

*На правах рукописи*

АКИМОВ АНТОН АЛЕКСАНДРОВИЧ

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

14.01.17 – хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Пермь – 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном образовательном учреждении высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор **Стяжкина Светлана Николаевна**

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, профессор **Иванова Марина Константиновна**

**Официальные оппоненты:**

**Алексей Петрович Власов**, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва» Министерства образования и науки Российской Федерации, кафедра факультетской хирургии с курсами топографической анатомии и оперативной хирургии, урологии и детской хирургии, заведующий кафедрой

**Антонина Васильевна Смолькина**, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ульяновский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, кафедра общей хирургии, заведующая кафедрой

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»

**Защита диссертации состоится** «\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г. в \_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.067.03 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России по адресу: г. Пермь, ул. Петропавловская, 26, с авторефератом – на сайте <https://vak.minobrnauki.gov.ru> Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г.

Учёный секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор

**Баландина Ирина Анатольевна**

### **Актуальность проблемы и степень разработанности темы:**

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

Панкреонекроз – во всем мире считается одним из наиболее серьёзных хирургических болезней, об этом свидетельствует высокая летальность, приходящая на септические формы и, по результатам разных исследователей, варьирует от 50 до 80% (Заривчацкий М.Ф. с соавт., 2017), при этом 80% летальных исходов совершаются по пути гнойных осложнений, пример это абсцедирование сальниковой сумки и железы поджелудочной, перитонит и флегмоны забрюшинного пространства.

Больные с септическим панкреонекрозом входят в группу тяжелых пациентов. Большая часть их – это социально-активные люди. Всё увеличивающаяся встречаемость и тяжесть деструктивного панкреатита с его максимальной летальностью, превозносит эту проблематику первой из злободневных для хирургии и нуждается в тщательном поиске современных и улучшения уже использующихся способов излечения, и, безусловно, является первостепенной проблемой в медицине, науке, и социуме требующее практического решения (Багненко С.Ф., Вишневецкий В.А., 2016).

Лечение зависит в большем случае от фазы острого панкреатита. I – фаза: панкреатогенный шок и дисфункция органа, II – некроз паренхимы железы и последующее её инфицирование и образование парапанкреатических абсцессов и забрюшинной флегмоны. Исследовано, что первичный путь инфицирования панкреонекроза – это транслокация микроорганизмов из толстого кишечника, в результате длительной динамической кишечной непроходимостью при панкреонекрозе. Из этого следует, что патогенетическое лечение будет являться

недопущения контаминации патогенной микрофлоры в некротически изменённую ткань поджелудочной железы (Власов А.П., Смолькина А.В., 2018).

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

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

### **Цель исследования:**

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

### **Задачи:**

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

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

3. Выявить эпидемиологические особенности и гендерный состав пациентов с деструктивным панкреатитом за последние 10 лет в Удмуртской республике.

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

5. Оценить клиническую и лабораторную эффективность препаратов Ронколейкин и Реамберин в комплексном лечении у больных с панкреонекрозом с оценкой результатов лечения в сравнительном аспекте.

**Научная новизна исследования:**

Установлено, что применение ронколейкина и реамберина активизируют детоксикационные способности организма, воздействуют на иммунную систему организма влияя на клетки мишени Т и В лимфоцитов, тем самым увеличивая синтез эндогенного интерлейкина 2, способствует значительному улучшению результатов лечения.

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

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

Экспериментально и клинически обоснованы целесообразность применения реамберина и ронколейкина в комплексном лечении больных с деструктивным панкреатитом. Определены показания к применению рациональной комбинации ронколейкина и реамберина.

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

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

**Практическая значимость:**

Данная работа наглядно показала целесообразность совместного применения ронколейкина и реамберина в комплексном лечении панкреонекроза. Эта разработка позволила облегчить тяжесть воспалительного процесса, повысить иммунологическую реактивность больных, снизить сроки лечения, уменьшить смертность и количество послеоперационных осложнений.

Впервые создана модель по изучению экстракорпоральной иммунотерапии *in vitro* плазмы донора, что позволило внедрить этот метод в хирургическую практику. Также создана вторая модель экстракорпоральной иммунотерапии раневого процесса с применением в качестве репаранта ронколейкина. Применение нового метода диагностики – МРТ, при панкреонекрозе, позволил улучшить качество проводимого лечения и предотвратить ранние и поздние переоперационные осложнения. На основании проведенных исследований предложено использование токсикологических и иммунологических и морфологических тестов, позволяющих объективно оценить динамику гнойно-септического процесса при панкреонекрозе.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Рекомбинантный препарат ронколейкин обладает бактерицидным эффектом по отношению к патогенной микрофлоре, повышает чувствительность патогенной микрофлоры к антибактериальным препаратам, а также биостимулирующим эффектом к резидентной микрофлоре. Создание моделей экстракорпоральной иммунотерапии позволило раскрыть в периоперационном периоде механизмы биостимулирующего влияния на фагоцитирующую активность иммунной системы пациента и способствовало улучшению регенерации раневых процессов.

2. Эпидемиологическими особенностями развития острого панкреатита в Удмуртской Республике является увеличение количества пациентов молодого возраста, преобладание числа больных с септическим панкреонекрозом, увеличением количества заболеваемости беременных в период гестации.

3. Совместное рациональное применение ронколейкина и реамберина в комплексе проводимого лечения пациентов с деструктивным панкреатитом улучшает клиническое состояние, токсикологические и иммунологические показатели, уменьшает количество периоперационных осложнений, снижает летальность и длительность лечения.

### **Апробация работы**

Результаты исследований и основные положения работы доложены и обсуждены на III съезде хирургов Приволжского Федерального округа (Нижний-Новгород, 2017); XXI международном конгрессе пленума Ассоциации гепатобиллирных хирургов стран России и СНГ (Санкт-Петербург 2018), XXII международном конгрессе пленума Ассоциации гепатобиллирных хирургов стран России и СНГ (г.Алматы, 2019), заседания Ассоциации хирургов Удмуртской Республики (Ижевск ,2017, 2018, 2019); Межрегиональных научно-практических конференций молодых ученых и студентов с международным участием «Современные аспекты медицины и биологии» (Ижевск ,2017 , 2018 , 2019) Диссертационная работа доложена и обсуждена на проблемной комиссии по хирургии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ (Ижевск, 2020);

#### **Внедрение в практику:**

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

Полученные данные применяются в учебном процессе на кафедрах общей и факультетской хирургии Ижевской государственной медицинской академии. Получен грант «Умник» на комплексную программу лечения пациентов с панкреонекрозом. Получен патент на изобретение «Способ оценки эффективности лечения сахарного диабета 2 типа», свидетельство на интеллектуальную собственность «Способ диагностики степени тяжести и прогноза лечения острого панкреатита». Изданы методические рекомендации по применению МРТ при панкреатите.

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

Акимов А.А. непосредственно участвовал в диагностике и лечении больных с асептическим панкреонекрозом. Ассистировал при 83-х оперативных вмешательствах (Лапаротомия. Мобилизация поджелудочной железы.

Некрсеквестрэктомия. Дренирование гнойно-некротических забрюшинных очагов). Выполнил более 20 пункций под УЗИ контролем при оментобурсите и лапароскопий с санацией и дренированием сальниковой сумки. Все данные для диссертации были набраны, статистически обработаны, проанализированы аспирантом лично, проведены все экспериментальные исследования.

**Публикации:** По теме диссертации опубликованы 42 научные работы, из них 8 статей – в журналах, входящих в список научных журналов, рекомендованных ВАК для публикаций научных результатов на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, одна статья SCOPUS, получен один патент на изобретение № 2701174 от 25.09.2019 г., свидетельство на интеллектуальную собственность № 07.19 от 06.05.2019 г.

#### **Объём и структура работы:**

Диссертационная работа включает в себя введение, 5 глав, заключение, вывод, практические рекомендации и список литературы, содержащий 199 источников (128 отечественных и 71 зарубежный).

Работа изложена на 132 страницах, иллюстрирована 25 таблицами, 48 рисунками.

### **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

#### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Работа выполнена на кафедре факультетской хирургии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России на базе БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница МЗ УР» с привлечением кафедры микробиологии и вирусологии при консультировании д.м.н., профессора Ивановой М.К.

В работе анализируются результаты лечения 170 больных панкреонекрозом, находившихся на лечении в хирургическом отделении БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница МЗ УР» г. Ижевска Удмуртской Республики с 2012 по 2019 годы.

Основную группу составили 120 пациентов с диагнозом асептический панкреонекроз. Данная группа разделена на две подгруппы: подгруппу № 1 (60



человек) составили пациенты, которым проводилась терапия ронколейкином 100 мл 0,5% от 3-5 раз; подгруппу № 2 (60 человек) составили пациенты, получающие иммуномодулятор «Ронколейкин» 500 000 МЕ, который вводили в/в на физиологическом растворе 100 мл, с последующим введением капельно 500 мл реамберина 1 раз в сутки в течение 7 дней.

Группа сравнения состояла из 50 пациентов, получавших стандартную терапию (рис. 1).



Рис. 1. Дизайн исследования

Группы формировались по принципу случайного отбора, по основным характеристикам (пол, возраст, тяжесть заболевания).

Экспериментальные исследования были выполнены на кафедре микробиологии и вирусологии Ижевской государственной медицинской академии.

Всего выполнено 58 микробиологических экспериментов с патогенной микрофлорой, условно патогенной флорой, грибами рода кандида albicans, а также резидентной микрофлорой Bifido и lacto бактериями. Бактериологические исследования проводили в соответствии с приказом Минздрава СССР №535 от 22.04.1985 «Об унификации микробиологических методов исследования, применяемых в клинко-диагностических лабораториях, лечебно-профилактических учреждений».

Гендерный состав пациентов с панкреонекрозом представлен в таблице 1. Возраст больных колебался от 21 до 82 лет. Распределение больных по возрасту представлено на рис. 2.

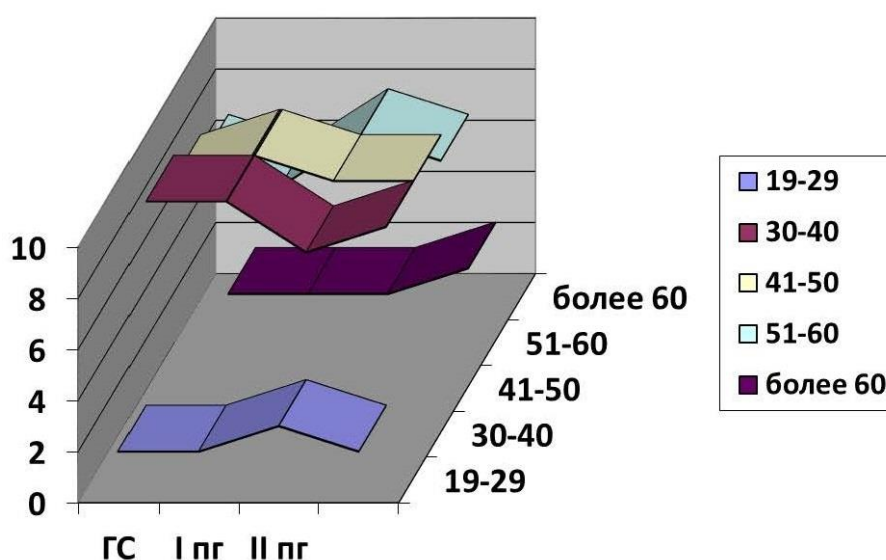


Рис. 2. Распределения больных по возрастным группам.

Из таблицы 1 и рис. 1 видно, что основное количество пациентов составляют пациенты в возрасте от 30 до 60 лет.

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

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

где  $P_i$  - фактическое число;

$P_1$  – ожидаемое число.

$\chi^2 = 4,048$ , что меньше табличного значения при  $n' = 4$  (число степеней свободы) и  $p > 0,05$  поэтому возраст в рассматриваемых группах сопоставим. Группы уравновешены по возрасту, приведены в таблице 1.

Таблица 1 - Распределение больных по полу

Группы наблюдения		Мужчины		Женщины		Всего	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Группа сравнения		40	80	10	20	50	100
Основная группа	I подгруппа	50	83,3	10	17,7	60	100
	II подгруппа	44	73,3	16	26,7	60	100

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

При полученном анализе – на первом месте среди этиологических факторов панкреонекроза стоит употребление алкоголя (68%), на втором месте билиарный панкреатит (26%), травматический панкреатит занимает третье место и составляет 6%. Диагноз острый панкреатит при поступлении в приёмное отделение 1 РКБ г. Ижевска определяли общепринятыми методами (жалобы, анамнез, физикальное исследование, наличие лейкоцитоза, ферментемии ( $\alpha$ -амилаза крови, мочи), проводились инструментальные исследования (УЗИ, ФГС, обзорная рентгенография брюшной полости).

В течение 24-48 часов от начала приступа острого панкреатита оценивали прогностическую тяжесть заболевания. Для оценки прогноза тяжести течения острого панкреатита использовали систему Ranson J.H.C. Для исследования иммунного статуса пациентов с асептическим панкреонекрозом в обеих группах определяли уровень Т-лимфоцитов и их субпопуляций, В-лимфоцитов. Также определяли фагоцитарную активность нейтрофилов. Анализ результатов осуществляли с помощью программы BDFACSCantoSoftware для иммунного статуса, а фагоцитарную активность анализировали с помощью программы BDFACSDIVASoftware. Лечение проводили на основе информированного добровольного согласия больного согласно п.4.6.1. приказа №163 (ОСТ

91500.14.0001-2002) МЗ РФ. В комплексе проводимого лечения применяли реамберин и ронколейкин. Реамберин – препарат с дезинтоксикационным действием для парентерального применения, обладает антигипоксическим и антиоксидантным действием, оказывая положительный эффект на аэробные процессы в клетке, уменьшая продукцию свободных радикалов и восстанавливая энергетический потенциал клеток. Рекомбинантный интерлейкин-2 (рИЛ-2), структурный и функциональный аналог эндогенного интерлейкина-2 (ИЛ-2). ИЛ-2 продуцируется субпопуляцией Т-лимфоцитов (Т-хелперы I) в ответ на антигенную стимуляцию. Синтезированный ИЛ-2 воздействует на Т-лимфоциты, усиливая их пролиферацию и последующий синтез ИЛ-2. Биологические эффекты ИЛ-2 опосредуются его связыванием со специфическими рецепторами, представленными на различных клеточных мишенях.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Была проанализирована заболеваемость острым панкреатитом за последние 10 лет (2012-2019г.г.) у 170 больных с панкреонекрозом по данным 1 РКБ г. Ижевска. Из них большую долю составили районные больные – 85 человек (67%). Отмечается рост заболеваемости острым панкреатитом на 12%, особенно у лиц молодого возраста, с увеличением инфицированных форм с особо патогенной вирулентной микрофлорой, резистентной с антибактериальными препаратами.

Проведённые экспериментальные исследования подтверждают бактерицидные свойства и иммуномодулирующее влияние Ронколейкина. Серия проведённых бактериологических экспериментов по изучению антимикробных свойств Ронколейкина в стендовом эксперименте показала, что он обладает выраженным бактерицидным эффектом в отношении наиболее распространённой патогенной госпитальной микрофлоры, характерной для гнойно-септических осложнений при панкреонекрозе. Также в эксперименте установлено, что при воздействии растворов Ронколейкина на микробные колонии возрастает их чувствительность по отношению к различным антибиотикам, это является явным подтверждением активного воздействия Ронколейкина на свойства макроорганизма.

В отношении представителей анаэробной резидентной флоры *Lactobacillus plantarum* и *Bifidobacterium longum* данный препарат оказывает стимулирующее действие. Результаты проведённых экспериментов позволили раскрыть один из механизмов влияния ронколейкина на патогенную микрофлору и позволили обосновано расширить варианты ее применения в клинической практике. Создание модели № 1 по изучению экстракорпоральной иммунотерапии ронколейкином плазмы донора указывает на иммуностимуляцию фагоцитоза *in vitro*, что перспективно для применения в клинической практике. Создание модели № 2 по изучению влияния ронколейкина, как репаранта на процессы регенерации в ранах указывает на его стимулирующие свойства, приведена в таблице 2.

Таблица 2 - Сравнительная оценка клеточного состава раневого отделяемого

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

Как указано в таблице, спустя 3-5 суток увеличивается количество эритроцитов в клеточном составе в 2-2,5 раза,  $r=0,56$ ,  $P=0,08$ ; кератиноциты – 3-3,5 раза,  $r=0,66$ ,  $P=0,02$ . Целенаправленная иммунотерапия ронколейкином проводилась в 1-ой группе больных. Во 2-ой группе для усиления эффекта детоксикации с последующей иммуностимуляцией больным с инфицированным панкреонекрозом проводили инфузию ронколейкина и реамберина. Этот модифицированный способ детоксикации с усилением иммуностимулирующего воздействия на организм, позволил предотвратить гнойно-септические осложнения при панкреонекрозе, представлена в таблице 3.

Таблица 3 - Показатели иммунограммы основной группы с учётом бальной шкалы оценки тяжести по Ranson

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

\* p≤0,05 при сопоставлении данных с исходными значениями\* \* p≤0,05 при сопоставлении значений в 1 и 2 группах

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

Оперативная тактика при инфицированном панкреонекрозе в обеих группах заключалась в выполнении традиционных оперативных вмешательств: лапаротомия, абдоминализация поджелудочной железы, вскрытие гнойно-некротических затёков в парапанкреатической и забрюшинной клетчатке, санация и дренирование малой сальниковой сумки, брюшной полости, забрюшинного пространства широкопросветными перфорированными хлорвиниловыми трубками, установка постоянной промывной системы в сальниковую сумку, холецистостомия и далее плановые санации брюшной полости, некросеквестрэктомии, санационные релапаротомии (вначале в плановом порядке через 1-2-3 суток, затем «по требованию»). В основной группе количество релапаротомий было меньше, чем в группе сравнения за счёт включения в схему лечения дезинтоксикации Реамберином, и иммунокоррекцией Ронколейкином. Количество релапаротомий у выписанных пациентов в основной группе  $4,1 \pm 2,2$ ; в группе сравнения  $6,3 \pm 2,8$  (разница статистически достоверна  $p=0,003$ ) представлено в таблице 4.

В эксперименте мы доказали эффективность ронколейкина при воздействии на раневые процессы, что указывало на увеличение клеток фагоцитов, лейкоцитов, эритроцитов в 2-4 раза. Длительность течения гнойных процессов при деструктивном панкреатите, неэффективность традиционных методов лечения побудили нас к использованию раствора Ронколейкин для орошения брюшной полости и локо-регионарное ведение препарата в парапанкреатическую клетчатку при многократных плановых санациях (свидетельство об интеллектуальной собственности 01.20 ИГМА). Применение раствора Ронколейкина позволило ускорить процесс очищения брюшной полости от фибрина, гнойных затёков в 1,5-2 раза. Бактерицидный эффект ронколейкин, доказанный в послеоперационном периоде, был использован для местного лечения ран у 30 пациентов (свидетельство об интеллектуальной собственности 02.20 ИГМА).

Таблица 4 - Распределение больных панкреонекрозом по наличию осложнений

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

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

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

На 2-3 сутки от начала лечения в раневом экссудате содержалось большое количество микробных клеток и нейтрофилов, последние в состоянии дегенерации и деструкции в виде кариопикноза, кариорексиса, цитолиза, среди сохранных нейтрофилов появлялись признаки фагоцитарной активности. Показатель фагоцитарной активности был выше на  $10,0 \pm 1,6\%$  по сравнению с группой сравнения. На 3-4 сутки нейтрофилы составляли  $87,5 \pm 4,6\%$  клеточного состава, 8-14% – макрофаги и полибласты, причем в группе наблюдения последних на 3-4% больше. На 5-7 сутки число нейтрофилов уменьшилось до  $60,4 \pm 5,2\%$  в группе



наблюдения и до  $70,4 \pm 4,8\%$  в группе сравнения. В среднем на  $2,8 \pm 1,6$  дня раньше в группе наблюдения наступала регенераторная фаза раневого процесса, на 11 сутки раны заполнялись ярко-красными грануляциями, содержание нейтрофилов снижалось до  $40,0\%$ , преобладали молодые клетки грануляционной ткани – профибробласты, фибробласты, макрофаги, полибласты. По краям раны был виден наползающий на грануляции тонким слоем эпителий, в последующие дни толщина его увеличивалась.

Летальность при традиционных методах лечения составила 14 ( $28,2 \pm 4,7\%$ ). При включении в комплекс лечения ронколейкина летальность удалось снизить до 12 ( $20,0 \pm 3,4\%$ ). Во II группе, с включением в лечение ронколейкина и реамберина, умерло 9 пациентов ( $15,3 \pm 3,5\%$ ). Все умершие были в крайне тяжелом состоянии с некорректируемым истощением гемостаза, функции печени и почек. Основной причиной смерти явились полиорганная недостаточность, сепсис, иммунопарализис. Детоксикационное мероприятие у большинства из умерших проводилось в запоздалые сроки, что также явилось отрицательным фактором для прогноза выздоровления. Таким образом, применение реамберина и ронколейкина в клинической практике является рациональным потенциалом и дает позитивный эффект. Лечебный, социальный, экономический эффекты, полученные вследствие включения в лечебный комплекс ронколейкина и реамберина, дает право его широкого применения в практике лечения гнойно-септических осложнений панкреонекроза.

## ВЫВОДЫ

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

2. Экспериментальным подтверждением клинического бактериостатического эффекта рекомбинантного препарата ронколейкин является уменьшение числа

патогенных микробных колоний *in vitro* на 20-30% и увеличение чувствительности к антибиотикам в опыте с госпитальной микрофлорой в 1,5-2 раза. Биостимулирующий эффект отмечен по отношению к анаэробной резидентной микрофлоре.

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

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

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

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

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Ронколейкин и реамберин целесообразно включать в комплекс лечения панкреонекроза, как наиболее эффективный метод детоксикации и иммуностимуляции.

2. Показанием к применению цитокинотерапии и внутривенной инфузии реамберина является малая эффективность традиционных методов лечения,

синдром эндогенной интоксикации с прогрессирующим иммунодефицитом.

3. Оптимальной терапией при эндогенной интоксикации, при явлениях гипотонии, анемии является применение ронколейкина и реамберина внутривенно капельно.

4. У больных с инфицированным панкреонекрозом применение терапии детоксикации и иммунокоррекции проводить параллельно с мероприятиями по ликвидации гнойного источника в брюшной полости.

5. При санациях брюшной полости для быстрого очищения, регресса воспалительных изменений в брюшной полости рекомендовано орошение брюшной полости раствором ронколейкина.

6. Для улучшения диагностики деструктивного панкреатита целесообразно применять МРТ – исследование улучшает диагностику, что предотвращает лишние оперативные вмешательства, количество послеоперационных осложнений.

#### **СПИСОК РАБОТ АВТОРА ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. **Стяжкина С.Н., Максимов С.Ю., Кабанова Е.П., Акимов А.А. Хронический панкреатит – причина панкреонекроза у беременных в послеродовом периоде // Успехи современного естествознания. – 2013. – № 9. – С. 66-67.**

2. **Стяжкина С.Н., Ситников В.А., Леднева А.В., Климентов М.Н., Акимов А.А. Применение и эффективность «спленопада» и «ронколейкина» в лечении гнойно-воспалительных и иммунодефицитных заболеваний // Пермский медицинский журнал. – 2017. – № 4. – С. 30-32.**

3. **Стяжкина С.Н., Протопопов В.А., Даровских А.А., Акимов А.А. Смертность от острого панкреатита в Удмуртской Республике за период 2012-2015 года // Здоровье и образование в 21 веке. – 2017. – №9. – С. 119-121.**

4. **Стяжкина С.Н., Акимов А.А., Валинуров А.А., Королёв В.К., Матусевич А.Е., Чазов А.А. Острый панкреатит в молодом возрасте // Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – № 3. – С. 18-21.**

5. **Стяжкина С.Н., Акимов А.А., Валинуров А.А. Осложнения острого холецистита при сахарном диабете // Таврический медико-биологический вестник. – 2018. – № 3. – С. 16-18**

6. **Стяжкина С.Н., Акимов А.А. Применение реамберина в лечении больных с острым панкреатитом // Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – С. 89-92.**

7. **Стяжкина С.Н., Акимов А.А. Плевральные осложнения панкреатита // Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – С. 13-16.**
8. **Стяжкина С.Н., Акимов А.А. Диагностика и лечение панкреонекроза // Рациональная фармакотерапия. – 2018. – № 3. – С. 44-48.**
9. **Стяжкина С.Н., Акимов А.А., Овчинникова Е.С., Осетрова М.А., Усманова Д.Р. Актуальные проблемы перитонита в современных условиях // Здоровье и образование в XXI веке. – 2019. – № 4. – С. 74-76. – ВАК.**
10. **Стяжкина С.Н., Кирьянов Н.А., Михайлов А.Ю., Васильев А.Д., Жуйкова А.А., Акимов А.А. Патоморфологические изменения при остром экспериментальном панкреатите и способы их коррекции и профилактики // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – №8. – С. 96-99.**
11. **Стяжкина С.Н., Акимов А.А., Леднева А.В., Матусевич А.Е. Применение ронколейкина при панкреонекрозе у женщин в послеродовом периоде // АПНИ Современные тенденции развития науки и технологий. – 2016. – №16 – С. 37-38.**
12. **Стяжкина С.Н., Акимов А.А., Осокова А.А., Плотникова Е.М. Цитокиноterapia препарата ронколейкин в лечении панкреонекроза // Современные тенденции развития науки и технологий. – 2016. – № 12. - С. 95-98.**
13. **Стяжкина С.Н., Кузьева Е.М., Кузьев М.В., Акимов А.А. Микробная обсеменённость и антибиотикорезистентность в хирургическом отделении // Научный альманах. – 2016. – № 11-2(25). – С. 398-405.**
14. **Стяжкина С.Н., Акимов А.А., Сайфуллина А.И., Макарова Р.В. Клинический случай строго деструктивного панкреатита и его осложнения // Вопросы науки и образования. – 2017. – № 11(12). – С. 212-213.**
15. **Валинуров А.А., Акимов А.А. Матусевич А.Е. особенности комплексного лечения панкреонекроза с применением цитокинотерапии // Материалы международного конгресса ассоциации гепатопанкреатобилиарной хирургов стран СНГ «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии», секция молодых ученых. – 2017. – С. 54-55.**
16. **Стяжкина С.Н., Красноперова О.В., Кузнецов С.В., Хазиева Л.Д., Горшков М.С., Акимов А.А. Применение ронколейкина в комплексном лечении больных острым деструктивным панкреатитом // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2017. – № 6 (1) – С. 119-121.**
17. **Стяжкина С.Н., Протопопов В.А., Даровских А.А., Акимов А.А. Эндотелиальная дисфункция при остром панкреатите // Проблемы науки. – 2017. – №5 (18). – С. 91-92.**
18. **Стяжкина С.Н., Ситников В.А., Леднева А.В., Коробейников В.И., Акимов**

А.А. Цитокиноterapia в лечении инфицированных форм панкреонекроза // Материалы XXIV Международного Конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии. – 2017. – С. 19-23.

**19.** Стяжкина С.Н., Акимов А.А., Сайфуллина А.И., Макарова Р.В. Клинический случай острого деструктивного панкреатита и его осложнения // Научно-теоретический журнал «Вопросы науки и образования». – 2017 – № 11 (12). – С. 87-88.

**20.** Стяжкина С.Н., Акимов С.Н. Эндогенная интоксикация при панкреатите. – Берлин. – 2017. – 90 с.

**21.** Стяжкина С.Н., Акимов А.А., Аристов А.В. МРТ в клинической панкреатологии. – Методические рекомендации. – Берлин. – 2018. – 40 с.

**22.** Стяжкина С.Н., Ситников В.А., Коробейников В.И., Акимов А.А. Особенности диагностики и лечения острого панкреатита у пациентов пожилого возраста // Современные аспекты медицины и биологии. Материалы VII Межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием, посвященной 85-летию Ижевской государственной медицинской академии. – Ижевск. – 2018 – С. 55.

**23.** Стяжкина С.Н., Акимов А.А., Михайлов А.Ю., Матусевич А.Е. Острый панкреатит в послеродовом периоде // Мат-лы Второго съезда хирургов Приволжского федерального округа (с международным участием). – Нижний Новгород. – 2018. – С. 213-215.

**24.** Стяжкина С.Н., Кулемин М.Э., Чернова А.А., Акимов А.А. Развитие панкреонекроза как осложнения ЭПСТ // Форум молодых ученых. – 2018. – № 12 (28). – С. 1302-1304.

**25.** Стяжкина С.Н., Акимов А.А., Сойнов А.В., Кулябин А.А., Аристов А.А. Магнитно-резонансная томография в диагностике острого панкреатита // Европейские инновации в науке, образовании и технологиях. Уфа. – 2018. – С. 92-97.

**26.** Стяжкина С.Н., Акимов А.А., Булатова М.А., Гырдымова Д.А. Тотальный геморрагический панкреонекроз (клинический случай) // Форум молодых ученых. – 2018. – № 12 (28). – С. 1478-1483.

**27.** Стяжкина С.Н., Акимов А.А., Булатова М.А., Гырдымова Д.А. Факторы риска развития острого панкреатита и панкреонекроза // Форум молодых ученых. – 2018. – № 12 (28). – С. 1483-1486.

**28.** Стяжкина С.Н., Иванова М.К., Тихонова В.В., Матусевич А.Е., Валинуров А.А., Акимов А.А. Трансформации отечной формы острого панкреатита в

панкреонекроз в клинической практике // Авиценна. – 2018. – № 1. – С. 30-32.

**29.** Стяжкина С.Н., Иванова М.К., Акимов А.А. Клинические случаи острого панкреатита. – Берлин: Ламберт. – 2018. – С. 80-90.

**30.** Стяжкина С.Н., Мерзлякова Ю.С., Хамадуллин А.А. Акимов. А.А. Диагностика и клиника абдоминального сепсиса // Colloquium-journal. – 2019. – №10 (34). – С. 58-59.

**31.** Стяжкина С.Н., Кулемин М.Э., Чернова А.А., Акимов А.А. Панкреонекроз как осложнение папиллосфинктеротомии (клинический случай) // Academy. – 2019. – № 1 (40). – С. 40-42.

**32.** Стяжкина С.Н., Михайлова Н.Г., Копыпина К.А., Иванова М.К., Акимов А.А. Частота гнойных инфекций, вызванных *Staphylococcus aureus*, больных отделения гнойной хирургии // Colloquium-journal. – 2019. – № 10 (34) – С. 38-40.

**33.** Стяжкина С.Н., Иванова М.К., Акимов А.А., Касимова Н.Р., Ибрагимова Д.Р. Положительный опыт и результат излечения больной с панкреонекрозом в сроки беременности 32 недели // Colloquium-journal. – 2019. – №10 (34). – С. 92-94.

**34.** Стяжкина С.Н., Акимов А.А., Касимова Н.Р., Ибрагимова Д.Р. Сложный клинический случай течения панкреонекроза с развитием перитонита у беременной // Colloquium-journal. – 2019. – №10 (34). – С. 95-96.

**35.** Стяжкина С.Н., Иванова М.К., Коробейников В.И., Акимов А.А. Роль магнитно-резонансной томографии в диагностике острого панкреатита // Мат-лы XXVI Международного конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. – Санкт-Петербург. – 2019. – С. 98.

**36.** Стяжкина С.Н., Иванова М.К., Акимов А.А. Преимущества лапароскопического вмешательства при лечении острого панкреатита // Мат-лы XXVI Международного конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. – Санкт-Петербург. – 2019. – С.105-110.

**37.** Стяжкина С.Н., Шкляев А.Е., Коровкина Е.В. Клинический случай панкреонекроза после тиреоидэктомии // Мат-лы XXVI Международного конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. – Санкт-Петербург. – 2019. – С. 202-203.

**38.** Стяжкина С.Н., Михайлов А.Ю., Соловьев А.А., Халимов Э.В., Акимов А.А. Возможности методов интраоперационной биопсии объемных образований билиопанкреатодуоденальной зоны / Самарский медико-биологический журнал. – 2017. – № 6. – С. 91–97.

**39.** Стяжкина С.Н., Ситников В.А., Коробейников В.И., Акимов А.А., Михайлов А.Ю., Евтодиев С.Д. Новые технологии в лечении холангиогенного сепсиса // Конференция гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. – Алма-Аты – 2019.

– С. 54-56.

**40.** Стяжкина С.Н., Акимов А.А., Иванова М.К., Михайлова Н.Г., Коньшина К.А. Клинический случай панкреонекроза, осложненного механической желтухой и псевдокистой // Colloquium-journal. – 2019. – № 11. - С. 35-37.

**41.** Стяжкина С.Н., Михайлова Н.Г., Коньшина К.А., Акимов А.А. Клинический случай геморрагического панкреонекроза, осложненного перитонитом и дыхательной недостаточностью // Авиценна. – 2019. – № 48. – С. 7-10.

**42.** Стяжкина С.Н., Акимов А.А., Ракита Л.Р. Экспериментальные и клинические аспекты иммунотерапии при лечении раневых процессов // XLII International correspondence scientific and practical conference european research: innovation in science, education and technology. – Лондон. – 2019. – С. 1001-1010.

**Патент на изобретение № 2701174 «Способ оценки эффективности лечения сахарного диабета 2 типа» от 25.09.2019 г.**

**Свидетельство о регистрации интеллектуальной собственности «Способ диагностики степени тяжести и прогноза лечения острого панкреатита» от 06.05.2020 г.**

### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

МРТ –магнитно-резонансная томография

ПЖ –поджелудочная железа

ХП –хронический панкреатит

ДПК – двенадцатиперстная кишка

МЖ – механическая желтуха

ПДР – панкреато-дуоденальная резекция

МСКТ – компьютерная томография

ПГА – панкреатогастроанастомоз

ХДА– холедохо-дуодено анастомоз

ХЭ –холецистэктомия