

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

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Пермь 2015

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Тетелютина Фаина Константиновна - доктор медицинских наук, профессор

Научный консультант:

Стяжкина Светлана Николаевна - доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Алексеев Вадим Борисович - доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по организационно-методической работе «Федерального научного центра медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», г.Пермь.

Обоскалова Татьяна Анатольевна - доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г.Екатеринбург.

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «___» _____ 2015 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.067.04 при ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава России (614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава России (614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26)

Автореферат разослан «___» _____ 2015 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Лебедева Татьяна Михайловна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. За последние десятилетия отмечается увеличение числа больных с гнойно-воспалительными заболеваниями органов 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 цитокиноterapiи начались в середине 90-х гг., когда в повседневной медицинской практике появились различные методы иммунотерапии: плазмаферез, ксеноспленотерапия, озонотерапия, лазеротерапия (Останин А.А., 2002; Стяжкина С.Н., 2012; 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 – Спленипидом 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 их 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 клинической практики.

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. 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 макроморфологические 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 иммунной системы.

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 «Высокие технологии в акушерстве и гинекологии» (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 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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Работа выполнена на кафедре акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки, 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 наблюдений производился по частоте заболеваемости по формуле Д.А. Сепетлиева (1984).

Критерии включения в исследование: беременные с заболеваниями гепатопанкреатобилиарной системы, в частности с острым панкреатитом и холециститом,

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

Критерии исключения из исследования: многоплодная беременность; беременные и родильницы с другими заболеваниями гепатопанкреатобилиарной системы; сопутствующие соматические заболевания в стадии декомпенсации.

Из 161 пациенток 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%) родильниц (II подгруппа) с острым панкреатитом, острым холециститом и деструктивным панкреатитом. При том 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 комплексное традиционное лечение. Группа сравнения представлена 50 (31,1%) практически здоровыми беременными (рис. 1). Средний возраст пациенток группы наблюдения $26,8 \pm 0,5$ лет не отличался от такового группы сравнения $27,2 \pm 0,4$ лет ($p > 0,05$). Острый панкреатит был у 33 (54,1%) родильниц и у 23 (46,0%) беременных, из них у 18 (78,3%) во второй половине беременности.



Рис. 1 Дизайн исследования

Общие клинические методы исследования. Для оценки состояния беременной, плода и новорожденного проводилось изучение клинико-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.

Оценка внутриутробного состояния плода и функции плацентарной системы проводилась при ультразвуковом сканировании плода и ультразвуковой доплерометрии в реальном масштабе времени с помощью аппарата SonoAce-8000EX, производства компании Medison (Южная Корея) в соответствии с приказом №572н. *Кардиотокографическое исследование* проводили с использованием аппарата Sonicaid Team Fetal Monitor Oxford Instrument (Великобритания).

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

Клеточный иммунитет (CD 3+, CD 4+, CD8+, CD 20+ клетки) в крови исследовали методом непрямой реакции поверхностной иммунофлуоресценции. Для этого использовали набор моноклональных и поликлональных антител для определения дифференцировочных антигенов (кластеров дифференцировки – CD) лейкоцитов человека – «Клоноспектр» производства научно-производительного центра МедБиоСпектр, Москва. Содержание иммуноглобулинов класса А, М, G определяли в сыворотке крови методом радиальной иммунодиффузии в агаре по способу Манчини. Использовались моноспецифические сыворотки производства Нижегородского государственного предприятия 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. Пробы измеряли 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 по В.Н. Каплину. sIgA определяли в слизи цервикального канала по методу Манчини.

Лечебно-диагностический процесс в течение 24-48 часов от начала приступа острого панкреатита проводили в соответствии с алгоритмом экспресс-диагностики и комплексного лечения острого панкреатита и холецистита. 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) с использованием инструментальных исследований (УЗИ, ФГС, обзорная рентгенография брюшной полости), а также современного теста, определяющего новый маркер для скрининга острого панкреатита – трипсиноген-2 (тест-полоски «Актим Панкреатитис»). Общую токсичность крови оценивали путем определения лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) по Я.Я. Кальф-Калифу (1941). Определение мочевины, креатинина, АЛТ, АСТ, α -амилазы, ЛДГ, С-реактивного белка, глюкозы производили на анализаторе *Pentra-400 ABX* – Франция.

Цитокиноterapia проводилась больным IIa подгруппы наблюдения с острым холециститом, острым панкреатитом и деструктивным панкреатитом. За 12–24 часа до оперативного вмешательства Спленид (разрешен Фармкомитетом 19.12.2002г., №001938/012002) вводился однократно внутривенно капельно в дозе 16 мг/л, разведенным в 100 мл физиологического раствора или его синтетический аналог 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 Спленидом 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» вводили с целью детоксикации 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.

Для оценки прогноза тяжести состояния больного использовали шкалу Ranson (1971-1972) и прогностические критерии В.И. Филина и А.Л. Костюченко (1994). Степень коморбидности определялась при вычислении индекса коморбидности Чарлсона (1987).

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, параметрические и непараметрические методы анализа. 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 (Зайцев В.М. и соавт., 2003, Гринхальх Т. И соавт., 2009).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценивая распространенность острой патологии поджелудочной железы и желчного пузыря и хронической патологии ЖКТ у женщин Удмуртской Республики в период гестации мы выявили рост заболеваемости в 2013 году по сравнению с 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.

Двадцатилетний период наблюдения за женщинами с патологией поджелудочной железы и желчного пузыря при беременности позволил определить предикторы рецидивирования и прогрессирования этих заболеваний: наследственная предрасположенность к желчнокаменной болезни, метаболический синдром, нарушение в диете, вредные привычки – употребление алкогольных напитков, профессиональные вредности, оперативные вмешательства в анамнезе и высокая степень коморбидности. Во взрослом состоянии наблюдаемые женщины имели высокую степень коморбидности по методу Чарлсона $4,8 \pm 0,9$ ($p < 0,05$). Распространенность сопутствующих заболеваний на одну обследуемую в группе наблюдения была в 2,6 раза выше группы сравнения и составила – 5,8 против 2,2 нозологических единиц на одну пациентку группы сравнения. 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.

Установлен рост частоты осложнений беременности с увеличением срока беременности. Анализ течения I триместра беременности показал, что у беременных группы наблюдения достоверно чаще выявлена УПБ ($p < 0,05$) и токсикоз первой половины беременности ($p < 0,01$) (табл. 1).

Во II триместре беременности установлено, что у беременных группы наблюдения достоверно чаще была преэклампсия легкой степени ($p < 0,01$) и появилась плацентарная недостаточность. Сравнивая частоту экстрагенитальной патологии в триместрах 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 в 2 раза с $32,0 \pm 4,2$ до $74,0 \pm 5,9$ ($p < 0,001$).

Таблица 1. Структура осложнений беременности у обследуемых женщин (на 100 обследованных)

Показатель	I триместр		II триместр		III триместр	
	Группа наблюдения n=50	Группа сравнения n=50	Группа наблюдения n=50	Группа сравнения n=50	Группа наблюдения n=49	Группа сравнения n=50
Угроза прерывания беременности	$32,0 \pm 3,2^*$	$24,0 \pm 2,4$	$30,0 \pm 4,3$	$20,0 \pm 2,2$	$14,3 \pm 2,8$	$12,0 \pm 2,1$
Токсикоз I половины беременности	$28,0 \pm 3,5^{**}$	$10,0 \pm 1,8$	-	-	-	-
Преэклампсия	-	-	$20,0 \pm 2,2^{**}$	$10,0 \pm 1,8$	$28,6 \pm 3,5^{**}$	$12,0 \pm 2,1$
Маловодие	-	-	$6,0 \pm 1,4^*$	$12,0 \pm 2,1$	$6,1 \pm 1,4$	$6,0 \pm 1,4$
Изосенсибилизация по ABO	$2,0 \pm 1,1$	-	$4,0 \pm 1,3$	$4,0 \pm 1,3$	$4,1 \pm 1,3$	$4,0 \pm 1,3$
Гипоксия плода	-	-	-	-	$8,2 \pm 1,5$	$8,0 \pm 1,5$
Плацентарная недостаточность	-	-	$6,0 \pm 1,4^*$	-	$12,2 \pm 1,8^{**}$	$4,0 \pm 1,3$
Задержка развития плода	-	-	$4,0 \pm 1,3^*$	-	$16,3 \pm 3,1^{***}$	$2,0 \pm 1,1$

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

Выросло число беременных с обострением заболеваний органов дыхания до $36,0 \pm 3,8$ ($p < 0,01$) и мочевыделительной системы до $42,0 \pm 5,2$ ($p < 0,01$) на 100 наблюдаемых группы сравнения. Обращает внимание, что в III триместре беременности в группе наблюдения достоверно возросла частота преэклампсии, плацентарной недостаточности ($p < 0,01$), гипоксии плода ($p < 0,05$) и задержки развития плода ($p < 0,001$), что, по-видимому, обусловлено наличием заболеваний гепатопанкреатобилиарной системы и другой соматической патологии.

У 44 ($89,8 \pm 3,1$ на 100 беременных) женщин группы наблюдения роды были срочными в 37,5-41 (в среднем в $39,3 \pm 0,2$) недель беременности. У 5 ($10,2 \pm 1,8$ на 100 обследуемых) рожениц роды были преждевременными в 30-34 недель (в среднем $32,4 \pm 0,2$ недель). В группе сравнения, соответственно, у 47 ($94,0 \pm 4,5$ на 100) и у 3 ($6,0 \pm 1,4$ на 100) в 31,0-34,0 (в среднем $32,5 \pm 0,1$) 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 ($12,2 \pm 2,1$ на 100 наблюдаемых) и 8 ($16,0 \pm 2,3$ на 100 наблюдаемых) группы сравнения ($p > 0,05$), аномалии родовой деятельности, соответственно, 4 ($8,2 \pm 1,5$ на 100 наблюдаемых) и 3 ($6,0 \pm 1,4$ на 100 наблюдаемых) ($p > 0,05$). 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. Следует указать, что 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 ($p < 0,001$) и соответственно безводный период в родах $6,14 \pm 0,4$ часа и $5,29 \pm 0,3$ часа ($p < 0,05$). Достоверно чаще нарушение родовой деятельности в 1-м периоде отмечено у 15 ($26,2 \pm 2,7$ на 100) рожениц группы наблюдения и у 8 ($16,0 \pm 2,4$ на 100) - группы сравнения ($p < 0,05$). Наличие первичной слабости родовой деятельности у рожениц группы наблюдения - 9 ($16,4 \pm 2,2$ на 100) ($p < 0,05$) обусловлено болевым синдромом и инфицированием в связи с высокой частотой заболеваний гепатопанкреатобилиарной, дыхательной и мочевыделительной системы. В 3-ем периоде в группе наблюдения в 6,5 раз чаще диагностирована патология прикрепления плаценты и в 2 раза чаще травматизм родовых путей. В связи с чем у 9 (9,1%) пациенток в послеродовом периоде развился острый послеродовый эндометрит – 8 (16,3%) в группе наблюдения и 1 (2,0%) в группе сравнения, в основном после оперативного родоразрешения. Из них 8 (8,1%) родильницам группы наблюдения произведена экстирпация матки с двусторонней тубэктомией. 1 родильница группы сравнения выписана из стационара после консервативной терапии. 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. Кровопотеря в родах в группах достоверно не отличалась ($p > 0,05$).

Состояние здоровья плода и новорожденного у женщин, страдающих патологией гепатопанкреатобилиарной системы, характеризуется достоверным ростом патологических показателей ультразвукового исследования при II скрининге по отношению к I и III ($p < 0,01$). В группе наблюдения симметричная форма задержки развития плода выявлена уже во II триместре. В 32-34 недели беременности в 3 раза чаще у плодов беременных группы наблюдения установлена хроническая плацентарная недостаточность и в 8 раз 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 по КТГ достоверно не отличался в группах - $1,08 \pm 0,11$ и $1,04 \pm 0,10$ ($p > 0,05$). 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 ($p < 0,001$).

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 и 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. Однако следует отметить, что новорожденные женщин группы наблюдения чаще болели (табл. 2).

Таблица 2. Структура болезней новорожденных у женщин сравниваемых групп (на 100 родившихся)

Заболевание	Группа наблюдения n=49		Группа сравнения n=50	
	абс. ч.	$P \pm m$	абс. ч.	$P \pm m$
Гипербилирубинемия	13	$26,5 \pm 3,3^{**}$	4	$8,0 \pm 1,5$
Гипотрофия I-II степени	8	$16,3 \pm 1,4^*$	3	$6,0 \pm 1,4$
Отечный синдром	4	$8,2 \pm 1,5$	1	$2,0 \pm 1,1$
Конъюнктивит	12	$24,5 \pm 3,6^{**}$	1	$2,0 \pm 3,3$
Внутриутробное инфицирование	17	$34,7 \pm 4,4^*$	3	$6,0 \pm 1,4$
Анемия	4	$8,2 \pm 1,5$	2	$4,0 \pm 1,3$
Постгипоксическое поражение ЦНС	3	$6,1 \pm 1,4$	1	$2,0 \pm 1,1$
Церебральная ишемия	4	$8,2 \pm 1,5$	3	$6,0 \pm 1,4$
Токсическая эритема	2	$4,1 \pm 1,3$	1	$2,0 \pm 1,1$
Кардиопатия	2	$4,1 \pm 1,3$	5	$10,0 \pm 1,8$
Геморрагический синдром	4	$8,2 \pm 1,5$	1	$2,0 \pm 1,1$
Врожденный порок развития	1	$2,0 \pm 1,1$	2	$4,0 \pm 1,3$
Всего	73	$149,0 \pm 6,1^{***}$	25	$50,0 \pm 2,1$

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

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

На 1 новорожденного из группы наблюдения 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 ($p < 0,05$) и особенно с конъюнктивитом ($p < 0,01$). Гипербилирубинемия у новорожденных родильниц из группы наблюдения была достоверно чаще и длилась в среднем $4,8 \pm 0,3$ суток и $2,7 \pm 0,2$ суток - 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 ($p<0,05$).

Ранняя диагностика острого панкреатита проводилась при помощи экспресс-теста на трипсиноген-2 в моче «Актим Панкреатитис» (табл. 3).

Таблица 3. 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

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 нашей работе динамика гемограммы и биохимических показателей крови на различных этапах лечения асептического панкреонекроза свидетельствует о значительных позитивных сдвигах в течение воспалительного процесса под влиянием комплексного лечения, включающего хирургическое, цитокинотерапию и препарат Реосорбилакт.

До лечения достоверных различий между Па и Пб подгруппами по основным лабораторным показателям крови не было. У всех родильниц 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 Спленипада и Реосорбилакта) с 7–10 суток после операции на фоне лечения 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 (табл. 4). Достоверное увеличение количества лимфоцитов наблюдалось с 10 суток и их значение нормализовалось к 14–20 суткам

($p < 0,01$). В то же время в Пб подгруппе достоверное снижение лейкоцитов, палочкоядерных лейкоцитов и увеличение количества лимфоцитов выявлено только к 14–20 суткам, но нормальных значений не достигало.

Таблица 4. Динамика показателей крови у родильниц

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 $n=20$
<i>Показатели крови у родильниц с острым холециститом и панкреатитом</i>						
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
<i>Показатели крови у родильниц с деструктивным панкреатитом</i>						
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, $\times 10^9$ /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 исследования: # - $p < 0,05$, ## - $p < 0,01$.

Количество гемоглобина достоверно снижалось в обеих исследуемых подгруппах, это связано с интоксикацией, угнетением гемопоэза, а также с кровопотерей во время операций при инфицированном панкреонекрозе. По исходным данным биохимических анализов (1 сутки) обе исследуемые подгруппы достоверно не отличались друг от друга ($p > 0,05$). При остром холецистите наблюдалось в обеих подгруппах билирубинемия, глюкоземия, мочевины на верхней границе нормы, фибриногенемия, 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. 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 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.

По динамике биохимических показателей крови в Па подгруппе на фоне комплексного лечения (хирургическое, цитокиноterapia и раствор Реосорбилакт) установлены положительные тенденции в лечении панкреонекроза.

Изначально до оперативного лечения и цитокиноterapia с применением Реосорбилакта обе исследуемые подгруппы достоверно не отличались друг от друга по показателям иммунограммы, наблюдалась выраженная иммуносупрессия (табл. 5).

Таблица 5. Динамика иммунологических показателей у родильниц с панкреонекрозом

Показатель	Сроки исследования					
	На момент поступления		7–10 сутки		14–20 сутки	
	Па подгруппа <i>n</i> =31	Пб подгруппа <i>n</i> =30	Па подгруппа <i>n</i> =31	Пб подгруппа <i>n</i> =30	Па подгруппа <i>n</i> =31	Пб подгруппа <i>n</i> =30
CD3, %	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, %	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, %	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, %	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, %	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.	0,5±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	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	0,5±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	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: # - $p<0,05$, ## - $p<0,01$, ### - $p<0,001$.

После лечения в Па подгруппе через 7–10 суток произошло достоверное увеличение Т-лимфоцитов (CD₃), Т-хелперов (CD₄), Т-супрессоров (CD₈), В-лимфоцитов (CD₁₉) ($p<0,05$), в сравнении с Пб подгруппой, где достоверно возросло лишь количество Т-лимфоцитов. В Па подгруппе увеличились фагоцитарная активность нейтрофилов и

макрофагальная активность ($p < 0,05$). На 14-20 сутки лечения в Па подгруппе все показатели иммунограммы достоверно возросли и стали нормальными, в Пб подгруппе достоверно увеличились CD3, CD4, макрофагальная активность и фагоцитарная активность нейтрофилов. 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 (А.А. Останин, Е.Р. Черных, 2009, 2010 гг.).

Оперативная тактика при инфицированном панкреонекрозе в обеих группах заключалась в выполнении традиционных оперативных вмешательств. При комплексном лечении с применением Спленипада или Ронколейкина и Реосорбилакта количество релапаротомии было меньше $4,1 \pm 2,2$, чем в группе сравнения $6,3 \pm 2,8$. Разница между группами составила 2,2 ($p = 0,003$).

В раннем послеродовом периоде с панкреонекрозом у 13 (21,3%) родильниц (6 (19,4%) пациенток Па подгруппы и 7 (23,3%) - Пб подгруппы) после абдоминального родоразрешения произведена экстирпация матки с двусторонней тубэктомией в связи с развитием гнойного панметрита. 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.

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 основной группе $r = 0,52$ ($p = 0,005$), а в группе сравнения $r = 0,46$ ($p = 0,025$). Умершие пациентки Пб подгруппы наблюдения имели индекс *CIRS* более 10 баллов. Коморбидность является важной особенностью современного больного хирургического профиля в период гестации. При геморрагическом панкреонекрозе умерших женщин 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, нами установлено неблагоприятное влияние заболеваний гепатопанкреатобилиарной системы на течение беременности, родов, послеродового периода, состояния плода и новорожденного. Своевременная экспресс диагностика с использованием теста «Актим Панкреатитис», рациональное хирургическое лечение острого холецистита, панкреатита, панкреонекроза у женщин в период гестации в комплексе с применением цитокинотерапии в сочетании с раствором Реосорбилакта приводит к улучшению результатов лечения этих пациенток, уменьшению длительности стационарного лечения и исключению летальности. Результаты наших исследований позволили рекомендовать использование теста «Актим Панкреатитис» для экспресс диагностики острого панкреатита и холецистита у беременных и родильниц и 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, высокая степень 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 ($p < 0,01$), задержки 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 цитокинотерапии 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 и профессиональные вредности, 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. Цитокиноterapia и применение Реосорбилакта являются необходимым 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 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 следует вводить в предоперационном периоде и после хирургических вмешательств в дозе 400 мг (6–7 мл/кг массы тела) внутривенно капельно, однократно или повторно, 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 следует использовать в работе практического акушера-гинеколога и хирурга предложенный, научно обоснованный и апробированный алгоритм.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Стяжкина, С.Н. Клинический случай жирового панкреонекроза в раннем послеоперационном периоде у пациентки с эндокринной патологией / С.Н. Стяжкина, А.В. Леднева, А.В. Коробейников, М.В. Султанова // Практическая медицина. – 2012. - №9 (65). – С. 183-185.

2. Султанова, М.В. Токсикоз у беременных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта / М.В. Султанова, Ф.К. Тетелютина // Сборник тезисов V Всероссийского конгресса «Амбулаторно-поликлиническая помощь – в эпицентре женского здоровья». – М., 2013. – С. 75-76.

3. Стяжкина, С.Н. Острый панкреатит у беременных и в раннем послеродовом периоде при метаболическом синдроме / С.Н. Стяжкина, А.В. Леднева, Е.В. Третьякова, В.И. Коробейников, Е.М. Виноходова, М.Л. Черненкова, М.В. Султанова // Анналы хирургической гепатологии. – 2013. – Т.18, №1 – С. 112-146.

4. Черненкова, М.Л. Морфологические особенности плаценты при экстрагенитальной патологии / М.Л. Черненкова, Е.М. Виноходова, Ф.К. Тетелютина, С.Н. Стяжкина, М.В. Султанова, И.А. Пахомова, А.В. Леднева, Н.А. Ребро // Морфологические ведомости. – 2013. - №2. – С. 86-90.

5. Черненкова, М.Л. Эфферентная терапия в комплексном лечении послеродового эндометрита / М.Л. Черненкова, Ф.К. Тетелютина, Е.М. Виноходова, А.В. Леднева, С.Н. Стяжкина, М.В. Султанова, И.Н. Пахомова // Научный журнал «Фундаментальные исследования». – 2013. - №9, часть 6. – С. 1164-1167. – Режим доступа: http://rae.ru/fs/?section=content&op=show_article&article_id=10002186.

6. 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, М.Л. Черненкова, Е.В. Третьяков, М.В. Султанова // Современные проблемы науки и образования. – 2013. - №2(46). - Режим доступа: <http://www.science-education.ru/108-8644>.

7. Стяжкина, С.Н. Результаты лечения панкреонекроза у женщин молодого возраста с применением оперативных щадящих методов / С.Н. Стяжкина, А.В. Леднева, В.И.

Коробейников, Г.П. Белослудцева, Е.М. Виноходова, М.В. Султанова // *Материалы Всероссийского пленума правления по эндоскопической хирургии.* – 2013. – С. 72-74.

8. **Стяжкина, С.Н. Роль коморбидной патологии с учетом диспластического синдрома в практике хирурга и гинеколога / С.Н. Стяжкина, Т.Е. Чернышова, Е.М. Виноходова, М.В. Султанова // *Пермский медицинский журнал.* – 2013. – С. 14-19.**

9. **Стяжкина, С.Н. Дисплазия соединительной ткани как маркер послеоперационных осложнений в хирургии, гинекологии, проктологии / С.Н. Стяжкина, М.Н. Климентов, М.Л. Черненкова, Е.М. Виноходова, М.В. Султанова, Т.Е. Чернышова, А.В. Леднева // *Медицинский альманах.* – 2013. - №5 (29). - С. 145-148.**

10. Заривчацкий, М.Ф. Эндотоксикоз при остром деструктивном панкреатите / М.Ф. Заривчацкий, С.Н. Стяжкина, А.В. Леднева, М.В. Султанова // *Монография «Эндогенная интоксикация в хирургии, гинекологии, эндокринологии.* – Ижевск-Пермь, 2013. – С. 9-75.

11. Черненкова, М.Л. Эндотоксикоз при гинекологических воспалительных заболеваниях / М.Л. Черненкова, Е.М. Виноходова, М.В. Султанова, Н.А. Ребро, И.В. Пахомова // *Монография «Эндогенная интоксикация в хирургии, гинекологии, эндокринологии.* – Ижевск-Пермь, 2013. – С. 76-86.

12. Ситников, В.А. Посттравматические стриктуры гепатикохоледоха / В.А. Ситников, С.Н. Стяжкина, В.И. Коробейников, Е.Л. Порываева, А.В. Леднева, М.В. Султанова // *Материалы X Международной научно-практической конференции «Новината за напреднали наука-2014».* – София, 2014 – С.64-66.

13. Стяжкина, С.Н. Особенности эпидемиологии хронического панкреатита в Приволжском федеральном округе / С.Н. Стяжкина, Г.И. Тихомирова, Н.М. Попова, К.О. Аппазова, Н.К. Лоскутова, Г.А. Садикова, М.В. Султанова, О.П. Мерзлякова // *Сборник научно-практических трудов «Трудные и нестандартные ситуации в хирургии и клинической практике».* – 2014, выпуск 7. – С. 62-66.

14. Виноходова, Е.М. Сложный клинический случай с диагнозом гангренозный бескаменный холецистит при беременности / Е.М. Виноходова, В.И. Коробейников, В.А. Никулин, М.В. Султанова, И.Ю. Уткин, С.А. Касумова, А.Р. Тютинина // *Сборник научно-практических трудов «Трудные и нестандартные ситуации в хирургии и клинической практике».* – 2014, выпуск 7. – С. 89-91.

15. Виноходова, Е.М. Течение второй беременности после панкреонекроза и ненапряжной аллапластики / Е.М. Виноходова, Г.П. Коробейникова, В.И. Коробейников, М.В. Султанова, Н.А. Ребро, Н.В. Рылова, З.Р. Сибгатуллина, А.И. Каримов // *Сборник научно-практических трудов «Трудные и нестандартные ситуации в хирургии и клинической практике».* – 2014, выпуск 7. – С. 105-106.

16. Виноходова, Е.М. Экстрагенитальная патология у беременных. Отношения матери и плода в период беременности и особенности онтогенеза потомства при наличии экстрагенитальной патологии / Е.М. Виноходова, М.Л. Черненкова, Н.А. Ребро, М.В. Султанова, И.Н. Пахомова, И.Р. Валимухаметова, Г.С. Лебедев // Сборник научно-практических трудов «Трудные и нестандартные ситуации в хирургии и клинической практике». – 2014, выпуск 7. – С. 120-122.

17. Стяжкина, С.Н. Наш опыт лечения деструктивного панкреатита с применением иммунокоррекции, эфферентных методов детоксикации и щадящих оперативных вмешательств / С.Н. Стяжкина, Е.М. Виноходова, А.В. Леднева, В.М. Коробейников, И.Ю. Уткин, М.В. Султанова // Материалы Пленума Правления Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. – Тюмень, 2014. – С. 69-70.

18. Стяжкина, С.Н. Новые возможности в экспресс-диагностике острого панкреатита / С.Н. Стяжкина, И.Ю. Уткин, Е.М. Виноходова, А.В. Леднева, М.В. Султанова // Материалы XXI Международного Конгресса ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии». – Пермь, 2014. – С. 61-62.

19. Стяжкина, С.Н. Сепсис в гепатологии и панкреатологии / С.Н. Стяжкина, В.А. Ситников, С.Д. Никонов, А.В. Леднева, Е.М. Виноходова, М.В. Султанова, Г.А. Гасанова, С.С. Аббасова // Материалы XXI Международного Конгресса ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии». – Пермь, 2014. – С. 62-63.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ - аланинаминотрансфераза
АСТ - аспаратаминотрансфераза
ЖКБ – желчнокаменная болезнь
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ЗРП – задержка развития плода
ИР – индекс резистентности
КСК – кривая скорости кровотока
КТГ - кардиотокограмма
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации
НСТ - нестрессовый тест
ОДП – острый деструктивный панкреатит
РБ – районная больница
РКБ – республиканская клиническая больница
РЦ ЭМП – республиканский центр экстренной медицинской помощи
СДО – систоло-диастолическое отношение
УПБ – угроза прерывания беременности
ЭГП – экстрагенитальная патология