а при инфицированном – на 1 сутки; 7–10; 14–20 сутки после оперативного лечения и иммунотерапии.

По исходным данным биохимических анализов (1 сутки) обе исследуемые подгруппы достоверно не отличались друг от друга ($p>0,05$), только первоначальный уровень фибриногена в Па подгруппе незначительно выше, чем в Пб подгруппе ($p>0,05$). При остром холецистите наблюдалось в обеих группах билирубинемия, глюкоземия, мочевины на верхней границе нормы, фибриногемия, снижения общего кальция сыворотки крови, а при деструктивном панкреатите – добавлялось повышение мочевины и креатинина, уровень глюкозы был повышен значительно. При асептическом ОДП выявлено снижение общего белка за счет уменьшения альбумина к 3–7 суткам заболевания, и затем его повышение к 14 дню болезни в обеих подгруппах. Билирубин достоверно снижался к 7 суткам в обеих подгруппах, мочевины уменьшалась к 7 суткам в Па подгруппе, креатинин – к третьим. А в Пб подгруппе наблюдался незначительный рост мочевины к 3 дню, затем постепенное ее снижение к 14 суткам ($p>0,05$). Общий кальций повышался на фоне лечения, достоверно лишь в Па подгруппе к 7 дню лечения. Фибриноген снижался в обеих подгруппах, начиная с 3 суток ($p<0,05$). Глюкоза к 3 суткам болезни повысилась в Па подгруппе, затем к 7 суткам – в обеих подгруппах наблюдалось достоверное ее снижение, в Па подгруппе до нормальных цифр. При инфицированном панкреонекрозе глюкоза также снижалась с 7 суток после оперативного лечения, но достоверно только в Па подгруппе ($p<0,05$), хотя нормальных значений она не достигла ни в одной из групп к 14–20 суткам после хирургического лечения.

При изучении ближайших и отдаленных результатов у 5 пациенток развился панкреатогенный сахарный диабет.

При инфицированном панкреонекрозе к 7–10 дню после оперативного лечения и иммунотерапии в Па подгруппе количество общего белка и альбумина достоверно снизилось в обеих подгруппах и к 14–20 дню наметилась тенденция к его увеличению, достоверно в Па подгруппе. Количество креатинина и мочевины уменьшилось к 7–10 суткам лечения в обеих подгруппах. Общий кальций начал повышаться только к 14–20 дню, и достоверно только в Па подгруппе.

Таким образом, динамика биохимических показателей крови в Па подгруппе на фоне комплексного хирургического лечения и цитокинотерапии показала положительные тенденции в лечении панкреонекроза и эффективности применяемых методик.

У 30 женщин с инфицированным панкреонекрозом поджелудочной железы определяли количество прокальцитонина плазмы и наблюдали его выше нормы в 18–20 раз (более 2 нг/мл) в течение 2 дней подряд, что говорило о возникновении системной воспалительной реакции. В случае отечной формы панкреатита уровень прокальцитонина плазмы не превышал 0,5 нг/мл (табл. 33, 34).

Таблица 33. Результаты исследования серологических маркеров деструктивного панкреонекроза

Маркеры Результат	Положительный результат	Отрицательный результат	Ложноположительный результат	Ложноотрицательный результат
ПКТ \geq 2нг/мл	16	8	2	4
СРБ \geq 200 мг/л	12	9	4	5

Из таблиц 32 и 33 можно сделать вывод, что чувствительность и специфичность ПКТ на наличие инфицированного панкреонекроза намного выше этих же показателей СРБ, к тому же прогностические ценности отрицательного результата (вероятность отсутствия заболевания при

отрицательном тесте) и положительного результата (вероятность наличия заболевания при положительном тесте) являются более значимыми у ПКТ.

Таблица 34. Чувствительность, специфичность, прогностическая ценность результатов тестов ПКТ и СРБ на инфицированность панкреонекроза

Маркеры / Показатели	Чувствительность, %	Специфичность, %	Прогностическая ценность отрицательного результата, %	Прогностическая ценность положительного результата, %
ПКТ \geq 2нг/мл	89,5%	83,3%	71,4%	94,4%
СРБ \geq 200 мг/л	73,7%	50%	37,5%	82,4%

Таким образом, определение прокальцитонина в крови при гнойно-некротических осложнениях острого панкреатита в комплексе с инструментальными методами диагностики и наличием соответствующей клинической картины – это высокоинформативный, точный метод верификации генерализованной инфекции.

Одним из ключевых компонентов патогенеза острого деструктивного панкреатита и холецистита является дисфункция иммунной системы. Иммунные расстройства, регуляторно-функциональные или структурные, наблюдаемые у больных панкреонекрозом, определяют вероятность перехода локального инфекционно-воспалительного процесса в генерализованный, формирование ранней иммунной несостоятельности, развитие гнойно-воспалительных осложнений и, в конечном счёте, исход заболевания.

Как известно, основой патогенеза генерализованного гнойно-воспалительного процесса (инфицированный панкреонекроз, панкреатогенный сепсис) является запуск цитокинового каскада, который включает, с одной стороны, провоспалительные цитокины (*SIRS – systemic inflammatory response syndrome*), а с другой – противовоспалительные медиаторы (*CARS – compensatory antiinflammatory response syndrome*). Баланс между двумя оппозитными группами во многом определяет характер течения и исход гнойно-септического заболевания. Соответственно управление

цитокиновым балансом рассматривается в настоящее время как новая мишень терапевтических воздействий при лечении гнойно-септических заболеваний. Поэтому использование в комплексной терапии Спленипада или Ронколейкина способствовало нормализации иммунологических показателей крови. Дополнительно к иммунотерапии вводили раствор реосорбилакта, обладающего эффектом, улучшающим реологические свойства крови, а также доказана его эффективность для профилактики тромбоэмболических осложнений и уменьшения синдрома эндотоксикоза.

Для оценки иммунитета родильниц мы исследовали иммунограммы в динамике, в которых определяли содержание иммунокомпетентных клеток, их субпопуляций, уровень макрофагальной активности, фагоцитарную активность по В.Н. Каплину (с целью попытки качественной интерпретации оценки активности фагоцитоза нейтрофилами), иммуноглобулины *A*, *M*, *G*. Иммунограммы оценивали при поступлении в клинику, через 7–10 и 14–20 суток после комплексного лечения, а в основной группе соответственно после операций и цитокинотерапии. Результаты исследований приведены в таблице 35.

Изначально до оперативного лечения и цитокинотерапии с применением Реосорбилакта обе исследуемые подгруппы достоверно не отличались друг от друга по показателям иммунограммы, наблюдалась выраженная иммуносупрессия. После лечения в Па подгруппе через 7–10 суток произошло достоверное увеличение Т-лимфоцитов (CD_3), Т-хелперов (CD_4), Т-супрессоров (CD_8), В-лимфоцитов (CD_{19}) ($p < 0,05$), в сравнении с Пб подгруппой, где достоверно возросло лишь количество Т-лимфоцитов. Все остальные оцениваемые показатели также увеличились в Па подгруппе (фагоцитарная активность нейтрофилов, макрофагальная активность ($p < 0,05$), иммуноглобулины возросли недостоверно). На 14-20 сутки лечения в Па подгруппе все показатели иммунограммы достоверно возросли и стали нормальными, а в Пб подгруппе достоверно увеличились CD_3 , CD_4 ,

макрофагальная активность и фагоцитарная активность нейтрофилов, но остальные показатели иммунитета не претерпели достоверных изменений.

Таблица 35. Динамика иммунологических показателей у родильниц с панкреонекрозом

Показатель (норма)	Сроки исследования					
	На момент поступления		7–10 сутки		14–20 сутки	
	Па подгруппа n=31	Пб подгруппа n=30	Па подгруппа n=31	Пб подгруппа n=30	Па подгруппа n=31	Пб подгруппа n=30
CD3, % (60–80)	36,8±1,2	35,9±0,9	40,1±1,3*	36,5±1,2	57,3±2,3** ###	39,8±2,6
CD4, % (33–50)	28,2±0,7	27,6±1,8	32,4±0,9**	28,0±1,2	40,1±1,4** ###	29,3±2,2
CD8, % (16–39)	12,1±0,5	12,6±1,6	14,2±0,7**	13,2±1,4	18,4±1,2** ##	13,9±1,7
CD19, % (20–25)	12,4±0,7	11,9±1,4	16,2±1,1**	13,1±0,6	20,8±0,9** ##	14,5±0,7
Макрофагальная активность, % (60–80)	49,5±2,3	50,1±2,1	55,4±2,1*	58,1±2,3##	66,1±3,1** ###	53,4±2,6
ФАН по Каплину, Рас. ед.(0,7–1,4)	0,5±0,05	0,6±0,03*	0,6±0,08**	0,6±0,05	1,1±0,09** *##	0,7±0,03**
Ig A, г/л (0,6–2,8)	1,2±0,5	1,6±0,8	1,5±0,6	1,7±0,4	2,6±0,5*	1,7±0,6
Ig M, г/л (0,6–2,0)	0,5±0,1	0,7±0,1*	0,6±0,3	0,8±0,3	1,6±0,4**#	0,9±0,2
Ig G, г/л (9,8–12,5)	7,2±2,2	8,1±1,9	8,4±3,1	8,9±1,6	10,1±0,8	9,1±0,9

Показатель достоверности между группами: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$; внутри группы к предыдущему исследованию: # - $p < 0,05$, ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$.

Таким образом, оценка иммунограмм в динамике лечения острого холецистита и панкреатита показала наличие у таких пациенток вторичного Т- и В-клеточного иммунодефицита, а включение в комплексное лечение цитокинотерапии препаратом Спленопид с применением Реосорбилакта приводит к нормализации соотношения субпопуляций иммунных клеток за счёт стимуляции клональной пролиферации Т- и В- лимфоцитов. Спленопид стимулирует функциональную активность иммунокомпетентных клеток: усиливает эффекторный потенциал цитотоксических Т-лимфоцитов,

естественных киллеров, активность фагоцитирующих мононуклеаров, а также синтез иммуноглобулинов большинства изотипов.

5.3. Оперативная тактика при деструктивном холецистите и панкреатите у беременных, рожениц и родильниц

В наших исследуемых группах мы пользовались тремя основными показаниями к оперативному лечению в послеродовом периоде: острый деструктивный холецистит, холедохолитиаз, панкреонекроз в стадии инфицирования. Абсолютным и неоспоримым показанием всегда являлся инфицированный панкреонекроз. Наличие ферментативного перитонита также являлось показанием к лапароскопической санации и дренированию брюшной полости. Оперативные вмешательства при асептическом панкреонекрозе лапароскопические или традиционные выполнялись при отсутствии положительной динамики от консервативной терапии вследствие сохранения или прогрессирования системных органных нарушений в условиях распространенной бактериальной некротической деструкции *pancreas*. Варианты хирургических вмешательств при панкреонекрозе представлены ниже в таблице 36.

Из таблицы можно заметить, что в обеих подгруппах выполнено практически одинаковое количество видов операций. Следует указать, что большинству оперированных больных выполнялось не одно, а несколько хирургических вмешательств. Многим пациенткам (70% в основной и 68% в группе сравнения) выполнено традиционное оперативное лечение, которое заключалось в лапаротомии, мобилизации 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.

Таблица 36. Виды оперативных вмешательств при панкреонекрозе

Наименование операции	Па подгруппа наблюдения n=31		П б подгруппа наблюдения n=30	
	абс.	%	абс.	%
Лапаротомия, холецистэктомия, дренирование холедоха	10	32,3	10	33,3
Лапаротомия, холецистэктомия, мобилизация поджелудочной железы, санация, дренирование сальниковой сумки, гнойно-некротических очагов брюшной полости и забрюшинного пространства (при инфицированном панкреонекрозе)	11	35,5	11	36,6
Диагностическая лапароскопия, санация, дренирование сальниковой сумки, брюшной полости	3	9,7	3	10,0
Повторная лапароскопическая санация брюшной полости, сальниковой сумки	1	3,2	1	3,3
Люмботомия, санация, дренирование забрюшинного пространства	-	-	1	3,3
Пункция панкреатической кисты под УЗ-контролем	1	3,2	1	3,3
Дренирование панкреатической кисты под УЗ-контролем	2	6,4	2	6,6
Лапаротомия, санация, дренирование сальниковой сумки, брюшной полости (при асептическом панкреонекрозе)	3	9,7	3	10,0
Лапаротомия, наружное дренирование кисты pancreas	-	-	1	3,3
Релапаротомия, некроеквестрэктомия, санация брюшной полости и сальниковой сумки	22	71,0	24	80,0

Релапаротомии с целью санации брюшной полости выполнялись вначале в плановом порядке через 1–2–3 суток, затем переходили на санации «по требованию». Количество релапаротомии у выписанных пациентов в группе наблюдения $4,1 \pm 2,2$; в группе сравнения $6,3 \pm 2,8$. Разница между группами 2,2 ($p=0,003$) (рис. 20).

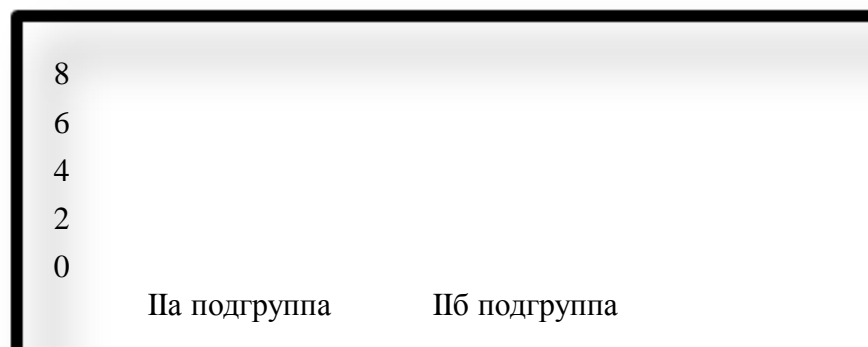


Рисунок 20. Количество релапаротомии при традиционном оперативном лечении панкреонекроза

Каждая релапаротомия у такой сложной и тяжелой категории больных имеет высокий операционно-анестезиологический риск, и этот риск повышается с каждой следующей санацией. Поэтому необходимо максимально снижать количество релапаротомии, с применением адекватного дренирования, обеспечивать эффективную инфузионную и антибактериальную поддержку.

В раннем послеродовом периоде с панкреонекрозом у 13 (21,3%) родильниц произведена экстирпация матки с двусторонней тубэктомией в связи с развитием гнойного панметрита. Соответственно, операции выполнены у 6 (19,4%) пациенток Па подгруппы и у 7 (23,3%) - Пб подгруппы. У всех женщин было оперативное родоразрешение.

В обеих подгруппах проводилась диагностическая лапароскопия и санация брюшной полости лапароскопическим доступом. Показанием к этому служило наличие положительных перитонеальных симптомов, наличие свободной жидкости в брюшной полости при ультразвуковом исследовании. Следует указать, что в Пб подгруппе диагностических лапароскопий было в 2 раза больше, чем в Па подгруппе. Прежде всего это связано с тем, что в Па подгруппе консервативная терапия была более эффективной, в связи с включением в терапию Реосорбилакта и цитокинотерапии с первых дней поступления в стационар (в Па подгруппе больший процент неоперированных больных – 10%), во вторых некоторые

пациентки технически не могли быть прооперированы лапароскопически. Количество пункций и дренирования под контролем ультразвукового исследования в обеих подгруппах выполнено практически одинаково. Число традиционных лапаротомий при асептическом панкреонекрозе в подгруппах не отличалось.

5.4. Макро- и микроморфологические изменения в поджелудочной железе у родильниц с панкреонекрозом

Во время санационных релапаротомий проводился забор тканей поджелудочной железы и парапанкреатической клетчатки для гистологического исследования (рис. 21, 22).

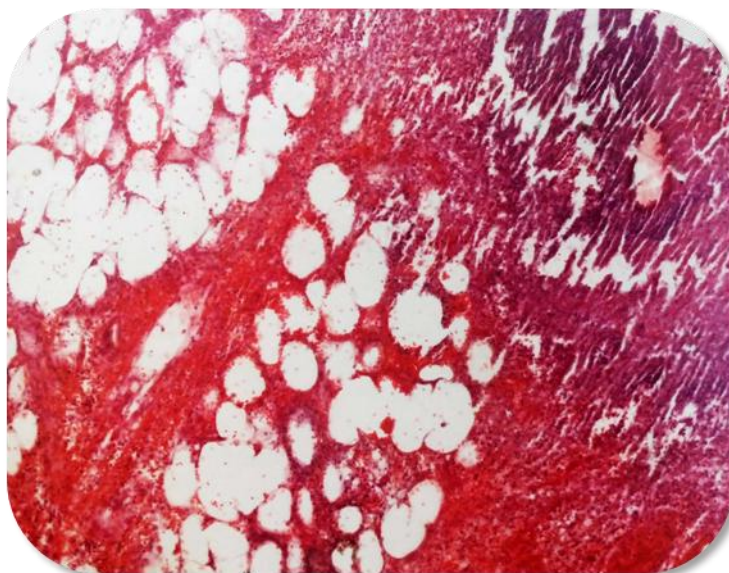


Рисунок 21. Парапанкреатическая клетчатка – тотальные некрозы с геморрагическим пропитыванием, с началом формирования демаркационного воспаления

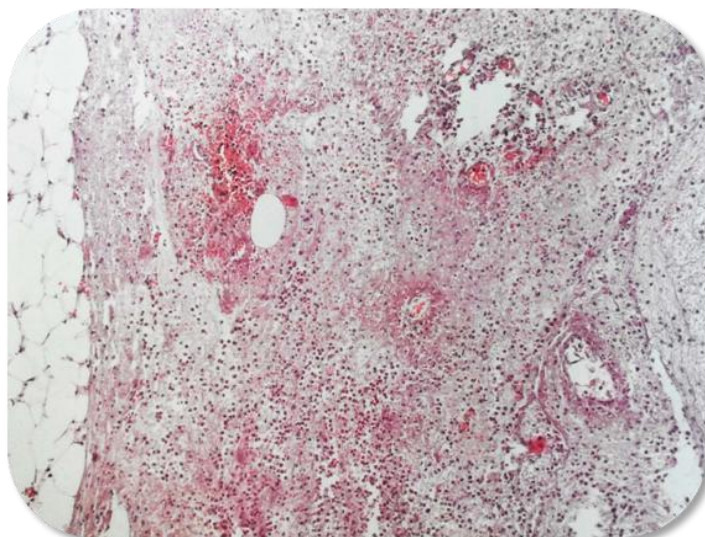


Рисунок 22. Парапанкреатическая жировая клетчатка. Выраженное полнокровие сосудов. Умеренная и выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация с примесью нейтрофильных лейкоцитов. Некроз жировой клетчатки. Некротические васкулиты.

Таким образом, при геморрагическом панкреонекрозе в поджелудочной железе и парапанкреатической клетчатке при гистологическом исследовании наблюдалось геморрагическое пропитывание, лейкоцитарная инфильтрация, стертость границ между клетками, кариорексис, кариопикноз, отечность стромы, расширение сосудов, стазы и тромбы в них. При развитии гнойного воспаления выявлена инфильтрация полиморфноядерными лейкоцитами стенок сосудов и межлочной ткани, кровоизлияния, некрозы и гнойное расплавление целых долек. Исследование парапанкреатической клетчатки в динамике при плановых санациях позволяет оценить степень и стадию воспаления (рис. 23-25).

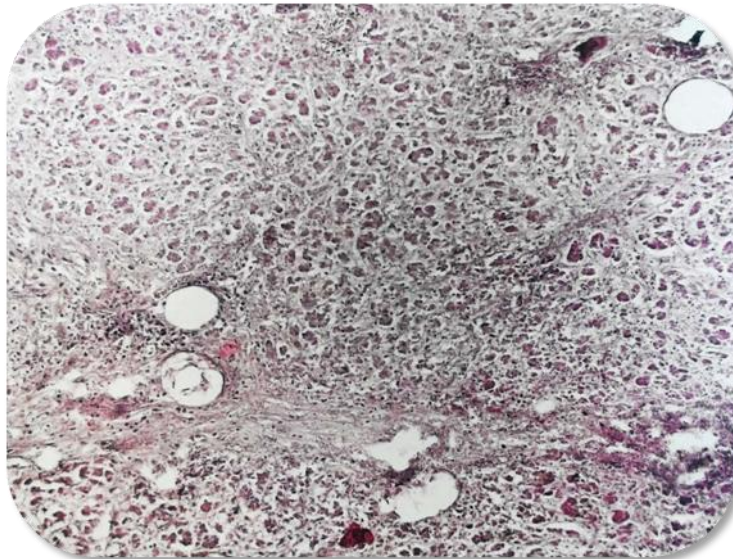


Рисунок 23. Поджелудочная железа. Атрофия экзокринной части поджелудочной железы, отсутствие островков Лангерганса.

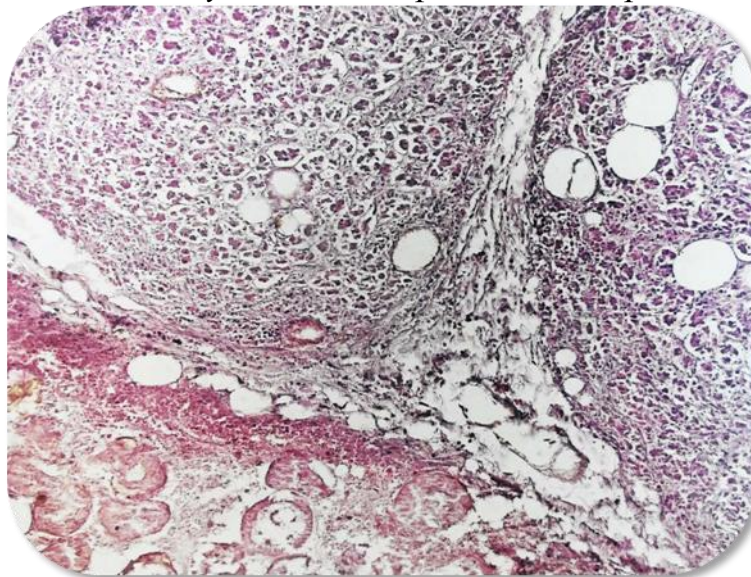


Рисунок 24. Поджелудочная железа. Интенсивная полинуклеарная воспалительная инфильтрация некротизированной поджелудочной железы.

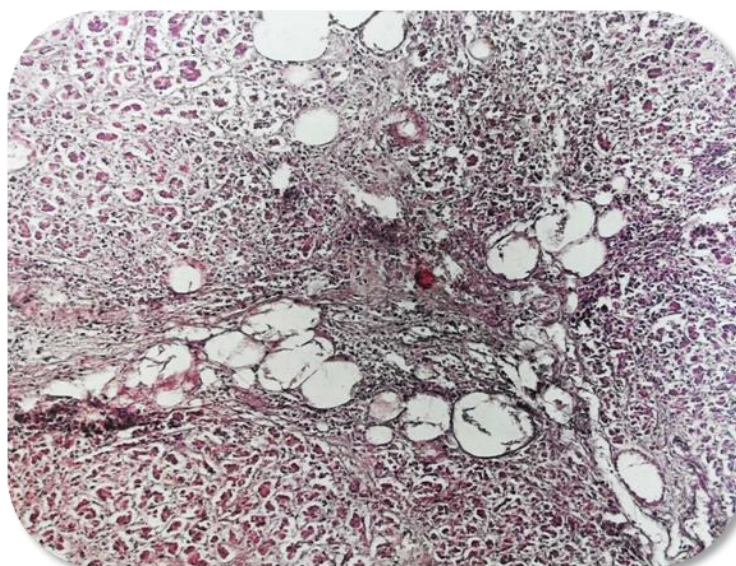


Рисунок 25. Поджелудочная железа. Фиброз междольковой стромы с формированием жировых кист с лимфогистиоцитарной инфильтрацией с формированием фиброзных септ.

5.5. Результаты лечения пациенток с острым панкреатитом и холециститом, изучение причин смертности

В результате добавления в схему лечения больных панкреонекрозом Па подгруппы лекарственных препаратов Спленопида и Реосорбилакта с первых дней поступления в стационар, рациональной оперативной тактики получены следующие различия в длительности стационарного лечения пациенток подгрупп наблюдения, которые представлены в таблице 37.

Таблица 37. Длительность лечения обследуемых женщин (койко-дни)

Группы	Па подгруппа n=31	Пб подгруппа n=30
Форма заболевания		
Острый холецистит и панкреатит	16,9±2,3	27,9±4,5**
Инфицированный панкреонекроз	36,6±6,5	58,8±8,9*

Длительность стационарного лечения пациенток с острым холециститом и панкреатитом в 2 раза короче, чем пациенток с инфицированным панкреонекрозом. Разница в койко-днях между подгруппами при остром холецистите и панкреатите составила 11 койко-дней, при инфицированном

панкреонекрозе различия более значительные – 22,2 койко-дней в пользу Па подгруппы.

Клинический пример №1. Больная Журавлева Н.В., 31 год. Переведена в хирургическое отделение БУЗ УР «1 РКБ МЗ УР» из Сарапульской ЦРБ 26.06.12. в анамнезе роды 01.06.2012. Считает себя больной с 24.06.12 по 26.06.12, находилась на стационарном лечении в РБ с диагнозом «жировой панкреонекроз, ЖКБ, хронический калькулезный холецистит», консервативное лечение без эффекта (цефотаксим, рингер, метролек, сиаран, 5фторурацил, СаС12, ивамател, новокаин, анальгин), что видно на анализах (мочевина ↑ 13, креатинин ↑↑ 113, глюкоза ↑ 7,8, АЛТ ↑↑ 321, АСТ ↑↑ 213, амилаза ↑↑↑ 11571-3997, ГГТП ↑↑ 578). Из анамнестических данных следует, что больная жаловалась на боли в животе, преимущественно в верхних отделах, тошноту, многократную рвоту (желчью), не приносящая облегчения. Поступила в РКБ в состоянии средней тяжести, кожные покровы чистые; везикулярное дыхание, хрипов нет; тоны сердца ритмичные, АД=90/60, Ps=78 в'; живот вздут, мягкий, болезненный в подреберьях. Симптом сотрясения отрицательный. Перистальтика кишечника выслушивается. Стула не было с 24.06.12. диурез в норме. 27.06 проведена лапароскопическая операция, дренаж брюшной полости Ds: «Смешанный асептический панкреонекроз, панкреатический перитонит», лечение продолжено в реанимации. С 27.06 по 2.07 состояние тяжелое с медленной отрицательной динамикой. 2.07 жалобы на боли распирающего характера, тошноту, одышку, нехватку воздуха; при осмотре – живот вздут, мягкий, болезненный во всех отделах, симптом раздражения брюшины положительный, пастозность по боковым поверхностям живота; было решено провести лапаротомию (некрэктомия, санация и дренирование сальниковой сумки брюшной полости, холецистолитостомия). 3.07 – днем боли уменьшились, одышки не стало, появилась вялая перистальтика; вечером – отрицательная динамика. 4.07 – плановая санация, вечером экстубирована (дыхание ослаблено, хрипы

в нижних отделах). 6.07 – очередная плановая санация, продолжение ИВЛ. 14.07 – очередная санация, отрицательная динамика, ИВЛ. 24.07 – бронхоскопия с целью седации и обезболивания. 31.07 – плановая санация. С 6.08 экстубирована, подача увлажненного кислорода через маску. 12.08 – интубация трахеи, ИВЛ. 22.08.12 переведена в хирургическое отделение в связи с улучшением состояния, положительной динамикой (билирубин общий 8, глюкоза 6,6, АЛТ 15,4, АСТ 21,8, мочевины 5,4, амилаза 19,6, НО: 192). 2.09.12 констатация смерти.

Заключительный диагноз: Тотальный геморрагический панкреонекроз, тяжелое течение. Осложнение: Некротическая флегмона парапанкреатической, забрюшинной клетчатки. Фибринозно-гнойный распространенный перитонит. Абдоминальный сепсис. Двусторонний гидроторакс. Полиорганная недостаточность. Некроз толстой кишки. Толстокишечный свищ. Функционирующая илеостома. Острая сердечнососудистая недостаточность. Инфаркт миокарда? Тромбоэмболия легочной артерии.

Патологоанатомический эпикриз. Таким образом, в ходе аутопсии умершей Журавлевой НЛ, 31 г, выявлен тотальный смешанный панкреонекроз, осложнившийся некротической флегмоной жировой клетчатки, развитием перитонита и выраженным интоксикационным синдромом, по поводу чего была неоднократно оперирована (рис. 26, 27). На секции выявлены множественные гнойные очаги в брюшной полости и забрюшинной клетчатке. Непосредственной причиной смерти больной явилась полиорганная недостаточность, вследствие глубоких дистрофических и некротических изменений внутренних органов. В данном случае имеет место совпадение клинического и патологоанатомического диагноза.

Органы грудной полости расположены правильно. Листки плевры тусклые, слева до 1,5 л желтоватой мутной жидкости, справа - 300 мл.

Органы брюшной полости: в брюшной полости следы мутной серой жидкости. Листки брюшины тусклые. В панкреатической клетчатке имеются множественные светло-желтые очажки жировых некрозов. Петли кишки спаяны между собой плотными фиброзными спайками, между которыми имеются гнойные очаги.

Органы пищеварения: слизистая тонкой и толстой кишки бледно-серого цвета, в просвете небольшое количество грязно-серого содержимого. Брюшечные узлы макроскопически не увеличены. Желчный пузырь содержит густую зеленую желчь. Поджелудочная железа представлена головкой и телом, хвостовая часть отсутствует, ткань органа плотной консистенции с наличием мелких желтоватых участков Заринового некроза размерами до 5 см. печень дряблой консистенции, капсула желто-коричневого цвета, на разрезе однородная.

Органы дыхания: легкие на ощупь тестоватой консистенции, нижние доли уплотнены, кусочки последних тонут в воде, на разрезе темно-красные, с лаковой поверхностью. На задней поверхности красные точки. С поверхности разреза стекает красная пеннистая мутная жидкость в большом количестве. Парабронхиальные и паратрахеальные лимфоузлы не увеличены, черного цвета.

Органы кровообращения: миокард дряблой консистенции, на разрезе коричневого цвета (вареного мяса), однородный. Клапанные отверстия, клапаны и хордальные нити не изменены. Коронарные артерии бледно-желтого цвета с широким просветом.

Органы мочевого выделения: почки крайне дряблой консистенции, бобовидной формы. Паранефральная клетчатка в области верхних полюсов с очагами гнойного расплавления без капсулы. Капсула снимается легко. Матка и придатки не изменены.

Органы кроветворения: селезенка дряблая, капсула темно-красного цвета с синюшным оттенком. Нервная система: головной мозг по просьбе родственников не исследовался.

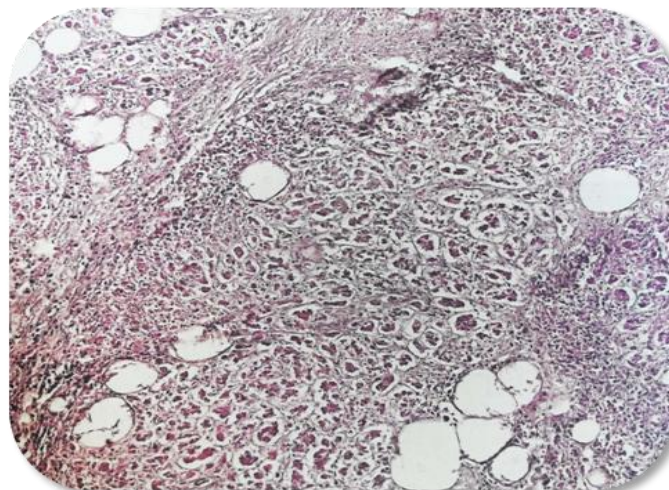


Рисунок 26. Поджелудочная железа. Интенсивная полинуклеарная воспалительная инфильтрация некротизированной поджелудочной железы.

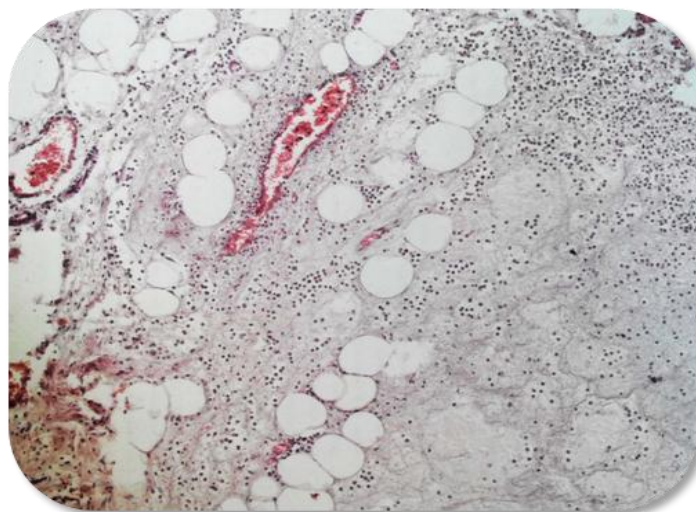


Рисунок 27. Парапанкреатическая жировая клетчатка. Выраженное полнокровие сосудов. Умеренная и выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация с примесью нейтрофильных лейкоцитов. Некроз жировой клетчатки. Некротические васкулиты. Жировая парапанкреатическая жировая клетчатка

Общая летальность от острого панкреатита по данным разных исследований составляет 3-9%. Необходимо отметить, что цифры общей летальности низкие, потому что до сих пор в официальных отчетах в группе

пациентов с острым панкреатитом не выделяется подгруппа тяжелого, деструктивного панкреатита, в основе которого лежит массивный панкреонекроз. Показатель послеоперационной летальности ближе к истине: это связано с тем, что оперируются только лишь тяжелые больные, таким образом, группа оперированных по поводу острого панкреатита становится почти идентичной подгруппе панкреонекрозов. Летальность при деструктивных формах острого панкреатита варьирует от 7 до 50% (в среднем 20–30%) в зависимости от тяжести процесса [22, 41]. При инфицированном панкреонекрозе смертность достигает 85%, при фульминантном течении заболевания - 100%.

Ранние токсемические и поздние септические осложнения деструктивного панкреатита по-прежнему остаются основной причиной смерти больных [22, 26]. Высокая смертность при инфицированном панкреонекрозе непосредственно связана с полиорганной недостаточностью, которая следует за нарушениями гемодинамики. Основными механизмами, вовлеченными в синдром полиорганной недостаточности и, в частности, в сердечно-сосудистую дисфункцию, являются увеличение уровня некоторых миокардиальных депрессивных факторов, гемоконцентрация, изменение общего периферического сосудистого сопротивления, повышение экспрессии цитокинов, эндогенных опиоидных пептидов, компонентов каллекреин-кининовой системы, других вазоактивных пептидов, (3-эндорфина, фактора активации тромбоцитов, продуктов некроза и воспаления, активизированных панкреатических ферментов, снижение потребности в кислороде и его экстракции. Подобные нарушения гемодинамики могут наблюдаться при септическом шоке. У полиорганной недостаточности при остром панкреатите могут быть как локальные причины (инфицированность, панкреонекроз), так и системные осложнения: сепсис или транслокация энтеральных бактерий, их эндотоксинов из просвета кишечника [42].

Среднее количество операций у умерших больных при панкреонекрозе по данным 1 РКБ с 2005 по 2013 год представлено в таблице 38.

Таблица 38. *Количество операций у умерших женщин при панкреонекрозе по данным 1 РКБ с 2010 по 2013 год*

Года	Возраст	Количество операций
2010	35	4
2011	-	-
2012	31	20
2013	-	-
Среднее значение		12

Анализ причин летального исхода больной с деструктивной формой острого панкреатита позволяет сделать следующие выводы:

1. Основной причиной летального исхода явилось прогрессирование патологического процесса в поджелудочной железе, нарастание интоксикации и развитие тяжелого абдоминального сепсиса.

2. Поздние сроки обращения и госпитализации способствовали несвоевременному началу необходимой интенсивной терапии.

3. Выбор лапароскопической операции как первичное хирургическое вмешательство отсрочило начало обширной санации брюшной полости.

4. Предрасполагающим фактором в развитии деструктивного панкреатита были заболевание желчных путей, что свидетельствует о недостаточности диспансерного учета больных в поликлиниках с патологиями билиарной системы.

Исходя из вышеизложенных выводов, мы считаем, что для снижения летальности при деструктивных формах острого панкреатита необходимо:

- совершенствование оперативных вмешательств и комплексной интенсивной терапии при деструктивных формах острого панкреатита;
- повышение эффективности санитарно-просветительной работы среди населения о необходимости своевременной госпитализации больных при развитии заболевания;

- проведение строгого диспансерного учета больных с патологией желчевыводящих путей в поликлиниках и своевременное направление больных на плановые оперативные вмешательства.

По результатам нашего исследования материнской смертности, зависящей от острого эндометрита, не было. Летальность, обусловленная общей генерализованной инфекцией в связи с инфицированным панкреонекрозом по истечению 42 дней после родов, была в 2 случаях (2010, 2012г) среди женщин, получавших традиционную комплексную терапию, что соответствует 1:10000 родов.

В одном случае вследствие тяжелого панкреатита в сроке 21 недель произошла внутриутробная гибель плода.

Таким образом, ведение беременных с острым панкреатитом должно быть совместным: хирургом и акушером-гинекологом, чтобы своевременно решить вопрос о родоразрешении и показаниях к операции при панкреонекрозе. Проблема у беременных очень сложная и социально значимая, так как опасна высокой материнской и младенческой смертностью, а также инвалидизацией молодых фертильного возраста женщин при вынужденной экстирпации матки.

В основной группе удалось снизить количество летальных исходов за счет ранней диагностики инфицирования некрозов поджелудочной железы, своевременном определении показаний к операции и включением в схему лечения цитокинотерапии и инфузионной терапии раствором Реосорбилакт.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди острых заболеваний органов брюшной полости у беременных, острый панкреатит развивается относительно редко – 1:4000 женщин, у рожениц и родильниц частота его колеблется от 1:2880 до 1:11464 родов обострение хронического панкреатита возникает у каждой третьей беременной и нередко совпадает с развитием раннего токсикоза [6, 67, 71].

Острый панкреатит может развиваться на любых сроках беременности, но чаще встречается во второй половине на фоне хронического холецистита и избыточной массы тела. Заболевание протекает тяжело. Материнская смертность от острого панкреатита возрастает с увеличением срока беременности. После родов на фоне билиарного сладжа сохраняется вероятность клинической манифестации желчно-каменной болезни, развитие острого панкреатита или его рецидива. Острый панкреатит в послеродовом периоде отличается тяжелым течением [79]. Перинатальная смертность составляет 38%, что подчеркивает медико-социальную значимость проблемы.

С учетом имеющихся на сегодняшний день данных, наиболее распространенной причиной развития острого или обострения хронического панкреатита во время беременности, является билиарная патология, прежде всего желчнокаменная болезнь, особенно при наличии мелких желчных камней, блокирующих сфинктер Одди и панкреатический проток [81, 153].

Развитие синдрома эндогенной интоксикации является главным фактором, формирующим клиническую картину и определяющим характер течения и исход заболевания, что наиболее ярко нашло отражение при тяжелых гнойно-деструктивных и воспалительных заболеваниях органов брюшной полости [24, 25].

Установлено, что развитие гнойных процессов в организме тесно связано с изменением иммунологической резистентности, контролирующей

основные патогенетические механизмы и обеспечивающей борьбу макроорганизма с инфекцией [3]. Однако в литературе нет достаточных сведений о динамике изменений иммунной системы у больных с гнойно-септическими осложнениями брюшной полости в период гестации, тем более о прогностическом значении отдельных показателей иммунной системы в плане возможного прогнозирования течения заболевания, а также риска развития в послеоперационном и послеродовом периоде ряда осложнений.

В доступной нам литературе мы не встретили оценки тяжести острого панкреатита и острого холецистита в послеродовом периоде и прогнозирования исхода для матери, а также алгоритма наблюдений беременных, рожениц и родильниц на фоне гепатобилиарной патологии.

В связи с чем профилактика и лечение гнойно-септических осложнений брюшной полости, в частности острого панкреатита и острого холецистита, в период гестации остается актуальной проблемой современной медицины.

Для ранней диагностики острого повреждения панкреатоцитов на фоне ферментемии при панкреатите используется тест «Актим Панкреатитис» для определения трипсиногена-2 в моче. Наше пилотное исследование пациенток с абдоминальной болью (острый панкреатит, острый калькулезный холецистит, гастродуоденит, постхолецистэктомический синдром) подтвердило утверждения иностранных авторов *E. Kemppainen* и соавторов (2002) о высокой чувствительности и специфичности теста «Актим панкреатитис»- 92% и 93%.

Под нашим наблюдением находилась 161 беременная женщина и родильница. Группу наблюдения составили 111 женщин с хроническим и острым панкреатитом, хроническим и острым холециститом. Из них 50 (45,0%) (I группа) беременных с хронической патологией гепатобилиарной системы и 61 (55,0%) родильниц с острым панкреатитом, острым холециститом и деструктивным панкреатитом (II группа). Беременным терапевтическая коррекция нарушений гепатобилиарной системы

проводилась в соответствии со стандартами. В комплексное лечение 31 родильницы (Ia подгруппа) были включены препараты цитокинотерапии (Спленопид или Ронколейкин) с раствором Реосорбилакт, обладающим детоксикационным действием. У 30 родильниц (IIб подгруппа) лечение было традиционным. Группу сравнения составили 50 практически здоровых беременных.

Средний возраст пациенток группы наблюдения $26,8 \pm 0,5$ лет не отличался от такового группы сравнения $27,2 \pm 0,4$ лет ($p > 0,05$).

Обследование всех наблюдаемых нами пациенток проводилось в соответствии с поставленными задачами.

Для определения инфицирования некрозов поджелудочной железы и системной воспалительной реакции мы оценивали уровень прокальцитонина, СРБ, также для верификации результатов лабораторных тестов проводили стандартные инструментальные исследования (УЗИ и СКТ брюшной полости и забрюшинного пространства), рассматривали клинические, физикальные данные. Чувствительность и специфичность теста на ПКТ составила 89,5% и 83,3% соответственно, что выше, чем у теста на СРБ (73,7% и 50% соответственно). Результаты нашего исследования согласуются с данными В. Rau (1997), который предложил использовать ПКТ в качестве маркера для неинвазивной диагностики инфицирования некрозов поджелудочной железы, как высокоинформативный, точный метод верификации генерализованной инфекции. При использовании теста «Актим Панкреатитис» установлена чувствительность – 95%; специфичность – 85% у больных острым панкреатитом и острым холециститом в период гестации [9].

У беременных группы наблюдения и сравнения был исследован коморбидный фон и его влияние на течение и исход заболевания. В группе наблюдения у больных инфицированными формами ОДП оптимизирована оперативная тактика путем уменьшения количества санационных

релапаротомий и налаживания адекватных закрытых дренажно-промывных систем брюшной полости.

В Па подгруппе с острым панкреатитом, острым холециститом и деструктивным панкреатитом стандартное лечение было дополнено препаратом Спленид или Ронколейкин с использованием раствора Реосорбилакт, оказывающим противошоковое, гемодинамическое и детоксикационное действие. В Пб подгруппе консервативное лечение панкреонекроза было стандартным и включало инфузионную, детоксикационную, антисекреторную, обезболивающую, антибактериальную терапию, ингибиторы протеаз.

Оценивая распространенность острой патологии поджелудочной железы и желчного пузыря и хронической патологии ЖКТ, мы выявили прирост заболеваемости в 2013 году по сравнению с базовым уровнем 2003 года на 2,2%, что является неблагоприятной тенденцией.

В структуре заболеваний ЖКТ у беременных I ранговое место занимает хронический гастродуоденит, II – хронический панкреатит, III – хронический калькулезный холецистит, IV – язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, V – язвенный колит. Среди беременных в I триместре прослеживается увеличение числа пациенток с заболеваниями ЖКТ в весенний и осенний период. Наибольшее число женщин – 26,4%, имеют заболевания поджелудочной железы и 12,4% – патологию желчевыводящих путей.

Более чем двадцатилетний период наблюдения за женщинами с патологией поджелудочной железы и желчного пузыря при беременности позволил определить риск, предикторы рецидивирования и прогрессирования этих заболеваний.

Пациентки с хроническим холециститом и панкреатитом с детства имели множество заболеваний, являлись часто болеющими детьми. Проведенный анализ предикторов заболевания и оперативных вмешательств у больных с

патологией желчного пузыря и поджелудочной железы указывает на вероятность развития острого холецистита и панкреатита у женщин имеющих наследственную предрасположенность к желчнокаменной болезни и острому панкреатиту в УР – 42,4% (в группе наблюдения 30-60% и группе сравнения 25-50%), метаболический синдром в 22,0% (в группе наблюдения 43,6% и группе сравнения 16,0%), соматическую патологию инфекционного генеза, нарушения в диете, вредные привычки – употребление алкогольных напитков, нарушения психоэмоционального состояния в 19,2% (в группе наблюдения 28,8% и группе сравнения 10,0%), имеющих в анамнезе оперативные вмешательства в 29,9% (в группе наблюдения 29,7% и группе сравнения 30,0%) и высокий коморбидный фон. Во взрослом состоянии беременные женщины имели высокую степень коморбидности по методу Чарльсона $4,8 \pm 0,9$ ($p < 0,05$). Распространенность сопутствующих заболеваний, связанных с патологией пищеварительной системы, была больше при остром панкреатите, составив в среднем 2,76 нозологии на одну пациентку против 0,83 в подгруппе больных острым холециститом. У 29,3% с заболеваниями гепатопанкреатобилиарной системы регистрировалась патология желудочно-кишечного тракта, у 21,9% - хронические заболевания системы дыхания, в 19,0% - заболевания мочевыделительной системы и в 18,8% случаев – артериальная гипертензия.

Анализ течения I триместра беременности показал, что у каждой третьей беременной обеих групп беременность протекала с осложнениями ($p < 0,05$) и обострением соматической патологии. Наиболее часто выявлена УПБ как в группе наблюдения $32,0 \pm 4,2$, так и в группе сравнения – $24,0 \pm 2,4$ на 100 обследованных, токсикоз первой половины беременности, соответственно, $28,0 \pm 3,5$ и $10,0 \pm 1,8$ ($p < 0,01$) и обострение заболеваний органов дыхательной системы – $20,0 \pm 2,2$ и $16,0 \pm 2,3$. Нередко у одной беременной с токсикозом наблюдалось сочетание нескольких заболеваний ЖКТ.

Во II триместре беременности установлен достоверный рост осложнений беременности по отношению к I триместру как в группе наблюдения с $44,0 \pm 5,3$ до $66,0 \pm 5,8$ на 100 наблюдаемых ($p < 0,05$), так и в группе сравнения соответственно с $32,0 \pm 4,9$ до $48,0 \pm 4,5$ ($p < 0,05$). Появилась преэклампсия легкой степени у $20,0 \pm 2,2$ на 100 беременных группы наблюдения и у $10,0 \pm 1,8$ на 100 беременных группы сравнения и ПН у $6,0 \pm 1,4$ на 100 беременных группы наблюдения.

Сравнивая частоту экстрагенитальной патологии по триместрам беременности, установлено, что во II триместре по сравнению с I триместром в группе наблюдения частота ЭГП возросла почти в 3 раза с $44,0 \pm 5,3$ до $128,0 \pm 6,3$ на 100 наблюдаемых ($p < 0,01$), в то время в группе сравнения соответственно с $32,0 \pm 4,9$ до $74,0 \pm 4,3$ почти в 2 раза выше ($p < 0,001$). Выросло число беременных с обострением заболеваний мочевыделительной системы до $42,0 \pm 5,2$ на 100 женщин группы наблюдения ($p < 0,001$) и анемии до $46,0 \pm 5,4$ группы наблюдения и $42,0 \pm 4,9$ на 100 беременных группы сравнения ($p < 0,001$).

Обращает внимание, что в III триместре частота осложнений беременности в группе наблюдения снизилась до 0,6 на 1 беременную по сравнению со II триместром (1,1 на 1 беременную), в группе сравнения, соответственно, до 0,5 с 0,6 случая. Однако следует указать, что частота преэклампсии у женщин группы наблюдения в III триместре $28,6 \pm 3,5$ на 100 наблюдаемых была достоверно выше группы сравнения $12,0 \pm 2,1$ на 100 наблюдаемых и по отношению к таковым II триместра ($p < 0,05$), что, по-видимому, обусловлено наличием заболеваний гепатопанкреатобилиарной системы. Оценивая частоту осложнений в III триместре беременности по отношению ко II достоверно чаще выявлена гипоксия плода у беременных группы наблюдения с 0 до $8,2 \pm 1,5$ и группы сравнения с 0 до $8,0 \pm 1,5$ на 100 наблюдаемых при незначительном увеличении частоты плацентарной недостаточности ($p < 0,05$). В III триместре беременности по отношению ко II триместру достоверно уменьшилась частота соматических заболеваний в группе наблюдения - острых респираторных заболеваний, заболеваний

дыхательной системы и воспалительных заболеваний мочевыводящих путей ($p < 0,05$).

У большинства беременных женщин роды начались спонтанно: в группе наблюдения – $51,0 \pm 5,0$ и в группе сравнения $56,0 \pm 5,1$ ($p > 0,05$). У 44 ($89,3 \pm 3,1$ на 100 беременных) женщин группы наблюдения и у 47 ($94,0 \pm 4,5$ на 100) беременных группы сравнения роды были срочными в 37,5-41 (в среднем в $39,3 \pm 0,2$) недель беременности. Соответственно, у 5 ($10,2 \pm 1,8$ на 100 рожениц) роды были преждевременными в 30-34 недель (в среднем $32,4 \pm 0,2$ недель) и у 3 ($6,0 \pm 1,4$ на 100 рожениц).

Оперативное родоразрешение было у каждой четвертой роженицы независимо от группы. Основными показаниями к кесареву сечению были: рубец на матке - в группе наблюдения – 6 ($12,2 \pm 2,1$ на 100 наблюдаемых) и 8 ($16,0 \pm 2,3$ на 100 наблюдаемых) группы сравнения ($p > 0,05$), аномалии родовой деятельности 4 ($8,2 \pm 1,5$ на 100 наблюдаемых) группы наблюдения и 3 ($6,0 \pm 1,4$ на 100 наблюдаемых) группы сравнения. В группе наблюдения оперативное родоразрешение у 1 беременной было по поводу преждевременной отслойки плаценты и у 1 беременной в каждой группе в связи с тазовым предлежанием плода.

Первый период родов у родильниц группы наблюдения был достоверно длиннее ($8,18 \pm 0,22$ часа по отношению к группе сравнения - $6,42 \pm 0,34$ часа ($p < 0,001$). Соответственно длительность родов $8,58 \pm 0,13$ часа и $7,23 \pm 0,18$ часа ($p < 0,001$). Длительность второго и третьего периодов родов у родильниц обеих групп была одинаковой. Безводный промежуток в родах длился $6,14 \pm 0,4$ часа у рожениц группы наблюдения и $5,29 \pm 0,3$ часа - у рожениц группы сравнения ($p < 0,05$).

Достоверно чаще нарушение родовой деятельности в 1-м периоде отмечено у 15 ($30,6 \pm 4,3$ на 100) рожениц группы наблюдения и у 8 ($16,0 \pm 2,3$ на 100) - группы сравнения ($p < 0,05$). Возможно у рожениц группы наблюдения наиболее частое наличие первичной слабости родовой

деятельности, соответственно, у 9 ($18,4 \pm 3,1$) и у 4 ($8,0 \pm 1,5$) обусловлено было длительным безводным периодом, а также наличием болевого синдрома и инфицированием в связи с высокой частотой заболеваний гепатопанкреатобилиарной, дыхательной и мочевыделительной системы. В 3-ем периоде в группе наблюдения в 5 раз чаще диагностирована патология прикрепления плаценты и в 2 раза чаще травматизм родовых путей, что, возможно, обусловлено высоким индексом инфицирования. В связи с чем у 9 (9,0%) пациенток в послеродовом периоде развился острый послеродовый эндометрит – 8 (8,1%) в группе наблюдения и 1 (2,0%) в группе сравнения. При проведении анализа распространенности послеродового эндометрита среди родильниц было выявлено преобладание оперативного родоразрешения у 7 (77,8%) родильниц. В связи с чем 8 (8,1%) родильницам группы наблюдения произведена экстирпация матки с двусторонней тубэктомией. По данным гистологического исследования соскобов у родильниц были выявлены элементы интенсивного отека стромы, полинуклеарная воспалительная инфильтрация миометрия и эндометрия с преобладанием нейтрофильных лейкоцитов с деструкцией желез в эндометрии. Установлена зависимость воспалительного процесса от метода родоразрешения.

Состояние здоровья новорожденного у женщин, страдающих патологией гепатобилиарной системы, заслуживает внимания в связи с тенденцией к росту перинатальной заболеваемости в последние 10 лет в целом по России, в том числе и по Удмуртской Республике.

Наибольшее число патологических показателей ультразвукового исследования плода выявлено при II скрининге по отношению к I и III ($p < 0,01$). На более выраженное страдание плодов у беременных с заболеваниями гепатопанкреатобилиарной системы указывает то, что уже при II скрининге выявлена симметричная форма задержки развития плода. Отмечено, что в 32-34 недели беременности в 3 раза чаще у плодов

беременных группы наблюдения установлена хроническая плацентарная недостаточность и в 2 раза чаще симметричная форма ЗРП при достоверно значимых изменениях СДО и ИР в маточных артериях в 35-40 недель в сравнении со сроком беременности 32-34 недели ($p < 0,05$) и отсутствие изменений КСК в средней мозговой артерии плода ($p > 0,05$).

Интегральный показатель состояния плода беременных группы наблюдения составил в среднем $1,08 \pm 0,11$ и достоверно не отличался от такового группы сравнения $1,04 \pm 0,10$ ($p > 0,05$). Однако у беременных с острым панкреатитом и холециститом интегральный показатель в среднем составил $1,81 \pm 0,12$, что достоверно выше такового у плодов женщин с патологией гепатопанкреатобилиарной системы вне обострения независимо от проводимого лечения ($p < 0,001$).

Независимо от применяемого лечения у беременных с заболеваниями гепатопанкреатобилиарной системы в среднем масса плода $3121,9 \pm 45,0$ г, окружность головы $32,2 \pm 0,4$ см и окружность грудной клетки $30,0 \pm 0,5$ см были достоверно меньше таковых в группе сравнения ($p < 0,05$, $p < 0,01$), что сопровождалось гипотрофией новорожденного I-II степени тяжести ($p < 0,05$).

У большинства новорожденных – у 39 ($79,6 \pm 6,7$ на 100) женщин группы наблюдения и у 42 ($84,0 \pm 6,8$ на 100) группы сравнения – состояние при рождении было удовлетворительным ($p > 0,05$). Состояние большинства – $79,7 \pm 6,2$ на 100 новорожденных у женщин группы наблюдения и соответственно $76,0 \pm 5,4$ группы сравнения – при рождении (по Апгар 1) было оценено в 8-9 баллов, по Апгар 2, соответственно, $98,0 \pm 6,4$ и $96,0 \pm 6,2$. Только у 1 женщины в обеих группах были новорожденные с оценкой по Апгар 1 в 5 баллов. Новорожденные группы наблюдения чаще болели - пришлось 1,2 заболевания, на 1 новорожденного из группы сравнения – 0,5 заболевания ($p < 0,05$). Отмечено, что в группе наблюдения достоверно чаще по отношению к группе сравнения родилось детей с ВУИ ($p < 0,05$), особенно с конъюнктивитом ($p < 0,01$). Особо следует выделить, что у женщин с

заболеваниями гепатопанкреатобилиарной системы наблюдается достоверно чаще (в 3 раза) билирубинемия $26,5 \pm 3,3$ на 100 родившихся в сравнении с практически здоровыми беременными, соответственно, $8,0 \pm 1,5$ ($p < 0,01$).

Гипербилирубинемия длилась в среднем $4,8 \pm 0,3$ суток у новорожденных из группы наблюдения и $2,7 \pm 0,2$ суток у новорожденных из группы сравнения ($p < 0,05$). Пуповинный остаток отделился на $4,8 \pm 0,1$ суток у новорожденных из группы наблюдения и на $4,3 \pm 0,2$ суток у новорожденных из группы сравнения ($p < 0,01$). У большинства новорожденных сосание было активное и не отличалось в группах ($p > 0,05$). Масса тела новорожденных при выписке в среднем группы наблюдения ($3183,0 \pm 45,0$ г) достоверно оставалась ниже таковой ($3346,4 \pm 52,6$ г) в группе сравнения ($p < 0,05$). Выписаны домой большинство – 46 ($93,9 \pm 4,1$ на 100) новорожденных из группы наблюдения и 46 ($92,0 \pm 3,8$ на 100) - из группы сравнения ($p > 0,05$). Соответственно состояние здоровья 3 ($6,1 \pm 1,4$ на 100) новорожденных из группы наблюдения и 4 ($8,0 \pm 1,5$ на 100) - из группы сравнения потребовало перевода их в детскую больницу ($p > 0,05$).

Ранняя диагностика острого панкреатита у женщин в период гестации при помощи экспресс-теста на трипсиноген-2 в моче «Актим Панкреатитис» проводилась в приемном отделении БУЗ УР «1 РКБ МЗ УР» (табл. 39).

Таблица 39. Чувствительность, специфичность, прогностическая ценность результатов тестов на серологические маркеры при остром панкреатите и холецистите

Показатели Маркеры	Чувствительность, %	Специфичность, %	Прогностическая ценность положительного результата, %	Прогностическая ценность отрицательного результата, %
Трипсиноген-2	85	100	99,8	100
Амилаза мочи	54	57	40	70
Диастаза мочи	38	71	38	71
СРБ	69	57	50	75

По данным исследования чувствительность теста «Актим Панкреатитис» – 85%. У всех пациенток другими заболеваниями (ЖКБ, острый калькулезный холецистит, гастродуоденит, постхолецистэктомический синдром) тест показал отрицательный результат, таким образом, специфичность – 100%, вероятность наличия заболевания при положительном результате теста – 100%, вероятность отсутствия заболевания при отрицательном результате теста – 99,8%. Таким образом, при сравнении теста «Актим Панкреатитис» с тестами на амилазу крови, мочи, последние обладают большим процентом ложноположительных результатов, а тест «Актим Панкреатитис» – высокой чувствительностью и специфичностью, что позволят рекомендовать его для ранней диагностики острого холецистита и панкреатита у женщин в период беременности и послеродовом периоде, где диагностика наиболее затруднена, а выжидательная тактика является опасной для матери и плода.

На первом этапе лечебно-диагностического процесса в течение 24-48 часов от начала приступа острого панкреатита оценивали прогностическую тяжесть заболевания по системе Ranson J.H.C.

Большинство больных панкреонекрозом 22 (71,0%) Па подгруппы и 16 (53,3%) Пб подгруппы имели среднюю и, соответственно, 9 (29,0%) и 14 (46,7%) тяжелую степень тяжести по системе *Ranson*. Соответственно прогностическая летальность составляла от 15–50% и более. Фульминантное течение наблюдалось у 2 (6,5-6,7%) пациенток в каждой группе с неблагоприятным прогнозом течения заболевания и летальностью 100%.

Для прогноза тяжести состояния больной, определения профиля отделения, куда необходимо госпитализировать пациентку, использовалась многопараметрическая прогностическая система В.И. Филина и А.Л. Костюченко.

По микробиологической картине среди обеих групп выявлен инфицированный панкреонекроз у 15 (48,4%) женщин группы наблюдения и

у 13 (43,3%) – группы сравнения, асептический острый деструктивный панкреатит составил, соответственно, 77,4% и 73,3%. В группе наблюдения инфицированный панкреонекроз: тотальный – 9 (60,0%), субтотальный – 5 (33,3%), очаговый – 1 (6,7%). В группе сравнения инфицированный панкреонекроз: тотальный – 8 (61,5%), субтотальный – 4 (30,8%), очаговый – 1 (7,7%).

В нашей работе динамика гематологических и биохимических показателей крови на различных этапах лечения асептического панкреонекроза свидетельствует о значительных позитивных сдвигах в течении воспалительного процесса под влиянием хирургического и комплексного противовоспалительного лечения, включающего цитокинотерапию и препарат Реосорбилакт.

До лечения достоверных различий между группами по основным лабораторным показателям крови не было. В Па и Пб подгруппе наблюдался лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево. В Па подгруппе – $13,6 \pm 1,5 \times 10^9/\text{л}$; в Пб подгруппе – $14,5 \pm 1,4 \times 10^9/\text{л}$. В Па подгруппе с 3 суток наблюдалось незначительное снижение количества лейкоцитов, а также уменьшение палочкоядерных лейкоцитов, ЛИИ. Увеличение количества лимфоцитов наблюдалось с 7 суток и нормализовалось к 14–20 суткам ($p < 0,001$). В отличие от Па подгруппы в Пб подгруппе достоверное снижение лейкоцитов, палочкоядерных лейкоцитов, ЛИИ выявлено только к 7–10 суткам, а количество лимфоцитов увеличивалось к 14–20 суткам, но нормальных значений не достигало. При остром панкреатите наблюдалось в обеих подгруппах билирубинемия, глюкоземия, мочевины на верхней границе нормы, фибриногенемия, снижения общего кальция сыворотки крови. При асептическом ОДП выявлено снижение общего белка за счет уменьшения альбумина к 3–7 суткам заболевания, и затем его повышение к 14 дню болезни в обеих группах. Билирубин достоверно снижался к 7 суткам в обеих подгруппах, мочевины уменьшалась к 7 суткам в Па подгруппе,

креатинин – к третьим. А в Пб подгруппе наблюдался незначительный рост мочевины к 3 дню, затем постепенное ее снижение к 14 суткам ($p < 0,05$). Общий кальций повышался на фоне лечения, достоверно лишь в Па подгруппе к 7 дню лечения. Фибриноген снижался в обеих подгруппах начиная с 3 суток ($p < 0,01$). Глюкоза к 3 суткам болезни повысилась в Пб подгруппе, затем к 7 суткам – в обеих подгруппах наблюдалось достоверное ее снижение, в Па подгруппе до нормальных цифр. Диагноз панкреатогенного сахарного диабета выставлялся в единичных случаях после консультации и обследования у эндокринолога, чаще всего гипергликемия носила преходящий характер. При панкреонекрозе происходят деструктивные процессы с гибелью части поджелудочной железы, в том числе и эндокринного аппарата, от чего в крови наблюдается гипергликемия. По мере разрешения панкреатической атаки уровень глюкозы крови чаще нормализуется.

Оценка динамики лабораторных показателей крови при асептическом панкреонекрозе в обеих исследуемых подгруппах показала, что включение в стандартную терапию ОДП цитокиноterapiи и Реосорбилакта привело к положительному клиническому эффекту уже с 3–7 суток лечения.

Изначально до оперативного лечения и цитокиноterapiи и Реосорбилактом показатели иммунограммы в группах достоверно не отличались, наблюдалась выраженная иммуносупрессия. После лечения в Па подгруппе через 7–10 суток произошло достоверное увеличение Т-лимфоцитов (CD_3), Т-хелперов (CD_4), Т-супрессоров (CD_8), В-лимфоцитов (CD_{19}) ($p < 0,05$), в сравнении с Пб подгруппой, где достоверно возросло лишь количество Т-лимфоцитов. Все остальные оцениваемые показатели также увеличились в Па подгруппе (фагоцитарная активность нейтрофилов, макрофагальная активность ($p < 0,05$), иммуноглобулины возрасли недостоверно). На 14-20 сутки лечения в Па подгруппе все показатели иммунограммы достоверно возросли и стали нормальными, а в Пб подгруппе

достоверно увеличились CD3, CD4, макрофагальная активность и фагоцитарная активность нейтрофилов, но остальные показатели иммунитета не претерпели достоверных изменений.

Оценка иммунограмм в динамике лечения деструктивного панкреатита и холецистита показала нормализацию соотношения субпопуляций иммунных клеток за счет стимуляции клональной пролиферации Т- и В- лимфоцитов. Результаты нашего исследования согласуются с данными ученых НИИ клинической иммунологии Сибирского отделения РАМН [70], об эффективности иммунотерапии Ронколейкином при хирургических гнойных заболеваниях.

Среди обследуемых женщин было 2 случая летальности (2010, 2012г.), что соответствует 1:10000 родов, во Пб подгруппе в связи с тяжелейшим течением инфицированного панкреонекроза.

Установлена высокая чувствительность 89,5% и специфичность 83,3% определения прокальцитонина в крови при гнойно-некротических осложнениях острого панкреатита.

Мы пользовались тремя основными показаниями к оперативному лечению в послеродовом периоде: острый деструктивный холецистит, холедохолитиаз, панкреонекроз в стадии инфицирования. Абсолютным и неоспоримым показанием всегда являлся инфицированный панкреонекроз. Наличие ферментативного перитонита также являлось показанием к лапароскопической санации и дренированию брюшной полости. Оперативные вмешательства при асептическом панкреонекрозе лапароскопические или традиционные выполнялись при отсутствии положительной динамики от консервативной терапии вследствие сохранения или прогрессирования системных органных нарушений в условиях распространенной бактериальной некротической деструкции *pancreas*.

Многим пациенткам (70% в основной и 68% в группе сравнения) выполнено традиционное оперативное лечение, которое заключалось в

лапаротомии, мобилизации 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, некроеквестрэктомии. Релапаротомии с целью санации брюшной полости выполнялись вначале в плановом порядке через 1–2–3 суток, затем переходили на санации «по требованию». Оперативная тактика при инфицированном панкреонекрозе в обеих группах заключалась в выполнении традиционных оперативных вмешательств. В Па подгруппе количество релапаротомии было меньше $4,1 \pm 2,2$, чем в группе сравнения $6,3 \pm 2,8$ за счет включения в схему лечения цитокинотерапии с Реосорбилактом. Разница между группами $2,2$ ($p=0,003$).

Учитывая то, что у большинства пациентов имело место сочетание нескольких нозологий, корреляция показателей (коэффициент ранговой корреляции Спирмена) *CIRS* с продолжительностью стационарного лечения больных панкреонекрозом более значимая, составила в Па подгруппе $r=0,52$ ($p=0,005$), а в Пб подгруппе $r=0,46$ ($p=0,025$). Обе умершие пациентки имели индекс *CIRS* более 10 баллов. Коморбидность является важной особенностью современного больного хирургического профиля в период гестации.

При геморрагическом панкреонекрозе 2 умерших женщин (Пб подгруппа) в поджелудочной железе и парапанкреатической клетчатке при гистологическом исследовании наблюдалось геморрагическое пропитывание, лейкоцитарная инфильтрация, стертость границ между клетками, кариорексис, кариопикноз, отечность стромы, расширение сосудов, стазы и тромбы в них. При развитии гнойного воспаления выявлена инфильтрация полиморфноядерными лейкоцитами стенок сосудов и межуточной ткани, кровоизлияния, некрозы и гнойное расплавление целых долек. Исследование

парапанкреатической клетчатки в динамике при плановых санациях позволяет оценить степень и стадию воспаления.

Таким образом, комплексное хирургическое лечение острого холецистита, панкреатита, панкреонекроза у родильниц с применением цитокинотерапии в сочетании с Реосорбилактом, с рациональной оперативной тактикой приводит к улучшению результатов лечения этих пациенток, уменьшению длительности стационарного лечения и снижению летальности.

Результаты наших исследований позволили разработать алгоритм наблюдения беременных, рожениц и родильниц при остром хроническом панкреатите и холецистите.

ВЫВОДЫ

1. Неблагоприятной тенденцией в Удмуртской Республике является рост заболеваемости острой патологии гепатопанкреатобилиарной системы у женщин в период гестации. К ведущим предикторам развития острого панкреатита и острого холецистита относятся: наследственная предрасположенность, метаболический синдром, ряд алиментарных и профессиональных факторов, соматические заболевания инфекционного генеза высокой степени коморбидности (индекс коморбидности Чарльсона $4,8 \pm 0,9$).

2. Течение гестации у женщин при остром панкреатите и холецистите сопровождается увеличением частоты угрозы прерывания беременности и токсикоза в I триместре ($p < 0,05$), преэклампсии, гипоксии и внутриутробного инфицирования плода ($p < 0,01$), задержкой его развития ($p < 0,001$), аномалиями родовой деятельности, роста травматизма в родах ($p < 0,05$) и частоты острого послеродового эндометрита, сопровождающегося деструктивно-воспалительными морфологическими изменениями плаценты, эндометрия и миометрия.

3. Использование цитокиноотерапии и раствора Реосорбилакта в комплексном лечении острого панкреатита и холецистита у родильниц позволило ускорить нормализацию клинического состояния, гематологических и биохимических показателей крови, состояния клеточного и гуморального иммунитета, уменьшить длительность стационарного лечения при остром холецистите и панкреатите с $27,9 \pm 4,5$ до $16,9 \pm 2,3$ койко-дней, а при инфицированном панкреонекрозе с $58,8 \pm 8,9$ до $36,6 \pm 6,5$ койко-дней, исключить материнскую смертность.

4. Экспресс диагностика с применением теста «Актим Панкреатитис» и комплексное лечение острого панкреатита и холецистита в соответствии с разработанным и научно обоснованным алгоритмом у женщин в период

гестации позволили улучшить клиническую эффективность, снизить частоту осложнений и исключить перинатальную смертность.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Ведение беременных с заболеваниями гепатопанкреатобилиарной системы должно осуществляться совместно акушером-гинекологом и хирургом с учетом осложнений беременности, родов, послеродового периода, стадии воспалительного процесса, сопровождающегося макро- и микроморфологическими изменениями в органах деструктивного характера, чтобы решить вопрос о своевременном родоразрешении и операции при остром холецистите и панкреонекрозе.

2. Беременные с наличием предикторов на острый панкреатит и холецистит: наследственная предрасположенность, метаболический синдром, психосоматические нарушения, алиментарные погрешности, профессиональные вредности и соматические заболевания инфекционного генеза с высокой степенью коморбидности (индекс коморбидности Чарльсона $4,8 \pm 0,9$) представляют особую группу риска на материнские и перинатальные потери.

3. Цитокинотерапия и применение Реосорбилакта являются необходимыми для лечения женщин при гнойно-воспалительных заболеваниях гепатопанкреатобилиарной системы в послеродовом периоде по следующей схеме: за 12–24 часа до оперативного вмешательства Спленопид вводить однократно внутривенно капельно в дозе 16 мг/л, разведенным в 100 мл физиологического раствора или Ронколейкин однократно внутривенно капельно в дозе 0,5 мг, разведенным в 400 мл физиологического раствора. В послеоперационном периоде следует продолжать цитокинотерапию Спленопидом по 16 мг/л или Ронколейкином по 0,5–1,0 мг через 24–48 часов в сочетании с традиционной терапией до нормализации иммунологических показателей крови. Реосорбилакт следует вводить в предоперационном периоде и после хирургических вмешательств в дозе 400 мл (6–7 мл/кг массы тела) внутривенно капельно, ежедневно, на протяжении 3–5 дней. Показанием для применения Ронколейкина и

Реосорбилакта является эндотоксикоз любой этиологии и вторичная иммунологическая недостаточность. Противопоказанием для применения Ронколейкина и Реосорбилакта является индивидуальная непереносимость.

4. Для экспресс диагностики острого панкреатита и холецистита у женщин в период гестации целесообразно использовать тест «Актим Панкреатитис» и исследование прокальцитонина в крови. Для своевременной диагностики и эффективности лечения женщин с заболеваниями гепатопанкреатобилиарной системы в период гестации предлагается использовать в работе практического акушера-гинеколога и хирурга предложенный, научно обоснованный и апробированный алгоритм (рис. 28-30).



Рисунок 28. Алгоритм (1 этап) диагностики острого панкреатита для врачей РБ

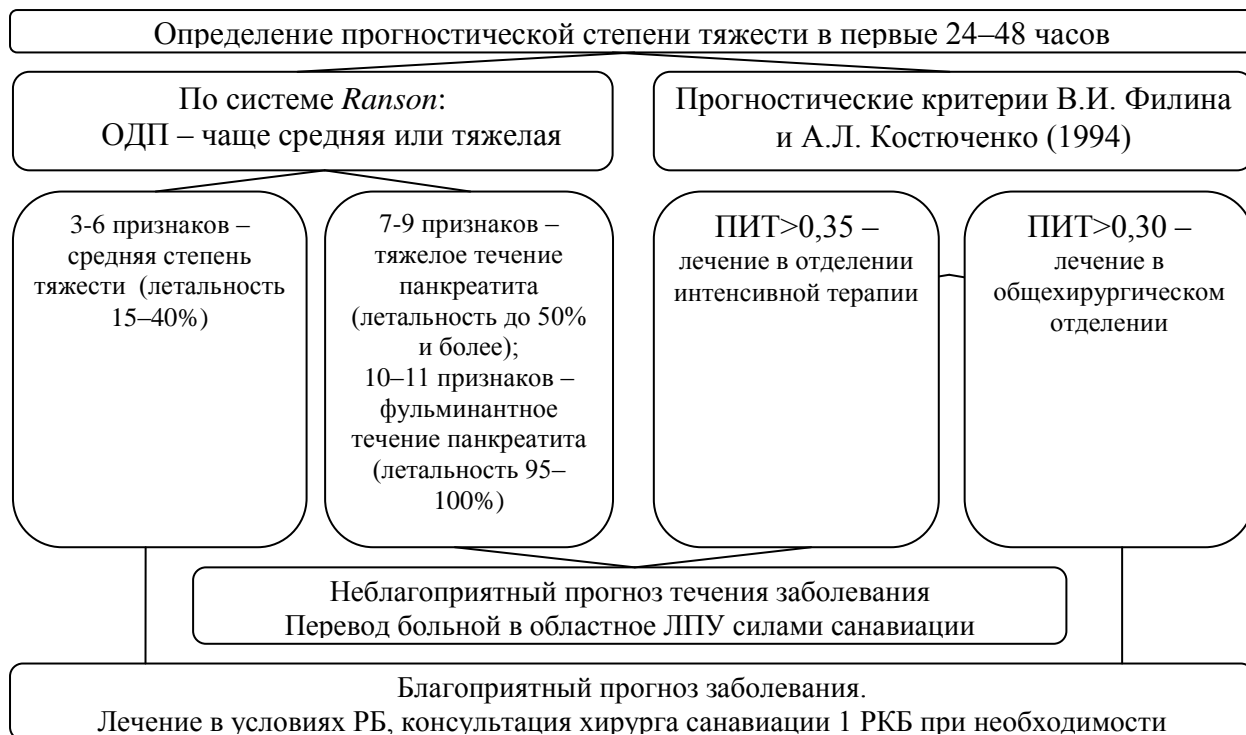


Рисунок 29. Алгоритм (2 этап) определения прогностической степени тяжести деструктивного панкреатита



Рисунок 30. Алгоритм (3 этап) лечения острого деструктивного панкреатита в РБ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авакимян, С.В. Наш опыт лечения острого деструктивного панкреатита Ронколейкином / С.В. Авакимян, Г.К. Карипиди, В.А. Авакимян, М.Т. Дидигов // Кубанский научный медицинский вестник. - 2013. - №3(138). - С. 21-24.
2. Авакимян, С.В. Прогноз и хирургическая тактика при остром деструктивном панкреатите / С.В. Авакимян // Кубанский научный медицинский вестник. - 2013. - №3(138). - С. 11-16.
3. Авакимян, С.В. Ронколейкин в коррекции иммунной недостаточности у больных с острым деструктивным панкреатитом / С.В. Авакимян, Д.А. Жане, М.Т. Дидигов // Кубанский научный медицинский вестник. - 2010. - №9. - С. 11-13.
4. Адлер, Г. Болезнь Крона и язвенный колит (пер. с нем.) / Г. Адлер. - М., 2001. - 527с.
5. Багненко, С.Ф. Острый панкреатит (протоколы диагностики и лечения) / С.Ф. Багненко, А.Д. Толстой, В.Б. Краснорогов, А.А. Курыгин, М.В. Гринев [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. - 2006. - Т. 11. - № 1. - С. 60-66.
6. Баранюк, Н.В. Особенности течения острого панкреатита у беременных / Н.В. Баранюк, А.Т. Егорова // Хирург. - 2011. - №12. - С.37-42.
7. Баранюк, Н.В. Оценка перинатальных исходов у беременных с острым панкреатитом / Н.В. Баранюк, А.Т. Егорова // Врач-аспирант. - 2011. - Т. 47. - № 4. - С. 83-88.
8. Баранюк, Н.В. Трудности дифференциальной диагностики острого панкреатита у беременных / Н.В. Баранюк, А.Т. Егорова // Врач-аспирант. - 2011. - Т. 48. - № 5.2. - С. 245-249.
9. Башмакова, Н.В. Лечение хронического панкреатита у беременных / Н.В. Башмакова, М.Ю. Пунгина, Л.А. Пестряева // Российский медицинский журнал. - 2007. - №7. - С. 12741-12744.

10. Бебялов, Ф.И. Двенадцать признаков коморбидности / Ф.И. Бебялов // Материалы III межрегиональной конференции «Сочетанные заболевания внутренних органов в терапевтической практике». - Иркутск, 2009. - С.47-52.
11. Бебялов, Ф.И. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности: монография / Ф.И. Бебялов. - Иркутск: РИО ИГИУВа, 2011. – 305с.
12. Бурков, С.Г. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у женщин в период беременности / С.Г. Бурков // Гинекология. - 2004. - Т. 6. - № 5. - С. 275-278.
13. Бурков, С.Г. Изжога беременных / С.Г. Бурков // Гинекология. - 2004. - Т. 6. - № 2. - С. 76-78.
14. Варганов, М.В. Влияние комбинированного применения препарата «Спленид», лазеротерапии и озонотерапии на систему иммунитета у пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями / М.В. Варганов, В.А. Ситников, С.Н. Стяжкина // Пермский медицинский журнал. - 2007. - Т. 24. - № 3. - С. 12-18.
15. Винник, Ю. Оперативное лечение острого калькулезного холецистита во II триместре беременности / Ю. Винник, А. Егорова, Е. Серова, А. Струзик, С. Миллер [и др.] // Врач. - 2014. - № 8. - С. 62-63.
16. Воротынцев, А.С. Современные представления о желчнокаменной болезни и хроническом калькулезном холецистите / А.С. Воротынцев // Медицинская сестра. - 2013. - № 1. - С. 22-25.
17. Гвасалия, А.Г. Клиническое значение запоров при беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.Г. Гвасалия. – М., 2004. – 20с.
18. Городничева, Ж.А. Запоры у беременных и их лечение / Ж.А. Городничева // Фарматека– 2006. - №12. - С. 36-40.
19. Горшкова, З.А. Внутрпеченочный холестаза беременных / З.А. Горшкова // Med. Amicus. – 2005. - № 5. – С.18-21.

20. Григорьев, П.Я. Рекомендации (протоколы) диагностики и лечения больных с заболеваниями органов пищеварения / П.Я. Григорьев // Практикующий врач сегодня. Серия «Гастроэнтерология». – 2002. - №1. - С.3-34.
21. Григорьева, Г.А. Болезнь Крона и неспецифический язвенный колит (клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, лечение, диспансеризация) : автореф. дис. ... докт. мед. наук / Г.А. Григорьева. – М., 1990. – 40с.
22. Гринберг, А.А. Неотложная абдоминальная хирургия / А.А. Гринберг. - М.: Триада-Х, 2000.- С.181-226.
23. Гринев, М.В. Хирургический сепсис / М.В. Гринев, М.И. Громов, В.Е. Комраков // М.: СПб. - 2001. - 315с.
24. Гринхальх, Т. Основы доказательной медицины / под ред. И.Н. Денисова, К.И. Сайткулова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 288 с.
25. Губергриц, Н.Б. Патогенетическая и диагностическое значение ФЛА2 в патогенезе панкреатитов / Н.Б. Губергриц, Р.М. Лукашевич, Ю.А. Загоренко [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. - 2000. - №5. - С. 3-8.
26. Демидов, В.Н. Ультразвуковая диагностика пороков развития плода, плаценты и ее структур / В.Н. Демидов. - М., 2007. - 256 с.
27. Демин, Д.Б. Состояние перекисного окисления липидов при панкреонекрозе и методе антирадикальной коррекции: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д.Б. Демин. - Оренбург. - 2000. - 21с.
28. Димитрова, В.И. Лечение изжоги у беременных / В.И. Димитрова, И.Ю. Майскова // Русский медицинский журнал. - 2012. - Т. 20. - № 21. - С. 1084-1085.
29. Додхоева, М.Ф. Гестационный процесс и перинатальные исходы при хроническом холецистите / М.Ф. Додхоева, З.М. Абдусаматова, Л.И.

Олимова // Доклады Академии наук Республики Таджикистан. - 2013. - Т. 56. - № 7. - С. 574-580.

30. Додхоева, М.Ф. Мероприятия по ведению беременных женщин, страдающих заболеваниями желчевыделительной системы / М.Ф. Додхоева, З.М. Абдусаматова, Л.И. Олимова, Х.Ш. Сабурова // Доклады Академии наук Республики Таджикистан. - 2013. - Т. 56. - № 12. - С. 1004-1008.

31. Егорова, А.Т. Течение беременности у женщин с заболеваниями панкреатобилиарной системы / А.Т. Егорова, Д.А. Маисеенко, Н.В. Баранюк // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. - 2013. - № 2. - С. 11-17.

32. Елохина, Г.Б. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь при беременности / Г.Б. Елохина, В.Л. Тютюнник // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. - №3. - С.93-97.

33. Еремина, Г.К. Заболевания органов пищеварительной системы у беременных / Г.К. Еремина, А.А. Машарова. - Саранск, 2009. – 201с.

34. Еремина, Е.Ю. Изжога беременных: информация, размышления и резюме для практического врача / Е.Ю. Еремина // Медицинский альманах. - 2010. - № 2. - С. 162-165.

35. Заико, М.В. Изучение состава нового органопрепарата из селезенки свиней методом высокоэффективной хроматографии и электрофоретического анализа / М.В. Заико, Л.А. Павлова, С.В. Козин, А.Б. Цыпин, И.М. Иванов [и др.] // Бутлеровские сообщения. - 2012. - Т. 32. - № 11. - С. 61-63.

36. Заико, М.В. Новый органопрепарат селезенки Спленактив - источник природных цитокинов, регуляторов иммунного гомеостаза / М.В. Заико, С.В. Козин, Л.А. Павлова, А.Б. Цыпин, В.С. Сускова [и др.] // Бутлеровские сообщения. - 2014. - Т. 37. - № 3. - С. 120-124.

37. Зайцев, В.М. Прикладная медицинская статистика / В.М. Зайцев, В.Г. Лифляндский, В.И. Маринкин. – М., 2003. – 270с.

38. Звягинцева, Т.Д. Клиника, диагностика и лечение хронического бескаменного холецистита / Т.Д. Звягинцева, И.И. Шаргород // Новости медицины и фармации. - 2013. - № Gatr_6 (478). - С. 32-37.
39. Золотухина, В.Н. Хронический бескаменный холецистит и желчнокаменная болезнь у женщин (клинико-психологические особенности, качество жизни и комплайенс) : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.Н. Золотухина. - Барнаул, 2012. – 19с.
40. Ивашкин, В.Г. Болезни пищевода и желудка: краткое практическое руководство / В.Г. Ивашкин, А.А. Шептулин. - М.: МГДиресс-информ, 2002. – 98с.
41. Клинические рекомендации. Гастроэнтерология/ под ред. В.Т. Ивашкина. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 208с.
42. Кляритская, И.Л. Беременность и изжога: причинно-следственная взаимосвязь и возможности ее коррекции / И.Л. Кляритская, Т.А. Цапьяк // Крымский терапевтический журнал. - 2010. - № 1 (14). - С. 55-58.
43. Кнышова, В.В. Взаимосвязь метаболических нарушений и функционального состояния печени при хроническом некалькулезном холецистите / В.В. Кнышова, Л.В. Веремчук, А.И. Шейкина // Вестник новых медицинских технологий. - 2011. - Т. 18. - № 3. - С. 36-39.
44. Кнышова, В.В. Метаболические нарушения у больных с коморбидным течением хронического холецистита и хронического гастрита / А.В. Юренко, А.И. Шейкина // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. - 2012. - Т. 32. - № 3. - С. 62-67.
45. Козлова, Н.М. Взаимосвязь дислипидемии и функциональных нарушений в печени и желчном пузыре при хроническом некалькулезном холецистите / Н.М. Козлова, Я.Л. Тюрюмин, Ю.М. Галеев, Е.Э. Тюрюмина // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). - 2010. - Т. 95. - № 4. - С. 48-51.
46. Козлова, Н.М. Метаболические изменения в крови и функциональное состояние гепато-билиарной системы при хронических

холециститах / Н.М. Козлова, Я.Л. Тюрюмин, В.И. Кулинский, Ю.М. Галеев // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). - 2009. - Т. 91. - № 8. - С. 32-37.

47. Костенко, В.С. Особенности интенсивной терапии острого панкреатита у беременных / В.С. Костенко, Т.П. Кабанько, В.С. Балацко, Н.Н. Погорелый, Ю.Н. Агафонов // Вестник неотложной и восстановительной медицины. - 2012. - Т. 13. - № 2. - С. 287-289.

48. Костюкович, О.И. Хронический панкреатит: от патогенеза к терапии / О.И. Костюкович // Российский медицинский журнал. – 2009. – Т.17(19). – С. 1283-1288.

49. Кубышкин, В.А. Тактика хирургического лечения больных хроническим панкреатитом / В.А. Кубышкин, А.Г. Кригер, И.А. Козлов, В.Н. Цыганков, Ю.Г. Старков [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2013. - № 1. - С. 17-24.

50. Кубышкин, В.А. Хирургическое лечение хронического панкреатита и его осложнений / В.А. Кубышкин, А.Г. Кригер, И.А. Козлов, А.В. Чжао // Анналы хирургической гепатологии. - 2012. - Т. 17. - № 4. - С. 24-34.

51. Кузьмин, В.Н. Состояние проблемы желтухи и холестаза у беременных в современном акушерстве / В.Н. Кузьмин // Гинекология. - 2009. - Т. 11. - № 6. - С. 8-12.

52. Куликов, А.В. Особенности септического шока в акушерстве / А.В. Куликов // Акушерство и гинекология. - 2010. - № 5. - С. 121-125.

53. Лазебник, Л.Б. Здоровье, болезнь и промежуточные состояния / Л.Б. Лазебник // Геронтология. – 2009. - №1. – С.3-9.

54. Лазебник, Л.Б. Стандарты «Диагностика и лекарственная терапия хронического панкреатита», принятые на IX съезде НОГР 4 марта 2009 г. / Л.Б. Лазебник, Ю.В. Васильев // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. - №3. – С.137-149.

55. Лопатина, Т.В. Выбор антацидного препарата у беременных / Т.В. Лопатина, Н.А. Краснова // *Акушерство и гинекология*. - 2011. - № 6. - С. 117-119.
56. Маев, И.В. Болезни поджелудочной железы / И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый. - М.: Медицина, 2008. – 416с.
57. Маев, И.В. Панкреатит у беременных / И.В. Маев, С.Г. Бурков, Ю.А. Кучерявый, Е.И. Овлащенко // *Клиническая медицина*. – 2008. – Т. 86(6). – С.23-29.
58. Маев, И.В. Поражения поджелудочной железы во время беременности / И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, Е.И. Овлащенко, С.В. Петухова // *Consilium Medicum*. – 2010. - №1(12). – С. 1114-1121.
59. Маев, И.В. Течение, диагностика и лечение острого панкреатита в период беременности / С.Г. Бурков, Ю.А. Кучерявый, Е.И. Овлащенко // *Проблемы женского здоровья*. - 2007. - Т. 2. - № 4. - С. 38-45.
60. Маев, И.В. Хронический панкреатит (Алгоритм диагностики и лечебной тактики) / И.В. Маев. - М., 2006. – 104с.
61. Международная классификация болезней 10-го пересмотра. – М.. 2007. – 160с.
62. Международная классификация панкреатита. – Атланта, 1992.
63. Мельник, Т.Н. Лечение запоров у беременных / Т.Н. Мельник, Л.Н. Липовенко // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2003. - №2. – С. 103-104.
64. Минушкин, О.И. Хронический панкреатит: эпидемиология, этиология, классификация / О.И. Минушкин // *Фарматека*. – 2007. - №2. - С. 53-56.
65. Минушкин, О.Н. Болезни поджелудочной железы. Этиологические аспекты терапии хронических панкреатитов / О.Н. Минушкин, Л.В. Масловский // *Consilium Medicum*. – 2005. - №7. – С. 63-67.

66. Минушкин, О.Н. Диагностика и терапия внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом / О.Н. Минушкин // Российский медицинский журнал. – 2011. - №19(17). – С. 1052-1057.

67. Михайлова, Е.С. Микрофлора желудочно-кишечного тракта у больных хроническим холециститом / Е.С. Михайлова, В.М. Чорвинец, Ю.В.Чорвинец, А.П. Барашков, Е.В. Секарева // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2008. - № 4. - С. 103-104.

68. Наумов, А.А. Комплексное лечение больных с гнойно-воспалительными отграниченными процессами брюшной полости / А.А. Наумов, А.М. Мануйлов, Е.А. Болдовская // Кубанский научный медицинский вестник. - 2010. - № 9. - С. 126-129.

69. Окорочков, А.Н. Диагностика болезней внутренних органов / А.Н. Окорочков. - М.: Медицинская литература, 2002. – 278с.

70. Останин, А.А. Цитокин-опосредованные механизмы развития системной иммуносупрессии у больных с гнойно-хирургической патологией / А.А. Останин, О.Ю. Леплина, М.А. Тихонова, Е.Я. Шевела, Е.В. Курганова [и др.] // Цитокины и воспаление. - 2002. - Т. 1. - № 1. - С. 38-45.

71. Парфенов, А.И. Профилактика и лечение запоров у беременных / А.И. Парфенов // Гинекология. - 2002. - №1. – С.5-9.

72. Петров, В.Н. Хронический холецистит / В.Н. Петров, В.А. Лапотников // Медицинская сестра. - 2011. - № 2. - С. 19-22.

73. Подзолкова, Н.М. Биоценоз толстой кишки и цервикального канала беременных на фоне лечения хронического запора / Н.М. Подзолкова [и др.] // Проблемы беременности. – 2004. - №8. – С.51-57.

74. Пронина, Е.А. Коморбидность сахарного диабета 2 типа и артериальной гипертензии у женщин: особенности когнитивной дисфункции и нарушений эмоционально волевой сферы [Электронный ресурс] / Е.А. Пронина // Сибирский медицинский портал. - 2010, март. - Режим доступа:

<http://www.sibmedport.ru/print.php?art&id=07cfb94714c4dd0a9667e2262b98aa1b&print>.

75. Пугаев, А.В. Острый панкреатит / А.В. Пугаев. - М.: Профиль, 2007.- 335с.

76. Пунгина, М.Ю. Лечение беременных с хроническим панкреатитом / М.Ю. Пунгина // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2012. - Т.12. - № 6. - С. 52-54.

77. Самсонов, А.А. Современная фармакотерапия хронического панкреатита / А.А. Самсонов // Российские аптеки. – 2007. - №3. - С. 30-32.

78. Самсонов, А.А. Хронический холецистит / А.А. Самсонов // Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum. - 2011. - № 2. - С. 26-30.

79. Ситников, В.А. Клинико-экспериментальное исследование применения цитокино-, озono- и лазеротерапии при перитоните / В.А. Ситников, М.В. Варганов, И.Г. Брындина, С.Н. Стяжкина // Морфологические ведомости. - 2006. - № 3-4. - С. 89-91.

80. Скворцов, В.В. Актуальные вопросы терапии хронического некалькулезного холецистита / В.В. Скворцов, А.В. Тумаренко // Лечащий врач. - 2009. - № 2. - С. 43-47.

81. Соловьева, А.В. Изменение лимфомикроциркуляции при стрессе / А.В. Соловьева, Е.И. Галанжа, Т.В. Степанова, Е.Г. Бриль // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2002. - Т.134. - №9. - С.280-282.

82. Сопко, А.И. Лапароскопическая диагностика и холецистэктомия у беременных / А.И. Сопко, Р.М. Козубович, И.Л. Заря, А.В. Пироженко // Хирургия Украины. - 2012. - № 1 (41). - С. 95-98.

83. Стяжкина, С.Н. Острый аппендицит / С.Н. Стяжкина, В.А. Ситников. - Ижевск, 2010. – 90с.

84. Стяжкина, С.Н. Анализ причин осложнений гестации у беременных с острым панкреатитом / Н.Ф. Хворостухина, И.А. Салов, У.В. Столярова // Фундаментальные исследования. - 2014. - № 2. - С. 180-185.
85. Стяжкина, С.Н. Клинико-иммунологические параллели применения эфферентных методов при лечении гнойно-воспалительных заболеваний в хирургической и гинекологической практике / С.Н. Стяжкина, М.В. Варганов, А.В. Леднева, С.Б. Назаров, Е.М. Виноходова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. - 2013. - № 2. - С. 25.
86. Стяжкина, С.Н. Острый панкреатит у беременных и в раннем послеродовом периоде при метаболическом синдроме / С.Н. Стяжкина, А.В. Леднева, Е.В. Третьяков, В.И. Коробейников, Е.М. Виноходова [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. - 2013. - Т. 18. - № 1. - С. 112-116.
87. Стяжкина, С.Н. Трудности в диагностике и лечении острого деструктивного панкреатита во время беременности и в послеродовом периоде / С.Н. Стяжкина, В.А. Ситников, А.В. Леднева, М.В. Варганов, В.И. Коробейников // Медицинский альманах. - 2010. - № 1. - С. 96-98.
88. Стяжкина, С.Н. Хронический панкреатит – причина панкреонекроза у беременных и в послеродовом периоде / С.Н. Стяжкина, С.Ю. Максимов, Е.П. Кабанова, А.А. Акимов // Успехи современного естествознания. - 2013. - № 9. - С. 66-67.
89. Тюрюмин, Я.Л. Хронический холестаз и дислипидемия при хроническом холецистите / Н.М. Козлова, Ю.М. Галеев, Е.Э. Тюрюмина, М.В. Попов // Сибирский вестник гепатологии и гастроэнтерологии. - 2009. - № 23. - С. 75-78.
90. Урсов, С.В. Оптимизация диагностики и лечения панкреонекроза / С.В. Урсов, М.В. Лысенко [и др.] // Тезисы докладов Конгресса хирургов: неотложная и специализированная хирургическая помощь. – М., 2005. - С.117-118.

91. Успенский, Ю.П. Изжога и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у беременных: актуальность использования альгинатов / Ю.П. Успенский, Н.В. Барышникова // Лечащий врач. - 2012. - № 11. - С. 17
92. Федорова, Т.А. Опыт применения эфферентных методов в лечении тяжелой гиперлипидемии у беременной / Т.А. Федорова, О.В. Рогачевский, Н.В. Орджоникидзе, О.Н. Ткачева, И.В. Митря // Акушерство и гинекология. - 2012. - № 2. - С. 90-92.
93. Филимонов, М.И. Острый панкреатит: пособие для врачей / М.И. Филимонов, Б.Р. Гельфанд, С.З. Бурневич, под ред. В.С. Савельева. - М.: НЦССХ им. А.Н Бакулева РАМН, 2000. - 60с.
94. Халиф, И.Л. Влияние запора у беременных на состояние кишечной и генитальной микрофлоры и проницаемость кишечника / И.Л. Халиф [и др.] // Российские медицинские вести. – 2004. - №1. – С. 43-47.
95. Христич, Т.Н. Хронический холецистит как фактор, участвующий в развитии и прогрессировании хронического панкреатита / Т.Н. Христич // Вестник неотложной и восстановительной медицины. - 2013. - Т.14. - № 2. - С. 216-220.
96. Чудных, С.М. Диагностические и лечебные возможности лапароскопии при "остром животе" у беременных / С.М. Чудных, Э.С. Алиев, Р.Е. Израилов, И.В. Матков // Эндоскопическая хирургия. - 2011. - Т.17. - № 4. - С. 33-38.
97. Шарашкина, Н.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у беременных (лекция для практикующих врачей) / Н.В. Шарашкина, Н.К. Рунихина // Consilium Medicum. - 2013. - Т.15. - № 6. - С. 24-26.
98. Шелест, П.В. Диагностика и прогнозирование клинимоρφологических форм острого деструктивного панкреатита / П.В. Шелест, В.И. Миронов // Сибирский медицинский журнал. - 2007. - №6. - С. 5-9.

99. Шумскене, Й. Гепатологические и акушерские аспекты внутрипеченочного холестаза беременных / Й. Шумскене, Л. Купчинскас, Ю. Кондрацкене // Гастробюллетень. - СПб. – 2001. - №1. – С. 12-14.
100. Юренко, А.В. Клинико-иммунологические особенности метаболического синдрома при хроническом холецистите: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.В. Юренко. - Владивосток, 2010. – 20с.
101. Abu Musa, A.A. Recurrent hypertriglyceridemia-induced pancreatitis in pregnancy: a management dilemma / A.A. Abu Musa, I.M. Usta, I.B. Rechdan, A.H. Nassar // *Pancreas*. – 2006. - №32. - P. 227-228.
102. Arkuran C. Crohn's disease and tubal infertility: the effect of adhesion formation / C. Arkuran, P. McComb // *Clin Exp Obstet Gynecol*. – 2000. - №27. - P. 12-13.
103. Arvidsson, D. Laparoscopic cholecystectomy during pregnancy / D. Arvidsson, E. Gerdin // *Surg Laparoscopy Endosc*. – 1991. - №1. - P. 193-194.
104. Asimakopoulos, G. Pregnancy and inflammatory bowel disease / G. Asimakopoulos // *Rev Med Chir Soc Med Nat lasl*. – 2004. - №108. - P. 46-50.
105. Banks, P.A. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis / P.A. Banks, M.L. Freeman // *Am. J. Gastroenterol*. – 2006. – Vol.101. - P. 2379-2400.
106. Beniada, A. Inflammatory bowel disease and pregnancy: report of 76 cases and review of the literature / A. Beniada, G. Benoist, J. Maurel, M. Dreyfus // *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. – 2005. – Vol.34. - P. 581-588.
107. Bermas, B.L. Effects of immunosuppressive drugs during pregnancy / B.L. Bermas, J.A. Hill // *Arthritis Rheum*. - 1995. - Vol. 17. - P.1722-1732.
108. Block, P. Management of gallstone pancreatitis during pregnancy and the postpartum period / P. Block, T.R. Kelly // *Surg Gynecol Obstet*. – 2004. – Vol. 168. - P. 426-428.
109. Boakye, M.K. Alcoholic pancreatitis in pregnancy / M.K. Boakye, D. Macfoy, C. Rice // *J Obstet Gynaecol*. – 2006. – Vol. 26. - P.814.

110. Bollen, T.L. The Atlanta Classification of acute pancreatitis revisited / T.L. Bollen, H.C. van Santvoort, M.G. Besselink [et al.] // *Br J Surg.* – 2008. – Vol.95, №1. — P. 6-21.

111. Bomfard, J.A.L. Ciprofloxacin used during pregnancy / J.A.L. Bomfard, J.C. Ledger, B.J. O’Keefe [et al.] // *Drugs.* - 1993. - Vol. 45. - P. 461-462.

112. Bor, S. Association of heartburn during pregnancy with the risk of gastroesophageal reflux disease / S. Bor, G. Kitapcioglu, P. Dettmar, T. Baxter // *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* - 2007. - Vol.5(9). - P. 1035-1039.

113. Bortoli, A. Inflammatory bowel disease and pregnancy. Preliminary results of a European multicenter prospective case-control study / A. Bortoli // *Journal of Crohn’s and colitis.* – 2008. - №2. - P. 2-3.

114. Bush, M.C. Perinatal outcomes in inflammatory bowel disease / M.C. Bush, S. Patel, R.H. Lapinski, J.L. Stone // *J Matern Foetal Neonatal Med.* – 2004. – Vol. 15. - P. 237-241.

115. Calderwood, A.H. IBD and pregnancy / A.H. Calderwood, S.V. Kane // *MedGenMed.* – 2004. - №6. - P. 14.

116. Calmus, Y. Ursodeoxycholic acid (UDCA) in the treatment of chronic cholestatic disease / Y. Calmus, R. Poupon // *Biochimie.* – 1991. - Vol. 72. – P. 1335-1338.

117. Caprilli, R. European Crohn’s and Colitis Organisation. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn’s disease: special situations / R. Caprilli, M.A. Gassull, J.C. Esher [et al.] // *Gut.* – 2006. – Vol. 55(Suppl. 1). - P. 36-58.

118. Dalen, E. Occurrence of hepatic impairment in women jaundiced by oral contraceptives and in their mothers and sisters / E. Dalen, B. Westerholm // *Acta Med. Scand.* – 1994. – Vol. 195. – P. 459-463.

119. Davidson, K.M. Intrahepatic cholestasis of pregnancy / K.M. Davidson // *Semin. Perinatol.* – 1998. – Vol. 22. – P. 104-111.

120. De Groot, V. How to measure comorbidity: a critical review of available methods / V. De Groot, H. Beckerman, G. Lankhorst [et al.] // *J Clin Epidemiol.* – 2003. – Vol. 56/ - P.221-229.

121. Delaunay, P. Colopathies fonctionnelles des sujets ages: efficacite et tolerance d'une nouvelle forme galenique / P. Delaunay, M. Veron // *Gaz. Med.* – 1986. – Vol. 93. – P. 105-108.

122. Doctor, R.B. Loss of plasma membrane structural support in ATP-depleted renal epithelia / R.B. Doctor, D.V. Zhelev, L.J. Mandel // *Am. Physiol.* - 1997. - Vol. 272. - №2. - P. 439-449.

123. Drossman, D.F. The functional gastrointestinal disorders and the Rome II process. Rom II: a multinational consensus document on functional gastrointestinal disorders / D.F. Drossman // *Gut.* – 1999. – Vol. 45. – P. 1-5.

124. Dukic, A. Hyperlipidemia and pregnancy / A. Dukic, S. Zivancevic-Simonovic, M. Varjacic, S. Dukic // *Med Pregl.* – 2009. – Vol. 62(Suppl.3). – P. 80-84.

125. Eddy, J.J. Pancreatitis in pregnancy / J.J. Eddy, M.D. Gideonsen, J.Y. Song [et al.] // *Obstetrics & Gynecology.* – 2008. – Vol. 1. - №12(5). - P. 1075-1081.

126. Elbaz, G. Inflammatory bowel disease and preterm delivery / G. Elbaz, A. Fich, A. Levy, G. Holcberg, E. Sheiner // *Int J Gynaecol Obstet.* 2005, 90, p. 193-197.

127. Ferrero, S. Inflammatory bowel disease: management issues during pregnancy / S. Ferrero, N. Ragni // *Arch Gynaecol Obstet.* – 2004. – 270. - P. 79-85.

128. Glasgow, R.E. Changing management of gallstone disease during pregnancy / R.E. Glasgow, B.C. Visser, H.W. Harris [et al.] // *Surg Endosc* 1998, mar. - 12(3). - p. 241-246.

129. Gouldman, J.W. Jr. Laparoscopic cholecystectomy in pregnancy / J.W. Gouldman, R.P. Sticca, M.B. Rippon, J.C. McAlhany // *Am Surg* 1998, jan. - 64(1). - p.93-97.

130. Guyot, P. and a General Practitioner Group of the General Practitioners' Research Association. Efficacy of «Duspatalin» 200 mg in patients with irritable bowel syndrome. Results of a descriptive study on various symptom subgroups / P. Guyot // *Act. Med. Int. Gastroenterologie.* – 1997. – Vol. 11. - P. 27.

131. Hernandez, A. Acute pancreatitis and pregnancy: a 10 year single center experience / A. Hernandez, M.L.S. Petrov, D.C. Brooks [et al.] // *J Gastrointestinal Surg.* – 2007. – Vol. 11. - P. 1623-1627.

132. Ilnyckyj, A. Perianal Crohn's disease and pregnancy: role of the mode of delivery / A. Ilnyckyj, J.P. Blanchard, P. Rawsthorne, C.N. Bernstein // *Am J Gastroenterol.* – 1999. – Vol. 94. - P.3274-3278.

133. Johnson, P. Female infertility after ileal pouch- anal anastomosis for ulcerative colitis / P. Johnson, C. Richard, A. Ravid [et al.] // *Dis Colon Rectum.* – 2004. – Vol.47. – P. 1119-1126.

134. Korelitz, B.I. Inflammatory bowel disease and pregnancy / B.I. Korelitz // *Gastroenterol Clin North Am.* – 1998. – Vol. 27. - P.213-224.

135. Laman, M. Inflammatory bowel disease and pregnancy / M. Laman, H.J. Scott // *Int J Colorectal Dis.* – 2002. – Vol. 17. - P.216-222.

136. Lammert, F. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management / F. Lammert [et al.] // *J. Hepatol.* – 2000 – Vol. 33. – P. 1012-1021.

137. Lene, Riis On behalf of the European Collaborative study group on inflammatory bowel disease (EC-IBD). Does pregnancy change the disease course. A study in a European Cohort of Patients with Inflammatory bowel disease / Riis Lene, Vind Ida, Politi Patrizia [et al.] // *Am J Gastroenterol.* – 2006. – Vol.101. - P. 1539-1545.

138. Mahadevan, U. Рекомендации Института Американской гастроэнтерологической ассоциации по медикаментозному лечению заболеваний желудочно-кишечного тракта у беременных / U. Mahadevan, S. Kane // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. – 2008. - №6. – С. 426-431.
139. Milman, N. Side effects of oral iron prophylaxis in pregnancy – myth or reality? / N. Milman [et al] // Acta Haematologica. – 2006. – Vol. 115(1-2). – P. 53-57.
140. Morel, D.G. Laparoscopic cholecystectomy during pregnancy in symptomatic patients / D.G. Morel, J.R. Mullins, P.B. Harrison // Surgery. – 1992. – Vol. 112. - P.856-859.
141. Nair, R.J. Chronic pancreatitis / R.J. Nair, L. Lawler, M.R. Miller // Am Earn Physician. – 2007. – Vol.76(11). – P.1679-1688.
142. Naumann, C.R. Nausea, vomiting and heartburn in pregnancy: a prospective look at risk., treatment and outcome / C.R. Naumann, C. Zeling, P.G. Napolitano, C.W. Ko // The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. - 2012. - Vol.25(8). - P. 1488-1493.
143. Nies, B.M. Hyperlipidemic pancreatitis: a case report and review of the literature / B.M. Nies, R.J. Dreiss // Am J Perinatol. – 2008. – Vol.7. - P. 166-169.
144. Norgard, B. Birth outcomes of women with ulcerative colitis: a nationwide Danish cohort study / B. Norgard, K. Fonager, H.T. Sorensen, J. Olsen // Am J Gastroenterol. – 2000. – Vol. 95. - P.3165-3170.
145. Norgard, B. Population-based case control study of the safety of sulfasalazine use during pregnancy / B. Norgard, A.E. Czeizel, M. Rockenbauer, J. Olsen, H.T. Sorensen // Aliment Pharmacol Ther. – 2001. – Vol.15. - P.483-486.
146. Nwokolo, C.U. Surgical resections in parous patients with distal ileal and colonic Crohn's disease / C.U. Nwokolo, W.C. Tan, H.A. Andrews, R.N. Allan // Gut. – 1994. – Vol. 35. - P.220-223.

147. Ohmoto, K. Severe acute pancreatitis associated with hyperlipidemia: report of two cases and review of the literature in Japan / K. Ohmoto, Y. Neishi, L. Miyake, S. Yamamoto // *Hepatogastroenterology*. – 2006. – Vol. 46. - P.2986-2990.

148. Olsen, K.O. Fertility after ileal pouchanal anastomosis in women with ulcerative colitis / K.O. Olsen, M. Joelsson, S. Laurberg, T. Oresland // *Br J Surg*. – 1999. – Vol.86. - P.493-495.

149. Ording Olsen, K. Ulcerative colitis: female fecundity before diagnosis, during disease, and after surgery compared with a population sample / K. Ording Olsen, S. Juul, I. Bendtsson, T. Oresland, S. Laurberg // *Gastroenterology*. – 2002. – Vol. 122. – P.15-19.

150. *Pancreatic diseases* / Jonson C.H., Imrie C.W. (eds.). - Springer, 1999. – 253p.

151. Pitchumoni, C.S. Acute pancreatitis in pregnancy / C.S. Pitchumoni, B. Yegneswaran // *World J Gastroenterol*. – 2009. – Vol.5(45). – P.5641-5646.

152. Prather, C.M. Pregnancy-related constipation / C.M. Prather // *Current. Gastroenterol. reports*. – 2004. – Vol. 6. – P. 402-404.

153. Pucci, R.O. Case report of laparoscopic cholecystectomy in the third trimester of pregnancy / R.O. Pucci, R.W. Seed // *Am J Obstet Gynecol*. – 1991. – Vol.65. - P.401-402.

154. Raimu, B. Prevalence and risk, factors for gastroesophageal reflux in pregnancy / B. Raimu, P. Mohan, M.S. Rajasekaran, V. Jayanti // *Indian J Gastroenterology*. - 2011. - Vol.30(3). - P. 144-147.

155. Rajapakse, R.O. Outcome of pregnancies when fathers are treated with 6-mercaptopurine for inflammatory bowel disease / R.O. Rajapakse, B.I. Korelitz, J. Zlatanic, P.J. Baiocco, G.W. Gleim // *Am J Gastroenterol*. – 2000. – Vol. 95. - P.684-688.

- 156.Ramin, K.D. Acute pancreatitis in pregnancy / K.D. Ramin, S.M. Ramin, S.D. Richey, F.G. Cunningham // *Am J ObsietGynecol.* – 2005. – Vol.173. – P.187-191.
- 157.Ramin, K.D. Disease of the gallbladder and pancreas in pregnancy / K.D. Ramin, P.S. Ramsey // *Obsiet Gynecol Clin North Am.* – 2001. – Vol.28. - P.571-580.
- 158.Reyes, H. Intrahepatic cholestatis of pregnancy: an estrogen related disease / H. Reyes // *Semin. Liver. Dis.* – 1993. – Vol. 13. – P. 289-301.
- 159.Reyes-Tineo, R. Laparoscopic cholecystectomy in pregnancy / R. Reyes-Tineo // *Bol Asoc Med P R.* - 1997, jan-mar. – Vol. 89(1-3). - P.9-11.
- 160.Richter, J.E. Gastroesophageal reflux disease during pregnancy / J.E. Richter // *ZGastroenterol. Clin. In North Am.* - 2003. - Vol.32(1). - P.235-261.
- 161.Rioseco, A. Intrahepatic of pregnancy. A retrospective case-control study of perinatal outcome / A. Rioseco [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 1994. – Vol. 170. – P. 890-895.
- 162.Roponen, A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy – genetic background, epidemiology and hepatobiliary consequences. Acdemic Dissertarion. Helsinki University Central Hospital / A. Roponen. – 2006. – P. 10, 22-25, 42.
- 163.Schnatz, P.F. Primary hyperparathyroidism in pregnancy: evidence-based management / P.F. Schnatz, S.E. Curry // *Obstet Gynecol Surv.* – 2002. – Vol. 57. - P.365-376.
- 164.Shilier, L.R. Review article: the therapy of constipation / L.R. Shilier // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2001. – Vol. 15.
- 165.Shou-Jiang, Tang Острый панкреатит у беременных / Shou-Jiang Tang, E. Rodriguez, Sundeep Singh [et al.] // *Клиническая гастроэнтерология и гематология. Русское издание.* – 2011. – Vol. 4(4). - С.207-212.
- 166.Silberstein, S.D. Headache in clinical practice / S.D. Silberstain, R.B. Lipton, P.J. Goadsby // *ISIS. Medical Media.* – 1998. - p.213.

167. Smout, A.J. Normal and disturbed motility of the gastrointestinal tract / A.J. Smout, L.M. Akkermans // Wrighton Biomedical Publishing LTD. Petersfield.
168. Swisher, S.G. Management of pancreatitis complicating pregnancy / S.G. Swisher, K.K. Hunt, P.J. Schmit [et al.] // Am Surg. – 2006. – Vol. 60. – P.759-762.
169. Tang, S.J. Safety and utility of ERCP during pregnancy / S.J. Tang, M.L. Mayo, U. Rodriguez-Lrias [et al.] // Gastrointest. Endosc. – 2009. – Vol. 69. – P.453-461.
170. Testoni, P.A. Idiopathic recurrent pancreatitis: Long-term results after LRSP, endoscopic sphincterotomy, or ursodeoxycholic acid treatment / P.A. Testoni [et al.] // Am J Gastroenterol. – 2000/ - Vol. 95. - P. 1702-1707.
171. Van Weel, C. Comorbidity and guidelines: conflicting interests / C. Van Weel, P.G. Schellevis // Lancet. – 2006. – Vol. 367. - P. 550-551.
172. Waldemar, U. Current Imrie and al IAP Guidelines for the Surgical Management of Acute Pancreatitis / U. Waldemar, A. Warshaw // Pancreatol. - 2002. - Vol. 2.- C. 565-573.
173. Weber Sanchez, A. Analysis of the increasing role of laparoscopy in the management of acute abdomen in pregnancy / A. Weber Sanchez, D. Garteiz Martinez, R.N. Itzkovich, L. Nunez Vargas // Ginecol Obstet Mex - 2001, novio – Vol. 69. - P.422-430.
174. Weber, A.M. Laparoscopic cholecystectomy during pregnancy / A.M. Weber, Bollm, T.R. Allan [et al.] // Obstet Gynecol. – 1991. – Vol. 78. - P.958-959.
175. Woolfson, K. Crohn's disease and pregnancy / K. Woolfson, Z. Cohen, R.S. McLeod // Dis Colon Rectum. – 1990. – Vol.33. - P.869-873.
176. Yadav, D. Issues in hyperlipidemic pancreatitis / D. Yadav, C.S. Pitchumoni // J Clin Gastroenterol. – 2003. – Vol.36. – P. 54-62.
177. Zecca, E. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy and Neonatal Respiratory Distress Syndrome / E. Zecca [et al.] // Pediatrics. – 2006. – Vol. 117. – P. 1669-1672.