

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.37–002–036.11–073-085

**ФЕДУРУК Алексей Михайлович**

**ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА  
И СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ  
ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА  
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

14.00.27 – хирургия  
14.00.19 – лучевая диагностика и лучевая терапия

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание учёной степени  
доктора медицинских наук

Минск 2006

Работа выполнена в УО «Белорусский государственный медицинский университет».

**Научный консультант:** доктор медицинских наук, профессор, лауреат Государственной премии Республики Беларусь, заведующий 2-й кафедрой хирургических болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет» Третьяк С. И.

**Официальные оппоненты:** доктор медицинских наук, профессор, профессор 1-й кафедры хирургических болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет»  
Леонович С. И.

доктор медицинских наук, профессор, профессор 1-й кафедры хирургических болезней УО «Гродненский государственный медицинский университет»  
Батвинков Н. И.

доктор медицинских наук, заведующий кафедрой ультразвуковой диагностики ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»  
Кушнеров А. И.

**Оппонирующая организация:** УО «Гомельский государственный медицинский университет»

Защита состоится 14 февраля 2007 года в 13.00 часов на заседании Совета по защите диссертаций Д 03.18.05 при УО «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83 (тел. 272-55-98).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2006 года.

Ученый секретарь  
совета по защите диссертаций,  
кандидат медицинских наук, доцент



А. С. Ластовка

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы

Несмотря на значительные достижения современной медицины, острый панкреатит до настоящего времени остается одной из самых трудноразрешимых проблем [В. С. Савельев и соавт., 1998; В. К. Гостищев, В. А. Глушко, 2003; Э. И. Гальперин и соавт., 2003; С. И. Леонович, М. Ю. Ревтович, 2003; С. И. Леонович, А. В. Шотт, 2004; P. A. Banks, 1994; D. L. Wyncoll, 1999; A. Wilmer, 2004; G. Farkas et al., 2006].

Острый панкреатит прочно занимает третье место (9–16 %) среди неотложных хирургических заболеваний органов брюшной полости [Н. А. Шор и соавт., 1994; В. С. Савельев и соавт., 1998; А. Д. Толстой и соавт., 1999; А. В. Шотт, 1999]. За последние 20 лет зафиксирован рост заболеваемости острым панкреатитом более чем в 40 раз, с увеличением доли некротических форм [В. Б. Краснорогов, 1990; П. А. Иванов и соавт., 1998; В. Н. Егорова и соавт., 1999; S. Lam, S. Bank, 1996]. Этой патологии наиболее подвержены лица активного, трудоспособного возраста от 20 до 60 лет. Если общая летальность при остром панкреатите колеблется от 3 до 21 % [В. А. Кубышкин, В. Ю. Скоропад, 1989; Ю. П. Атанов, 1991; Б. С. Брискин и соавт., 1989, 1999; А. В. Шотт, 1999], то при панкреонекрозе она достигает 20–85 % [В. А. Кубышкин, В. Ю. Скоропад, 1989; В. Н. Егорова и соавт., 1999; С. И. Леонович, М. Ю. Ревтович, 2004; S. Lam, S. Bank, 1996; P. G. Lankish et al., 1996]. Более того, от 50 % до 73 % пациентов, перенесших панкреонекроз, надолго теряют трудоспособность и часто становятся инвалидами [В. С. Савельев., В. А. Кубышкин, 1993; М. И. Филимонов и соавт., 1997; E. L. Bradley, K. A. Allen, 1991].

Существенное улучшение результатов лечения больных острым панкреатитом может быть достигнуто за счет получения новых знаний о патогенетических механизмах распространения некротического процесса в поджелудочной железе и за ее пределами.

Известно, что в патогенезе острого некротизирующего панкреатита одним из ключевых моментов является нелимитированная активация системы ферментов, приводящая к деструкции паренхимы поджелудочной железы и образованию большого количества продуктов некробиоза. При этом вне зависимости от этиологии, патоморфологические изменения обязательно проходят фазы дисхилии, отека и микроциркуляторных расстройств [А. В. Шотт, 1981; В. С. Савельев и соавт., 1983, 1993; В. И. Филин, А. Л. Костюченко, 1994; А. Д. Толстой и соавт., 1999; Р. В. Вашетко и соавт., 2000; G. A. Calleja, J. S. Barkin, 1993; A. Gabryelewicz, 1995; E. Klar, J. Werner, 2000; A. Buter et al., 2002; J. Werner et al., 2005].

Если характер микроциркуляторных расстройств и отека органа хорошо изучены, то причины дисхилии, приводящие к сгущению панкреатического сока, преципитации белка, закупорки протоков и гидрокинетической дисфункции, до конца не разработаны [Г. Ф. Коротько, 2002; Ю. А. Нестеренко и соавт., 1994; Р. В. Вашетко и соавт., 2000].

По всей видимости, изучение феномена дисхилии на ультраструктурном уровне может позволить по-новому взглянуть на возможности коррекции патоморфологических нарушений и предложить на этой основе новые, патогенетически обоснованные методы лечения.

Согласно данным ряда исследователей [С. И. Леонович, М. Ю. Ревтович, 2005; W. F. Petrone et al., 1980; A. Dabrowski, A. M. Gabryelewicz, 1992; E. A. Dennis, 1983, 1994; K. J. Davies, 1988, 1995; L. J Formela, 1995; J. Werner et al., 1997; K. Mergener, 1998; J. G. Norman, 1998; U. Wereszczyska-Siemiatkowska et al., 1998; W. Buchler et al., 1999; M. Brady et al., 1999; J. A. Blanchard et al., 2000; A. Gulcubuk et al., 2005; L. Schneider et al., 2006;], ключевыми звеньями, обеспечивающими развитие и дальнейшее прогрессирование некротических процессов, являются:

- развитие свободнорадикального стресса;
- нарушение микроциркуляции и гипоксия тканей;
- нарушение стабильности мембран клеток;
- поток ионов  $Ca^{++}$  в клетку с усилением активности фосфолипазы A2;
- нарушение протеиназно-ингибиторного баланса;
- запуск каскада провоспалительных цитокинов;
- инфицирование.

Существенного улучшения результатов лечения острого панкреатита можно достигнуть за счет своевременного использования всего доступного арсенала средств, направленного на купирование этих ключевых звеньев патогенеза.

Согласно данным ряда исследователей, в первые сутки заболевания точный диагноз удается установить лишь у 23–37 % больных. В более поздние сроки острый панкреатит диагностируется еще у 62–85 % пациентов, а в 15 % случаев окончательный диагноз устанавливается только на аутопсии [В. С. Савельев и соавт., 1988; Г. П. Гидирим, 1990; О. Г. Кадашева и соавт., 1991; А. И. Весненко, П. И. Червяк, 1991; Н. А. Шор и соавт., 1994].

Оптимальным методом диагностики структурных изменений при ряде заболеваний является ультрасонография. Однако ультразвуковая семиотика при остром панкреатите освещена в литературе недостаточно полно, а описание изменений ультразвуковых образов в динамике отсутствует. Детальная разработка простых и надежных критериев диагностики патоморфологических изменений при остром панкреатите и их распространенности позволит оперативно

проводить оценку эффективности и, при необходимости, своевременно корректировать лечение.

Формирование различных патологических субстратов острого панкреатита (некроз, панкреатическое скопление жидкости, инфильтрат, псевдокиста, абсцесс и т. д.), поддерживают и запускают новые каскады патогенетических реакций. В такой ситуации хирургическое вмешательство необходимо и должно быть щадящим [Ю. В. Чирков, 1991; А. В. Поройко, 1992; И. Ф. Сырбу, 1993; А. Н. Лотов, 1993; П. А. Иванов и соавт., 1994, 1998; М. J. Lee et al., 1992; А. М. Cooperman, 2001; А. Andriulli et al., 2002]. Это требует применения визуально контролируемых чрескожных минимально инвазивных технологий, возможности которых до конца не изучены [А. Н. Лотов и соавт., 1994; Ю. А. Нестеренко и соавт., 1998; О. С. Шкроб и соавт., 1998; В. Г. Ившин и соавт., 2000; М. И. Прудков, А. М. Шулутко, 2001; А. П. Квезерова, 2002; А. П. Седов и соавт., 2002; П. С. Ветшев и соавт., 2002; А. D'Egidio, М. Schein, 1992; J. F. Delattre, 1996; E. Malecka-Panas et al., 1998; D. B. Adams et al., 1990, 2000; J. Polakow, 2001; J. F. Delattre et al., 2004; Y. Y. Lim, 2006; M. Navalhoa et al., 2006].

Таким образом, проблема острого панкреатита является весьма актуальной в связи с неуклонным ростом заболеваемости, высокой инвалидизацией и летальностью, отсутствием полных представлений о ключевых звеньях патогенеза. Актуальность темы усиливается отсутствием эффективных схем лечения, предусматривающих возможность предупреждения углубления некротических процессов в поджелудочной железе и окружающих тканях, дефицитом простых, повсеместно доступных критериев диагностики характера повреждения, а также недостаточной разработанностью малотравматичных и высокоэффективных методик санации панкреато-билиарной системы.

### **Связь работы с крупными научными темами**

Работа выполнена по плану научных исследований Белорусского государственного медицинского университета в рамках задания 2-й кафедры хирургических болезней «Разработка клиничко-диагностического и лечебного алгоритма при гепатобилиарной патологии и заболеваниях поджелудочной железы» (1998–2002 гг., госрегистрация № 1998875 в УГР НИОКР).

### **Цель исследования**

Выявить ранее не изученные ключевые звенья патогенеза острого панкреатита, разработать информативные методы оценки степени тяжести, динамики и верификации патологического процесса и создать на этой основе научно обоснованный, эффективный комплекс диагностических и лечебных мероприятий, который позволит существенно улучшить результаты лечения заболевания.

### **Задачи исследования**

1. Изучить особенности биотрансформации панкреатического сока больных острым некротизирующим панкреатитом.

2. Провести оценку влияния препаратов, обладающих цитопротекторными свойствами (диавитол, лидокаин, эмоксипин), на динамику показателей свободнорадикального стресса и морфометрических параметров в тканях поджелудочной железы и печени лабораторных животных в процессе развития экспериментального острого панкреатита.

3. Систематизировать ультразвуковую семиотику острого панкреатита и динамику ультразвуковой картины в процессе развития заболевания. Определить клиническое и прогностическое значение различных ультразвуковых образов острого панкреатита и на основании этого разработать бальную шкалу оценки степени его тяжести и прогноза исхода заболевания.

4. Оценить влияние комбинации лекарственных препаратов, обладающих цитопротекторным эффектом (эмоксипин, пентоксифиллин, лидокаин) на течение и исход острого некротизирующего панкреатита.

5. Провести оценку влияния различных способов введения разработанного комплекса препаратов на течение и исход острого некротизирующего панкреатита.

6. Оценить влияние гемосорбции на биоспецифическом сорбенте «Овосорб» на течение и исход острого некротизирующего панкреатита на фоне применения цитопротекторного комплекса.

7. Разработать тактику применения и оценить эффективность использования чрескожных минимально инвазивных технологий в лечении больных острым некротизирующим панкреатитом.

### **Объект и предмет исследования**

Объекты исследования: животные с острым экспериментальным панкреатитом и полученный у них биологический материал (кровь, плазма, ткань поджелудочной железы, печени и селезенки), пациенты с разными формами острого панкреатита и их биологический материал (кровь, плазма, панкреатический сок, стеариновые бляшки, панкреатическое скопление жидкости), а также ультразвуковые образы, выявленные в процессе мониторинга.

Предмет исследования — влияние цитопротекторных препаратов и способов их введения в комбинации с биоспецифической гемосорбцией (Овосорб) и чрескожными минимально инвазивными технологиями на течение острого панкреатита с целью купирования воспалительно-деструктивного процесса и предотвращения дальнейшего прогрессирования заболевания. Возможность ис-

пользования анализа ультразвуковых образов в диагностике, оценке тяжести, прогнозировании и лечении острого панкреатита.

### **Гипотеза**

В основе дисхилии, являющейся известным ключевым патогенетическим звеном острого панкреатита, может лежать образование в панкреатическом соке особых факторов, способных модифицировать биоструктуры и играющих самостоятельную патогенетическую роль при остром панкреатите. Анализ ультразвуковых образов острого панкреатита может позволить прогнозировать его течение и исход. Путем применения комплекса препаратов, обладающего антиоксидантным, антицитокинным, антигипоксантным и антифосфолипазным эффектом, в сочетании с чрескожными минимально инвазивными технологиями можно добиться существенного улучшения результатов лечения острого панкреатита.

### **Методология и методы проведенного исследования**

Экспериментальные исследования выполнены на 186 белых крысах линии Вистар. Острый панкреатит у животных воспроизводили по методике Э. С. Гульянц и соавт., 1987. У всех крыс изучали биохимические показатели в сыворотке крови, содержание малонового диальдегида, супероксиддисмутазы и их соотношение в гомогенатах тканей поджелудочной железы, печени и селезенки, а также проводили морфологические и морфометрические исследования поджелудочной железы и печени.

Панкреатический сок, клетки крови, контактирующие с панкреатическим соком и стеариновые бляшки больных острым некротизирующим панкреатитом изучали с помощью сканирующей электронной микроскопии с количественным стереологическим анализом проб. Присутствие липидов и белков в везикулах панкреатического сока изучали при помощи флуоресцентных зондов, состав стеариновых бляшек с помощью тонкослойной хроматографии.

Клинические исследования выполнены у 650 практически здоровых лиц и 728 пациентов с разными формами острого панкреатита, проходивших лечение в ОИТР и хирургических отделениях 9-й ГКБ г. Минска.

Диагностика и мониторинг состояния больных проводились с использованием клиничко-лабораторных, эндоскопических, рентгенологических и ультразвуковых методов. Введение лекарственных средств осуществляли внутривенно, в чревный ствол и локально. Коррекцию протеиназно-ингибиторного дисбаланса проводили гемосорбцией на биоспецифическом сорбенте «Овосорб», а эффективность оценивали субстратным методом. Минимально инвазивные вмешательства выполняли под УЗИ с использованием игл диаметром

G-18 — 21, комплектов инструментов В. Braun и конструкции В. Г. Ившина (УДПО, МИТ, Россия). Данные экспериментального и клинического исследования подвергнуты статистическому анализу на персональном компьютере с использованием пакета программ Statistica 6 (Stat Soft, Inc.).

### Научная новизна полученных результатов

Впервые установлено наличие липидно-белковых везикулярных структур в панкреатическом соке, внутри протоковых пробок и стеариновых бляшек у больных острым некротизирующим панкреатитом. Они по своим размерам и свойствам не соответствуют описанным ранее биологическим частицам (**Евразийский патент № 004420** «Способ исследования панкреатического сока и способ определения изменения состава панкреатического сока». Выдан 29.04.2004 г.).

Впервые обнаружено модифицирующее влияние липидно-белковых везикул панкреатического сока на биологические мембраны эритроцитов человека.

Впервые описаны морфологические варианты и закономерности развития дезинтеграции ацинусов при остром панкреатите в эксперименте.

Впервые продемонстрировано положительное влияние эмоксипина, лидокаина и диавитола на динамику морфометрических показателей ткани поджелудочной железы при экспериментальном остром панкреатите.

Впервые обнаружена способность метилэтилпиридинола (эмоксипина) ингибировать панкреатическую фосфолипазу А2 (**Евразийский патент № 006768** «Ингибитор фосфолипазы А2». Выдан 28.04.2006 г.).

Впервые продемонстрирована эффективность парентерального (внутривенного, внутриартериального) введения комплекса панкреопротекторов (эмоксипина, лидокаина и пентоксифиллина) при остром некротизирующем панкреатите у человека (**Евразийский патент № 006774**. «Цитопротекторный комплекс». Выдан 28.04.2006 г., **Евразийский патент № 007473** «Способ лечения панкреатита и способ профилактики осложнений острого некротизирующего панкреатита». Выдан 27.10.2006 г.).

Впервые показано преимущество дополнительного применения гемосорбции с сорбентом «Овосорб» по сравнению с изолированным использованием панкреопротекторного комплекса (**Патент РФ № 1781** «Модуль массообменный гемосорбционный». Выдан 30.03.2005 г. **Патент РФ № 1293** «Одноразовый планшет для экспресс определения протеиназно-ингибиторного баланса в биологических жидкостях». Выдан 30.03.2004 г.).

Впервые на большом контингенте практически здоровых лиц установлены популяционные ультразвуковые нормы поджелудочной железы.



Впервые определено 8 типов ультразвуковых образов острого панкреатита и дано их детальное описание в динамике.

Впервые разработана бальная шкала оценки тяжести и прогноза течения острого панкреатита на основе анализа ультразвуковых образов (**Евразийский патент № 006306** «Способ оценки тяжести и прогноза течения острого панкреатита». Выдан. 27.10.2005 г.).

Впервые продемонстрирована высокая эффективность чрескожных минимально инвазивных технологий под ультразвуковым контролем в снижении абсолютного риска летальности и развития гнойных осложнений у больных острым некротизирующим панкреатитом.

### **Практическая значимость полученных результатов**

Обнаружение ранее неизвестного явления — формирование липидно-белковых везикул в панкреатическом соке больных с острым панкреатитом и их модифицирующего влияния на биологические мембраны эритроцитов человека, а также участие липидно-белковых везикул в формировании внутри протоковых пробок и стеариновых бляшек позволили по-новому взглянуть на патогенез острого панкреатита.

Полученные в эксперименте данные позволили выявить и описать закономерности развития дезинтеграции ацинусов при остром панкреатите в эксперименте, изучить и научно обосновать целесообразность использования цитопротекторов. Экспериментально доказано положительное влияние эмоксипина, лидокаина и диавитола на динамику морфометрических показателей ткани поджелудочной железы при остром панкреатите.

Обнаружено новое свойство метилэтилпиридинола (эмоксипина) — ингибирующее действие на панкреатическую фосфолипазу А<sub>2</sub>. Использование метилэтилпиридинола (эмоксипина) не только в качестве антиоксиданта, но и в качестве ингибитора панкреатической фосфолипазы А<sub>2</sub>, позволяет эффективно использовать препарат в патогенетической терапии острого панкреатита.

Предложенный панкреопротекторный комплекс препаратов (эмоксипин, лидокаин и пентоксифиллин) для интенсивной консервативной терапии острого некротизирующего панкреатита позволяет улучшить результаты лечения и добиться снижения абсолютного риска летальности до 30,5%.

Применение инфузии панкреопротекторов в чревной ствол в сочетании с биоспецифической гемосорбцией на «Овосорбе» в лечении острого некротизирующего панкреатита приводит к уменьшению частоты развития гнойных осложнений до 24 %, а летальности — до 8 %.

Установленные популяционные ультразвуковые нормы поджелудочной железы позволяют стандартизировать интерпретацию данных ультразвуковых

исследований и, таким образом, повышают эффективность ультразвуковой диагностики заболеваний поджелудочной железы до 98 %.

Систематизация ультразвуковой семиотики острого панкреатита и выделение различных вариантов его ультразвуковых образов, ассоциированных с определенными клинико-прогностическими характеристиками, обеспечивают повышение информативности ультразвукового исследования у пациентов с разными вариантами и стадиями патологического процесса.

Разработанная балльная шкала позволяет на основе анализа результатов ультразвукового исследования оценивать степень тяжести острого панкреатита и прогнозировать его течение. Использование данной шкалы дает возможность своевременной идентификации группы пациентов, имеющих высокий риск неблагоприятного течения заболевания и нуждающихся в интенсивной терапии.

Применение разработанного алгоритма и использование в лечении острого панкреатита чрескожных минимально инвазивных технологий на фоне панкреопротекторной терапии позволяет снизить абсолютный риск летального исхода по сравнению с консервативной терапией на 24 %, с лапароскопическими операциями — на 43 % и открытыми операциями — на 54 %. При этом, снижение абсолютного риска гнойных осложнений достигает по сравнению с лапароскопическими операциями 15 %, а открытыми операциями — 60 %.

Предложенная новая лекарственная форма эмоксипина «Раствор эмоксипина 0,5 % для инфузий» дает возможность его продолженной (4–8 часов) инфузии с более равномерным распределением суточной дозы эмоксипина по времени. Это позволяет в большей степени реализовать лечебный потенциал препарата.

Разработанный одноразовый планшет для экспресс-определения протеиназно-ингибиторного баланса в биологических жидкостях дает возможность оперативного определения нарушения протеиназно-ингибиторного баланса в биологических жидкостях и проведения своевременной коррекции лечения.

Усовершенствованный массообменный модуль для гемосорбции устраняет возможность контактной активации свертывающей системы крови и связанного с этим тромбообразования в массообменнике, что существенно повышает эффективность биоспецифической гемосорбции и уменьшает частоту осложнений.

Результаты настоящего исследования внедрены в работу хирургических и диагностических отделений ЛПУ «9-я городская клиническая больница» г. Минска, ЛПУ «Могилевская городская больница № 1», ЛПУ «Минский консультационно-диагностический центр», а также и в научной, учебной и лечебной работе кафедр УО «Белорусский государственный медицинский университет», ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования».

## Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. В панкреатическом соке, внутри протоковых пробок и стеариновых бляшек больных острым некротизирующим панкреатитом обнаружены ранее не известные везикулярные структуры, имеющие белково-липидный состав, по своим размерам и свойствам не соответствующие описанным ранее биоструктурам. Белково-липидные везикулы панкреатического сока больных острым некротизирующим панкреатитом обладают выраженным мембранотропным эффектом и модифицирующим влиянием на мембраны эритроцитов человека. Эмоксипин обладает сильным ингибирующим действием на панкреатическую фосфолипазу А<sub>2</sub>, а также способствует восстановлению свойств мембран эритроцитов человека, подвергшихся воздействию белково-липидных везикул панкреатического сока.

2. Введение препаратов, обладающих цитопротекторными свойствами (диавитола, лидокаина и эмоксипина), оказывает положительное влияние на динамику показателей свободнорадикального стресса и морфометрических параметров в тканях поджелудочной железы и печени лабораторных животных, что приводит к повышению их выживаемости. При этом наиболее выраженным влиянием на указанные характеристики обладает метилэтилпиридиол (эмоксипин).

3. Острый интерстициальный панкреатит характеризуется тремя, а острый некротизирующий панкреатит — пятью основными ультразвуковыми образцами, каждый из которых ассоциирован с разной степенью тяжести заболевания. Анализ ультразвуковых образов позволяет оценить степень тяжести острого панкреатита и с высокой степенью вероятности прогнозировать его течение.

4. Применение чрескожных минимально инвазивных технологий характеризуется высокой эффективностью в лечении больных острым некротизирующим панкреатитом, поскольку достоверно снижает летальность этой тяжелой категории больных по сравнению с другими методами лечения, и, кроме того, достоверно снижает частоту развития гнойных осложнений по сравнению с лапароскопическими и открытыми оперативными вмешательствами.

5. Использование панкреопротекторов (эмоксипин, пентоксифиллин, лидокаин) в дополнение к базисной и антибактериальной терапии позволяет достоверно снизить летальность больных острым некротизирующим панкреатитом. Введение в чревный ствол панкреопротекторных препаратов, по сравнению с их внутривенным введением, оказывает более выраженное влияние на результаты лечения больных острым некротизирующим панкреатитом.

6. Включение в комплексную терапию больных острым некротизирующим панкреатитом биоспецифической гемосорбции на «Овосорбе» статистиче-

ски достоверно улучшает эффективность лечения при интраартериальном введении панкреопротекторов, что в клиническом плане характеризуется снижением абсолютного риска летальности и гнойных осложнений.

### **Личный вклад соискателя**

Все разделы диссертации выполнены автором самостоятельно. Экспериментальные исследования проводились автором в вивариях центральной научно-исследовательской лаборатории УО «Белорусский государственный медицинский университет» и ГНУ «Институт биоорганической химии НАН Беларуси» (при участии канд. мед. наук Е. В. Баранова и лаборантов В. А. Гуца, И. М. Жук, Н. Г. Надиной). Лабораторные исследования на животных выполнялись в лабораториях предприятия «Диалек» (при участии заместителя директора предприятия Л. В. Плениной). Морфологические и морфометрические исследования проведены на кафедре гистологии, эмбриологии и цитологии УО «Белорусский государственный медицинский университет» при участии И. А. Мельникова. Сканирующая электронная микроскопия выполнена на базе испытательного центра ГНУ «Институт порошковой металлургии НАН-Беларуси» (отделение физико-химических методов исследования, зав., канд. техн. наук Л. В. Маркова), зондовая флуоресценция на базе ГНУ «Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси», под руководством членкорреспондента НАН Беларуси Е. И. Слобожаниной. Изучение ингибирования фосфолипазы А<sub>2</sub> и тонкослойная хроматография проведены под руководством профессора, д-ра хим. наук М. А. Киселя на базе ГНУ «Институт биоорганической химии НАН Беларуси».

Клинические исследования проведены на базе 2-й кафедры хирургических болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет», отделения интенсивной терапии и реанимации, хирургических отделений ЛПУ «9-я ГКБ» г. Минска и отделений ЛПУ «Минский консультационно-диагностический центр». Все ультразвуковые исследования и чрескожные минимально инвазивные операции выполнены лично соискателем. Катетеризация чревного ствола выполнялась врачом-рентгенологом 9-й клинической больницы В. А. Журой. Соискатель принимал активное участие в обследовании, лечении и наблюдении всех больных, данные о которых внесены в диссертационную работу.

### **Апробация результатов диссертации**

Результаты исследований, включенные в диссертацию, были доложены и обсуждены на научных форумах: «Состояние и перспективы диагностической службы Республики Беларусь», Минск, 1997 г., «Декабрьские чтения по неот-

ложной хирургии», Минск, 1998 г., XXIII пленум правления общества Белорусских хирургов, Гродно, 1999 г., 6 съезд фармацевтов Республики Беларусь, Минск, 1999 г., 3 съезд Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине, Москва, 1999 г., сессиях Минского государственного медицинского института, 1999, 2000 гг., на заседании общества хирургов г. Минска и Минской области (март 1999 г.), на Республиканской научно-практической конференции «Достижения и перспективы лучевой диагностики» (март 1999 г.), на международном симпозиуме: «Польско-Белорусские дни хирургии» (Белосток, июнь 1999 г.), на Белорусско-Американском медицинском научно-практическом симпозиуме (Минск, октябрь 1999 г.), на научно-практической конференции, посвященной 10-летию Минского диагностического центра (ноябрь 1999 г.), на Декабрьских чтениях по неотложной хирургии (Минск, декабрь 1999 г.), на научно-практическом семинаре «Минимальные инвазивные технологии» (Тула–Орел, апрель 2000 г.), на юбилейной научной конференции, посвященной 80-летию БГМУ, Минск, 2001 г., II Украинский конгресс по минимальной инвазивной и эндоскопической хирургии, Киев, сентябрь 2001 г., «Белорусско-польские дни хирургии», Гродно, 2001 г., 12 съезд хирургов, Минск, 2002 г., Всемирный панкреатологический конгресс, Хайделберг, Германия, июнь 2002 г., «Современные диагностические технологии на службе здравоохранения», Минск, 2004 г., научно-практическая конференция, посвященная 200-летию ГУ «432-й ордена Красной Звезды Главный военный клинический госпиталь ВС РБ» «Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения. Новые направления в медицине», 2005 г., V съезд специалистов лучевой диагностики Республики Беларусь, Гомель, ноябрь 2005 г., на международной конференции «Высокие информационные и телемедицинские технологии для здоровья», Минск, ноябрь 2005 г., XIII съезд хирургов Республики Беларусь, Гомель, сентябрь 2006 г.

### **Опубликованность результатов**

По теме диссертационного исследования опубликовано монографий — 1, статей в научных журналах — 18, сборниках — 29, тезисов докладов и выступлений на конференциях — 12, описаний изобретений к патентам — 7, в которых опубликованы результаты диссертации. Общее количество страниц опубликованных материалов — 327.

### **Структура и объем диссертации**

Работа носит экспериментально-клинический характер. Диссертация изложена на 307 страницах машинописного текста. Состоит из введения, общей характеристики работы, шести глав, заключения, списка литературных источ-

ников и приложения. В работе содержится 46 таблиц и 206 рисунков, занимающих 169 страниц. В библиографии приведены работы 156 отечественных и 300 зарубежных авторов и размещены на 33 страницах.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

Экспериментальные исследования были выполнены на 186 белых крысах самцах линии Вистар с массой тела 200–220 г. Модель острого экспериментального панкреатита (ОЭП) воспроизводили по методике Э. С. Гульянц и соавт. (1987) путем введения 5 %-ного неионного детергента тритона X-100 в паренхиму поджелудочной железы в дозе 0,3 мл. У всех животных производили забор крови и изучали биохимические гематологические показатели. Для характеристики процессов свободно-радикального окисления у животных в сыворотке крови, в гомогенатах тканей поджелудочной железы, печени и селезенки определяли содержание малонового диальдегида (МДА), супероксиддисмутазы (СОД) и их соотношение — коэффициент антиоксидантной обеспеченности (КАО). Введение панкреопротекторных препаратов начинали через 24 часа от начала моделирования острого панкреатита. При выполнении экспериментальных исследований препараты назначались следующим образом: эмоксипин 1 % в дозе 3 мг на кг массы тела, лидокаин 2 % в дозе 5 мг на кг массы тела и диавитол в дозе 2 мл (1 мл содержит 25 мг депротеинизированного экстракта крови эмбрионов коров). Оценка эффективности лечения острого экспериментального панкреатита (ОЭП) проводилась по сравнению лабораторных, морфологических и морфометрических характеристик в группах животных. С этой целью крыс выводили из эксперимента в фиксированные сроки: через 24, 48 и 72 часа от начала острого экспериментального панкреатита. Выживших животных выводили из эксперимента через 45 суток и 8 месяцев.

Ткань поджелудочной железы и печени фиксировали в 10 % нейтральном формалине и заключали в парафин. Гистологические препараты толщиной 4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Морфометрию на гистологических срезах проводили методом точечного счета. На срезах поджелудочной железы определяли доли объемов зимогенной зоны, гомогенной зон, клеточных ядер и рассчитывали ядерно-цитоплазматическое отношение (ЯЦО).

Панкреатический сок, клетки крови, контактирующие с панкреатическим соком и стеариновые бляшки семи больных острым некротизирующим панкреатитом были изучены с помощью сканирующей электронной микроскопии (СЭМ).

Наличие белков и липидов исследовали с использованием флуоресцентных зондов N-фенил-нафтиламин (ФНА) и 1-фениламино-8-сульфо-нафталин (АНС). Измерение параметров зондовой флуоресценции проводили на люминесцентном спектрофотометре LSF222 («СОЛАР», Беларусь) в области 440–510 нм при  $\lambda_{\text{возб.}} = 375$  нм (для АНС) и в области 390–450 нм при  $\lambda_{\text{возб.}} = 345$  нм (для ФНА).

Исследование влияния эмоксипина на активность фосфолипазы А2 проводили методом тонкослойной хроматографической оценки реакции гидролиза фосфолипидов. Присутствие полярных липидов определяли с помощью специфического проявителя [V. E. Vaskovsky, 1975].

### **Общая характеристика клинических исследований**

В клинической части исследования были проанализированы наблюдения за 728 больными острым панкреатитом. Мужчин — 474, женщин — 254. С острым некротизирующим панкреатитом — 532 (73,08 %) пациента. С острым интерстициальным панкреатитом — 196 (26,92 %) больных. Большинство пациентов состояли в активной возрастной группе от 20 до 65 лет (90 %).

Диагноз острого панкреатита верифицировался на основании анамнеза, результатов клиничко-лабораторного обследования пациентов и инструментальных методов диагностики, ведущими из которых были динамическое ультрасонографическое исследование и компьютерная томография, а также в случае необходимости диагностическая лапароскопия. Для уточнения диагностических аспектов использовались также обзорная рентгенография и рентгеноскопия органов брюшной полости и грудной клетки. Эзофагогастроуденоскопия выполнялась всем пациентам в течение первых суток нахождения в стационаре. У наблюдаемых больных гематологические и биохимические исследования выполнялись по указанным выше методикам при госпитализации, на 3, 5, 7, 10 и далее каждые 7 суток в процессе лечения и при выздоровлении. Динамическое ультрасонографическое исследование проводили в первые трое суток пребывания больного в стационаре ежедневно, а затем по мере необходимости с интервалом 3–5 суток. Для объективной оценки тяжести состояния пациента и прогноза дальнейшего развития заболевания нами за основу была выбрана развернутая прогностическая система, предложенная В. Б. Краснороговым и соавт. (1994) в нашей модификации. У тяжелых реанимационных больных с острым некротизирующим панкреатитом дополнительно использовали шкалу оценки тяжести и прогноза течения острого панкреатита по Ranson (1974).

Среди пациентов с ОП, находившихся под нашим наблюдением, у 153 больных (мужчин 127, женщин 26) выполнено 181 ЧМИТ под УЗИ контролем. Средний возраст больных был  $34 \pm 15$  лет и колебался от 18 до 76 лет. Во всех

случаях осуществлялся забор материала для морфологических, бактериологических и биохимических исследований, а так же локальная доставка панкреопротекторных препаратов. Дренирования под ультрасонографическим контролем выполнялись нами по двум методикам: троакарной (В. Braun) и стилет-катеторной (УДПО В. Г. Ившина, МИТ, Россия). Больные интерстициальным панкреатитом в дополнение к общепринятой базисной терапии получали внутривенно панкреопротекторы (эмоксипин, пентоксифилин) и лидокаин внутримышечно. Группа из 20 больных дополнительно получала антигипоксанта диавитол, который вводили 1 раз в сутки внутривенно на изотоническом растворе натрия хлорида в дозе 2 мг на кг массы тела. Длительность лечения составляла не менее 7 суток. Контролем в группе больных с интерстициальным панкреатитом служили пациенты, которым по тем или иным причинам проводилось лишь базисное лечение. Больные некротизирующим острым панкреатитом по уровню проводимой терапии были разделены на несколько групп, которые в дополнение к базисному лечению получали:

- 1) комплекс панкреопротектов внутривенно;
- 2) комплекс панкреопротектов внутривенно в сочетании с гемосорбцией на Овосорбе;
- 3) комплекс панкреопротекторов интраартериально в чревный ствол;
- 4) комплекс панкреопротекторов внутриартериально в чревный ствол в сочетании с гемосорбцией на Овосорбе.

Целевая интраартериальная доставка включала катетеризацию чревного ствола по Сельдингеру–Эдману под контролем рентгенотелевизионного оборудования фирмы и круглосуточное, автоматически через инфузомат, введение лекарственных препаратов: эмоксипин в виде 1 %-ного раствора со скоростью 5 мл/ч, пентоксифилин — по 3,3 мл/ч, лидокаин в виде 2 %-ного раствора 4 мл/ч, цефалоспорины 1 г со скоростью 5 мл/ч. Дважды в течение суток для профилактики тромбоэмболических осложнений и поддержания проходимости катетера вводился 5000 ед. гепарина. Катетеризация чревного ствола производилась на 1–2 сутки от поступления больного и введение препаратов продолжалось 5–7 дней, после чего в асептических условиях катетер извлекали. Биоспецифическая гемосорбция проводилась по вено-венозному типу [В. В. Кирковский и соавт., 1999]. Скорость перфузии через массообменник составляла 40–60 мл/мин при длительности сеанса 120–180 минут.

При выполнении оперативных вмешательств проводилось обкалывание поджелудочной железы во время операции, а затем в течение 5–8 суток выполнялась забрюшинная или внутрисальниковая доставка препаратов панкреопротекторного действия через микроирригаторы.



В контрольную группу вошли 50 пациентов с острым некротизирующим панкреатитом, которым проводилась лишь традиционная терапия с включением препарата антипротеазного действия Овомин.

Лапароскопические исследования были выполнены у 195 пациентов с использованием видео-лапароскопического оборудования фирм как с диагностической, так и с лечебной целью. Открытые операции были произведены 102 пациентам.

Данные экспериментального и клинического исследования подвергнуты статистическому анализу на персональном компьютере Pentium III с использованием программного пакета Statistica 6.0 (Stat Soft, Inc.) [О. Ю. Реброва, 2003].

### Результаты исследования

*Оценка результатов экспериментального исследования.* Исследование показало, что в гомогенатах поджелудочной железы (ПЖ) группы контрольных животных уровень СОД ( $64,82 \pm 5,15$  усл. ед.) и МДА ( $9,13 \pm 1,24$  усл. ед.) минимальный, по сравнению с печенью и селезенкой. В то же время, отношение СОД/МДА во всех тканях было приблизительно одинаковым. Так, для ткани печени это соотношение составило  $7,40 \pm 0,26$ , для селезенки —  $7,50 \pm 0,43$ , а для поджелудочной железы —  $7,10 \pm 0,23$ . Это соотношение отражало баланс между уровнем антиоксидантной защиты (СОД) и уровнем реакций свободно-радикального окисления (МДА) и могло быть использовано в качестве интегрального коэффициента антиоксидантной обеспеченности (КАО). При развитии ОЭП динамика изменений КАО в органах различалась. Наибольшие изменения возникали в гомогенатах поджелудочной железы. Так, через 24 часа от начала заболевания значения этого показателя снижались с  $7,10 \pm 0,23$  до  $1,59 \pm 0,27$ , а через 48 часов до  $1,15 \pm 0,31$ . Отмечалась так же реакция со стороны ткани печени, которая проявлялась изменением коэффициента КАО с  $7,40 \pm 0,26$  до  $2,74 \pm 0,38$  через 24 часа и  $1,76 \pm 0,29$  через 48 часов. Эти изменения свидетельствовали о том, что при остром панкреатите имело место реакция ткани печени, которую характеризуют как острый панкреатогенный гепатит. В ткани селезенки наблюдались минимальные изменения. Так, через 24 часа от начала заболевания значение КАО снижались с  $7,50 \pm 0,43$  до  $6,24 \pm 0,37$ , а через 48 часов — до  $5,88 \pm 0,33$ .

Изучение динамики изменений некоторых других лабораторных показателей у животных с острым экспериментальным панкреатитом, которым лечение не проводилось, выявил, что наиболее выраженные изменения в сыворотке крови отмечались к середине 2 суток от начала опыта. Наблюдение за изменениями ряда биохимических показателей, в частности, ферментов (АсТ, АлТ,

ЛДГ, ЩФ, амилазы), а также белка выявили прямую корреляцию с тяжестью деструктивного процесса в поджелудочной железе животных.

Макроскопическое исследование органов брюшной полости, а так же данные гистологического исследования у животных с ОЭП, которым не проводилось лечение, показали, что острый панкреатит в своем развитии последовательно протекал от стадии отека к стадии очагового панкреонекроза. Все животные, которым лечение не проводилось, погибали к 72 часам от начала эксперимента. При вскрытии этих крыс в свободной брюшной полости выявлялось мутноватая с геморрагическим компонентом жидкость. Капсула поджелудочной железы была рыхло спаяна с большим сальником, желудком, печенью, селезенкой, петлями кишечника. В жировой ткани обнаруживались многочисленные участки белесоватого цвета округлой формы диаметром 0,5–0,8 мм и более, выступающие над поверхностью брюшинного покрова и приобретающие порой сливной характер до 1–1,5 мм в диаметре.

Развитие острого экспериментального панкреатита у крыс микроскопически характеризовалось набором следующих морфологических признаков:

- отек ткани поджелудочной железы;
- инфильтрация стромы лейкоцитами;
- переполнение зимогенной зоны цитоплазмы ациноцитов гранулами секрета;
- вакуолизация цитоплазмы ациноцитов;
- появление зон некроза к 24 часам после начала моделирования ОЭП;
- увеличение доли зимогенной зоны при параллельном уменьшении доли гомогенной зоны через 48 часов от начала ОЭП;
- уменьшение доли зимогенной зоны при одновременном увеличении доли гомогенной зоны через 72 час от начала ОЭП;
- дезинтеграция ацинусов.

Наблюдаемые изменения количественных характеристик ациноцитов поджелудочной железы при моделировании ОЭП свидетельствовали о том, что в клетках происходили серьезные изменения пространственных отношений зимогенной и гомогенной зоны, а также отношений ядра и цитоплазмы. Основные изменения ациноцитов наблюдались через 48 часов после начала эксперимента.

Активация и развитие свободнорадикальных реакций в значительной мере индуцировали структурные изменения и обуславливали их выраженность, что морфологически проявлялось в виде изменения морфометрических параметров, везикуляции и вакуолизации ацинарных клеток поджелудочной железы. Этот каскад событий завершался дезинтеграцией структурно-функциональной единицы поджелудочной железы — ацинуса и его деструкцией. При этом обнаружены два параллельно протекающих варианта разрушения ацинуса: разруше-

ние ацинуса изнутри и извне. Деструкция ацинуса изнутри была более ранней и характеризовалась высокой скоростью. Наблюдалось частичное разрушение зимогенной зоны ациноцитов и образование «кольцевидных» структур вследствие выброса гранул фермента одновременно из большей части клеток ацинуса. Разрушение ацинуса извне характеризовалось нарушением базальной мембраны, охватывающей ацинус, и межклеточных контактов. После разрушения цитоплазмы клеток некоторое время сохранялись их ядра, плавающие в однородной массе, образующейся в зоне некроза.

Изменения печени при ОЭП характеризовались набором типовых изменений: расширение синусоидных капилляров печеночных долек, отек и вакуолизация цитоплазмы гепатоцитов, реакция ядер, увеличение количества клеток Купфера. Анализ морфометрических характеристик гепатоцитов показал, что при развитии ОЭП наблюдалось достоверное ( $p < 0,001$ ) уменьшение доли цитоплазмы, увеличение доли ядра и изменение его характеристик, а также появление вакуолизации цитоплазмы.

В экспериментальном разделе собственных исследований проведено сравнительное изучение влияния препаратов, обладающих цитопротекторными свойствами (диавитол, лидокаин, эмоксипин), на динамику показателей свободнорадикального стресса и морфометрических параметров в тканях поджелудочной железы и печени лабораторных животных в процессе развития экспериментального острого панкреатита.

Введение диавитола оказывало благоприятное влияние на течение экспериментального острого панкреатита и повышало адаптивные возможности цитоплазматических механизмов ациноцитов, что обусловило положительную динамику показателей свободнорадикального стресса и морфометрических параметров. Наблюдалась выраженная мелко пузырьковая вакуолизация цитоплазмы, активизация белоксинтезирующего аппарата цитоплазмы, картины острого некроза в субкапсулярной области на вторые сутки эксперимента, четкие признаки некротических процессов (кольцевые структуры, дезинтеграция ацинусов). Хотя препарат и сглаживал агрессивность течения экспериментального острого панкреатита, однако не позволил полностью прервать каскад патогенетических реакций, что обеспечило выживаемость 56 % животных.

Использование лидокаина в качестве ингибитора фосфолипазы А2 позволило изменить протекание патологических процессов и благоприятно повлияло как на показатели свободно-радикального стресса, так и на морфометрические показатели ациноцитов, изменив агрессивность течения экспериментального острого панкреатита. Морфологически наблюдались гораздо более слабые проявления вакуолизации цитоплазмы (крупные немногочисленные вакуоли). Появление некротических процессов было заторможено, они проявлялись к концу третьих суток эксперимента. Картины повреждения периферии железы и долек

при этом были выражены умеренно и слабо. В конечном итоге уровень выживаемости животных в этой группе составил 87,5 %.

При использовании эмоксипина был обнаружен феномен блокирования некротических изменений субкапсулярной зоне поджелудочной железы, положительное влияние на показатели свободнорадикального стресса, вплоть до нормализации (табл. 1).

Таблица 1

**Динамика показателей свободнорадикального стресса  
у животных с ОЭП при лечении эмоксипином**

Показатель	Интактные животные	ОЭП 48 часов	Эмоксипин 48 часов
МДА – печень	31,12 ± 0,35	109,79 ± 0,51*	70,18 ± 0,49*†
МДА – ПЖ	9,13 ± 0,31	34,3 ± 0,37*	9,23 ± 0,37†
МДА – селезенка	15,50 ± 1,25	18,84 ± 1,42*	12,23 ± 1,02*†
СОД – печень	230,21 ± 2,38	193,41 ± 3,46*	233,14 ± 1,63†
СОД – ПЖ	64,82 ± 4,35	39,59 ± 3,61*	57,09 ± 2,78†
СОД – селезенка	116,29 ± 5,29	110,73 ± 4,36	115,79 ± 3,17
КАО – печень	7,40 ± 0,26	1,76 ± 0,29*	3,32 ± 0,22*†
КАО – ПЖ	7,10 ± 0,23	1,15 ± 0,31*	6,19 ± 0,41†
КАО – селезенка	7,51 ± 0,43	5,88 ± 0,48*	9,47 ± 0,34*†

\* — достоверность различий ( $p < 0,05$ ) по сравнению с интактными животными;  
† — достоверность различий ( $p < 0,05$ ) по сравнению с ОЭП.

По сравнению с другими препаратами эффективность влияния на морфометрические показатели была выражена в большей степени (табл. 2), что в конечном итоге характеризовалась 100 % выживаемостью животных.

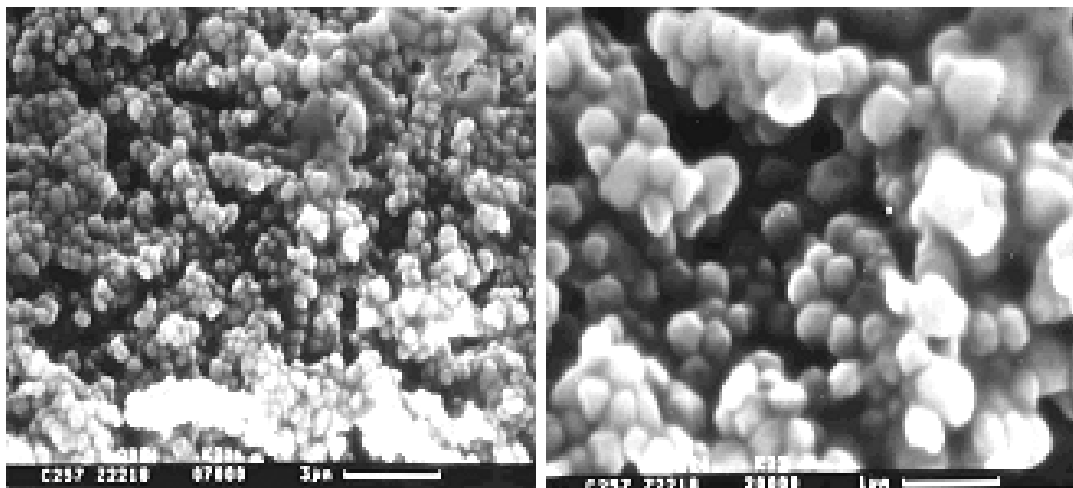
Таблица 2

**Морфометрическая характеристика ациноцитов  
при лечении эмоксипином (48 часов эксперимента)**

Показатель	Интактные животные	ОЭП 48 часов	Эмоксипин 48 часов
Зимогенная зона, %	37,8 ± 1,0	42,3 ± 2,0*	42,7 ± 2,0*
Гомогенная зона, %	50,6 ± 1,0	38,5 ± 2,0***	45,8 ± 2,0*†
Ядро, %	11,5 ± 0,8	19,1 ± 1,0***	11,3 ± 1,0†††
ЯЦО	1 : 7,7	1 : 4,2	1 : 7,8
Площадь ядер, кв. мкм	14,0 ± 0,3	17,6 ± 0,5***	21,0 ± 1,0***††
Логарифм площади ядра	2,62 ± 0,02	2,85 ± 0,02***	2,98 ± 0,05***†††
Фактор формы ядра	0,801 ± 0,006	0,845 ± 0,004***	0,728 ± 0,004***†††
Элонгация ядра	1,16 ± 0,01	1,20 ± 0,01**	1,19 ± 0,02

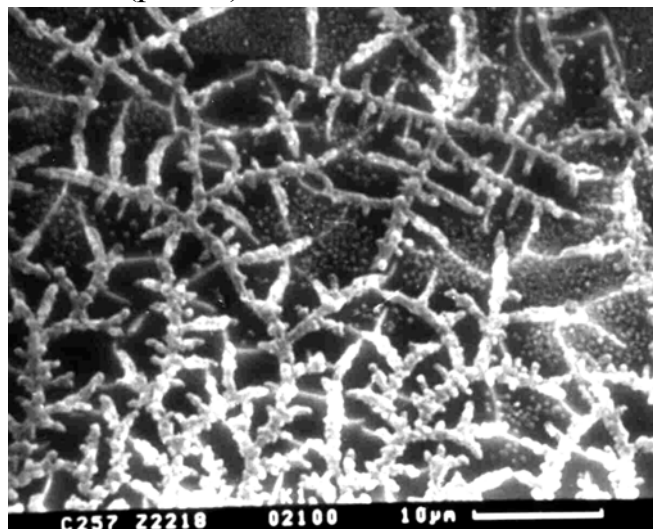
Достоверность отличия от интактных животных: \* —  $P < 0,05$ , \*\* —  $P < 0,01$ , \*\*\* —  $P < 0,001$ ; Достоверность отличия от ОЭП 48 часов: † —  $P < 0,05$ , †† —  $P < 0,01$ , ††† —  $P < 0,001$ .

В экспериментальном разделе было проведено также изучение особенностей биотрансформации панкреатического сока больных острым некротизирующим панкреатитом. Ультраструктурная характеристика панкреатического сока больных острым некротизирующим панкреатитом с помощью сканирующей электронной микроскопии позволила обнаружить ранее не известные везикулярные структуры (рис. 1).



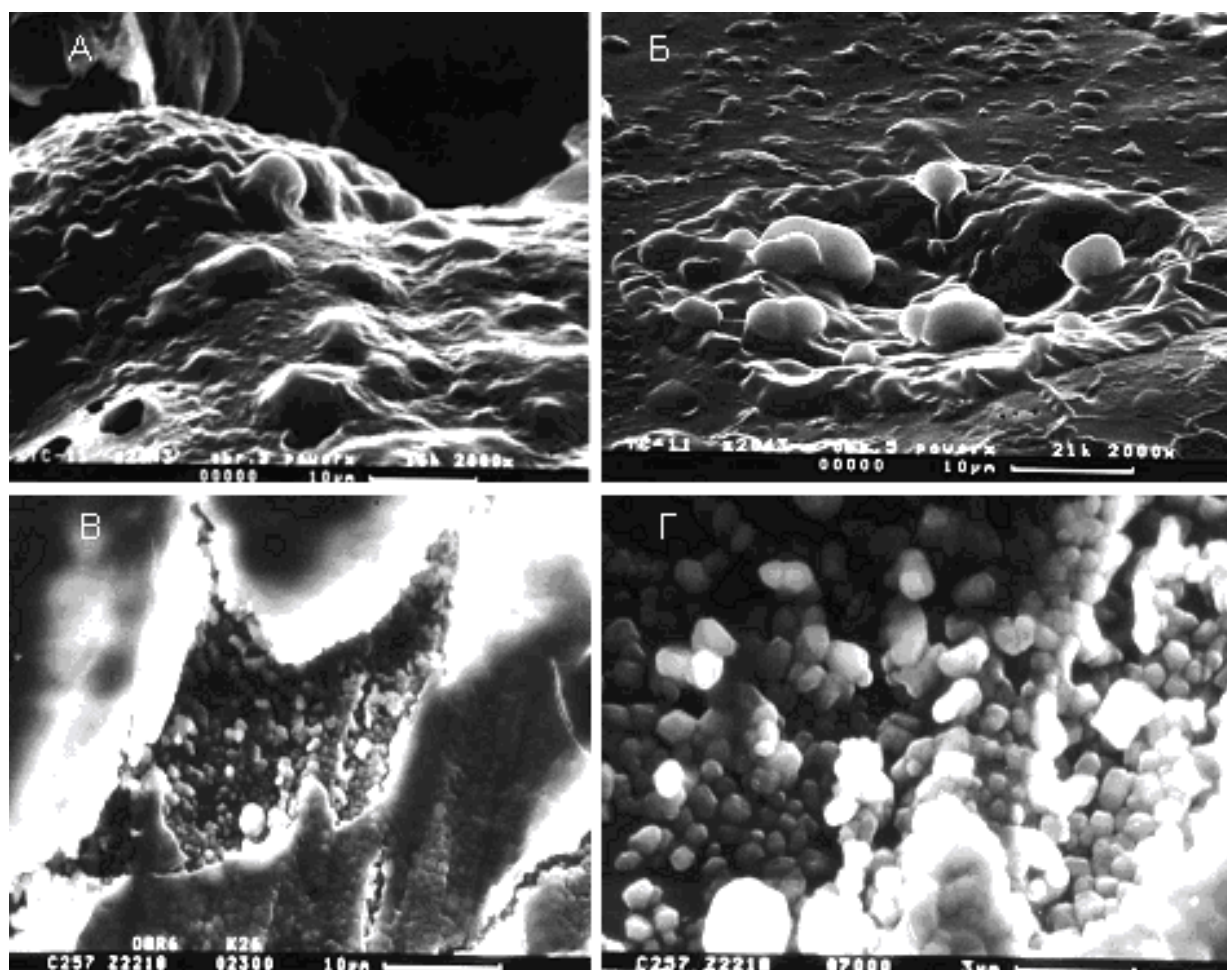
**Рис. 1. Ультраструктура панкреатического сока больного острым некротизирующим панкреатитом. СЭМ,  $\times 5000$ ;  $\times 20000$**

Количественный стереологический анализ проб позволил установить, что наиболее часто встречались везикулярные частицы диаметром 200–450 нм, при этом средний диаметр везикул составил 355 нм. Использование флуоресцентных зондов позволило доказать, что обнаруженные везикулярные структуры имеют белково-липидный состав. Построение волокнистой структуры внутри протоковых пробок происходило также за счет взаимодействия липидно-белковых везикулярных частиц и изменения фазового состояния их структурных компонентов (рис. 2).



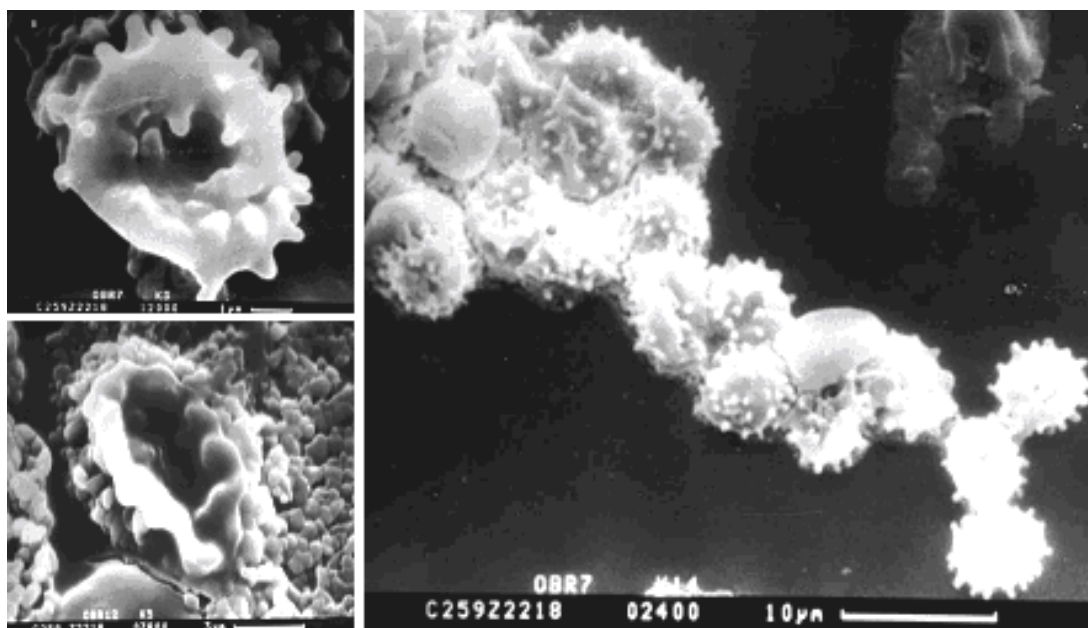
**Рис. 2. Ультраструктура преципитата панкреатического сока больного ОНП острым некротизирующим панкреатитом. СЭМ,  $\times 2100$**

Аналогичные везикулярные структуры были обнаружены нами и в стеариновых бляшках (рис. 3).



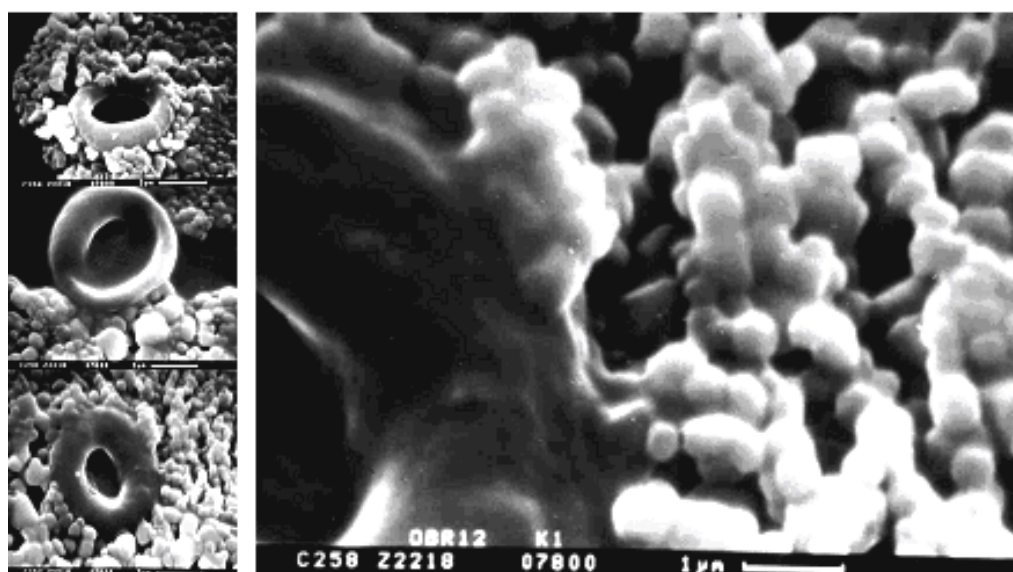
**Рис. 3. А.** Ультраструктура поверхности стеариновой бляшки. **Б.** Кратеры и крупные везикулы на поверхности стеариновой бляшки. СЭМ,  $\times 2000$ . **В.** Внутренняя ультраструктура стеариновой бляшки, съемка через трещину в поверхности. СЭМ,  $\times 2300$ . **Г.** Видны везикулы и везикулярные агломераты. СЭМ,  $\times 7000$

Изучение патобиологических эффектов, которыми обладают липидно-белковые везикулы панкреатического сока показало, что инкубация их с эритроцитами приводила к адгезии и слиянию с мембранами клеток, а также проникновению везикулярных частиц внутрь клеток. Это приводило к биотрансформации формы нормальных эритроцитов (дискоцитов) в другие формы: стоматоциты, эхиноциты, сфероциты. Наиболее часто встречались эхиноциты, которые спонтанно агрегировали (рис. 4).



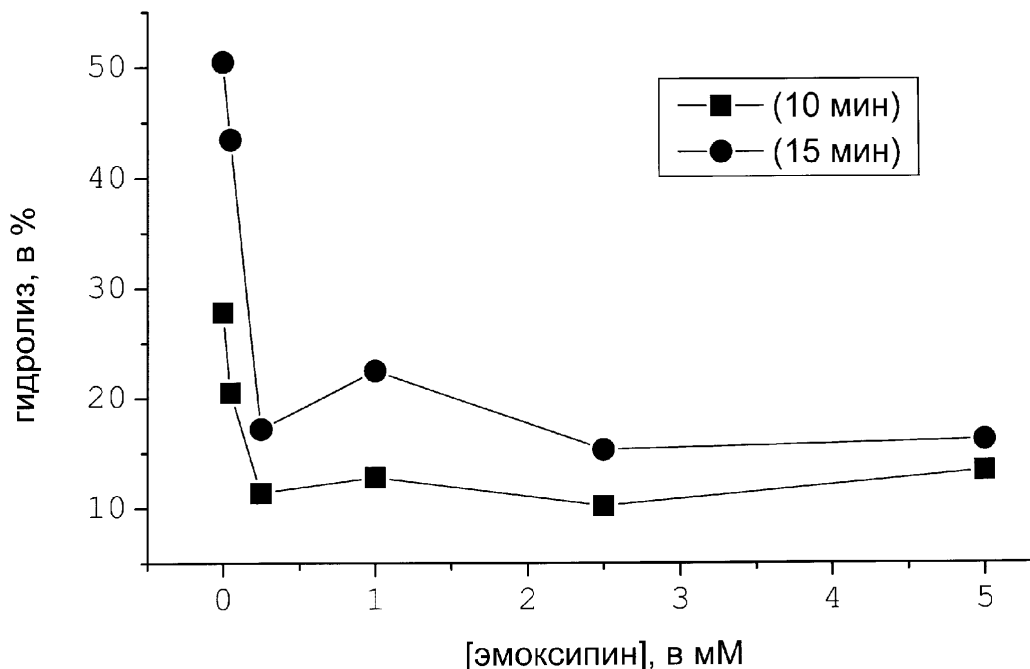
**Рис. 4. Трансформация эритроцитов в эхиноциты под действием ЛБВ панкреатического сока. Спонтанная агрегация эхиноцитов и единичных сфероцитов. СЭМ, × 2400**

Рассматривая действие липидно-белковых везикул панкреатического сока на эритроциты как модель повреждения мембран клеток при остром панкреатите, мы изучили с ее помощью цитопротекторный эффект метилэтилпиридинола (эмоксипина). Под воздействием метилэтилпиридинола наблюдалась нормализация формы эритроцитов. Данный препарат обладал способностью блокировать цитопатобиологическое воздействие липидно-белковых везикул панкреатического сока на эритроциты и как бы «замораживал» процесс на этапе межмембранных взаимодействий (рис. 5).



**Рис. 5. Взаимодействие эритроцита с липидно-белковыми везикулами панкреатического сока на фоне действия эмоксипина. СЭМ, × 7800**

Такой эффект метилэтилпиридинола (эмоксипина) не мог быть объяснен лишь его антиоксидантными свойствами. Поиск ответа на этот вопрос привел к тому, что нами была установлена способность метилэтилпиридинола ингибировать действие панкреатической фосфолипазы А2 (рис. 6).



**Рис. 6. Влияние концентрации эмоксипина на активность фосфолипазы А2 через 10 и 15 минут воздействия**

Кроме того, отмечена стабилизация и самих липидно-белковых везикул, что выражалось повышением их суспензионной стойкости.

*Оценка результатов клинического исследования.* В клинико-ультразвуковом разделе исследований определены регионарные биометрические нормы поджелудочной железы на выборке из 650 здоровых лиц. Установлено, что максимальные размеры поджелудочной железы оставили для головки и хвоста 30 мм, а для тела 23 мм. Проведена систематизация ультразвуковой семиотики острого панкреатита, динамики ультразвуковой картины в процессе развития заболевания. Определено клиническое и прогностическое значение различных ультразвуковых образований острого панкреатита и на основании этого разработана бальная шкала оценки степени его тяжести и прогноза исхода заболевания.

Из 728 больных острым панкреатитом, находившихся под нашим наблюдением, у 196 был верифицирован острый интерстициальный панкреатит. По данным зарубежной литературы, на долю этой формы приходится до 80 % всех случаев острого панкреатита, тогда как среди наших пациентов она наблюдалась лишь у 26,92 %. В отличие от данных литературы, у наблюдаемых нами больных острым интерстициальным панкреатитом (ОИП) имелись три разных



варианта ультразвуковых образов. Общими признаками для всех трех вариантов ультразвуковых образов были: снижение акустической плотности паренхимы железы, четкая дифференцировка контура ПЖ, а также расширение главного панкреатического протока у 82 (41,84 %) больных.

Отличительные особенности вариантов ультразвуковых образов были следующими: **ОИП 1** — 67 (34,18 %) пациентов, наблюдалось только значительное увеличение размеров железы (в 1,5–2 раза), без изменений в парапанкреатической клетчатке; **ОИП 2** — 92 (46,94 %) пациентов, кроме увеличения железы, как правило, в 1,5–1,8 раза, отмечалась гиперэхогенная инфильтрация либо зоны малого сальника, либо парапанкреатической клетчатки; **ОИП 3** — 37 (18,88 %) пациентов, незначительное увеличение или отсутствовало изменение размеров поджелудочной железы, однако эхогенность ее была низкой и, одновременно, выявлялась инфильтрация зоны малого сальника и парапанкреатической клетчатки в виде гиперэхогенной «муфты».

Полученные нами результаты не согласуются с данными литературы о том, что только при легких формах ОИП не наблюдается увеличение размеров поджелудочной железы. Наглядным примером может служить **ОИП 3**, когда при нормальных размерах поджелудочной железы отмечается выраженная перипанкреатическая инфильтрация, имеющая гиперэхогенный вид и более высокий балл тяжести пациентов по В. Б. Краснорогову. Клинически острый интерстициальный панкреатит протекал без тяжелых осложнений, и состояние пациентов улучшалось на 3–4 сутки. Однако восстановление ультразвуковой структуры поджелудочной железы и окружающих тканей на фоне проводимого комплексного лечения происходило лишь на 10–21 сутки (в зависимости от исходного варианта ультразвукового образа) и по срокам значительно отставало от клинических и лабораторных проявлений купирования воспалительного процесса. Проведение ультразвукового мониторинга состояния поджелудочной железы выявило трансформацию из одного варианта ультразвукового образа в другой. Так, у 32 (16,33 %) пациентов наблюдались переходы от **ОИП 1** к **ОИП 2** и от **ОИП 2** к **ОИП 3** варианту течения процесса. Больные с вариантом ультразвуковых образов **ОИП 3** независимо от сроков поступления имели более высокий балл тяжести. Этим пациентам, как по клиническому течению, так и по дальнейшей трансформации процесса в железе, можно отнести к больным с потенциально возможным развитием деструктивных изменений.

Ультразвуковой образ острого некротизирующего панкреатита (ОИП) характеризовался, чаще всего, сегментарным или тотальным увеличением поджелудочной железы, но и нормальные размеры поджелудочной железы не исключали возможность обнаружения деструкции и наблюдались у 144 (27,07 %) больных. Контур поджелудочной железы чаще был четким, эхогенность железы варьировала от гипоехогенной до изоэхогенной. Как правило, выявлялось

расширение главного панкреатического (Вирсунгова) протока более 3 мм и очаги некроза. При этом очаговый панкреонекроз был выявлен у 519 (97,56 %) больных ОНП. Тотальный панкреонекроз наблюдался лишь у 11 (2,07 %) пациентов. Эти больные погибли в первые 18–24 часа, не выходя из состояния панкреатогенного шока. При ультразвуковом исследовании больных в ранние сроки, в период до 24–36 часов от момента заболевания, все очаги деструкции, вне зависимости от морфологического типа некроза — геморрагического, жирового или смешанного, имели вид гиперэхогенных включений различных размеров и формы. Для мелкоочагового панкреонекроза были характерны гиперэхогенные участки овальной или округлой формы, не дающие акустической тени, размером 3–5 мм. Размер средних очагов не превышал 10 мм. Мелкие и средние участки деструкции располагались чаще по периферии, реже слоями на разных уровнях внутри паренхимы поджелудочной железы. Крупноочаговый панкреонекроз в начальный период также характеризовался гиперэхогенными участками овальной, округлой или неправильной формы, без дополнительных акустических феноменов. Характерным было обнаружение очагов некроза размером более 10 мм, реже крупнее — до 40–50 мм. Крупноочаговая деструкция чаще всего сопровождалась нарушением целостности контура поджелудочной железы.

Проведение ультразвукового мониторинга выявило четыре типовых варианта последующей трансформации ультразвуковых образов очагов деструкции.

**Первый**, когда гипо- и анэхогенные участки начинали увеличиваться в размерах с образованием панкреатического скопления жидкости (так называемой острой псевдокисты) внутри паренхимы поджелудочной железы, в сальниковой сумке, брюшной полости и/или в забрюшинном пространстве.

**Второй**, когда гипо- и анэхогенные участки уменьшались в размерах, вплоть до исчезновения, и одновременно, в зависимости от расположения трансформирующихся очагов, появлялось панкреатическое скопление жидкости в сальниковой сумке и/или забрюшинном пространстве.

**Третий**, когда гипо- и анэхогенные участки уменьшались в размерах, вплоть до исчезновения, и при этом происходило увеличение зоны инфильтрации вне паренхимы поджелудочной железы (перипанкреатической клетчатке), в зависимости от расположения трансформирующихся очагов.

**Четвертый**, когда трансформации самого гиперэхогенного участка деструкции (в основном краевого) не наблюдалось, по периферии его появлялась анэхогенная полоса толщиной 1–3 мм, характерная для жидкости, и фрагмент отделялся от паренхимы поджелудочной железы, т.е. происходила секвестрация. Разные варианты трансформации отдельных очагов деструкции часто наблюдались параллельно и в разной комбинации. Скорость трансформации ультразвуковых образов в зоне деструкции определял преобладающий морфо-

логический тип некроза. И хотя исходная картина смешанных и жировых очагов деструкции была идентична таковым при геморрагическом панкреонекрозе, но трансформация самих очагов начиналась позже, на 4–7 сутки, и была более растянута во времени.

Проверка информативности описанной ультразвуковой семиотики для диагностики панкреонекроза проведена по сопоставлению с операционными находками у 447 больных. Диагностическая чувствительность составила 97,3 %, специфичность — 100 %, положительная диагностическая значимость — 100 %, отрицательная диагностическая значимость — 78 %, диагностическая эффективность — 97,5 %.

Наиболее частым вариантом локальных осложнений острого панкреатита являлось панкреатическое скопление жидкости, которое было выявлено у 9 (5,1 %) с интерстициальным и у 349 (82,9 %) — с некротизирующим панкреатитом. Проведение нами ультразвукового мониторинга у больных острым панкреатитом позволило выявить несколько типов панкреатического скопления жидкости: прогрессирующий 82 (22,91 %), пульсирующий, проявлялся периодической сменой то уменьшения, то увеличения размеров жидкостных структур в одной локализации — 43 (12,01 %), стационарный — 68 (18,99 %) и регрессирующий — 165 (46,09 %) больных.

Анализ клинических характеристик и ультразвуковых образов наших больных позволил выделить пять клинико-ультразвуковых вариантов острого некротизирующего панкреатита (ОНП).

**ОНП 1** был типичным для мелкоочагового и среднеочагового панкреонекроза у 122 (22,93 %) больных и характеризовался увеличением размеров поджелудочной железы, изменением эхогенности, наличием очагов некроза менее 10 мм, отсутствием выраженной перипанкреатической инфильтрации и выпота. Состояние больных было средней степени тяжести, средний балл —  $2,47 \pm 0,15$  по динамической шкале тяжести состояния пациента.

**ОНП 2** был типичным для 48 (9,02 %) больных с крупноочаговым панкреонекрозом, поступивших в клинику в первые 12 часов, и характеризовался увеличением поджелудочной железы, изменением эхогенности, наличием очагов некроза более 10 мм, отсутствием выраженной перипанкреатической инфильтрации и выпота. Средний балл  $3,53 \pm 0,75$  соответствовал тяжелому клиническому течению, хотя встречались пациенты и со средней степенью тяжести.

**ОНП 3** был типичен для 181 (34,02 %) пациента со множественными мелкими и средними очагами некроза и локальными осложнениями. Этот вариант характеризовался наличием очагов некроза различной эхогенности размером менее 10 мм, перипанкреатической инфильтрацией и ПСЖ одной локализации. Клинически протекал тяжело, средний балл  $3,54 \pm 0,24$ . Ультразвуковая карти-

на не зависела от сроков поступления больных в клинику от начала заболевания.

**ОНП 4** был типичен для крупноочагового панкреонекроза с локальными осложнениями, наблюдался у 67 (12,60 %) больных. Этот вариант характеризовался наличием очагов некроза различной экзогенности размером более 10 мм, перипанкреатической инфильтрацией и ПСЖ одной локализации. Клинически протекал тяжело, средний балл  $4,24 \pm 0,11$ . Ультразвуковая картина не зависела от сроков поступления больных в клинику от начала заболевания.

**ОНП 5** был типичен для 114 (21,43 %) больных с множественными крупными очагами некроза. Этот вариант характеризовался наличием очагов некроза различной экзогенности размером более 10 мм, перипанкреатической инфильтрацией и ПСЖ двух и более локализаций. Клиническое течение было тяжелым или крайне тяжелым. Средний балл по динамической шкале тяжести состояния составил  $6,31 \pm 0,99$ . Ультразвуковая картина не зависела от сроков поступления больных в клинику от начала заболевания.

Клинико-ультразвуковой анализ изменений позволил разработать экспертную шкалу оценки тяжести и прогноза течения острого панкреатита, включающую девять групп параметров, выраженных в баллах. Группы параметров, подлежащих балльной оценке, включали характеристики печени, билиарного тракта, портального тракта, поджелудочной железы, зон некроза, панкреатического скопления жидкости, перипанкреатической инфильтрации, а также почек и селезенки. Сумма в баллах интегрально отражала тяжесть и, соответственно, вероятность исхода острого панкреатита. В качестве эталонной шкалы оценки тяжести состояния пациента и прогноза дальнейшего развития заболевания использовали критерии по Ranson. При этом, коэффициент корреляции оказался очень высоким  $r = 0,89$  ( $p < 0,05$ ), хотя за основу брались совершенно разные параметры и критерии измерения.

Клинический раздел собственных исследований посвящен совершенствованию комплексного лечения острого панкреатита. Анализ эффективности разработанных методов проведен на 197 тяжелых реанимационных больных с панкреонекрозом, которые были сопоставимы по всем показателям.

Оценка влияния панкреопротекторов (эмоксипин, пентоксифиллин, лидокаин) и различных способов введения разработанного комплекса на течение и исход ОНП проведена по показателям **САРЛ** (снижение абсолютного риска летальности), **САРГО** (снижение абсолютного риска гнойных осложнений) и **ЧБНЛ** (число больных, которых необходимо лечить) (табл. 3).

**Сравнительная характеристика клинической эффективности лечения  
больных острым некротизирующим панкреатитом  
с разным уровнем терапии**

Группы	Контроль	1	2	3	4
Всего больных, число	50	40	21	36	50
Летальность, число	29	11	5	9	4
Летальность, %	58	27,5	23,8	25	8
Гнойные осложнения, число	16	14	9	10	12
Гнойные осложнения, %	32	35	42,9	28	24
САРГО, %	–	нет	нет	4	8
САРЛ, %	–	30,5	34,2	33	50
ЧБНЛ (летальность)	–	3,3	3,0	3,0	2

**контроль** — базисная терапия + антибиотики + ингибиторы протеаз; **группа 1** — базисная терапия + антибиотики + панкреопротекторы внутривенно; **группа 2** — базисная терапия + антибиотики + панкреопротекторы внутривенно + БСГ; **группа 3** — базисная терапия + антибиотики + панкреопротекторы в чревный ствол; **группа 4** — базисная терапия + антибиотики + панкреопротекторы в чревный ствол + БСГ

При использовании в лечении больных ОНП внутривенного введения панкреопротекторов летальность отмечена в 27,5 % (10). Комплексное использование внутривенного введения панкреопротекторов в сочетании с БСГ результатов достоверно не улучшало, и летальность наблюдалась в 23,8 % (5) случаев. Развитие гнойных осложнений среди больных ОНП при внутривенном введении панкреопротекторов наблюдалось в 35 % (14), а при внутривенном введении панкреопротекторов в сочетании с БСГ – в 42,9 % (9) случаев. Как показали результаты исследования, при внутривенном введении панкреопротекторов БСГ достоверно не повлияла на результаты лечения.

Сочетание интраартериального введения панкреопротекторов с БСГ достоверно улучшило выживаемость больных ОНП. Летальность в группе из 36 больных ОНП с интраартериальным введением панкреопротекторов отмечена в 25 % (9), а в группе из 50 больных ОНП с интраартериальным введением панкреопротекторов в сочетании с БСГ отмечена в 8 % (4) случаев. При этом достоверного влияния на развитие гнойных осложнений не отмечено. Гнойные осложнения среди больных ОНП при интраартериальном введении панкреопротекторов наблюдалось в 28 % (10), а при интраартериальном введении панкреопротекторов в сочетании с БСГ — в 24 % (12) случаев. В целом ЧНБЛ 2–3,3 характеризует использованное лечение как высокоэффективное.

Отдельная часть клинического раздела диссертации посвящена разработке методических основ применения и оценке эффективности использования чрескожных минимально инвазивных технологий (ЧМИТ) в лечении больных острым некротизирующим панкреатитом. Разработанная автором методика перманентного контроля динамики течения патологического процесса, касающаяся основных локальных осложнений, позволила обосновать рациональную тактику ЧМИТ. Основным объектом интервенции были различные патологические структуры, формировавшиеся в ферментативную, реактивную и фазу секвестрации острого панкреатита (панкреатические скопления жидкости, абсцессы поджелудочной железы, флегмоны забрюшинной клетчатки и др.). Минимально инвазивные вмешательства в первую очередь выполняли при прогрессирующем, пульсирующем и стационарном типах панкреатического скопления жидкости, компрессиях билиарного тракта, магистральных сосудов и полых органов, а также при подозрении на инфицирование. Показатели клинической эффективности ЧМИТ по сравнению с другими методами представлены в таблице 4.

Использование ЧМИТ по сравнению с консервативной терапией позволило снизить абсолютный риск летального исхода на 24 %, однако не предотвращало развитие гнойных осложнений.

Таблица 4

**Показатели клинической эффективности ЧМИТ  
по сравнению с другими методами**

Показатель	Консервативное лечение	Открытые операции	Лапароскопические операции
САРЛ	24 %	54 %	43 %
САРГО	нет	60 %	15 %
ЧБНЛ (летальность)	4,2	1,9	2,3
ЧБНЛ (гнойные осл.)	нет	1,7	6,7

По сравнению с другими оперативными вмешательствами ЧМИТ было более эффективным, что выразилось в снижении абсолютного риска летального исхода по сравнению с открытыми операциями на 54 % и лапароскопическими на 43 %, а снижение абсолютного риска гнойных осложнений достигло 60 % и 15 % соответственно. Среди выживших больных ОНП самые короткие средние сроки лечения были у не оперированных больных — 24 суток. В группе выживших больных, которым выполнены открытые операции, средние сроки лечения 60 суток и были достоверно больше, чем в других группах. В группе выживших больных, которым выполнены лапароскопии, средняя длительность лечения составила 33 дня.

В группе больных ОНП, которым были выполнены ЧМИТ, средние сроки лечения составили 34 дня, что было достоверно меньше чем при выполнении открытых операций и не отличалось от сроков лечения при выполнении лапароскопий.

Объем реальной помощи больным ОНП в разных лечебных учреждениях может быть ограничен возможностями, которыми располагает конкретное лечебное учреждение. Для выяснения в какой мере разный набор лечебных технологий может повлиять на конечный результат лечения больных ОНП, а именно на летальность, было проведено математическое моделирование. Для математического моделирования использован многофакторный регрессионный анализ.

Математическое моделирование конечных результатов лечения по выживаемости позволяет констатировать, что внутривенное применение панкреопротекторов приводило к снижению показателя относительного риска летального исхода в среднем до 0,136, в чревный ствол в сочетании с биоспецифической гемосорбцией на «Овосорбе» до 0,088. Использование ЧМИТ с одной стороны само уменьшало относительный риск летального исхода в среднем до 0,031, с другой стороны усиливало эффективность внутривенного применения панкреопротекторов, которые снижали относительный риск летального исхода в среднем до 0,11. При комплексном применении панкреопротекторов в чревный ствол в сочетании с биоспецифической гемосорбцией на «Овосорбе» и ЧМИТ уменьшение относительного риска летального исхода в среднем может составлять 0,09 и 0,011 соответственно.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В панкреатическом соке, внутри протоковых пробок и стеариновых бляшек, больных острым некротизирующим панкреатитом, обнаружены везикулярные структуры, имеющие белково-липидный состав, по своим размерам и свойствам не соответствующие описанным ранее биоструктурам [5, 7, 11, 19, 37, 59, 62].

2. Белково-липидные везикулы панкреатического сока больных острым некротизирующим панкреатитом обладают выраженным мембранотропным эффектом и модифицирующим влиянием на мембраны эритроцитов человека [5, 19, 37, 59].

3. Введение препаратов, обладающих цитопротекторными свойствами (диавитола, лидокаина и эмоксипина), оказывает положительное влияние на динамику показателей свободнорадикального стресса и морфометрических параметров в тканях поджелудочной железы и печени лабораторных животных, что приводит к повышению их выживаемости. При этом наиболее выраженным

влиянием на указанные характеристики обладает метилэтилпиридинол (эмоксипин) [12, 13, 14, 15, 17, 24, 28].

4. Эмоксипин обладает отчетливым ингибирующим действием на панкреатическую фосфолипазуA2, а также обеспечивает восстановление свойств мембран эритроцитов человека, подвергшихся воздействию белково-липидных везикул панкреатического сока [19, 41, 65].

5. Острый интерстициальный панкреатит характеризуется тремя, а острый некротизирующий панкреатит — пятью основными ультразвуковыми образами, каждый из которых ассоциирован с разной степенью тяжести заболевания [1, 10, 25, 34, 36, 39, 53].

6. Анализ ультразвуковых образов по предложенному способу позволяет объективизировать оценку степени тяжести острого панкреатита и с высокой степенью вероятности прогнозировать его течение и исход [1, 10, 25, 26, 30, 31, 40, 42, 43, 44, 56, 60].

7. Использование панкреопротекторов (эмоксипин, пентоксифиллин, лидокаин) в дополнение к базисной и антибактериальной терапии позволяет достоверно снизить летальность больных острым некротизирующим панкреатитом [18, 22, 23, 32, 45, 46, 50, 52, 66].

8. Введение в чревный ствол панкреопротекторных препаратов, по сравнению с их внутривенной инфузией, оказывает более выраженное влияние на результаты лечения больных острым некротизирующим панкреатитом и приводит к снижению частоты гнойных осложнений и летальности [6, 7, 8, 9, 18, 46, 67].

9. Включение в комплексную терапию больных острым некротизирующим панкреатитом биоспецифической гемосорбции на «Овосорбе» статистически достоверно улучшает эффективность лечения при интраартериальном введении панкреопротекторов, что в клиническом плане характеризуется снижением абсолютного риска летальности и гнойных осложнений [45, 61, 63, 67].

10. Применение чрескожных минимально инвазивных технологий характеризуется высокой эффективностью в лечении больных острым некротизирующим панкреатитом, поскольку позволяет достоверно снизить летальность этой тяжелой категории больных по сравнению с другими методами лечения и частоту развития гнойных осложнений по сравнению с лапароскопическими и открытыми оперативными вмешательствами [1, 2, 4, 16, 20, 21, 29, 30, 33, 35, 38, 39, 47, 48, 49, 51, 54, 55, 56, 57, 58].



## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При поступлении в клинику пациентов с подозрением на острый панкреатит всем пациентам, наряду с клинико-лабораторными и инструментальными исследованиями, необходимо выполнять ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

2. Всем больным острым панкреатитом необходимо проводить ультразвуковой мониторинг первые трое суток от момента поступления. Последующий контроль осуществляется по мере необходимости, но не реже, чем через 7 дней.

3. Увеличением поджелудочной железы следует считать превышение размеров головки и хвоста более 30 мм, тела — более 23 мм, а расширением главного панкреатического протока — 3 мм и более.

4. На основе анализа ультразвуковой семиотики острого панкреатита необходимо проводить выделение различных вариантов интерстициального и некротизирующего панкреатита, рассчитывать балл тяжести по ультразвуковой шкале. Это дает возможность своевременной идентификации группы пациентов, имеющих высокий риск неблагоприятного течения заболевания и нуждающихся в интенсивной терапии.

5. Больные с установленным острым интерстициальным панкреатитом могут лечиться в хирургических отделениях. Этой группе больных необходимо проводить базисную внутривенную инфузионную терапию, дополненную введением цитопротекторного комплекса (эмоксипин, пентоксифиллин, лидокаин).

6. Для лечения острого некротизирующего панкреатита с любым характером деструкции предпочтительным является перевод больного в отделение интенсивной терапии и реанимации, катетеризация чревного ствола или селективная катетеризация артерий, питающих зону с очагами деструкции.

7. После катетеризации, начинают непрерывную регионарную артериальную инфузию цитопротекторного комплекса и антибиотиков. Стартовый дозовый режим определяется лечащим врачом индивидуально каждому больному и увеличивается в зависимости от тяжести синдрома системного воспалительного ответа и/или по мере повышения баллов тяжести по любой из шкал оценки тяжести. Средняя суточная доза препаратов для эмоксипина — 600 мг, пентоксифиллина — 400 мг, лидокаина — 240 мг, цефалоспоринов III поколения — 4 г. Последующая коррекция препаратов осуществляется по результатам клинического и ультразвукового мониторинга.

8. После проведения коррекции гемореологического и волемического статуса показано включение в комплексную терапию биоспецифической гемосорбции на антипротеазном гемосорбенте «Овосорб».

9. Кратность биоспецифической гемосорбции определяется с учетом протеиназно-ингибиторного баланса плазмы крови, который определяется с помощью субстратного метода.

10. При верификации прогрессирующего, пульсирующего или стационарного типа панкреатического скопления жидкости, компрессиях билиарного тракта, магистральных сосудов и полых органов, а также при подозрении на инфицирование необходимо выполнять чрескожные минимально инвазивные вмешательства.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### Монографии

1. Федорук А. М. Ультрасонография в диагностике и лечении острого панкреатита. – Минск: Беларусь, 2005. – 126 с.

### Статьи в журналах

2. Баранов Е. В., Федорук А. М., Третьяк С. И. Чрескожное дренирование псевдокист поджелудочной железы под контролем УЗИ // *Анналы хирургической гепатологии*. – 1999. – Т. 4, № 2. – С. 145.

3. Fedoruk A. M., Baranov E. V. Acute Pancreatitis: The Microstructural Characteristic of Pancreatic Juice and Stearic Patches // *Pancreatology*. – 2002. – Vol. 2, № 3. – P. 296.

4. Федорук А. М., Третьяк С. И., Баранов Е. В. Панкреатическое скопление жидкости: интервенционная сонография в диагностике и лечении // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2002. – Т. 7, № 1. – С. 233–234.

5. Федорук А. М. Новые представления о некоторых ключевых звеньях патогенеза острого панкреатита // *Скорая медицинская помощь*. – 2004. – Т. 5, № 3. – С. 259–260.

6. Щерба А. Е., Федорук А. М., Третьяк С. И. Роль кишечника в течение острого некротизирующего панкреатита // *Белорус. мед. журн.* – 2004. – № 3. – С. 110–113.

7. Щерба А. Е., Федорук А. М., Третьяк С. И. Роль гипокальциемии в течении острого некротизирующего панкреатита // *Белорус. мед. журн.* – 2004. – № 2. – С. 100–102.

8. Щерба А. Е., Жура В. А., Федорук А. М., Третьяк С. И. Неокклюзионная мезентериальная ишемия в течение тяжелого острого панкреатита // *Белорус. мед. журн.* – 2005. – № 1. – С. 107–109.

9. Щерба А. Е., Федорук А. М., Третьяк С. И. Влияние разных способов доставки комплекса панкреопротекторов на выраженность системной воспалительной реакции и органной дисфункции при остром некротизирующем панкреатите // *Белорус. мед. журн.* – 2005. – № 2. – С. 89–91.

10. Состояние местного иммунитета слизистой оболочки и ультразвуковые образы стенки толстого кишечника у больных тяжелым острым панкреатитом / А. Е. Щерба, А. М. Федорук, А. С. Портянко, А. В. Савченко, А. И. Касперович, С. И. Третьяк, Е. Д. Черствый // *Мед. журн.* – 2006. – № 1. – С. 101–103.

11. Федорук А. М. Биотрансформация панкреатического сока у больных острым панкреатитом // *Мед. панорама*. – 2006. – № 2. – С. 9–11.

12. Федорук А. М. Влияние диавитола на течение острого экспериментального панкреатита // Мед. журн. – 2006. – № 2. – С. 97–99.

13. Федорук А. М. Влияние лидокаина на динамику морфологических характеристик острого экспериментального панкреатита // Мед. журн. – 2006. – № 2. – С. 99–101.

14. Федорук А. М. Влияние метилэтилпиридинола на основные показатели свободнорадикального стресса при остром экспериментальном панкреатите // Здоровоохранение. – 2006. – № 3. – С. 59–61.

15. Федорук А. М. Влияние эмоксипина на динамику морфологических характеристик острого экспериментального панкреатита // Мед. журн. – 2006. – № 1. – С. 96–98.

16. Федорук А. М., Кузьмич С. В. Эффективность использования чрескожных минимально инвазивных технологий в лечении больных острым некротизирующим панкреатитом // Медицина. – 2006. – № 2. – С. 20–22.

17. Федорук А. М., Мельников И. А. Морфогенез острого экспериментального панкреатита // Мед. панорама. – 2006. – № 2. – С. 14–18.

18. Федорук А. М. Острый некротизирующий панкреатит: сравнительная характеристика использования панкреатопротекторов и традиционной терапии // Медицина. – 2006. – № 2. – С. 17–19.

19. Федорук А. М. Ультраструктурная характеристика взаимодействия липидно-белковых везикул панкреатического сока с клеточными мембранами // Здоровоохранение. – 2006. – № 2. – С. 68–70.

### **Статьи в научных сборниках и материалах конференций**

20. Место КТ и УЗ-томографии при чрескожных дренирующих вмешательствах в случаях билиопанкреатических осложнений / А. М. Федорук, П. И. Захарьев, Л. Л. Авдей, Е. М. Жолнерович, А. В. Пиотух, А. Н. Сосновский, Л. З. Матузов, Н. Т. Ращинская // Место и роль рентгеновской компьютерной томографии в современном диагностическом процессе: Материалы науч.-практ. конф. – Минск, 1996. – С. 44–45.

21. Комплексный клинико-диагностический подход с применением пункционной биопсии и дренированием под УЗИ-контролем соответствующих контингентов больных / А. В. Толкачев, В. И. Сыкало, В. П. Новиков, А. М. Федорук, П. И. Захарьев, Л. Л. Авдей, А. В. Чернявский, Л. З. Мазуров, Н. Т. Ращинская // Состояние и перспективы развития диагностической службы Республики Беларусь: Материалы науч.-практ. конф., посвящ. 5-летию Минского диагност. центра. – Минск, 1997. – С. 42–43.

22. Баранов Е. В., Федорук А. М., Третьяк С. И. Роль препаратов с антиоксидантным и антифосфолипазным действием при лечении острого панкреатита

// Декабрьские чтения по неотложной хирургии: Сб. науч. тр. / Под ред. Г. П. Шороха. – Минск, 1998. – Т. 3. – С. 260–262.

23. Баранов Е. В., Федорук А. М., Третьяк С. И. Острый панкреатит: аспекты упредительной терапии // Материалы науч.-практ. конф., посвящ. 10-летию Минского диагностического центра. – Минск, 1999. – С. 17–18.

24. Баранов Е. В., Федорук А. М., Третьяк С. И. Экспериментальное обоснование локального применения патогенетических препаратов при лечении острого панкреатита // Декабрьские чтения по неотложной хирургии: Сб. науч. тр. / Под ред. Г. П. Шороха. – Минск, 1999. – Т. 4. – С. 148–151.

25. Третьяк С. И., Федорук А. М., Баранов Е. В. Острый панкреатит: ультрасонографический мониторинг и упреждающая терапия // Материалы белорусско-американского мед. науч.-практ. симпозиума, 12–15 окт. 1999 г. – Минск, 1999. – С. 71–80.

26. Федорук А. М., Третьяк С. И., Баранов Е. В. Ультразвуковой мониторинг острого панкреатита // Декабрьские чтения по неотложной хирургии: Сб. науч. тр. / Под ред. Г. П. Шороха. – Минск, 1999. – Т. 4. – С. 90–94.

27. Федорук А. М. Эффективность малоинвазивных вмешательств под УЗИ-контролем при панкреатическом скоплении жидкости // Новости лучевой диагностики. – 2000. – № 2. – С. 84–85.

28. Баранов Е. В., Федорук А. М., Щерба А. Е. Влияние препаратов антиоксидантного, антифосфолипазного и антигипоксического действия при остром экспериментальном панкреатите // Труды молодых ученых: Сб. науч. тр. / Под ред. С. Л. Кабака. – Минск, 2001. – С. 171–175.

29. Опыт и перспективы развития чрескожных дренирующих вмешательств под контролем ультрасонографии / А. М. Федорук, С. И. Третьяк, В. В. Большов, Е. В. Баранов // Белорусско-польские дни хирургии: Сб. материалов. – Гродно, 2001. – С. 154–156.

30. Третьяк С. И., Федорук А. М., Баранов Е. В. Диагностические аспекты и прогностические критерии острого панкреатита // Актуальные вопросы современной медицины: Материалы юбил. науч. конф., посвящ. 80-летию БГМУ / Под ред. С. Л. Кабака. – Минск, 2001. – Ч. 2. – С. 188–190.

31. Третьяк С. И., Федорук А. М., Баранов Е. В. Динамическая шкала оценки тяжести состояния у пациентов с острым панкреатитом // Белорусско-польские дни хирургии: Сб. науч. тр. – Гродно, 2001. – С. 67–68.

32. Третьяк С. И., Федорук А. М., Баранов Е. В. Результаты лечения больных острым панкреатитом с применением панкреопротекторной терапии // Актуальные вопросы современной медицины: Материалы юбил. науч. конф., посвящ. 80-летию БГМУ / Под ред. С. Л. Кабака. – Минск, 2001. – Ч. 2. – С. 191–193.

33. Использование аппарата Ившина для пункционных цисто- и фистуло-панкреатикогастростомий / А. М. Федорук, С. И. Третьяк, Е. В. Баранов, А. В. Савченко // 12 съезд хирургов Республики Беларусь: Материалы / Под ред. С. И. Леоновича. – Минск: БГМУ, 2002. – Ч. 1. – С. 79–80.

34. Федорук А. М., Захаринская И. Л. Ультрасонографическая биометрия нормальной поджелудочной железы: возрастные и половые особенности // Актуальные вопросы гепато-панкреато-билиарной хирургии: Сб.тр., посвящ. 30-летию Респ. центра хирург. гепатологии. – Минск: БГМУ, 2002. – С. 209–212.

35. Федорук А. М. Интервенционная ультрасонография острого панкреатита // Актуальные вопросы гепато-панкреато-билиарной хирургии: Сб. тр., посвящ. 30-летию Респ. центра хирург. гепатологии. – Минск: БГМУ, 2002. – С. 201–204.

36. Федорук А. М. Ультрасонографическая характеристика панкреатического скопления жидкости // Актуальные вопросы гепато-панкреато-билиарной хирургии: Сб.тр., посвящ. 30-летию Респ. центра хирург. гепатологии. – Минск: БГМУ, 2002. – С. 205–208.

37. Федорук А. М. Острый панкреатит: ультраструктурная характеристика взаимодействия панкреатического сока с клеточными мембранами // Актуальные вопросы эндокринной хирургии, хирургической гепатологии и трансфузионной медицины: Сб. науч. тр. – Пермь, 2003. – С. 228–231.

38. Малоинвазивная хирургия острого панкреатита: Учеб. пособие для системы последипл. образования / Рязан. гос. мед. ун-т им. акад. И. П. Павлова; Сост. В. П. Сажин, В. Г. Ившин, А. Л. Авдовенко, Ю. И. Макаров, А. М. Федорук, А. В. Сажин. – Рязань, 2004. – 73 с.

39. Ультразвуковая и лапароскопическая диагностика острого панкреатита: Учеб. пособие для системы последиplomного образования / Рязан. гос. мед. ун-т им. акад. И. П. Павлова; Сост. В. П. Сажин, В. Г. Ившин, А. М. Федорук, А. Л. Авдовенко, А. В. Сажин. – Рязань, 2004. – 74 с.

40. Федорук А. М. Возможности УЗИ в оценке тяжести и прогноза острого панкреатита // Современные диагностические технологии на службе здравоохранения: Сб. науч. тр. – Минск, 2004. – С. 22–23.

41. Федорук А. М. Новые свойства эмоксипина // Современные диагностические технологии на службе здравоохранения: Сб. науч. тр. – Минск, 2004. – С. 79–81.

42. Федорук А. М. Острый некротизирующий панкреатит: анализ факторов, определяющих течение и исход // Современные диагностические технологии на службе здравоохранения: Сб. науч. тр. – Минск, 2004. – С. 121–123.

43. Федорук А. М. Оценка тяжести и прогноза течения острого панкреатита на основе анализа ультразвукового образа // Лучевая диагностика: настоящее и

будущее: Материалы V съезда специалистов лучевой диагностики Республики Беларусь / Под ред. А. Н. Михайлова. – Минск, 2005. – С. 125–27.

44. Fedoruk A. M., Tretjak S. I. Scale of acute pancreatitis severity and prognosis based on the analysis of ultrasound images // Advanced information and telemedicine technologies for health (AITTH2005): Proceeding of the international conference. – Minsk, 2005. – Vol. 2. – P. 12–17.

45. Федорук А. М., Третьяк С. И., Кирковский В. В. Новые аспекты патогенетической терапии острого некротизирующего панкреатита // Проблемы хирургии в современных условиях: Материалы XIII съезда хирургов Республики Беларусь, 28–29 сент. 2006, г. Гомель: в 2-х томах. – Гомель, 2006. – Т. 1. – С. 168.

46. Федорук А. М. Новые взгляды на патогенез острого панкреатита (свободнорадикально-протеолипосомная гипотеза) // Проблемы хирургии в современных условиях: Материалы XIII съезда хирургов Республики Беларусь, 28–29 сент. 2006, г. Гомель: в 2-х томах. – Гомель, 2006. – Т. 1. – С. 167.

47. Федорук А. М. Чрескожные минимально инвазивные технологии в лечении больных острым некротизирующим панкреатитом // Проблемы хирургии в современных условиях: Материалы XIII съезда хирургов Республики Беларусь, 28–29 сент. 2006, г. Гомель: в 2-х томах. – Гомель, 2006. – Т. 1. – С. 169.

48. Чрескожные желчеотводящие вмешательства под ультразвуковым наведением при механической желтухе / А. М. Федорук, С. И. Третьяк, Н. В. Завада, В. В. Большов, М. М. Щетинин, В. В. Груша // Проблемы хирургии в современных условиях: Материалы XIII съезда хирургов Республики Беларусь, 28–29 сент. 2006, г. Гомель: в 2-х томах. – Гомель, 2006. – Т. 1. – С. 166.

### Тезисы

49. Федорук А. М. Чрескожные вмешательства под ультразвуковым контролем // Новости лучевой диагностики. – 1997. – № 1. – С. 7–8.

50. Баранов Е. В., Федорук А. М., Третьяк С. И. Дифференцированный подход к применению препаратов с антиоксидантным и антифосфолипазным действием при остром панкреатите // Материалы XXIII пленума правления общества Белорусских хирургов. – Минск, 1999. – С. 73–74.

51. Федорук А. М., Баранов Е. В. Острые псевдокисты поджелудочной железы: Эффективность чрескожных вмешательств под контролем УЗИ // 3 съезд Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине: Тез. докл. – М., 1999. – С. 190–191.

52. Федорук А. М., Баранов Е. В., Дидоренко А. И. Использование эмоксипина в сочетании с антифосфолипазными препаратами в комплексном лечении острого панкреатита // 6 съезд фармацевтов Республики Беларусь: Тез. докл. – Минск, 1999. – С. 175–177.

53. Федорук А. М.. Ультразвуковая динамика острого панкреатита // Материалы науч.-практ. конф., посвящ. 10-летию Минского диагностического центра. – Минск, 1999. – С. 94–95.

54. Третьяк С. И., Федорук А. М., Баранов Е. В. Возможности малоинвазивных технологий в лечении панкреатических свищей // Укр. журн. малоинвазивной и эндоскопической хирургии. – 2001. – № 3. – С. 25.

55. Федорук А. М., Третьяк С. И., Баранов Е. В. Интервенционная сонография в диагностике и лечении оментобурсита // Укр. журн. малоинвазивной и эндоскопической хирургии. – 2001. – № 3.

56. Третьяк С. И., Федорук А. М., Баранов Е. В. Применение малоинвазивных технологий в диагностике и лечении панкреатогенного оментобурсита // 12 съезд хирургов Республики Беларусь: Материалы / Под ред. С. И. Леоновича. – Минск: БГМУ, 2002. – Ч. 1. – С. 52–53.

57. Федорук А. М., Третьяк С. И., Баранов Е. В. Опыт применения малоинвазивных вмешательств под контролем ультрасонографии при заболеваниях органов гепатопанкреатодуоденальной зоны // 12 съезд хирургов Республики Беларусь: Материалы / Под ред. С. И. Леоновича. – Минск: БГМУ, 2002. – Ч. 1. – С. 53–54.

58. Третьяк С. И., Федорук А. М., Баранов Е. В., Большов В. В. Чрескожные диагностические и лечебные вмешательства у больных с заболеваниями гепатопанкреатодуоденальной области // Актуальные вопросы гнойно-септической и панкреато-билиарной хирургии: Материалы XXIV Пленума правления Асоц. белорус. хирургов. – Минск, 2004. – С. 224.

59. Федорук А. М. Новые аспекты патогенеза острого панкреатита // Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения. Новые направления в медицине: Материалы науч.-практ. конф., посвящ. 200-летию ГУ «432-й ордена Красной Звезды Глав. воен. клин. госпиталь ВС РБ» / Под ред. В. Н. Бордакова. – Минск: Технопринт, 2005. – С. 300.

60. Федорук А. М. Экспертная шкала оценки тяжести и прогноза течения острого панкреатита по ультразвуковому образу // Новые технологии в диагностике, интервенционной радиологии и хирургии печени и поджелудочной железы: Материалы науч. конф. Санкт-Петербург, 8–10 июня 2005 г. – СПб., 2005. – С. 55.

### Патенты

61. Кирковский В. В., Федорук А. М., Лобачева Г. А., Митьковская Н. П., Голубович В. П., Поликарпова В. И. Одноразовый планшет для экспресс-определения протеиназно-ингибиторного баланса в биологических жидкостях: Патент РБ № 1293. – Выд. 30.03.2004 г. – 3 с.



62. Федорук А. М. Способ исследования панкреатического сока и способ определения изменения состава панкреатического сока: Евразийский патент № 004420. – Выд. 29.04.2004 г. – 10 с.

63. Кирковский В. В., Гапанович В. И., Шульженко А. А., Ровдо И. М., Федорук А. М. Модуль массообменный гемосорбционный: Патент РБ № 1781. – Выд. 30.03.2005 г. – 2 с.

64. Федорук А. М., Третьяк С. И. Способ оценки тяжести и прогноза течения острого панкреатита: Евразийский патент № 006306. – Выд. 27.10.2005 г. – 14 с.

65. Федорук А. М., Кисель М. А., Петров П. Т., Федулов А. С. Ингибитор фосфолипазы А2: Евразийский патент № 006768. – Выд. 28.04.2006 г. – 2 с.

66. Федорук А. М., Щерба А. Е., Третьяк С. И., Баранов Е. В., Рацинский С. М. Цитопротекторный комплекс: Евразийский патент № 006774. – Выд. 28.04.2006 г. – 9 с.

67. Федорук А. М., Щерба А. Е., Третьяк С. И., Жура В. А., Кирковский В. В. Способ лечения панкреатита и способ профилактики осложнений острого некротизирующего панкреатита: Евразийский патент № 007473. – Выд. 27.10.2006 г. – 14 с.

## РЭЗІЮМЭ

**Федарук Аляксей Міхайлавіч**

**Патагенез, дыягностыка і ўдасканаленне комплекснага лячэння  
вострага панкреатыту (эксперыментальна-клінічнае даследаванне)**

**Ключавыя словы:** востры панкреатыт, патагенез, дыягностыка, лячэнне, ультрагукавое даследаванне, мінімальна інвазіўныя тэхналогіі.

**Мэта даследавання:** істотна палепшыць вынікі лячэння хворых вострым панкреатытам за кошт удакладнення ключавых звёнаў патагенезу, распрацоўкі інфарматыўных і даступных метадаў ацэнкі ступені цяжкасці, дынамікі і верыфікацыі паталагічнага працэсу і стварэння на гэтай аснове эфектыўнага комплексу лячэбных мерапрыемстваў.

У выніку мадэліравання вострага панкреатыту ў белых пацукоў прадэманстраваны станоўчы ўплыў дыявітолу, лідакаіну і эмаксіпіну на дынаміку паказчыкаў свабоднарадыкальнага стрэсу і морфаметрычных параметраў у тканках падстраўнікавай залозы і печані. Выяўлены заканамернасці развіцця дэзінтэграцыі ацынусаў пры вострым эксперыментальным панкреатыце.

Пры даследаванні панкреатычнага соку хворых вострым панкреатытам выяўлены ліпідна-бялковыя везікулы, якія валодаюць мадыфікуючым уплывам на біялагічныя мембраны эрытрацытаў чалавека. Устаноўлены інгібіруючы эфект метылэтылпірыдзінолу (эмоксіпіну) на панкреатычную фосфаліпазу A2.

У выніку правядзення клінічных даследаванняў сістэматызавана ультрагукавая семіётыка вострага панкреатыту, створана шкала для ацэнкі цяжкасці і прагнозу захворвання. Даказана высокая эфектыўнасць праскурных мінімальна інвазіўных тэхналогій пад ультрагукавым кантролем, прапанаваны алгарытм прымянення гэтых тэхналогій у лячэнні хворых вострым некратузуючым панкреатытам. Распрацаваны высокаэфектыўны комплекс панкреэпраэктарнай тэрапіі, даказана перавага дадатковага прымянення гемасорбцыі з сарбентам «Авасорб» у параўнанні з ізаляваным інтраартэрыяльным увядзеннем комплексу панкреэпраэктараў.

## РЕЗЮМЕ

**Федорук Алексей Михайлович**

### **Патогенез, диагностика и совершенствование комплексного лечения острого панкреатита (экспериментально-клиническое исследование)**

**Ключевые слова:** острый панкреатит, патогенез, диагностика, лечение, ультразвуковое исследование, минимально инвазивные технологии.

**Цель исследования:** существенно улучшить результаты лечения больных острым панкреатитом за счет уточнения ключевых звеньев патогенеза, разработки информативных и доступных методов оценки степени тяжести, динамики и верификации патологического процесса и создания на этой основе эффективного комплекса лечебных мероприятий.

В результате моделирования острого панкреатита у белых крыс продемонстрировано положительное влияние диавилтола, лидокаина и эмоксипина на динамику показателей свободнорадикального стресса и морфометрических параметров в тканях поджелудочной железы и печени. Выявлены закономерности развития дезинтеграции ацинусов при остром экспериментальном панкреатите.

При исследовании панкреатического сока больных острым панкреатитом обнаружены липидно-белковые везикулы, обладающие модифицирующим влиянием на биологические мембраны эритроцитов человека. Установлен ингибирующий эффект метилэтилпиридинола (эмоксипина) на панкреатическую фосфолипазу А<sub>2</sub>.

В результате проведения клинических исследований систематизирована ультразвуковая семиотика острого панкреатита, создана шкала для оценки тяжести и прогноза заболевания. Доказана высокая эффективность чрескожных минимально инвазивных технологий под ультразвуковым контролем, предложен алгоритм применения этих технологий в лечении больных острым некротизирующим панкреатитом. Разработан высокоэффективный комплекс панкреопротекторной терапии, доказаны преимущества дополнительного применения гемосорбции с сорбентом «Овосорб» по сравнению с изолированным интраартериальным введением комплекса панкреопротекторов.

## SUMMARY

**Fedoruk Alexey Mihaylovich**

**Pathogenesis, Diagnostics and an Improvement of Complex Treatment  
of Acute Pancreatitis (experimental and clinical research)**

**Key words:** acute pancreatitis, pathogenesis, diagnostics, treatment, ultrasonic research, minimal invasive technologies.

**Purpose of the research:** to essentially improve the results of treatment of patients with acute pancreatitis due to specification of the key pathogenesis features, to develop informative and accessible methods of severity degree estimation, dynamics and verification of pathological processes and creation on this basis of an effective complex of treatment procedures.

As the result of acute pancreatitis modeling in white rats, there has been demonstrated the positive influence of diavitol, lidocaine and emoxipine on the parameters dynamics of free radical stress and morphometric parameters in pancreas and liver tissues. There have been disclosed the mechanisms of development of acinar decomposition in acute experimental pancreatitis.

During the research of pancreatic juice in patients with acute pancreatitis there have been found out lipidic-protein vesicles with modifying influence on human erythrocytes biological membranes. There has been revealed the inhibitory effect of methylethylpyridinol (emoxipine) on pancreatic phospholipase A2.

As the result of the clinical research findings, there has been systematized the ultrasonic semiotics of acute pancreatitis, there has been developed the scale to estimate the severity and the disease prediction. There has been proved the high efficiency of percutaneous minimally invasive technologies using the ultrasonic control, there has been suggested the algorithm of these technologies application for treatment of patients with acute necrotizing pancreatitis. There has been developed a highly effective complex of pancreaprotective therapies, there have been proved the advantages of additional hemosorption application with “Ovosorb” sorbent, as compared to isolated intra-arterial introduction of a pancrea protective complex.

Подписано в печать 29.12.06. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Кюм Люкс».

Печать офсетная. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 2,56. Уч.-изд. л. 2,36. Тираж 60 экз. Заказ 2.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусский государственный медицинский университет.

ЛИ № 02330/0133420 от 14.10.2004; ЛП № 02330/0131503 от 27.08.2004.

220030, г. Минск, Ленинградская, 6.

