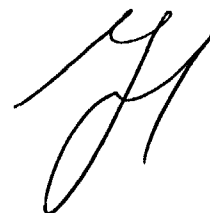


ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«АЛТАЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

У15060350010

На правах рукописи

Удовиченко Андрей Викторович



**ЛОКАЛЬНАЯ КОРРЕКЦИЯ ПРОТЕИНАЗНО-ИНГИБИТОРНОГО
ДИСБАЛАНСА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ
ПАНКРЕОНЕКРОЗОМ**

14.01.17 - ХИРУРГИЯ

**ДИССЕРТАЦИЯ НА СОИСКАНИЕ
УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
МЕДИЦИНСКИХ НАУК**

Научный руководитель:

Цеймах Евгений Александрович

доктор медицинских наук,

профессор

Барнаул - 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 Лечение панкреонекроза - современное состояние проблемы. (обзор литературы).....	12
ГЛАВА 2 Материалы и методы исследования	42
2.1 Дизайн исследования	42
2.1.1 Критерии включения	42
2.1.2 Критерии исключения	42
2.1.3 Общая характеристика больных.....	43
2.2 Методы исследования и контрольные показатели.....	57
2.2.1 Программа обследования.....	57
2.2.2 Специальные исследования по оценке состояния протеиназно-ингибиторного баланса в сыворотке крови и экссудате из очага поражения	59
2.2.3 Контрольные показатели.....	64
2.3 Статистическая обработка данных.....	64
ГЛАВА 3 Изменения протеиназно-ингибиторного баланса у больных Панкреонекрозом	66
3.1 Показатели протеиназно-ингибиторного баланса у больных стерильным панкреонекрозом	66
3.2 Показатели протеиназно-ингибиторного баланса у больных инфицированным панкреонекрозом	76
3.2.1 Фаза разгара воспалительного процесса	76
3.2.2 Фаза разрешения воспалительного процесса.....	93
3.2.3 Сравнительная характеристика протеиназно-ингибиторного баланса у больных инфицированным панкреонекрозом в фазах разгара и разрешения воспалительного процесса.....	97
3.3 Сравнительная оценка протеиназно-ингибиторного баланса у больных инфицированным и стерильным панкреонекрозом.....	101

ГЛАВА 4 Коррекция протеиназно-ингибиторного дисбаланса в комплексном лечении больных панкреонекрозом	107
4.1 Обоснование введения ингибиторов протеиназ с целью коррекции протеиназно-ингибиторного дисбаланса у больных панкреонекрозом	107
4.2 Методика комплексного лечения больных панкреонекрозом с применением ингибиторов протеиназ	109
4.3 Влияние локальной коррекции протеиназно-ингибиторного дисбаланса на течение заболевания и результаты лечения у больных стерильным панкреонекрозом	111
4.4 Влияние локальной коррекции протеиназно-ингибиторного дисбаланса на течение заболевания и результаты лечения у больных инфицированным панкреонекрозом.....	122
4.5 Результаты лечения больных панкреонекрозом	140
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	144
ВЫВОДЫ	157
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	158
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	159
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	160

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Острый панкреатит является одной из наиболее важных проблем ургентной хирургии. Актуальность ее обусловлена, прежде всего, заметным увеличением числа больных острым панкреатитом, который в настоящее время составляет 12,5% и стабильно занимает третье место, уступая лишь острому аппендициту и острому холециститу [1, 3, 25, 169, 220, 225, 339]. Отмечается тенденция к росту деструктивных форм до 27,3%. Подчеркнем высокую социальную значимость проблемы острого панкреатита, так как большую часть пациентов (около 70%) составляют лица трудоспособного возраста, так наиболее высокий уровень заболеваемости приходится на возрастной период 30-50 лет [6, 62, 165, 270]. Несмотря на успехи, достигнутые в совершенствовании патогенетически обоснованной интенсивной терапии и малоинвазивных методов хирургического лечения, общая летальность при остром панкреатите на протяжении последних 40 лет сохраняется на одном уровне как в нашей стране [6, 62, 165], так и за рубежом [270, 339], варьируя от 3,9% до 30%. Послеоперационная летальность от этой патологии по различным регионам Российской Федерации из года в год колеблется в широком диапазоне - от 5 до 50% [3, 165]. Высокая летальность, большие экономические затраты по диагностике и лечению острого панкреатита выводят эту проблему за рамки медицинской.

Недостаточная эффективность методов лечения обуславливает необходимость поиска новых, патогенетически обоснованных методов лечения.

Макроорганизм предотвращает генерализацию инфекции созданием фибринового барьера, блокацией микроциркуляции в очаге воспаления. Одновременно фибриновый барьер является препятствием на пути генерализации микробной инвазии. В то же время блокада микроциркуляции в очаге воспаления препятствует проникновению антибактериальных средств и ингибиторов протеиназ [17, 70, 123, 151, 217].

Фибринация тканей, блокада микроциркуляции оказывает значительное влияние на локальное течение воспаления, предотвращая генерализацию инфекции [8], активируя систему комплемента, усиливая хемотаксис [323] и выброс протеолитических ферментов нейтрофилами [351].

В последнее время большое значение в патогенезе воспалительных заболеваний придается нарушению сбалансированности протеиназ и ингибиторов в очаге поражения [85, 260, 241, 258, 264, 306]. Протеолиз представляет особую форму биологического контроля, включает протеолитические ферменты, их неактивные предшественники, активаторы и ингибиторы, обеспечивает гомеостаз в норме и при развитии адаптационно-защитных реакций организма [40, 120, 246]. При неуправляемом протеолизе происходит деструкция клеток, активация систем свертывания, фибринолиза, комплемента и кининогенеза [44, 212, 214, 218]. Протеолитические ферменты плазмы крови из тканей макроорганизма, как правило, способны усиливать действие на организм патогенных факторов: бактерий, вирусов [186], токсических веществ окружающей среды [28, 277], что сопровождается патологией бронхо-легочной системы [253, 266, 343], желудочно-кишечного тракта [87, 216], развитием онкологических заболеваний [213, 223, 243].

В регуляции протеолитических процессов принимают участие ингибиторы внутриклеточных и внеклеточных протеиназ [44, 120, 291]. Ингибиторы протеиназ обладают противовоспалительным, антибактериальным, противовирусным и противоопухолевым действием [255, 283]. Выявлено большое количество вариантов реагирования ингибиторов протеолиза: от повышения их активности [219, 291, 283, 320, 342], до снижения [282, 322] и разнонаправленной реакции [40, 142, 146]. Неоднозначность оценки роли ингибиторов протеолиза в реакциях адаптации и развитии патологических процессов приводит к значительным трудностям при использовании их в качестве диагностических и прогностических критериев.

Одним из факторов, способствующих протеиназно-ингибиторного дисбалансу, является активация каскадно-комплексных систем плазмы, в результате которой развивается микроциркуляторный блок [195, 203].

Основным источником протенназ в очаге воспаления являются нейтрофильные лейкоциты [71; 84; 258; 260; 325; 331]. Под влиянием ряда факторов [234; 304; 355] происходит высвобождение преформированных биологически активных веществ, что является важнейшим этапом реализации эффекторного потенциала зрелого нейтрофила [237; 318].

Патологическое действие протенназ гранулоцитов усиливается наличием микроциркуляторного блока [195; 203] и связанным с ним ограничением выхода основных плазменных ингибиторов в очаг воспаления. В развитии и поддержании воспалительной реакции имеет значение комплекс факторов: триггерный агент, взаимодействие клеточных и плазменных систем, образование в процессе протеолитических реакций среднемолекулярных пептидов, обладающих биологической активностью [77, 93, 211].

Биологический контроль за повышенной протеолитической активностью осуществляется посредством острофазовой реакции плазменных ингибиторов. Но доступ их в очаг воспаления ограничен повышенным тромбообразованием, нарушением микроциркуляции и фибриной очага в месте внедрения патогенного фактора [7, 43, 121, 186].

Протенназно-ингибиторный дисбаланс в очаге воспаления проявляется избыточным количеством протенназ с одной стороны, дефицитом ингибиторов с другой стороны или сочетанием указанных факторов [84, 260, 241, 264, 305]. Особая роль в деструкции белков соединительной ткани принадлежит эластазе гранулоцитов [149, 237, 262, 367, 292, 294, 354].

Основным плазменным ингибитором нейтрофильной эластазы является α_1 -протенназный ингибитор (α_1 -ПИ), [86, 99, 203, 220, 286, 341]. Острофазовый сдвиг ингибитора наблюдается в сыворотке крови при различных патологических состояниях [91, 287]. Но острофазовый сдвиг в плазме крови не означает эффективного ингибирования протенназ в очаге воспаления [104, 225].

Большое значение в патогенезе воспалительных заболеваний имеют и другие ингибиторы - α_2 -макроглобулин (α_2 -МГ) [139, 222, 260, 287].

Концепция о ведущей роли протеиназно-ингибиторного дисбаланса в формировании деструкции существенно уточняет многие аспекты патогенеза панкреонекроза и его осложнений.

Распространенность деструктивного процесса в поджелудочной железе и забрюшинной клетчатке при панкреонекрозе в значительной мере зависят от состояния протеиназно-ингибиторного дисбаланса в очаге поражения. Это послужило основанием изучить состояние протеиназно-ингибиторного дисбаланса сыворотки крови и в экссудате из очага поражения у больных панкреонекрозом на разных стадиях течения заболевания.

Цель исследования

Повышение эффективности комплексного лечения больных панкреонекрозом путем коррекции протеиназно-ингибиторного дисбаланса в очаге поражения.

Задачи исследования

1. Изучить протеиназно-ингибиторный баланс в периферической крови и в экссудате из брюшной полости и забрюшинного пространства при различных формах панкреонекроза.
2. Исследовать влияние ингибиторов протеолиза на протеолитическую активность крови, в экссудате из брюшной полости и забрюшинного пространства.
3. Оценить результаты комплексного лечения больных панкреонекрозом с использованием локального введения ингибиторов протеолиза.

Научная новизна

Получены новые данные о соотношении протеиназ и ингибиторов плазменного и клеточного происхождения в периферической крови и экссудате из очага поражения у больных панкреонекрозом. Выявлен протеиназно-ингибиторный дисбаланс в периферической крови и экссудате из очага поражения у больных панкреонекрозом. Установлены существенные различия нарушений протеиназно-ингибиторного баланса в циркулирующей крови и в очаге поражения у больных панкреонекрозом. Найдена взаимосвязь протеиназно-

ингибиторного дисбаланса с тяжестью течения панкреонекроза. Определена возможность местной коррекции дисбаланса путем локального введения в очаг поражения ингибиторов протеолиза у больных панкреонекрозом.

Теоретическая и практическая значимость работы

Применение в комплексном лечении панкреонекроза локального введения ингибиторов протеиназ позволяет уменьшить частоту перехода стерильного панкреонекроза в инфицированный, снижает частоту распространения воспалительного процесса на забрюшинную клетчатку и улучшает исходы заболевания.

Методология и методы исследования

Проведено контролируемое, сравнительное проспективное с элементами ретроспективного исследование на сопоставимых группах пациентов с применением методики «случай - контроль». В основу работы положены данные о 168 больных с различными формами панкреонекроза, находившихся на лечении в хирургических отделениях КГБУЗ «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Барнаул, в период с 2009 по 2013 гг.

Критерии включения: больные с установленным диагнозом стерильный или инфицированный панкреонекроз; возраст больных от 18 до 90 лет; подписанное информированное согласие.

Критерии исключения: больные, умершие в течение 24 часов после госпитализации; а также случаи панкреатогенного шока; отравление суррогатами алкоголя; ВИЧ-инфицированные больные, больные с активными вирусными гепатитами; больные с онкологическими заболеваниями; заболеваниями крови (онкологические, анемия); острый инфаркт миокарда с кардиогенным шоком.

Для оценки изменений исследуемых показателей применялись результаты обследования 30 здоровых лиц в возрасте от 20 до 69 лет (контрольная группа).

Для обследования изучаемого контингента больных применялись современные клинико-лабораторные, рентгенологические, функциональные и эндоскопические методы исследования. Кроме этого, в программу обследования

больных были включены специальные методы исследования показателей периферической крови и экссудата из очага поражения, включающие исследование активности протеиназ и ингибиторов протеиназ в сыворотке крови и экссудате из очага поражения больных различными формами панкреонекроза, в разных фазах течения заболевания с использованием объема методик, обеспечивающих определение активности различных классов протеиназ и ингибиторов.

Наряду с определением базальных (исходных) показателей активности протеиназ и ингибиторов протеиназ, проведена динамическая оценка влияния некоторых препаратов на активность протеолитических ферментов и ингибиторов. Для подавления протеолитической активности, с целью повышения ингибиторной емкости использовались антиферментные препараты: Σ -аминокапроновая кислота, гордокс, контрикал.

В исследовании применялись современные методы статистической обработки (коэффициент Стьюдента, Z-критерий, критерий Манна-Уитни, критерий Фишера).

Положения, выносимые на защиту

1. Возможность сокращения у больных панкреонекрозом длительности стационарного лечения; уменьшения частоты распространения воспалительного процесса на брюшинную клетчатку путем применения коррекции протеиназно-ингибиторного дисбаланса в очаге поражения.

2. Зависимость состояния протеиназно-ингибиторного баланса в крови и очаге поражения от стадии и степени выраженности воспалительного процесса при панкреонекрозе.

3. Необходимость учета протеиназно-ингибиторного потенциала при лечении больных панкреонекрозом.

Степень достоверности и апробация результатов

Теория построена на известных проверяемых данных и фактах, согласуется с опубликованными экспериментальными данными по теме диссертации. Идея

базируется на анализе практики и обобщении передового опыта в области диагностики и лечения панкреонекроза.

Результаты исследования получены при использовании современных методов диагностики на основе глубокого анализа клинико-лабораторных показателей периферической крови и в экссудате из очага поражения, включающие исследование протеиназно-ингибиторного баланса в сыворотке крови и экссудате из очага поражения больных различными формами панкреонекроза, в разных фазах течения заболевания с использованием объема методик, обеспечивающих определение активности различных классов протеиназ и ингибиторов.

Использованы современные методики сбора и обработки исходной информации, представлены выборочные совокупности с обоснованием подбора объектов наблюдения.

Достоверность полученных данных базируется на репрезентативности выборки клинического материала (реальная клиническая практика), применении четких критериев включения/исключения в исследование.

Представленные в работе выводы и положения вытекают из результатов проведенного исследования, включающего большое число клинических наблюдений, изучения особенностей клинической картины панкреонекроза, сопоставления их с контрольной группой и определения связи этих показателей с течением и исходом заболевания.

Данные, полученные в исследовании, обработаны с помощью современных статистических методов, которые применяются в клинической и научной практике.

Материалы диссертационной работы были представлены и обсуждены: на региональной научно-практической конференции хирургов Сибири «Актуальные вопросы абдоминальной и сосудистой хирургии», посвященная 100-летию со дня рождения основателя кафедры госпитальной хирургии АГМУ профессора В.А.Овчинникова (г. Барнаул, 2012); на XVII Всероссийской научно-практической конференции «Многопрофильная больница: проблемы и решения» (г. Ленинск-Кузнецкий, 2013); на «2-м съезде врачей неотложной медицины»

(г. Москва, 2013); научно-практических конференциях, посвященных Дню науки (Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (г. Барнаул, 2014, 2015); научно-практической конференции молодых ученых «Проблемы хирургии» (г. Барнаул, 2014); совместном заседании кафедр оперативной хирургии и топографической анатомии, общей хирургии, факультетской хирургии имени проф. И.И. Неймарка с курсом хирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, госпитальной хирургии и патологической анатомии с секционным курсом Алтайского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Барнаул, 2015).

Личный вклад

Являлся непосредственно лечащим врачом и оперирующим хирургом у большинства анализируемых больных. Получал первичные данные в рамках научного исследования, выполнял обработку и интерпретацию полученных данных, готовил публикации по выполненной работе.

Результаты исследования внедрены в практическую работу хирургических отделений, отделения анестезиологии и реанимации КГБУЗ «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Барнаул; в учебный процесс кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Алтайского государственного медицинского университета.

ГЛАВА 1

ЛЕЧЕНИЕ ПАНКРЕОНЕКРОЗА - СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

До настоящего времени лечение панкреонекроза остается чрезвычайно актуальной проблемой хирургии вследствие возрастающей частоты и сохраняющейся высокой летальности, особенно в стадии гнойно-некротических осложнений [1, 5, 29, 170, 232, 248, 335].

Несмотря на успехи, достигнутые в совершенствовании патогенетически обоснованной интенсивной терапии и малоинвазивных методов хирургического лечения, общая летальность при остром панкреатите на протяжении последних 40 лет одинакова как в нашей стране [8, 62, 164], так и за рубежом [307, 335], варьируя от 3,9% до 30%. Послеоперационная летальность от этой патологии по регионам Российской Федерации из года в год колеблется в широком диапазоне - от 5 до 50% и более [5, 164]. Высокая летальность, большие экономические затраты по диагностике и лечению острого панкреатита выводят эту проблему далеко за рамки медицинской.

При всем многообразии клинических проявлений деструктивного панкреатита и часто непредсказуемом его исходе чрезвычайно важны точные методы оценки, как характера патоморфологического процесса, так и тяжести экстраабдоминальных полиорганных нарушений [9, 46, 85, 95, 159]. Во многом эти проблемы обусловлены традиционными представлениями о патогенезе деструктивного воспалительного и септического процессов при панкреонекрозе [59, 64, 102, 115].

Достигнутые успехи в лечении острого панкреатита связаны с применением активной комплексной лечебной тактики, базирующейся на современном понимании патогенеза заболевания [162, 189]. Несмотря на значительное количество этиологических факторов, по данным В.С. Савельева (2004), на

сегодняшний день известно более 140 причин, способствующих возникновению острого панкреатита, данные эпидемиологических исследований показывают, что у 70-90% больных острый панкреатит обусловлен приемом алкоголя, патологией билиарного тракта, однообразным питанием, травмой непосредственно поджелудочной железы, а также оперативными вмешательствами как на органах брюшной полости (включая ЭРХПГ, ЭПСТ) [23, 67, 167, 315]. Острый панкреатит является монопатогенетическим, фазно развивающимся процессом [161, 184]. В его основе лежит ферментативная деструкция поджелудочной железы [115, 187] с нарушениями преимущественно в сосудистом, иммунологическом, гемодинамическом и метаболическом звеньях [2, 162]. Уже через 3 часа после начала заболевания в железе выявляются многочисленные очаги некробиоза и некроза, отдельных ацинусов и их групп [116, 184]. Даже отечную форму болезни следует рассматривать как абортивный мелкоочаговый панкреонекроз, возникающий при участии мнolitических ферментов и местных медиаторов воспаления [163]. Ослабление факторов защиты, препятствующих аутоагрессии ферментов, ведет к прогрессированию жирового некроза или к разворачиванию второго патобиохимического каскада заболевания с активацией протеолитической, лизосомальной, кининовой, плазминовой, тромбиновой систем и развитием геморрагического панкреонекроза [73, 151].

В основе современной концепции патогенеза тяжелого острого панкреатита лежит переход явлений локального воспаления в стереотипную генерализованную системную воспалительную реакцию, описываемую как синдром системного воспалительного ответа (ССВО; SIRS) (Bone R.C., 1996, 6) [83, 184, 185, 302].

Системными эффектами, запускающими каскад воспалительных реакций, ответственных за развитие ССВО, обладают различные провоспалительные медиаторы - цитокины и вазоактивные субстанции, высвобождающиеся в первую очередь активированными нейтрофилами, лимфоцитами, макрофагами, тучными клетками, фибробластами, гепатоцитами и эндотелиальными клетками в условиях массивного повреждения поджелудочной железы [83, 184, 185, 302].

В случае образования массивного некроза поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки создаются условия для постоянного поступления в ткани (брюшную полость, системный кровоток, биологические среды) большого количества антигенных структур. Развивающаяся в этих условиях запредельная антигенная стимуляция иммунокомпетентных клеток приводит к неконтролируемому лавинообразному выбросу провоспалительных медиаторов («цитокиновая буря»), что обуславливает ряд негативных системных эффектов, основным из которых является генерализованное повреждение эндотелия [83, 184, 185, 302].

Повреждение эндотелия является центральным звеном распространения системного воспаления за границы сосудистого русла и его неблагоприятного действия на органы и системы, проявляющегося «ранней» полнорганной недостаточностью (ПОН). В конечном итоге снижение тонуса сосудов, нарушение режима микроциркуляции приводят к острой сосудистой недостаточности, лежащей в основе шокового синдрома при тяжелом остром панкреатите (панкреатогенный шок) [83, 184, 185, 255, 302].

Неконтролируемая продукция провоспалительных медиаторов связана с индукцией лейкоцитоза дегрануляцией полиморфно-ядерных лейкоцитов и выбросом большого количества активных лизосомальных ферментов: супероксидаз, протеаз, миелопероксидаз, перекиси водорода, а также гидроксильных радикалов. Развивающемуся цитокиновому повреждению тканей жизненноважных органов отводится большая роль в развитии ПОН, [45, 181, 201, 302, 343].

В течение панкреатита выделяют 2 фазы. Первая фаза - фаза токсемии - включает в себя период острых гемодинамических нарушений и «ранней» полнорганной недостаточности. Вторая фаза – фаза деструктивных осложнений - включает в себя период асептических деструктивных осложнений и период гнойно-деструктивных осложнений. [49, 95, 102, 143, 163, 181].

Тяжесть состояния больных в первом периоде в фазу токсемии обусловлена массивным поступлением в кровь панкреатических ферментов «панкреотогенной

токсемией», степенью ферментемии и объемом некроза железы [110, 166]. Ведущим патофизиологическим механизмом является альтеративно-экссудативная (острая) фаза воспалительной реакции с выбросом в кровоток активированных ферментов, биогенных аминов, медиаторов воспаления, продуктов активации калликреин-кининовой, плазминовой, тромбиновой и других систем, крайним проявлением является запуск ССВО. [95, 102, 143, 163, 329].

Компенсаторный выброс вазоконстрикторов не обеспечивает достаточный сосудистый тонус [39, 90]. Генерализованные расстройства центральной гемодинамики и микроциркуляции значительно усиливаются при вовлечении в процесс систем гемостаза, фибринолиза и нарушении реологических свойств крови [7, 108, 129, 173, 193, 235, 272]. Они усугубляют тяжесть течения острого панкреатита [119, 192, 205, 204]. В результате возникают нарушения метаболизма с гипоксией и ацидозом тканей, расстройствами всех видов обмена и синтеза белка [181, 335]. Наибольшую опасность для жизни больного в этот период является панкреатогенная токсемия с явлениями сердечно-сосудистой, острой дыхательной, острой почечной, печеночной недостаточности, энцефалопатии различной тяжести. Крайними клиническими проявлениями указанных нарушений являются панкреатогенный шок, панкреатогенный делирий, ОРДС взрослых, острая почечная недостаточность [26, 59, 208], представляют и тромбгеморрагические осложнения, проявляющиеся локализованным внутрисосудистым свертыванием и геморрагиями и диссеминированным внутрисосудистым свертыванием с образованием острых язв желудка, двенадцатиперстной кишки, пищевода и сегментарными некрозами кишечника [119, 163, 181, 178, 200].

Ведущим патоморфологическим процессом является прогрессирующий некроз паренхимы поджелудочной железы (мелкоочаговый, крупноочаговый, субтотальный) и забрюшинной клетчатки (поверхностный или глубокий, ограниченный или распространенный) [83, 184, 185, 248, 302, 343].

В периоде «ранней» полиорганной недостаточности в результате генерализованного действия эндотоксинов, протеолитических ферментов,

расстройств микроциркуляции и гемодинамики поражаются многие органы и системы жизнеобеспечения [5, 49, 95, 102]. Различная тяжесть заболевания в этот период рассматривается в свете синдромов, которые возникают при остром панкреатите. Так, И.А. Криворучко и соавт. [102] выделяют «синдром системного воспалительного ответа» и «синдром полиорганной дисфункции». Оба процесса возникают в результате освобождения цитокиновых и нецитокиновых медиаторов в ответ на развитие некроза поджелудочной железы. Их данные позволяют считать, что «синдром системного воспалительного ответа» представляет собой адаптивный ответ организма на жизнеугрожающие нарушения гомеостаза, а «синдром полиорганной дисфункции» - дезадаптивные последствия этого ответа, определяющегося разными степенями полиорганной дисфункции [102]. Гипотеза о микроциркуляторных нарушениях, являющихся следствием системной воспалительной реакции и определяющих развитие полиорганной несостоятельности, разрабатывается сейчас наиболее активно [45, 181, 201]. Для констатации формирующегося синдрома полиорганной недостаточности достаточно несостоятельности двух органов [95, 102, 332]. В основе синдрома лежит прогрессирующая недостаточность митохондрий и других субклеточных структур [108, 109, 329]. Она ведет к развитию дистрофических и очаговых некротических изменений в печени, почках, сердце и легких. Прекращение доставки энергетических субстратов приводит к развитию фокальных некрозов. Развитие фокальных некрозов, вероятно, является основной базой развития органной недостаточности [95, 102].

Описанная теория патогенеза полиорганной недостаточности как следствие микроциркуляторных нарушений системной воспалительной реакции представляет, на первый взгляд, простой путь прекращения патологического процесса - воздействие на первичный источник. Однако развитие системного воспаления приводит к развитию дистантных поражений, которые сопровождаются также развитием воспалительных явлений и выбросом дополнительных порций хемоаттрактантов и противовоспалительных цитокинов, формируя тем самым порочный круг. В этой ситуации воздействие на первичный

очаг является мерой необходимой, но уже поздней и недостаточной в связи с тем, что процесс приобрел характер «оторванности» от первичного очага [95, 102].

Выраженность этих изменений определяется характером и объемом поражения поджелудочной железы [78, 252]. Даже при отечной форме острого панкреатита наблюдаются значительные функциональные и морфологические нарушения со стороны поджелудочной железы [116, 159], свидетельствующие о срыве механизмов компенсации. Следовательно, во втором периоде заболевания происходит углубление нарушений микроциркуляции, нарастание эндогенной интоксикации с прогрессированием полиорганной недостаточности, что значительно отягощает течение болезни [95, 102, 128, 204].

Во второй фазе - фазе деструктивных осложнений выделяют два периода: период асептических деструктивных осложнений и период гнойно-деструктивных осложнений [83, 184, 185, 302, 343, 363].

Период асептических деструктивных осложнений острого панкреатита начинается, как правило, с 7-10-х суток и продолжается до выздоровления больного или до появления инфекционных деструктивных осложнений заболевания [83, 184, 343, 363].

Ведущим патофизиологическим механизмом является пролиферативно-инфильтративная фаза воспалительной реакции с формированием инфильтративно-воспалительного вала на границе зон панкреатогенной деструкции, уменьшением проявлений ССВО [83, 184, 185, 343, 363].

Ведущим патоморфологическим процессом является демаркация некротических и жизнеспособных тканей с формированием инфильтрата. Дальнейшая эволюция инфильтрата возможна в трех направлениях: постепенное рассасывание некроза с замещением рубцовой тканью; асептическое расплавление некроза с образованием секвестров и формированием острой псевдокисты; инфицирование и развитие гнойных осложнений [83, 184, 185, 302, 343, 363].

Основным клиническим синдромом является улучшение состояния больного, так как проявления интоксикации уходят на второй план вследствие уменьшения

всасывания продуктов распада из зон деструкции из-за их отграничения инфильтративно-воспалительным валом [83, 184, 185, 302, 343, 363].

Основными местными проявлениями служат панкреатогенный инфильтрат, секвестры, острая псевдокиста (формируется не ранее 4-6-й недели от начала заболевания) [83, 184, 185, 302, 343, 363].

В период гнойно-деструктивных осложнений - присоединяется еще один важнейший фактор, отягчающий течение заболевания, - продукты деградации и жизнедеятельности микробных тел [69, 169], что ухудшает прогноз болезни [49, 95, 152]. Прогрессирование заболевания многие исследователи связывают с транслокацией бактерий из кишечника и уровнем микробного заражения различных органов и тканей [95, 102, 116, 163, 184]. С прогрессированием недостаточности кишечного барьера, инвазии и диссеминации кишечной флоры в очаги некроза, с развитием патофизиологического механизма наступает качественно новый этап формирования ССВО с активацией и продукцией аналогичных первой фазе развития острого панкреатита воспалительных субстанций, но уже под действием токсинов бактериальной природы [95, 102, 184, 339].

Основным патоморфологическим процессом является развитие «поздних» постнекротических инфекционных осложнений в зонах некроза различной локализации. Основным клиническим синдромом является развитие септического (инфекционно-токсического) шока и септической «поздней» ПОН. Основными клиническими проявлениями служат три основных варианта развития панкреатогенной инфекции в виде панкреатогенного абсцесса, инфицированной острой псевдокисты и инфицированного панкреонекроза [83, 184, 185, 302, 343, 363].

При адекватной иммунной реактивности и относительно ограниченной распространенности панкреонекроза инфекция удерживается внутри инфильтративно-воспалительного барьера с развитием отграниченного инфицированного процесса - панкреатического абсцесса или инфицированной острой псевдокисты (формируются не ранее 4-6-й недели от начала

заболевания). Летальность при панкреатическом абсцессе и инфицированной псевдокисте, по данным различных авторов, варьирует от 0 до 30% [250, 255, 273]. Напротив, при недостаточной иммунной реактивности и/или обширном распространении панкреонекроза инфекция распространяется в зоне некроза и в окружающих тканях с формированием неотграниченного инфицированного процесса, клиническим проявлением которого является распространенный инфицированный панкреонекроз и/или ретроперитонеонекроз - так называемая забрюшинная флегмона (формируется как раннее осложнение на 1-2-й неделе от начала заболевания. При такой ситуации летальность варьирует от 40 до 70% [250, 255, 273].

Как отграниченный, так и неотграниченный инфицированный панкреонекроз может приводить к арозии стенок сосудов и соседних органов с кровотечением, формированием наружных и внутренних свищей полых органов желудочно-кишечного тракта [95, 102, 184, 273].

Классическое течение острого панкреатита с последовательной сменой фаз и периодов наблюдается, как правило, при мелко- и крупноочаговой форме панкреонекроза. Для тяжелых распространенных форм (объем поражения > 50%) характерен «перекрест» периодов и фаз, когда уже в 1-ю неделю заболевания на явления панкреатогенной токсемии накладываются асептические или инфекционные деструктивные осложнения [95, 102, 184, 339]. Данное обстоятельство диктует необходимость использования при остром панкреатите современных методов объективной оценки тяжести состояния, прогнозирования течения заболевания, адекватной комплексной интенсивной терапии и хирургической тактики.

Лечение острого панкреатита, особенно деструктивных его форм, до наших дней остается сложной и далекой от окончательного разрешения проблемой. В связи с неудовлетворительными результатами лечения (высокий процент осложнений и летальности) в последнее время наметилась тенденция к пересмотру подходов и стандартов в комплексном лечении панкреонекроза [102, 184, 339].

Большинство хирургов в настоящее время придерживается комплексной лечебной тактики, сочетающей интенсивную терапию заболевания с эндоскопическими пособиями и выполнении «открытых» операций по ограниченным показаниям [4, 36, 50, 119, 124, 135, 207]. За основу комплексного метода лечения принята интенсивная консервативная терапия, включающая переливания глюкозо-электролитных растворов, свежезамороженной или криосупернатантной плазмы, цитостатиков, ингибиторов протеиназ и ферментативного синтеза, назначение антибактериальных препаратов [19, 39, 69, 79, 95, 123, 161, 169].

Простейшее и наиболее распространенное средство детоксикации - инфузионная терапия. Она снижает концентрацию токсических веществ в биологических средах организма, улучшает кровоток и процессы обмена в структурах, ответственных за утилизацию и выведение токсинов [65, 70, 152, 185]. Усиление действия инфузионной терапии достигается применением форсированного диуреза и дезинтоксикационных кровезаменителей с молекулярной массой 10 000 - 12 000 [65, 70, 152]. Но выведение токсинов и их комплексов с поливиниловыми препаратами осуществляется почками. При отечной и деструктивной формах панкреатита угнетается клубочковая фильтрация [10, 152, 297]. Это приводит к ретенции в организме веществ средней и большой молекулярной массы [70, 152]. Как раз эти фракции обладают наибольшей токсичностью [39, 185]. Поэтому нет оснований возлагать на указанные методы детоксикации большие надежды, особенно при выраженной тяжести заболевания и эндотоксикоза.

Одним из важнейших методов консервативной терапии панкреонекроза, особенно при возникновении гнойно-септических осложнений, является массивная антибиотикотерапия с превалированием парентерального введения препаратов [20, 55, 79, 165, 231]. Внутримышечное и внутривенное введение антибиотиков при остром панкреатите применяли многие авторы. Кроме этого, ряд клиницистов применяли регионарное введение антибиотиков в чревный ствол [89, 106, 112].

Однако применение массивных доз антибиотиков вызвало ряд серьезных проблем. Углубленные бактериологические исследования, проведенные в последние десятилетия, малоутешительны. Широкое, нередко необоснованное применение антибактериальных препаратов привело к селекции нечувствительных штаммов патогенной микрофлоры с одной стороны, и сенсibilизации значительной части населения - с другой, что резко ограничивает возможности антибиотикотерапии при хирургических заболеваниях [19, 56, 79, 165, 230]. В поле зрения хирургов в течение длительного времени не попадал целый ряд гноеродных микроорганизмов - неклостридиальных анаэробов [86, 160, 168]. В то же время, по современным литературным данным, значительно возрастает удельный вес анаэробной инфекции при хирургических заболеваниях [19, 56, 79, 160, 165, 168, 230]. На сегодняшний день в подавляющем большинстве хирургических стационаров эти бактерии не идентифицируются вообще, или не определяется их чувствительность к антибактериальным препаратам. Это нарушает один из основных принципов антибактериальной терапии - назначение препаратов согласно чувствительности к ним причинной микрофлоры [19, 160].

Следует согласиться с мнением Г.И. Лукомского [106], что сегодня впервые синтезированный антибиотик может решить исход заболевания целой группы больных, но как только микробный фон трансформируется, мы вновь окажемся перед непреложной задачей лечения обширного нагноения, будучи бессильными перед антибиотикоустойчивыми генерациями микроорганизмов.

Еще одна группа проблем, связанная с интенсивной антибиотикотерапией - аллергия больных и иммуносупрессия, вызываемые антибактериальными препаратами, особенно пенициллинового ряда [56, 165]. Кроме этого, антибиотики способны угнетать как гуморальный, так и местный иммунитет, подавлять синтез иммуноглобулинов [79, 168, 230]. А сниженный иммунный статус предрасполагает к развитию инфекции, обусловленной не вирулентными, а условно-патогенными микроорганизмами или даже сапрофитами [2, 108, 231].

Имеется точка зрения, что антибиотики, активизируя кининовую систему, поддерживают воспалительную реакцию организма и, нарушая белковый обмен, угнетают регенеративные процессы [288, 289].

Подавление внешнесекреторной активности поджелудочной железы для уменьшения попадания панкреатических ферментов в кровь и окружающие ткани - один из основных компонентов интенсивного лечения больных с острым панкреатитом [51, 187, 242]. Подавление внешнесекреторной активности может быть достигнуто несколькими путями: введением в кровь или местным применением антиферментных препаратов, прежде всего ингибиторов протениаз; химическим ингибированием патогенетической гиперактивности панкреацитов; использованием регуляторных пептидов; физическими методами с использованием внутрижелудочной или наружной лечебной гипотермии [244].

В последние годы, определенные надежды возложены на применение синтетических аналогов соматостатина (сандостатин, октреотид), тормозящих панкреатическую секрецию путем снижения висцерального кровотока [49, 242]. Препаратов группы соматостатина, по данным некоторых авторов, достигнуто некоторое улучшение результатов лечения, позволило снизиться не только летальность, а уменьшилась частота осложнений и продолжительность лечения. При некротическом же панкреатите желаемого снижения летальности не последовало, хотя крупных перспективных исследований, касающихся эффекта применения аналогов соматостатина пока нет [244].

Ранее предпринимавшиеся многими клиницистами попытки угнетения внешней панкреатической секреции введением атропина, глюкогона, кальцитонина также оказались неудачными [102, 115].

Важным звеном в комплексном консервативном лечении острого панкреатита является детоксикация, включающая широкий круг мероприятий по предупреждению образования токсинов, их утилизации и выведению из организма [65, 70, 152, 185].

Одним из широко применяемых методов детоксикации при остром панкреатите является перитонеальный диализ [70, 152]. Однако существует

мнение, что при остром панкреатите перитонеальный диализ - менее успешный метод детоксикации, чем форсированный диурез [152]. Область его эффективного применения ограничивается случаями ферментативного перитонита, в которых перитонеальный лаваж с введением ингибиторов протеаз способен существенно уменьшить резорбцию токсинов из брюшной полости [172, 183, 196]. Таким образом, перитонеальный диализ - способ не столько общей, сколько локальной детоксикации. Попытки усиления общего действия метода за счет увеличения объема диализирующего раствора ведут к потерям белка и снижению местной защиты брюшины [152].

Использование в лечении острого панкреатита наружного дренирования грудного лимфатического протока позволяет уменьшить поступление в кровь панкреатических ферментов и токсинов из зоны брюшной полости и вывести их, минуя естественные биологические мембраны [152, 185]. Однако, наряду с положительными качествами метода, выявлен ряд существенных недостатков:

- 1) успех дренирования зависит от особенностей строения терминального отдела протока,
- 2) удачное дренирование перекрывает лишь один из путей транспорта токсинов, полностью не устраняя токсемии,
- 3) эффективная детоксикация достигается только при больших объемах эвакуации лимфы и сопровождается ослаблением иммунной защиты, потерями белков, жиров, углеводов, жидкости, электролитов и форменных элементов крови [70, 152, 185]. Реинфузия очищенной сорбцией лимфы позволяет уменьшить потери ее компонентов, но не устраняет других осложнений и недостатков метода [70].

Более эффективно сорбционное удаление токсических веществ непосредственно из крови - гемосорбция, гемодиализ, гемофильтрация [10]. Применение этого метода улучшило результаты лечения острого панкреатита [70]. Литературные сведения показывают, что сорбционные методы наиболее эффективны в лечении панкреатогенной интоксикации [70, 152]. Однако и они не лишены недостатков.

Во-первых, сорбционная терапия не позволяет добиться полной детоксикации. Это связано с неспособностью сорбентов даже в процессе длительной перфузии адсорбировать на своей поверхности все многообразие токсических веществ [10].

Во-вторых, вместе с токсинами сорбции и повреждению подвергаются необходимые для жизнедеятельности компоненты биологических сред организма: клетки крови, белки, ингибиторы протеолиза, некоторые ферменты и микроэлементы [152].

В-третьих, сорбционные методы сложны, требуют использования труднодоступной аппаратуры и подготовленных кадров, что ограничивает их применение в широкой клинической практике [10].

Нередко при проведении гемосорбции наблюдаются и различные осложнения. По данным ряда исследователей, у больных наблюдались ознобы, коллаптоидные состояния в связи со значительной эксфузией крови и применением экстракорпорального кровообращения. С определенным риском связана и неизбежная для проведения гемосорбции катетеризация крупных вен, приводившая к катетеризационному сепсису, их тромбозу и закрытому пневмотораксу. Особенно тяжелым осложнением было кровотечение в интраоперационном периоде, что, по-видимому, связано с введением при проведении гемосорбции больших доз гепарина [10, 152]. Кроме этого, при гемосорбции происходит травматизация форменных элементов крови, особенно тромбоцитов, что чревато опасностью развития послеоперационных осложнений и создает условия для тромбоза сорбционной колонки, контактной активации факторов свертывающей системы крови, запуская ДВС-синдром, микроэмболизация сосудов малого круга кровообращения фрагментами сорбентов, опасная развитием респираторного дистресс-синдрома [7, 24].

Широкое применение при лечении острых хирургических заболеваний органов брюшной полости и их осложнений получил плазмаферез [10]. Сотрудники МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского успешно использовали обменный плазмаферез в комплексном лечении гнойно-деструктивных процессов органов брюшной полости, в том числе у больных панкреонекрозом. Авторы

выявили положительный эффект от плазмафереза при адекватной комплексной лечебной тактике: быстрое исчезновение клинических проявлений эндогенной интоксикации совпадало с улучшением центральной и органной (печеночной) гемодинамики, с уменьшением токсичности крови, коррелирующим со снижением уровня «молекул средней массы».

Однако, критический анализ результатов широкого применения плазмафереза в клинической практике позволил выявить серьезные осложнения, на частоту и характер которых оказывает влияние множество факторов, в том числе - методика проведения плазмафереза, объем удаляемой плазмы и способ плазмозамены. Среди возможных осложнений могут быть: цитратная интоксикация; передозировка антикоагулянтов; удаление большого количества биологически активных веществ, в том числе необходимых антител, ферментов, белков, электролитов; опасность инфицирования реципиентов вирусным гепатитом, СПИДом, сифилисом, малярией и т.д.; может привести к существенному выведению факторов гуморального и/или клеточного иммунитета, что чревато развитием инфекционных осложнений [72, 185].

Для диагностики нарушений кровообращения поджелудочной железы, а также определения тактики внутриартериальной инфузионной терапии (ВАИТ) используется селективная ангиография [77, 78, 83, 255].

Анализ данных ангиографии у больных тяжелым острым панкреатитом в фазу токсемии позволил выделить у них два принципиально разных варианта перфузии поджелудочной железы, влияющих на тактику внутриартериальной инфузионной терапии [77, 78, 83, 255].

Первый вариант - с сохраненной перфузией ткани поджелудочной железы, обнаружен в 53,3% наблюдений. У всех больных с данной ангиографической картиной по результатам других инструментальных методов обследования выявлены мелкоочаговые формы некроза поджелудочной железы с распространением деструктивного процесса в пределах двух анатомических зон брюшинного пространства [77, 78, 83, 255].

Второй вариант - отсутствие контрастирования ткани поджелудочной железы при ангиографии, выявлен у 46,7% больных. Данное состояние трактуется как «перфузионный блок» поджелудочной железы. У больных с данной ангиографической картиной по результатам других инструментальных методов обследования выявлены распространенные формы некроза железы с захватом в деструктивный процесс более двух анатомических зон забрюшинного пространства. В свою очередь у больных с гемоциркуляторными нарушениями в бассейне поджелудочной железы были выявлены два типа перфузионного блока - дистальный и проксимальный [77, 78, 83, 255].

В зависимости от состояния перфузии поджелудочной железы (наличие или отсутствие перфузионного блока) по данным ангиографии у больных может быть использовано два варианта тактики ВАИТ [77, 78, 83, 255].

Тактика I - проводится стандартная ВАИТ, одним из важнейших компонентов которой является внутриартериальный форсированный диурез. При этом общее количество вводимой жидкости за сутки должно быть не менее 5 л. Адекватной считается инфузионная программа, с помощью которой удастся обеспечить поддержание диуреза на уровне не ниже 50 мл/ч. С целью подавления панкреатической секреции в течение первых 3-5 сут в состав ВАИТ включается непрерывное введение октреотида в суточной дозе от 900 до 1200 мг и болюсное введение 20-40 мг кваматела 2 раза в сутки. Во всех случаях проводится профилактическое внутриартериальное введение антибактериальных препаратов в болюсном режиме. В качестве стартовой антибактериальной терапии может быть использована комбинация цефалоспоринов III-IV поколения (цефтриаксон 3 г/сут или цефепим 2 г/сут) и метронидазола - 1500 мг/сут. Препаратами резерва могут быть комбинация метронидазола в суточной дозе 1500 мг и перфлораксацина (абактал) в суточной дозе 800 мг или монотерапия - тиненам 2 г/сут [77, 78, 83, 255].

Тактика II - при наличии перфузионного блока, выявленного при ангиографии, ВАИТ необходимо начинать со специализированного лечения, направленного на восстановление гемоциркуляции в бассейне поджелудочной железы. С этой целью в течение 1-х суток в состав стандартной трансфузионной программы

включается непрерывное внутриаrтерияльное введение ингибиторов протеаз (контрикал - не менее 200 тыс. КИЕ или гордокс - не менее 2 млн КИЕ в сутки). Дозу постоянного внутриаrтерияльного введения гепарина увеличивали до 1-2 тыс. ЕД в час (24-48 тыс. ЕД в сутки) с добавлением активаторов фибринолиза - компламин до 1200 мг/сут. Создается управляемая гипокоагуляция со временем свертывания по Ли-Уайту 18-23 мин. Для снятия спазма и ликвидации микротромбоза артерияльного русла в состав реологически активной терапии добавляются дезагреганты (500 мг пентоксифиллина) и сосудорасширяющие препараты (5-10 мг верапамила) [77, 78, 83, 158, 255].

Методы хирургических вмешательств зависят от фазы течения панкреонекроза. В фазу панкреатогенной токсемии (первые 7-10 сут от начала заболевания) предпочтительно использовать только малоинвазивные вмешательства [83, 86, 185, 255, 77, 78, 83, 255, 302].

Самым распространенным вмешательством у больных тяжелым панкреатитом являются лапароскопическая санация и дренирование брюшной полости и сальниковой сумки. Показаниями к видеолaparоскопии служат наличие жидкости в брюшной полости по данным УЗИ или КТ, неясность клинической картины, не позволяющая полностью исключить острый панкреатит, а также наличие у больного признаков перитонита неясной этиологии. Далее производится санация брюшной полости раствором антисептика. Наличие выбухания сальниковой сумки является показанием к ее ревизии, санации и дренированию. После операции по дренажу сальниковой сумки проводится аспирационно-промывное лечение или фракционное промывание полости с вакуумной аспирацией или пассивным дренированием. При наличии признаков желчной гипертензии (увеличенный и напряженный желчный пузырь) с целью декомпрессии биларного тракта во время лапароскопии необходимо произвести чрескожную чреспеченочную микрохолецистостомию под контролем видеокамеры [77, 78, 83, 255].

В настоящее время все большее значения в лечении местных осложнений острого панкреатита в фазу токсемии придается малоинвазивным чрескожным

пункционно-дренирующим вмешательствам под ультразвуковым наведением. В ряде случаев чрескожные пункции или дренирование необходимо использовать при санации панкреатогенного выпота из брюшной полости или сальниковой сумки [77, 78, 83, 255].

В ранние сроки течения острого панкреатита в ряде случаев необходима срочная декомпрессия билиарного тракта, которая может быть выполнена антеградным или ретроградным доступом. Основным доступом при остром панкреатите является антеградный. Необходимо использовать микро ЧЧХС или чреспеченочную холангиостомию под ультразвуковым наведением. В качестве ретроградного доступа используется ЭПСТ с назобилиарным дренированием [77, 78, 83, 255].

Следует отметить ряд негативных моментов подобной тактики:

- 1) по сводной статистике, после экстренной ЭПСТ отмечается до 8% осложнений, в том числе до 2% летальных исходов [66, 92, 205, 333];
- 2) нарушение сфинктерного аппарата протоковой системы, особенно в ситуациях высокого слияния общего желчного и панкреатического протоков, зачастую приводит к развитию хронического панкреатита вследствие заброса дуоденального содержимого в протоковую систему [92];
- 3) ЭПСТ может обуславливать формирование рубцовой стриктуры терминального отдела протоков, что в свою очередь также ведет к развитию хронического поражения поджелудочной железы [52].

Использовании лапароскопической холецистэктомии в сочетании с дренированием общего желчного протока при остром панкреатите билиарной этиологии в качестве альтернативы ЭРПХГ и ЭПСТ [101, 137, 143, 229]. Однако при патологии в протоковой системе выполнение только холецистэктомии не уменьшает, а чаще даже увеличивает риск развития панкреатита, поскольку остается не устраненная главная причина заболевания - нарушение пассажа желчи по внепеченочным желчевыводящим путям и как следствие развития внутрипротоковой желчной гипертензии с реальной угрозой рефлюкса в потоковую систему поджелудочной железы [77, 78, 83, 255].

Еще меньше определенности в подходах к лечению острого панкреатита «небиллярной», или алиментарной, этиологии, особенно деструктивных его форм. Анализ отечественных и зарубежных публикаций за последние годы свидетельствует, что количество предлагаемых методик и тактических подходов велико. Часть авторов рекомендуют максимально консервативное ведение больных в течение 3-4 недель от начала заболевания, а хирургическое лечение использовать только по истечении этого срока и лишь для борьбы с развившимися гнойными осложнениями [32, 48, 133, 154]. Другие предлагают использовать лапароскопию на ранних сроках от начала заболевания, однако чаще этот метод применяется в качестве диагностического [9, 122, 140, 172]. При формировании жидкостных скоплений в брюшной полости (ферментативный перитонит), сальниковой сумке предлагаются различные методы лечения: лапароскопическая санация и дренирование, дренирование под контролем компьютерной томографии, перитонеальный лаваж, пункционное опорожнение жидкостных скоплений [11, 80, 107, 117, 125, 143, 196, 207].

При равных по тяжести и распространенности процесса эти операции не имеют преимуществ перед современной консервативной терапией [4, 25, 132], за исключением случаев гнойных осложнений панкреатита, его сочетания с поражением желчных путей и тотального панкреонекроза с плохим прогнозом [5, 26, 35, 36, 63, 133].

В последнее десятилетие в неотложной панкреатологии как в нашей стране, так и за рубежом (Великобритания, Голландия, Германия, США), прогрессивное развитие получают технологии мининвазивной хирургии. С использованием комплексных технологий транскутанного дренирования, лапароскопического и эндоскопического инструментария под контролем КТ (УЗИ) и рентгеновского оборудования осуществляется поэтапное формирование каналов в зоны забрюшинной деструкции [12, 28, 77, 78, 83, 255, 302]. Используя принципы «закрытого» дренирования, множественной позиции каналов и этапных некр- и секвестрэктомий, с помощью эндо(лапаро)скопического инструментария осуществляют адекватную санацию зон некроза. Между операциями через

дренажи проводят проточный или фракционный лаваж зон забрюшинной деструкции [83, 255, 302, 343, 363].

Первые небольшие рандомизированные исследования по оценке эффективности малоинвазивной хирургии при панкреонекрозе, проведенные в Голландии, показали их существенное преимущество по сравнению с традиционными хирургическими вмешательствами [83, 343, 363]. Однако опыт их ограниченного клинического применения в отдельных, специально оснащенных лечебных учреждениях, не позволяет делать далеко идущие выводы. Авторитетные эксперты в области неотложной панкреатологии считают, что на сегодняшний день представленные тактические подходы в хирургическом лечении больных панкреонекрозом, включая традиционные лапаротомные вмешательства, эндоскопические и транскутанные технологии, должны применяться по строго дифференцированным показаниям [83, 343, 363].

Совершенствование традиционных методов хирургических (лапаротомных) операций, внедрение в клиническую практику малоинвазивных технологий показало, что они не являются конкурирующими, так как подчинены единой цели - обеспечению адекватных условий для устранения некротического и/или гнойного очага и должны быть использованы в рациональном сочетании в зависимости от конкретной клинической ситуации [83, 343, 363].

Прогресс используемых в настоящее время методов хирургического лечения во многом определяется адекватностью этапа (ов) некр- или секвестрэктомий и последующего устранения резидуальных и рекуррентных очагов некроза и инфицирования, что зависит от технического решения определенного метода дренирующей операции в забрюшинном пространстве [83, 343, 363]. При длительной эволюции различных клинико-патоморфологических форм панкреонекроза эффективность «открытого/полуоткрытого» дренирования забрюшинной клетчатки гарантирована планомерными ревизиями и некр- или секвестрэктомиями в условиях адекватной интенсивной терапии [83, 343, 363].

Таким образом, несмотря на прогресс современной хирургии, совершенствование методов анестезиологических и реанимационных пособий, улучшение

послеоперационного ведения больных, широкого внедрения современных антибиотиков и различных экстракорпоральных методов детоксикации, проблема лечения пациентов с панкреонекрозом остается окончательно нерешенной, и требуются дальнейшие разработки новых, патогенетически обоснованных методов терапии этого тяжелого контингента больных.

В настоящее время не вызывает сомнений ведущая роль протенназ гранулоцитов в деструкции основных компонентов соединительной ткани [72, 82, 296, 327, 334], хотя описан вклад и других протенназ в деградацию коллагена, протеогликана, эластина [350], например, катепсина В [298].

Физиологическим субстратом для действия сериновых протенназ нейтрофилов могут являться структурные элементы, такие как эластин, коллаген, протеогликан [298, 228, 269] и гуморальные факторы - плазминоген, фибриноген, кининоген, иммуноглобулины, компоненты системы комплемента, кинины, лейкокинины, ангиотензиноген, фибронектин, ингибиторы протенназ плазмы крови, [83, 133, 258, 294, 302, 308]. Существенным фактором является то, что эффект действия эластазы нейтрофилов на тот или иной субстрат может потенцироваться другими протенназами нейтрофилов, например, катепсином В [350] или метаболитами кислорода [321, 348, 353]. Эластаза нейтрофилов гидролизует фибрин и фибриноген, образуя биологически активные пептиды, она расщепляет тромбин и другие факторы свертывания [258].

Выделяющийся из гранулоцитов катепсин В воздействует на эндотелий сосудов не только прямым, но и косвенным образом, путем высвобождения ферментов, катализирующих кининообразование с высвобождением вазоактивных кининов [43].

Выше изложенные положения неоднократно подтверждались экспериментально и клинически [126, 317]. Повышение активности эластазоподобных протенназ выявлено при различных нозологических формах, связанных с воспалительными изменениями, в частности, при ревматоидном артрите [164], в бронхиальных секретах при бронхо-легочных заболеваниях (гнойный бронхит, бронхоэктатическая болезнь, туберкулез) [72, 86, 136, 161, 257].

Кроме эластазоподобных протенназ в экссудате из очага поражения при воспалительных заболеваниях выявлено также повышение активности трипсиноподобных протенназ [91, 137]. Предполагается, что активность данной группы протенназ в очаге воспаления формируется за счет нейтральных протенназ гранулоцитов [225], поскольку в исследованных биологических жидкостях не найдено плазменных протенназ с трипсиноподобной активностью [83, 137].

Активность трипсиноподобных протенназ в плазме крови выявляет гуморальный эффект калликреина, плазмина, тромбина, эстеразы комплемента. Суммарная активность трипсиноподобных протенназ на 90% обусловлена действием перечисленных плазменных протенназ [129]. Поскольку суммарная активность трипсиноподобных плазменных протенназ представлена взаимосвязанными между собой, но разными каскадно-комплексными протеолитическими системами, представляет интерес вклад отдельных из них в общую активность.

В процессе воспалительной реакции большое значение имеет система коагуляции и фибринолиза [13, 15, 14, 16]. Острофазовый ответ макроорганизма в частности характеризуется существенной гиперкоагуляцией [88, 239, 247].

В зависимости от распространения процесса тромбозу подвергаются либо микроциркуляторное русло, располагающееся вокруг очага воспаления, либо крупные сосуды. Эволюционно реакция повышения свертываемости крови служит для ограничения распространения патогенного фактора [16].

В настоящее время установлено, что результатом сопряженного действия клеточных и плазменных факторов является выраженное нарушение микроциркуляции, которое выявляется не только в очаге воспаления [202, 208, 210, 324].

Таким образом, в результате активации протеолитических систем, система гемостаза вносит свой вклад в патогенез воспаления.

Система гемостаза функционально тесно взаимосвязана с другими ферментативными плазменными протеолитическими системами, в том числе с

фибринолитической [208]. Наличие общего механизма активации - XII фактор Хагемана - позволяет рассматривать их в качестве единой полисистемы [7, 15]. Одновременная активация систем фибринолиза и комплемента способствует в течение длительного периода сохранению компенсированного состояния гомеостаза [88] но, несмотря на повышенную активность системы фибринолиза и ее компенсаторных механизмов, активность кининовой системы и системы комплемента, также остается повышенной, длительный период сохраняется гиперкоагуляция, что ведет к постепенно прогрессирующим нарушениям процессов микроциркуляции и гемодинамики в целом [325].

Следствием пересечения функций иммунной, свертывающей и фибринолитической систем является процесс образования и последующего удаления фибрина при воспалении. Механизмы взаимодействия этих систем, учитывая имеющиеся литературные данные, полностью не ясны.

Способность макрофагов и моноцитов синтезировать и секретировать все тканевые факторы свертывания, за исключением фибриногена известна давно [319]. Такой же способностью обладает эндотелий сосудов [239, 324]. Образование фибрина и построение сети фибриновых волокон сопровождается сорбцией плазминогена и его активаторов на их поверхности, причем действие основного ингибитора плазминогена в данной ситуации затруднено [250].

Следует отметить, что понятие «фибринолитическая» система объединяет все механизмы, разнообразные по происхождению, способу действия и времени включения (процессы ферментативного и неферментативного фибринолиза) [12, 75]. Кроме растворимого активатора плазминогена существуют местные источники синтеза и секреции тканевых активаторов плазминогена. Такой способностью обладает эндотелий сосудов [88], причем способностью к секреции тканевого активатора плазминогена обладают также поврежденные эндотелиоциты [43, 84, 316, 309]. Активированные макрофаги и моноциты способны синтезировать и секретировать тканевой активатор плазминогена [337].

Таким образом, создаются условия для локального интенсивного синтеза факторов фибринолиза. Только после лизиса сгустка, попадая в кровоток, плазмин быстро и необратимо инактивируется α_2 -АП [250].

По количеству плазминогена при патологических состояниях, в частности при воспалении, данные литературы противоречивы [74, 195]. Так, Ж. Фермилен указывает на повышение уровня плазминогена при инфекционных заболеваниях [195]. По данным З.С. Баркагана при тяжелых инфекционных заболеваниях, сопровождающихся развитием ДВС-синдрома, наблюдалось снижение фибринолитической активности [13].

В последние годы накапливается все больше данных о том, что при острых патологических состояниях, в совокупном действии тромбин-плазминовой системы преобладают процессы тромбогенеза [131]. Выявлено снижение фибринолитической активности при нормальном уровне плазминогена в плазме больных за счет снижения синтеза активатора плазминогена [7, 43, 74, 318].

Снижение количества активатора плазминогена может быть обусловлено рядом причин [337]. Описана секреция ингибитора активатора плазминогена макрофагами [245, 466]. Кроме того, было продемонстрировано, что эндотелиальные клетки способны синтезировать ингибитор активатора плазминогена [74], причем этот синтез обусловлен влиянием на клетку эндогенных иммуномодуляторов.

Таким образом, клинически и биохимически при развитии острофазового ответа наблюдается угнетение плазменного фибринолиза, образование микротромбов в сосудистой системе и массивная фибринация тканей очага воспаления [7, 43, 74, 318].

Широкое распространение в тканях и биологических жидкостях различных протеиназ требует тонкой регуляции их действия. Важным способом контроля протеолиза, является присутствие в организме специфических белков - ингибиторов протеиназ [271, 293]. В норме активность протеиназ и их ингибиторов хорошо сбалансированы [7, 43, 74, 318].

При патологических состояниях дисбаланс системы протеиназы - ингибиторы рассматриваются как причина воспаления и деструкции [82, 262, 268, 300, 308, 467]. Дисбаланс протеиназ и ингибиторов выявлен при эмфиземе легких, саркоидозе, идиопатическом фиброзе легких, неспецифических заболеваниях легких, туберкулезе легких, артритах, коллагенозах, опухолях, сепсисе, шоке инфекционно-токсического генеза [84, 85, 264, 279, 308, 316, 353, 471].

Дисбаланс системы проявляется либо избыточным количеством протеиназ, либо дефицитом ингибиторов, либо сочетанием указанных факторов [82, 262, 268, 300, 308, 467].

Одним из характерных проявлений на внедрение инфекционного агента является появление в плазме крови белков острой фазы, которые представлены в частности ингибиторами протеолитических ферментов [314, 338].

Основной ингибитор плазмы крови на 90% обеспечивающий антитриптическую активность нормальной плазмы, является α_1 -ПИ [83, 99, 220, 281, 340, 341]. Главным источником биосинтеза ингибитора является печень [251; 269]. В меньшей степени способностью к синтезу α_1 -ПИ обладают макрофаги [251]. Проведенные на генетическом уровне исследования выявили, что дополнительным источником биосинтеза ингибитора могут быть моноциты и макрофаги, но не лимфоциты [385]. α_1 -ПИ является основным ингибитором нейтрофильной эластазы [82, 99, 267, 280, 290, 336], хотя спектр действия ингибитора гораздо более широк. α_1 -ПИ является субстратом для ингибирования активности трипсина, химотрипсина, катепсина В, коллагеназы, ренина, тромбина, калликреина, плазминогена, плазмина, фактора Ха, а также ряда бактериальных протеаз [99, 252, 303, 330]. По некоторым данным, повышение активности α_1 -ПИ прямо отражает тяжесть воспалительного процесса [84, 292]. Благодаря сравнительно низкой молекулярной массе (52 кД) α_1 -ПИ распределяется по сосудам и внесосудистым пространствам [83, 128].

Биологическая функция ингибитора не исчерпывается антипротеиназной активностью. Отмечена и его антиоксидантная активность [228, 326]. Описан протективный эффект α_1 -ПИ на повреждение легкого в результате снижения

адгезии нейтрофилов к эндотелиальным клеткам [328], антихемотаксического влияния на нейтрофилы [306]. Но α_1 -ПИ не влияет на активацию нейтрофилов и генерацию ими супероксиданиона [284].

В то же время, данный ингибитор является белком термо- и кислотолабильным [43]. Кроме того, α_1 -ПИ эффективно ингибирует протеиназы в растворах, но в результате сорбции нейтрофильной эластазы компонентами соединительной ткани образуются зоны, в которые доступ α_1 -ПИ затруднен, и эластаза оказывается лишенной биологического контроля [138, 310]. Следовательно, эластаза, секретируемая активированными нейтрофилами, весьма активна в присутствии избытка α_1 -ПИ при определенных условиях.

Рядом клиницистов отмечено, что пероксидные и супероксидные анионы способны окислять α_1 -ПИ в его активном центре, в результате чего α_1 -ПИ теряет способность подавлять активность эластазы [150, 241, 249, 264, 352, 354, 463].

Взаимодействие ингибитора с катепсином В, который имеет существенное влияние на степень повреждения, приводит к формированию комплексов, сопровождающихся необратимой инактивацией фермента [352]. Для образования необратимого комплекса катепсин В - α_1 -ПИ требуется большой избыток молекул ингибитора, которые в результате реакции подвергаются ограниченному протеолизу с потерей ингибиторной активности [350].

Следовательно, острофазовый сдвиг ингибитора в плазме не означает эффективного ингибирования протеиназ в очаге воспаления. Процессы, происходящие в крови при острофазовом ответе, не всегда точно отражают состояние протеиназно-ингибиторного баланса в очаге воспаления [107, 238].

Колебание активности α_1 -ПИ отмечено при ряде заболеваний [275]. Часто наследственный дефицит α_1 -ПИ наблюдают у больных с обструктивными заболеваниями органов дыхания, бронхиальной астмой, эмфиземой легких [18, 57, 194, 233, 311, 312, 356, 468]. При пневмонии, туберкулезе легких, саркоидозе, альвеолитах, раке легкого, печени, гортани выявлено повышение плазменного уровня α_1 -ПИ [27, 81, 100, 287].

Исследования, проведенные в очагах деструкции, указывают на повышение протеолитической активности биологических жидкостей при тенденции к повышению ингибиторной активности [137. 83].

Другим плазменным ингибитором протенназ является α_2 -МГ, образующий комплексы с протеолитическими ферментами всех классов - сериновыми, тимоловыми, кислыми, металлозависимыми [240, 276, 346]. Основным местом синтеза α_2 -МГ является печень [41]. Кроме того, отмечается, что способностью к синтезу ингибитора обладают клетки моноцитарно-макрофагального ряда [344]. α_2 -МГ присутствует не только в крови, но и во внеклеточных жидкостях, экссудатах [346].

Субстратами для действия α_2 -МГ являются трипсин, тромбин, плазмин, эластаза, химотринсин. Как и все ингибиторы α_2 -МГ действует как естественный субстрат для протенназ. Для трипсина, химотрипсина, эластазы нейтрофильных гранулоцитов, катепсина он является лучшим субстратом, чем для плазмина, тромбина [41].

Характер взаимодействия α_2 -МГ с протенназами всех классов уникален в том, что активный центр фермента остается свободным: в связанном виде с α_2 -МГ протенназы сохраняют способность гидролизовать белковые молекулы, которые не имеют высокоорганизованной вторичной и третичной структуры. Кроме того, в комплексе с α_2 -МГ протенназы приобретают устойчивость к аутолизу и действию других белковых ингибиторов [276].

Одним из ингибиторов свертывания крови является α_2 -МГ [60], его называют медленным антитромбином [215], другие сериновые протенназы системы свертывания α_2 -МГ не подавляются.

С другой стороны, α_2 -МГ - один из ингибиторов фибринолиза. Хотя выявлено, что плазмин в связанном с α_2 -МГ состоянии со значительной скоростью гидролизует фибрин, но обладает незначительной фибриногенолитической активностью [41].

В настоящее время установлено, что плазмин и тромбин способны в равной степени конкурировать за эквивалентное связывание с α_2 -МГ [344].

α_2 -МГ служит главным ингибитором кининообразующих ферментов плазмы крови, полностью угнетая их биологическую активность [57].

Для эластазы нейтрофилов характерно медленное высвобождение из комплексов с деградируемым ею α_2 -МГ с восстановлением свойства гидролизовать высокомолекулярные субстраты [310]. Таким образом, в зависимости от скорости клиренса комплекс эластазы нейтрофилов с α_2 -МГ может удерживаться соединительной тканью и вносить дополнительный вклад в деструкцию тканей за счет высвобождения эластазы [138]. В то же время, комплексы протенназы с α_2 -МГ из кровотока быстро выводятся через ретикулоэндотелиальную систему [43].

Таким образом, не являющийся по последним данным острофазовым белком [261, 312], α_2 -МГ играет существенную роль в регуляции воспалительного процесса, хотя его концентрация в сыворотке крови довольно стабильна. Выявлено, что эндогенные иммуномодуляторы не изменяют уровень синтеза α_2 -МГ [273], а в больших дозах ИЛ-1 и α -лимфотоксин ингибируют синтез α_2 -МГ, индуцированный ИЛ-6 [221].

Учитывая важную роль α_2 -МГ в регуляции и модификации активности протеолитических систем крови и тканей, исследование активности этого белка широко используется в клинике. Отмечается разнонаправленность сдвигов данного ингибитора при различных патологических процессах [42, 49, 82].

С диагностической целью α_2 -МГ определяют в биологических жидкостях. В синовиальной жидкости в норме α_2 -МГ не обнаруживают, но у больных артритом его содержание значительно увеличено [236]. В бронхоальвеолярном экссудате у здоровых лиц α_2 -МГ не обнаруживают или находят в очень небольших концентрациях [86].

Показатели α_2 -МГ у больных туберкулезом в послеоперационном периоде в плевральном экссудате по данным Г.О. Каминской оказались низкими и очень инертными, не обнаруживая связи ни с течением послеоперационного периода, ни со сроками после операции [83].

Изложенные выше концептуальные положения о воспалении во многом расширяет представление о развитии гнойно-деструктивных процессов в поджелудочной железе и забрюшинной клетчатке. Значительное повышение протеолитического потенциала и снижение ингибиторной активности в очаге поражения вероятно, приводит к альтерации отграничительных барьеров, что сопровождается выраженной экссудацией в брюшную полость и забрюшинную клетчатку. Распространение воспалительного процесса на забрюшинную клетчатку при панкреонекрозе кардинально утяжеляет течение болезни [83, 89, 211].

Механизмы защиты при развитии воспаления в забрюшинной клетчатке малоэффективны.

Большое значение для локализации патологического процесса и снижение интенсивности токсемии может иметь формирование эффективного отграничительного барьера в зоне поражения [124]. Общепринято, что демаркация очагов некроза в поджелудочной железе наступает на третьей неделе заболевания [124]. Из-за отсутствия сформированной зоны отграничения в течение этого периода нет препятствий для свободного перемещения ферментов-токсинов из зон деструкции пораженной железы в окружающую клетчатку, при этом одновременно имеется высокий риск инфицирования [83].

Учитывая вышензложенное, особый интерес для эффективного отграничения деструкции представляет локальное применение ингибиторов протеиназ в остром периоде воспалительного процесса.

Наиболее доступными являются препараты на основе ингибитора типа Кунитца [259]. Ингибитор обладает полифункциональными свойствами, проявляющимися в торможении активности протеиназ сыворотки крови и тканей [263, 274]. В организме человека такого ингибитора не обнаружено.

Ингибитор Кунитца имеет широкий спектр действия. Это мощный ингибитор тканевых и плазменных калликреинов, характеризуется выраженной тропностью к плазмину и способностью реагировать с комплексом стрептокиназа - плазмин [259]. Кроме того, эффективно ингибирует панкреатические трипсин, химотрипсин, тканевой активатор плазминогена, факторы свертывания [61, 141].

При внутривенном применении ингибитора типа Кунитца - (контрикал, гордокс) в основном регулируются процессы гемостаза и фибринолиза. Ингибитор обладает большей тропностью к плазмину. Поэтому на систему свертывания препарат влияет в очень высоких дозах [21]. Применение высоких доз ингибитора небезопасно в связи с возможностью развития аллергической реакции в результате массивного высвобождения гистамина [38, 188].

Препараты на основе ингибитора Кунитца широко применяются в клинике [84, 145, 274]. В настоящее время доказано, что ингибитор типа Кунитца на высвобождающуюся из гранулоцитов эластазу практически не действует, а также обладает низкой активностью по отношению к катепсину В [155, 229, 237, 259].

Кроме группы препаратов на основе ингибитора типа Кунитца разработаны и успешно используются ингибиторы протениаз гранулоцитов микробного происхождения - лейпептин, непстатин, химостатин [183, 345]. Установлено, что ингибиторы протениаз нейтрофилов могут оказывать терапевтический эффект при воспалительных заболеваниях [333]. Перспективными являются ингибитор эластазы, найденный в нестимулированных моноцитах [308], а также рекомбинантный и другие ингибиторы лейкоцитарных протениаз [270, 278, 301].

Таким образом, несмотря на прогресс современной хирургии, совершенствование методов анестезиологических и реанимационных пособий, совершенствование послеоперационного ведения больных, широкое внедрение различных экстракорпоральных методов детоксикации и широкого арсенала современных антибиотиков, проблема эффективного лечения панкреонекроза остается окончательно нерешенной. Относительно высокая частота неблагоприятных исходов и недостаточная эффективность лечения инфицированных панкреонекрозов, обуславливают необходимость изыскания новых патогенетически обоснованных подходов к лечению этого тяжелого контингента больных.

Учитывая то, что протениазно-ингибиторный дисбаланс в очаге воспаления проявляется избыточным количеством протениаз с одной стороны, дефицитом ингибиторов с другой стороны, необходимость локального применения

ингибиторов протеиназ в острой стадии воспалительного процесса у больных панкреонекрозом, не вызывает сомнений, хотя необходимо дальнейшее изучение доз и способов введения препаратов, что и явились основанием для наших исследований.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

В работе анализируются данные о 168 больных панкреонекрозом, находившихся на лечении в хирургических отделениях КГБУЗ «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Барнаул (клиническая база кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Алтайского государственного медицинского университета), в период с 2009 по 2013 гг.

2.1.1 Критерии включения

- установленный диагноз стерильный или инфицированный панкреонекроз;
- возраст больных от 18 до 90 лет;
- подписанное информированное согласие.

2.1.2 Критерии исключения

- больные, которые умерли в течение 24 часов после госпитализации;
- случаи панкреатогенного шока;
- отравления суррогатами алкоголя;
- ВИЧ-инфицированные больные;
- больные с активными вирусными гепатитами;
- больные с онкологическими заболеваниями;
- заболевания крови (онкологические, анемия);
- острый инфаркт миокарда с кардиогенным шоком.

2.1.3 Общая характеристика больных

Для решения поставленных задач больные были разделены на две группы.

В первую группу (основную) вошли 76 (45,2%) пациентов. Из них у 44 (57,8%) был стерильный панкреонекроз, у 32 (42,2%) больных был инфицированный панкреонекроз. У всех больных первой (основной) группы в комплексном лечении панкреонекроза дополнительно, наряду с традиционными методами, для коррекции протенназно-ингибиторного дисбаланса, применялось локальное введение в очаг воспаления ингибиторов протеолитической активности.

Во вторую группу (сравнения) вошли 92 (54,8%) больных с панкреонекрозом. Из них у 51 (55,4%) был стерильный панкреонекроз, у 41 (44,6%) больных был инфицированный панкреонекроз. У всех больных второй группу использовались только традиционные методы лечения.

Для оценки изменений исследуемых показателей применялись результаты обследования 30 здоровых лиц в возрасте от 20 до 69 лет (контрольная группа).

В обеих группах среди пациентов преобладали мужчины (таблица 1). По данным большинства авторов среди больных панкреонекрозом мужчины составляли от 55,6% до 69,6% [6, 23, 53, 157, 227], что связано с более высокой частотой приема алкоголя и погрешностей в диете [35, 157, 227].

Таблица 1 - Пол больных панкреонекрозом

Пол	Группы больных				р	Всего	
	основная		сравнения			абс. число	%
	абс. число	%	абс. число	%			
Мужской	44	57,9	54	58,7	>0,5	98	58,3
Женский	32	42,1	38	41,3	>0,5	70	41,7
Всего больных	76	100	92	100		168	100

Наибольшее количество больных составили лица трудоспособного возраста до 60 лет - 117 (69,7%) что свидетельствует о социальной значимости проблемы. Распределение больных в группах по возрасту было примерно одинаковым,

представлено в таблице 2. При этом более чем у половины (74 человека) пациентов возраст колебался от 30 до 60 лет. Аналогичные данные о возрастном составе больных панкреонекрозом указывали и другие авторы [6, 23, 53, 157, 227]. Более половины пациентов были младше 50 лет, что объясняется большей частотой пациентов причиной заболевания которых связано с алиментарным фактором (прием алкоголя и погрешностью в диете) в этой возрастной группе [47, 313].

Таблица 2 - Возраст больных панкреонекрозом

Возрастные группы (лет)	Группы больных				Р	Всего	
	основная		сравнения			абс. число	%
	абс. число	%	абс. число	%			
16 - 20	0	0	1	1,1	>0,5	1	0,6
21 - 30	6	7,9	6	6,5	>0,5	12	7,1
31 - 40	17	22,4	21	22,8	>0,5	38	22,6
41 - 50	21	27,6	25	27,2	>0,5	46	27,5
51 - 60	18	23,8	15	16,3	>0,5	33	19,6
61 - 70	9	11,8	12	13,1	>0,5	21	12,5
71 - 80	4	5,2	8	8,7	>0,25	12	7,1
81 - 90	1	1,3	4	4,3	>0,25	5	3
Всего больных	76	100	92	100		168	100

Более чем у половины больных обеих групп панкреонекроз возник на фоне приема алкоголя и погрешности в диете - 95 (56,5%) пациентов, билиарная этиология панкреонекроза отмечены у - 61 (36,3%). Развитие панкреонекроза после травмы, после операции, и не выясненной этиологии наблюдалось у 4 (2,4%) больных. Указанная структура этиологических факторов соответствует литературным сведениям [6, 23, 53, 157, 227].

Таблица 3 - Этиология панкреонекроза

Причины заболевания	Группы больных				р	Всего	
	основная		сравнения			абс. число	%
	абс. число	%	абс. число	%			
Алиментарный	42	55,4	53	57,5	>0,25	95	56,5
Билиарный	28	36,8	33	35,9	>0,5	61	36,3
Травматический	2	2,6	2	2,2	>0,5	4	2,4
Послеоперационный	2	2,6	2	2,2	>0,5	4	2,4
Идиопатический	2	2,6	2	2,2	>0,25	4	2,4
Всего больных	76	100	92	100		168	100

Давность заболевания до поступления в клинику варьировалась от 3 часов до 10 суток. Более половины пациентов - 93 (55,3%) госпитализированы в первые сутки от начала заболевания, 75 (44,7%) - в более поздние сроки (таблица 4).

Таблица 4 - Давность заболевания у больных панкреонекрозом

Давность заболевания (часы)	Группы больных				р	Всего	
	основная		сравнения			абс. число	%
	абс. число	%	абс. число	%			
до 6	14	18,4	15	16,3	>0,5	29	17,3
6 - 11	17	22,4	18	19,6	>0,5	35	20,7
12 - 23	12	15,8	17	18,5	>0,1	29	17,3
24 - 47	11	14,5	18	19,6	>0,5	29	17,3
48 - 72	10	13,1	11	11,9	>0,5	21	12,5
72 и более	12	15,8	13	14,1	>0,25	25	14,9
Всего больных	76	100	92	100		168	100

Таким образом, по полу, возрасту, этиологическим факторам и срокам поступления в стационар больные обеих групп достоверно не отличались между собой.

Клиническое проявление заболевания. У всех больных заболевание началось с возникновения боли в верхней половине живота, которая у 106 (63%) сразу носила интенсивный характер, а у 62 (37%) пациентов усиливались постепенно (таблица 5).

Таблица 5 - Частота симптомов у больных панкреонекрозом

Симптомы	Группы больных				p	Всего (n = 168)	
	основная (n = 76)		сравнения (n = 92)			абс. число	%
	абс. число	%	абс. число	%			
Боль в верхней половине живота	76	100	92	100		168	100
Рвота:	68	89,5	84	91,3	>0,25	152	90,5
из них многократная	58	76,3	76	82,6	>0,25	134	79,8
Жажда	76	100	92	100	>0,25	168	100
Общая слабость	76	100	92	100	>0,25	168	100
Температура тела:							
до 37 °С	30	39,4	36	39,2	>0,1	66	39,2
37-38 °С	34	44,8	42	45,6	>0,25	76	45,3
39-40 °С	12	15,8	14	15,2	>0,25	26	15,5
Изменение окраски кожи, из них:							
желтушность	11	14,5	21	22,8	<0,01	32	19,0
мраморность	26	34,2	37	40,2	>0,5	63	37,5
бледность	13	17,1	19	22,6	>0,5	32	19,0
Частота пульса:							
до 80	20	26,3	30	32,6	<0,05	50	29,8
от 80 до 100	35	46,1	42	45,7	>0,25	77	45,8
свыше 100	21	27,6	20	21,7	>0,05	41	24,4
Систолическое АД, мм рт ст:							
более 100	45	59,2	52	56,5	>0,25	97	57,7
80-100	22	28,9	29	31,5	>0,5	51	30,4
ниже 80	9	11,8	11	12	>0,5	20	11,9

Локализацию боли в эпигастральной области отметили 39 (23,2%) пациентов, у 44 (26,2%) она распространялась на область левого подреберья, а у 18 (10,7%) - на область правого подреберья. У 94 (55,9%) больных боль захватывала всю надчревную область, а у 36 (21,4%) выходила за ее пределы. Иррадиацию боли в спину и поясницу, преимущественно слева, отметили 111 (66%) больных. Все пациенты жаловались на общую слабость и жажду. Рвота была у 152 (90,5%) больных, в том числе многократная, не приносящая облегчения - у 134 (79,8%).

Изменения цвета кожных покровов отмечены у 127 (75,6%) больных. У 32 (19%) пациентов отмечена желтуха, у 63 (37,5%) - мраморность кожных покровов, а у 32 (19%) - бледность кожи. Среди больных с желтухой преобладали лица с сопутствующими заболеваниями желчевыводящих путей - 18 (56,2%).

Температура тела при поступлении была повышена у 102 (60,7%) пациентов. Еще у 34 (20,2%) больных гипертермия появилась на 1-3 сутки пребывания в стационаре.

Тахикардия при поступлении отмечена у 118 (70,2%) пациентов, а в течение первых двух суток стационарного лечения - у 142 (84,5%) больных. Число сердечных сокращений свыше 100 ударов в минуту было лишь у 41 (24,4%) пациентов. Снижение артериального давления ниже 100 мм. рт. ст. отмечено у 71 (42,3%) больных с деструкцией поджелудочной железы.

При обследовании живота болезненность в собственно эпигастральной области отмечена у 51 (30,3%) больных, у 26 (15,5%) больных она сочеталась с болезненностью в правом, а у 54 (32,1%) пациентов - с болезненностью в левом подреберье. У 39 (23,2%) больных болезненность выходила за пределы надчревной области. Защитное напряжение мышц передней брюшной стенки выявлено у 147 (87,5%) пациентов. У 114 (67,8%) оно было локальным в надчревной области, а у 32 (19%) - распространенным. При сочетании панкреонекроза с острым холециститом и при деструкции поджелудочной железы напряжение брюшной стенки было более выраженным и продолжительным. Симптомы раздражения брюшины установлены у 57 (33,9%) больных, признаки пареза кишечника - у 54 (32,1%).

Таким образом, клинические проявления заболевания были типичными для острого панкреатита и соответствовали описаниям авторов в фундаментальных работах последних лет [6, 23, 53, 157, 227].

Анализ клинических проявлений в группах были сопоставимы между собой.

При диагностике использована международная клинко-морфологическая классификация острого панкреатита и его осложнений, предложенная в Атланте в 1992 году и принятая на IX Всероссийском съезде хирургов в г. Волгограде в 2000г и её модификаций, предложенных в г. Кочин в 2011г (Международная Ассоциация Панкреатологов, International Association of Pancreatology) и Международной рабочей группой по классификации острого панкреатита (Acute Pancreatitis Classification Working Group) в 2012г. [105, 162].

Диагностика в стационаре основывалась на комплексном лабораторном и клиническом обследовании больных. Наряду с указанными проявлениями заболевания практически у всех пациентов имелись изменения лабораторных тестов. Частота этих изменений при госпитализации приведена в таблице 6.

Таблица 6 - Частота изменений лабораторных показателей у больных панкреонекрозом

Лабораторные показатели	Группы больных				Р
	основная (n = 76)		сравнения (n = 92)		
	абс. число	%	абс. число	%	
1	2	3	4	5	6
Число лейкоцитов крови					
До 9 x 10 ⁹ /л	16	21,0	19	20,6	>0,5
9 -10 x 10 ⁹ /л	15	19,7	22	23,9	>0,1
10 -15 x 10 ⁹ /л	29	38,3	33	35,9	>0,1
> 15 x 10 ⁹ /л	16	21,0	18	19,6	>0,5
Гемоглобин					
>120 г/л	46	60,6	56	60,8	>0,5
120 - 100 г/л	15	19,7	17	18,5	>0,25
100 - 80 г/л	12	15,8	16	17,5	>0,25
< 80 г/л	3	3,9	3	3,3	>0,5

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4	5	6
Диастаза мочи по Вольгемуту					
До 64 ед.	17	22,4	19	20,7	>0,5
64 -128 ед.	19	25	24	26,1	>0,5
128 - 512 ед.	21	27,6	28	30,4	>0,5
выше 512 ед.	19	25	21	22,8	>0,5
Амилолитическая активность сыворотки крови по Смит-Рою					
до 20%	19	25,0	23	25	>0,5
20 - 60 %	30	39,5	37	40,2	>0,5
60 - 100 %	27	35,5	32	34,8	>0,5
Билирубин сыворотки крови по Иендрашеку					
до 20,5 мкмоль/л	30	39,5	38	41,3	>0,5
20,5 - 100 мкмоль/л	29	38,1	34	36,9	>0,5
выше 100 мкмоль/л	17	22,4	20	21,8	>0,5

Существенную помощь в диагностике и лечении оказывала видеолапароскопия, которую применили у 156 (92,8%) больных. При этом у 23 (13,7%) пациентов лапароскопия выполнялась только с диагностической целью, а у 133 (79,1%) больных сочеталась с лечебными мероприятиями: блокадой круглой связки печени, дренированием сальниковой сумки, абдоминализацией поджелудочной железы, холецистэктомией с дренированием холедоха, а также дренированием гнойных очагов. 14 (7,2%) пациентам с клиническими данными распространенного перитонита была выполнена лапаротомия по экстренным показаниям в первые часы от поступления в стационар, на которой и был диагностирован панкреонекроз. У 128 (76,2%) больных обнаружены абсолютные признаки панкреонекроза: бляшки стеатонекроза, обильный желто-зеленый выпот с пропитыванием малого сальника и парапанкреатической клетчатки, геморрагический выпот и геморрагическая имбиция сальника и забрюшинной клетчатки.

У больных с калькулезным холециститом и стерильной формой панкреонекроза при купировании воспалительного процесса в поджелудочной железе консервативными мероприятиями холецистэктомия выполнялась в

плановом порядке. Объем операции заключался в холецистэктомии с ревизией внепеченочных желчных ходов, а при наличии холедохолитиаза производилась холедохолитотомия с одним из вариантов наружного дренирования холедоха.

Сведения, полученные в ходе оперативных вмешательств, а также данные 14 аутопсии позволяли судить о клинико-патоморфологической форме некроза в поджелудочной железе, его распространенности и о наличии осложнений (таблица 7).

Критерии диагностики гнойно-деструктивных осложнений:

1. Клинико-лабораторные проявления гнойного очага: прогрессирование клинико-лабораторных показателей ССВО; высокие показатели островоспалительных маркеров (С-реактивного белка и прокальцитонина); ухудшение состояния больного по данным динамической оценки тяжести по системе APACHE-II, SOFA.

2. Инструментальные критерии инфицированности: КТ-признаки инфицирования (нарастание в процессе наблюдения жидкостных образований, выявление девитализированных тканей и/или наличие пузырьков газа) и/или положительные результаты бактериоскопии, полученные при тонкоигольной пункции.

3. Оценка динамики тяжести состояния по шкале APACHE-II и органных дисфункций по шкале MODS или SOFA и степени эндотоксикоза.

4. Уровень прокальцитонина и С-реактивного белка.

Таблица 7 - Клинико-патоморфологические формы панкреонекроза

Форма панкреонекроза	Группы больных				p	Всего	
	основная (n = 76)		сравнения (n = 92)				
	абс. число	%	абс. число	%		абс. число	%
Стерильный	44	57,8	51	55,4	>0,1	95	56,5
Инфицированный	32	42,2	41	44,6	>0,1	73	43,5
Всего	76	100	92	100		168	100

Тотальный и субтотальный панкреонекроз обнаружен у 63 пациентов (37,5%). У остальных больных деструкция железы оказалась очаговой, чаще мультифокальной - у 39 пациента (23,2%).

Таким образом, диагностика панкреонекроза основывалась на комплексе клинических, ультразвуковых, рентгенологических и лабораторных данных, сведениях, полученных при лапароскопии и ревизии органов брюшной полости во время операций. Комплексный подход при диагностике панкреонекроза является обязательным, что подчеркивали и другие клиницисты [96, 113, 132, 172, 197].

Тяжесть общего состояния по шкале АРАСНЕ-II (степень полиорганной недостаточности) [110, 171]. Общее состояние у 7 (4,2%) пациентов было легкой степени (до 8 баллов), у 101 (60,1%) пациентов было средней степени тяжести, что составило большую часть больных (8-13 баллов), у 60 (35,7%) - тяжелым (более 13 баллов) (таблица 8).

Таблица 8 - Тяжесть состояния больных по шкале АРАСНЕ-II

Степень тяжести состояния	Группы больных				p	Всего (n = 168)	
	основная (n = 76)		сравнения (n = 92)			абс. число	%
	абс. число	%	абс. число	%			
Легкой степени (до 8 баллов)	3	3,9	4	4,3	>0,5	7	4,2
Средней тяжести (8-13 баллов)	44	57,9	57	62	>0,1	101	60,1
Тяжелой степени (более 13 баллов)	29	38,2	31	33,7	>0,5	60	35,7
Всего:	76	100	92	100		168	100

Уровень сознания по шкале Glasgow в виде легкой панкреатогенной энцефалопатии с заторможенностью или психомоторным возбуждением (13-14 баллов) к моменту поступления в стационар имели 35 (20,8%) больных. У 14 (8,3%) пациентов легкая энцефалопатия (12-14 баллов) развилась в процессе стационарного лечения. У 12 (7,1%) больных энцефалопатия прогрессировала до

тяжелой, характеризующейся резким психомоторным возбуждением, интоксикационным делирием или комой (4-9 баллов).

У больных, поступивших в клинику, выявлено 359 осложнение панкреонекроза (таблица 9). У 53 пациентов наблюдали сочетание двух и более осложнений.

Таблица 9 - Характер осложнений у больных панкреонекрозом

Характер осложнений	Группы больных				p	Всего (n = 168)	
	основная (n = 76)		сравнения (n = 92)			абс. число	%
	абс. число	%	абс. число	%			
Парапанкреатический инфильтрат	4	6,7	8	9,5	>0,5	12	8,3
Флегмона забрюшинной клетчатки	18	30,0	17	20,2	>0,1	35	24,3
из них двусторонняя	11	18,3	9	10,7	>0,1	20	13,9
Перитонит	29	48,3	45	53,6	>0,5	74	51,4
ферментативный	19	31,6	32	38,1	>0,25	51	35,4
гнойный	10	16,7	13	15,5	>0,5	23	16,0
Абсцесс поджелудочной железы и малого сальника	8	13,3	8	9,5	>0,25	16	11,1
Механическая желтуха	7	11,7	9	10,7	>0,5	16	11,1
Аррозивное кровотечение	5	8,3	8	9,5	>0,5	13	9,0
Септический шок	6	10,0	7	8,3	>0,5	13	9,0
Полниорганная недостаточность в т.ч.:	44	73,3	58	69,0	>0,5	102	70,8
- печеночно-почечная	18	30,0	32	38,1	>0,25	50	34,7
недостаточность	6	10,0	8	9,5	>0,5	14	9,7
- респираторный дистресс-синдром	20	33,3	18	21,4	>0,1	38	26,4
-энцефалопатия							
Реактивный плеврит	16	26,7	17	20,2	>0,25	33	22,9
Ферментативный шок	5	8,3	8	9,5	>0,5	13	9,0
Острые язвы желудка и ДПК	5	8,3	9	10,7	>0,5	14	9,7
ТЭЛА	2	3,3	6	5,0	>0,5	8	5,6
Инсульт	2	3,3	4	4,8	>0,5	6	4,2
Инфаркт миокарда	0	0	4	4,8	>0,1	4	2,8
Итого:	151		208			359	

При анализе осложнений панкреонекроза в обеих группах статистически значимых различий не выявлено.

Сопутствующие заболевания у больных были разнообразны и в целом наблюдались у 85 пациентов (59,0%) (таблица 10).

У 51 пациента (30,3%) больных имелись два и более сопутствующих заболеваний. Наиболее часто, встречались болезни сердечно-сосудистой системы (35 больных), легких (8 больных), желудка и двенадцатиперстной кишки (6 больных), сахарный диабет (10 пациентов), ожирение (12 пациентов), хронический алкоголизм (8 пациентов). Лишь в единичных случаях встречались такие заболевания, как хронический пиелонефрит, аллергические заболевания, туберкулез легких, эпилепсия. В целом, частота сопутствующих заболеваний в обеих группах статистически значимых различий не выявлено.

Таблица 10 - Сопутствующие заболевания у больных панкреонекрозом

Сопутствующие заболевания	Группы больных				p	Всего (n =168)	
	основная (n = 76)		сравнения (n = 92)			абс. число	%
	абс. число	%	абс. число	%			
Хроническая ишемическая болезнь сердца	15	19,7	16	17,4	>0,5	31	18,4
Гипертоническая болезнь	7	9,2	6	6,5	>0,5	13	7,7
Хроническая обструктивная болезнь легких	4	5,3	6	6,5	>0,5	10	5,9
Сахарный диабет	5	6,6	7	7,6	>0,5	12	7,1
Хроническая язва желудка и ДПК	3	3,9	5	5,4	>0,5	8	4,8
Ожирение	6	7,9	8	8,7	>0,5	14	8,3
Хронический алкоголизм	4	5,3	6	6,5	>0,5	10	5,9

Все больные поступили в отделение по экстренным показаниям. Параллельно с проведением диагностических мероприятий больным назначалось базисное, консервативное лечение, включающее в себя:

1. Интенсивная антибактериальная терапия с учетом чувствительности микрофлоры, выделенной из перитонеального экссудата и периферической крови. Чаще применялось сочетание двух-трех антибиотиков - синергистов с учетом их фармакологического взаимодействия: карбапенемы (имипенем, меропенем), цефалоспорины III-IV поколения (цефотаксим, цефтазидим, цефтриаксон, цефоперазон, цефепим) в сочетании с метронидазолом или фторхинолоны II-III поколения (ципрофлоксацин, пефлоксацин, норфлоксацин, левофлоксацин) вместе с метронидазолом.
2. Препараты, снижающие секрецию поджелудочной железы (октреотид (сандостатин) и аминокaproновая кислота);
3. Антиферментная терапия - ингибиторы протеиназ (контрикал, гордокс);
4. Криоплазменно-антиферментная терапия;
5. Нормализация кислотно-щелочного баланса;
6. Дезинтоксикационная терапия, включающая инфузионную терапию, применение кристаллоидных и коллоидных кровезаменителей, форсированного диуреза;
7. Спазмолитики, анальгетики и десенсибилизирующие препараты;
8. Обеспечение по показаниям парентерального питания, коррекция белкового обмена, водно-электролитного равновесия;
9. Симптоматическая терапия;
10. Пункция и катетеризация гнойных полостей и очагов деструкции под контролем УЗИ и лапароскопа с последующей санацией их растворами антисептиков и антибиотиков;
11. По показаниям оперативное лечение.
12. После проведения непродолжительного курса консервативной терапии, у больных с отрицательной клинико-рентгенологической динамикой и для уточнения наличия деструктивного процесса было выполнено 156 малоинвазивных вмешательств, некоторым пациентам выполнялось два и более оперативных пособия (таблица 11). Стоит отметить, что диагноз панкреонекроза был поставлен 132 (91,7%) пациентам при (видео-)

лапароскопии, а 12 (8,3%) больным с клиникой распространенного перитонита была выполнена лапаротомия по экстренным показаниям.

Таблица 11 - Характер малоннвазивных вмешательств у больных панкреонекрозом

Лечебные манипуляции	Группы больных				p	Всего (n=168)	
	основная (n=76)		сравнения (n=92)			абс. число	%
	абс. число	%	абс. число	%			
Лапароскопия, дренирование брюшной полости	18	30,0	25	29,8	>0,5	43	29,9
Лапароскопия, блокада круглой связки печени	13	21,7	21	25,0	>0,5	34	23,6
Видеолапароскопическое дренирование сальниковой сумки	5	8,3	7	8,3	>0,5	12	8,3
Видеолапароскопическая абдоминализация поджелудочной железы	6	10,0	9	10,7	>0,5	15	10,4
Видеолапароскопическая холецистэктомия с дренирова- нием холедоха по Пиковскому	7	11,7	12	14,3	>0,5	19	13,2
Видеолапароскопическое дренирование гнойных очагов	4	6,7	5	6,0	>0,5	9	6,3
Ретроперитонеоскопия с дренированием забрюшинной клетчатки	11	18,3	14	16,7	>0,5	25	17,4
Холецистостомия			3	4,6	>0,5	3	1,9
Итого:	64		93			156	

При неэффективности проводимой терапии или появлении признаков инфицированного панкреонекроза больным были выполнены 229 «открытых» оперативных вмешательств. При инфицированном панкреонекрозе производилась абдоминализация поджелудочной железы, дренирование абсцессов и флегмон забрюшинной клетчатки. При вовлечении в воспалительный процесс забрюшинной клетчатки последняя адекватно дренировалась через отдельный люмботомный разрез. При необходимости проводилась двусторонняя

люмботомия. Операция заканчивалась широким дренированием полости малого сальника и области поджелудочной железы дренажными трубками. Если причиной панкреонекроза являлась желчнокаменная болезнь, то обязательным этапом операции была холецистэктомия с дренированием общего желчного протока. Операция заканчивалась дренированием брюшной полости (таблица 12).

Таблица 12 - Характер «открытых» оперативных вмешательств у больных панкреонекрозом

Операции	Группы больных				p	Всего n=168	
	основная n=76		сравнения n=92			абс. число	%
	абс. число	%	абс. число	%			
Абдоминализация поджелудочной железы, дренирование сальниковой сумки	35	58,3	42	50,0	>0,25	77	53,5
Холецистостомия	1	1,7	2	2,4	>0,5	3	2,1
Холецистэктомия с наружным дренированием холедоха по:							
Пиковскому	21	35,0	26	31,0	>0,5	47	32,6
Вишневскому	10	16,7	15	17,9	>0,5	25	17,4
Керу	2	3,3	3	3,6	>0,5	5	3,5
Некрсеквестрэктомия	10	16,7	21	25,0	>0,1	31	21,5
Вскрытие и дренирование гнойных очагов забрюшинной клетчатки	15	25,0	26	31,0	>0,25	41	28,5
Итого:	94		135			229	

В процессе дальнейшего лечения таким больным, по показаниям, выполнялись этапные санационные релапаротомии на которых производились некрсеквестрэктомии, а также при необходимости широкое дренирование гнойных очагов.

Таким образом, по полу, возрасту, причинам, тяжести течения панкреонекроза, частоте сопутствующих заболеваний, основная группа и группа сравнения были сопоставимы.

По количеству наблюдений, их характеристикам, примененным у них методам исследования, контингент обследованных и пролеченных больных достаточен и адекватен для решения поставленных в работе задач. Анализ и оценка достоверности результатов исследований проведен методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента, коэффициентной таблицы С.И. Ермолаева [94].

2.2 Методы исследования и контрольные показатели

2.2.1 Программа обследования

У всех больных панкреонекрозом в нашей клинике осуществлялось комплексное развернутое клиническое, лабораторное и инструментальное обследование. Оно включало в себя следующие исследования:

I. Клинико-анамнестические данные.

II. Лабораторные показатели: а) общий анализ крови и мочи, коагулограмма; б) гиперاميлаземия, гиперамилазурия; в) высокая активность амилазы в экссудате из брюшной полости, полученного при лапароскопии.

III. УЗИ брюшной полости: а) увеличение размеров поджелудочной железы; б) снижение эхогенности; в) нечеткость контуров; г) наличие свободной жидкости в брюшной полости и сальниковой сумке

IV. Видеоэндоскопия:

1. ФГДС всем пациентам для определения состояния слизистой оболочки желудка и 12-ти перстной кишки и установки назоэнтерального или назогастрального зонда. При ФГДС определяются косвенные признаки острого панкреатита и устанавливается назоэнтеральный (реже назогастральный зонд для энтерального экссудата, снижения интраабдоминальной гипертензии и выявляют острые эрозии и язвы, отек слизистой, сдавление желудка и 12-ти перстной кишки

извне, явления папиллита, наличие желчи в 12-ти перстной кишки, выбухание продольных складок, большой кривизны желудка.

2. Лапароскопия выполняется по показаниям: а) для дифференциальной диагностики при перитонииальном синдроме, б) при наличии свободной жидкости в брюшной полости и сальниковой сумке 300-500мл

Лапароскопические симптомы острого панкреатита: наличие отека корня брыжейки ободочной кишки, наличие геморрагического или серозного выпота с высоким содержанием амилазы, наличие пятен стеатонекроза, геморрагическое пропитывание или отек забрюшинной клетчатки, парез кишечника, гиперемия висцеральной и париетальной брюшины.

Во время лапароскопии удаляется жидкость из брюшной полости и сальниковой сумки, проводится промывание физиологическим раствором и производится дренирование брюшной полости и сальниковой сумки.

V. КТ с болюсным контрастированием является основным методом оценки тяжести и распространенности (шкала Balthazar - Ranson) при возможности желательно выполнить на 1-3 -е сутки и затем на 7-15-20-е сутки и далее по показаниям. КТ - индекс тяжести панкреатита по Балтазару:

Степень А - Нормальный вид поджелудочной железы - 0 баллов,

Степень В - Увеличение размеров поджелудочной железы,

Степень С - признаки воспаления парапанкреатической клетчатки - 2 балла,

Степень Д - Увеличение поджелудочной железы и наличие жидкости в переднем паранефральном пространстве - 3 балла,

Степень Е - Скопление жидкости в 2-х и более областях парапанкреатической клетчатки - 4 балла.

Объем некроза: < 30% паренхимы - 2 балла, 30-50% - 4 балла, >50% - 6 баллов.

VI. Рентгенологические методы исследования: рентгеноскопия, рентгенография органов грудной клетки и брюшной полости, проводимая на аппарате Siemens Polystar TOP, мультисрезовая спиральная компьютерная томография органов брюшной полости и грудной клетки на аппарате General Electric Light Speed 16 Slice. Обращают внимание на: а) увеличение расстояния

между большой кривизной желудка и поперечно-ободочной кишкой, вздутие ободочной кишки, б) увеличение диаметра петель тонкой кишки - парез кишечника, в) гидроторакс, дисковидные ателектазы, г) высокое стояние купола диафрагмы, гипергидратация паренхимы легких, д) острый респираторный дистресс-синдром.

VII. Функциональные методы включали в себя электрокардиографию, по показаниям спирография.

VIII. Микробиологические исследования включали идентификацию вида патогенной микрофлоры в раневом отделяемом, перитонеальном и плевральном экссудатах и периферической крови.

2.2.2 Специальные исследования по оценке состояния протеиназно-ингибиторного баланса в сыворотке крови и экссудате из очага поражения

Помимо этих базовых методик с целью решения поставленных в работе задач, проводились специальные исследования.

Исследование протеиназно-ингибиторного баланса в сыворотке крови и экссудате из очага поражения с использованием объема методик, обеспечивающих определение активности различных классов протеиназ и ингибиторов.

Исследования проведены при содействии кафедры биохимии и молекулярной биологии, (заведующий кафедрой д.м.н. В.Ю.Серебров), ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, г. Томск, Московский тракт, 2

Комплекс методик состоял из двух основных блоков

1. Определение активности протеолитических ферментов в сыворотке крови, экссудате из брюшной полости и очага поражения:

- а) трипсиноподобных протеиназ (БАЭЭ-эстеразы);
- б) эластазоподобных протеиназ (БАНЭ-эстеразы);
- в) концентрации плазминогена (ПГ).

2. Определение активности ингибиторов протеолитических ферментов в сыворотке крови и экссудате из брюшной полости:

- а) α -1-протеиназного ингибитора (α_1 -ПИ);
- б) α -2-макроглобулина (α_2 -МГ).

Сыворотку крови получали путем центрифугирования цельной крови в течение 10 мин. при 1500 об/мин.

Экссудат из брюшной полости получали при лапароскопии или после операции и дренирования брюшной полости и забрюшинной клетчатки. Для исследования использовалось 10 мл экссудата из брюшной полости. Супернатант получали путем центрифугирования нативного экссудата в течение 15 мин, при 1500 об/мин. Супернатант замораживали при -20°C . Полученный супернатант представляет собой растворимую фракцию воспалительного экссудата из брюшной полости, он использовался в дальнейших исследованиях. Осадок (нерастворимая часть) - отбрасывался. Перед определением экссудат из брюшной полости размораживался в течение 10 мин. при 37°C . Обязательным этапом исследования являлось определение концентрации белка в исследуемых образцах. Концентрация белка измерялась методом Бенедикта по величине поглощения в ультрафиолетовом спектре при длине волны 230 нм. на основании полученных величин поглощения проб при 230 нм. по калибровочному графику определяли количество мг белка в пробах. На каждый приготовленный реактив строилась своя калибровочная кривая. В качестве контроля использовался сывороточный альбумин быка.

При проведении исследований использовали следующие аппаратуру и реактивы:

1. УВИ-спектрофотометр «СФ-2000»;
2. Настольная центрифуга;
3. Водяная термостатирующая баня;
4. Синтетический субстрат N-бензоил-L-аргинин-этилового эфира - БАЭЭ (ICN, Biomedicals Inc, USA);

5. Синтетический субстрат N-бутил-оксикарбонил-L-аланин-пара-нитрофениловый эфир - БАНЭ (ICN, Biomedicals Inc, USA);

6. Трипсин из поджелудочной железы быка, без солей, лиофилизированный порошок, ≥ 10000 BAEE units/mg;

7. Ингибитор трипсина из куриного яйца, тип II-O (фирма «Reanal», Венгрия);

8. Трис-HCl-буфер-трис (оксиметил)-аминометан (основание) (Олайн-ский завод химреактивов);

9. Фосфатный буфер

10. Ацетатный буфер;

11. Тест-наборы для определения плазминогена «Berichrom - Plasminogen» (фирма «Behring», Германия);

12. Трихлоруксусная кислота (ТХУ).

Определение активности трипсиноподобных протеиназ проводили по методике О.Г.Оглоблиной и соавт [2].

Активность трипсиноподобных протеиназ (БАЭЭ-эстераз) измеряли по скорости гидролиза хромогенного субстрата - БАЭЭ. В результате гидролиза эфирной связи образуется N-бензоил-L-аргинина (БА). Прирост оптической плотности в пробе за счет освобождения БА измеряли при 253нм. Против контрольной пробы на реактивы, делая отсчеты через каждые 2-3 мин. В течение 10-15 мин. Из линейного участка кривой накопления БА во времени находили прирост оптической плотности за 1 мин. (ΔA_{253}). Активность трипсиноподобных протеиназ (БАЭЭ-эстераз) вычисляли по формуле:

$$\Delta A_{253}/P \cdot 2730 = \text{нмоль гидролизованного БАЭЭ за 1 мин. на 1 мг. белка при } 25^{\circ}\text{C}, \quad (1)$$

где P - содержание белка в анализируемой пробе в мг.,

2730 - коэффициент пересчета ΔA в нмоль гидролизованного БАЭЭ

Определение активности эластоноподобных протеиназ производили по методике Visser et al. [236].

Активности эластазоподобных протеиназ (БАНЭ - эстераз) измеряли по скорости гидролиза хромогенного субстрата - БАНЭ. Образующийся в результате гидролиза эфирной связи р-нитрофенол измеряли по приросту оптической плотности при 347,5 нм против контрольной пробы на реактивы, делая отсчеты через каждые 2-3 мин. в течение 10-15 мин. Из линейного участка кривой накопления продукта реакции (р-нитрофенола) во времени рассчитывали прирост оптической плотности за 1 мин. ($\Delta A_{347,5}$). Признаком линейности является равенство величин $\Delta A_{347,5}$ за 1 мин. Активность эластазоподобных протеиназ вычисляли по формуле:

$$\Delta A_{347,5}/P \cdot 546 = \text{нмоль гидролизованного БАНЭ за 1 мин на 1 мг белка при } 25^{\circ}\text{C}, \quad (2)$$

P - количество мг белка в пробе, 546- коэффициент перерасчета в $\Delta A_{347,5}$ нмоль гидролизованного БАНЭ

Определение активности α -1-протеиназного ингибитора по методике В.Ф. Нартиковой

Определение активности α -1-протеиназного ингибитора производили по торможению БАЭЭ-эстеразной активности трипсина. Прирост оптической плотности (за счет освобождения ВА) измеряли при 253 нм против контрольной пробы на реактивы. Отсчеты делали каждую минуту в течение 4-5 мин. Из линейного участка кривой накопления продукта реакции (ВА) при гидролизе БАЭЭ трипсином во времени находили прирост оптической плотности за 1 мин. для второй опытной пробы (ΔV_2) и для первой опытной пробы, не содержащей сыворотку крови или экссудат из очага поражения (ΔV_1).

Разность между этими величинами использовали для вычисления антитриптической активности ингибиторов по формуле:

$$\alpha_1\text{-ПИ} = \frac{\Delta V_1 - \Delta V_2}{P} \times 2730 = \text{мИЕ на 1 мг белка}, \quad (3)$$

где P - количество мг белка в пробе,

где 2730 - коэффициент перерасчета в нмоль гидролизованного субстрата

Определение активности α -2-макроглобулина выполняли по методике В.Ф. Нартиковой и соавт. [53].

Определение активности α -2-макроглобулина (α_2 -МГ) основано на способности трипсина сохранять протеолитическую активность к БАЭЭ-субстрату в комплексе с определяемым ингибитором. Прирост оптической плотности измеряли при длине волны 253 нм в течение 10 мин. через каждые 2 мин. против контрольной пробы на реактивы (контрольная проба - трис - HCl буфер и БАЭЭ). Из линейного участка кривой накопления продукта реакции во времени рассчитывали прирост оптической плотности за 1 мин. (ΔA_{253}).

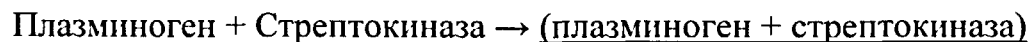
Активность α_2 -МГ вычисляли по формуле:

$$\Delta A_{253}/P \times 2730 = \text{мИЕ на 1 мг белка}, \quad (4)$$

где ΔA - прирост оптической плотности за 1 мин., P - количество мг белка в пробе, 2730 - коэффициент перерасчета в нмоль гидролизованного субстрата

Определение активности плазминогена по методике тест - набора «Berichrom - Plasminogen»

Тест основан на способности плазминогена (ПГ) в исследуемой пробе формировать комплекс со стрептокиназой. Концентрация этих комплексов определяется в кинетической реакции путем измерения повышения поглощения при длине волны 405 нм. Тест основан на следующей реакции:



Концентрацию плазминогена в % от нормы вычисляли по формуле:

$$\Delta A / \text{мин} \times 408 = \text{концентрация плазминогена (\%)}, \quad (5)$$

где ΔA - прирост оптической плотности за 1 мин. в исследуемом образце;

408 - коэффициент пересчета для 37 С.

Наряду с определением базальных (исходных) показателей протеиназно-ингибиторного баланса, исследовалось влияние некоторых препаратов на активность протеолитических ферментов и ингибиторов. Для подавления протеолитической активности, с целью повышения ингибиторной емкости использовались антиферментные препараты: Σ -аминокапроновая кислота, гордокс, контрикал.

2.2.3 Контрольные показатели

В качестве контрольных данных использовались результаты исследования группы здоровых лиц в возрасте от 20 до 69 лет (таблица 13).

Таблица 13 - Показатели протеиназно-ингибиторного баланса сыворотки крови здоровых лиц (контрольная группа)

Показатели	N	X	$\pm m$
БАЭЭ-эстеразы, нмоль/мг	30	4,4	0,18
БАНЭ-эстеразы, нмоль/мг	30	1,2	0,05
α_1 -ПИ, мИЕ/мг	30	535	10,66
α_2 -МГ, мИЕ/мг	30	55,5	1,26
ПГ, %	30	51	1,63

Исследования протеиназно-ингибиторного баланса в сыворотке крови и экссудате из брюшной полости включали определение активности протеолитических ферментов и их ингибиторов, что позволило оценить состояние протеиназно-ингибиторного баланса.

Примененные методики современны, они позволяют решать задачи, поставленные в данной работе.

2.3 Статистическая обработка данных

Полученные данные были статистически обработаны с использованием программ Microsoft Office Excel 2007. Достоверность различий между средними величинами определяли с помощью критерия значимости Стьюдента (t). Нормальность распределений в группах оценивали по критерию Шапиро-Уилка. В том случае, когда распределение отклонялось от нормального, использовался непараметрический критерий Манна-Уитни для двух независимых групп. Когда экспериментальные данные были представлены в виде процентов или частот (больше 5) использовали Z-критерий. Для частот менее 5 использовался точный критерий Фишера.

Для определения прогностической значимости отдельных характеристик определяли отношение шансов с расчетом 95% доверительного интервала. Статистически значимыми принимались различия при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3

ИЗМЕНЕНИЯ ПРОТЕИНАЗНО-ИНГИБИТОРНОГО БАЛАНСА У БОЛЬНЫХ ПАНКРЕОНЕКРОЗОМ

3.1 Показатели протеиназно-ингибиторного баланса у больных стерильным панкреонекрозом

Показатели протеиназно-ингибиторного баланса исследованы у 51 больного стерильным панкреонекрозом (таблица 14). Анализ показателей протеолитической активности сыворотки крови и в экссудате из очага поражения у больных стерильным панкреонекрозом показал разнонаправленные сдвиги среди различных протеиназ.

Таблица 14 - Протеиназно-ингибиторный баланс у больных стерильным панкреонекрозом

Показатели	В крови лиц контрольной группы		У больных n=51					
			в крови			в экссудате из очага поражения		
	X	±m	X	±m	p	X	± m	p ₁
БАЭЭ-эстеразы (нмоль/мг)	4,4	0,18	3,5	0,23	<0,01	2,2	0,24	<0,001
БАНЭ-эстеразы (нмоль/мг)	1,9	0,05	2,4	0,15	<0,02	1,7	0,17	>0,5
α ₁ -ПИ (мИЕ/мг)	535,0	10,66	730,9	28,58	<0,001	297,5	17,02	<0,001
α ₂ -МГ (мИЕ/мг)	55,5	1,26	54,0	1,81	>0,5	16,9	1,48	<0,001
ПГ (%)	51,0	1,63	48,7	1,40	>0,25	6,5	1,28	<0,001

Примечания: p - статистическая значимость различия показателей в контрольной группе и у больных; p₁ - статистическая значимость различия у больных показателей крови и экссудата из брюшной полости.

Активность трипсиноподобных протеиназ у больных стерильным панкреонекрозом была в 1,3 раза ниже контрольных данных. При этом индивидуальные показатели у пациентов панкреонекрозом колебались от 1,7 до

4,9 нмоль/мг. У 37,5% больных уровень активности трипсиноподобных протеиназ был ниже предела нормальных колебаний.

Активность эластазоподобных протеиназ в сыворотке крови этой группы больных превышала контрольные данные в 1,3 раза. Анализ индивидуальных показателей выявил увеличение уровня активности эластазоподобных протеиназ у 33,3% больных.

Таким образом, снижение активности трипсиноподобных протеиназ сыворотки крови свидетельствует о гипофункции системы основных плазменных протеиназ, за счет истощения протеиназ в процессе каскадных протеолитических реакций, возможно за счет угнетения их ингибиторами или вследствие недостатка активаторов данных ферментных систем. Возможно, депрессия трипсиноподобных протеиназ связана с дефицитом активатора плазминогена, что совпадает с данными ряда авторов об угнетении системы плазменного фибринолиза у больных с воспалительными заболеваниями другой локализации, в частности бронхолегочной системы, за счет недостатка активатора плазминогена [7, 30, 43, 68, 395].

Выявленная повышенная активность эластазоподобных протеиназ в периферической крови у больных стерильным панкреонекрозом, вероятно, свидетельствует о внутрисосудистой активации гранулоцитов и поддержании активности воспалительного процесса.

Исследуемые показатели ингибиторной активности характеризовались однонаправленностью сдвигов. Уровень α_1 -ПИ в сыворотке крови превышал контрольные данные в 1,4 раза, причем у 87,5% больных он превышал пределы нормальных колебаний. У больных стерильным панкреонекрозом не наблюдалось изменений активности α_2 -МГ по сравнению с контрольными данными.

Можно предположить, что повышенный уровень антитриптической активности свидетельствует о сохраняющейся активности воспалительного процесса. В то же время отсутствие реакции со стороны ингибитора фибринолитических протеиназ α_2 -МГ свидетельствует об отсутствии ее активности в плазме крови больных стерильным панкреонекрозом.

Анализ величин ингибиторного потенциала относительно различных протенназ показал, что у больных стерильным панкреонекрозом соотношение ингибиторов и протенназ клеточного происхождения существенно не изменялось, а потенциал антитриптической активности относительно трипсиноподобных протенназ был выше в 2,7 раза (таблица 15).

Таблица 15 - Антипротеолитический потенциал сыворотки крови относительно различных протенназ у больных стерильным панкреонекрозом

Соотношения	Контрольная группа	Больные
α_1 -ПИ : БАЭЭ-эстеразы	121,6:1	208,8:1
α_1 -ПИ : БАНЭ-эстеразы	281,6:1	304,5:1

Таким образом, у больных стерильным панкреонекрозом сохраняющаяся активность воспаления подтверждается угнетением активности плазменных протенназ, повышенной активностью эластазоподобных протенназ, острофазовой реакцией основных ингибиторов.

При анализе показателей протеолитической активности экссудата из очага поражения у больных стерильным панкреонекрозом обнаружена высокая активность эластазоподобных протенназ. Учитывая клеточное происхождение этих протенназ, можно предположить продолжающуюся миграцию активированных полиморфоядерных лейкоцитов в брюшную полость и забрюшинную клетчатку.

В то же время активность трипсиноподобных протенназ у больных стерильным панкреонекрозом была в 4,6 раза ниже, чем в сыворотке крови у этих же пациентов. При анализе индивидуальных показателей активность трипсиноподобных протенназ в экссудате из очага поражения была у 33,3% больных меньше предела колебаний данного показателя в сыворотке крови. Пределы колебаний данного показателя в сыворотке крови составляли - 1,7-4,9 нмоль/мг.

Количество плазминогена в экссудате из брюшной полости у больных стерильным панкреонекрозом было в 7,5 раза ниже, чем в плазме крови больных

данной группы. При этом у всех больных индивидуальные показатели были меньше предела колебаний данного показателя в плазме крови этих же пациентов.

Ингибиторная активность экссудата из брюшной полости у больных стерильным панкреонекрозом характеризовалась существенно более низким, чем в циркулирующей крови содержанием основных плазменных ингибиторов (α_1 -ПИ, α_2 -МГ). Так, активность α_1 -ПИ была в 2,6 раза ниже, чем в сыворотке крови, а индивидуальные показатели колебались в пределах от 160,3 до 448,5 мИЕ/мг, причем у 93,2% больных стерильным панкреонекрозом активность α_1 -ПИ в экссудате из очага поражения была меньше предела колебаний в сыворотке крови у больных данной группы.

Активность α_2 -МГ была в 3,2 раза ниже, чем аналогичный показатель в сыворотке крови больных. Анализ индивидуальных показателей обнаружил, что активность α_2 -МГ в экссудате из очага поражения колебалась от 9,9 до 25,5 мИЕ/мг, и у всех больных этот показатель был меньше предела колебаний активности данного ингибитора в сыворотке крови больных.

Наличие в брюшной полости активных эластазоподобных протеиназ, которые являются протеиназами клеточного происхождения, свидетельствует об имеющемся дефиците ингибиторов.

Анализ антипротеолитического потенциала экссудата из очага поражения относительно различных протеиназ позволил установить, что у больных стерильным панкреонекрозом в очаге поражения имеется нарушение сбалансированности между клеточными протеиназами и ингибиторами (таблица 16)

Таблица 16 - Антипротеолитический потенциал сыворотки крови и экссудата из очага поражения относительно различных протеиназ у больных стерильным панкреонекрозом

Соотношения	В крови	В экссудате из очага поражения
α_1 -ПИ : БАЭЭ-эстеразы	208,8 : 1	135,2 : 1
α_1 -ПИ : БАНЭ-эстеразы	304,5 : 1	175,0 : 1

Так, соотношение между активностью α_1 -ПИ и эластазоподобными протеиназами было ниже в 1,7 раза, чем аналогичный показатель в сыворотке крови больных.

Следовательно, в экссудате из брюшной полости дисбаланс в системе протеиназы - ингибиторы проявлялся сдвигом в сторону дефицита активных ингибиторов.

Таким образом, у больных стерильным панкреонекрозом экссудат из очага поражения характеризовался существенной активностью эластазоподобных протеиназ, небольшой активностью трипсиноподобных протеиназ и низкой концентрацией плазминогена.

Активность основных плазменных ингибиторов (α_1 -ПИ, α_2 -МГ) в экссудате из очага поражения у больных стерильным панкреонекрозом была значительно ниже уровня их активности в периферической крови. Низкое содержание плазменных факторов (трипсиноподобные протеиназы плазмы, основные плазменные ингибиторы) при стерильном панкреонекрозе, вероятно обусловлено снижением сосудистой проницаемости и нарушением микроциркуляции.

Учитывая низкую концентрацию плазминогена в брюшной полости можно предположить о депрессии фибринолитической системы. Угнетение «ликворного» фибринолиза в брюшной полости у больных стерильным панкреонекрозом имеет положительное патогенетическое значение, так как способствует образованию фибрина, его организации, ограничению воспалительного процесса.

Для иллюстрации изменений протеиназно-ингибиторного баланса в сыворотке крови и в экссудате из очага поражения у больных стерильным панкреонекрозом, приводим следующее клиническое наблюдение:

Больной, 42 года, поступил в клинику 17.11.2012г. с жалобами на интенсивные боли в эпигастральной области, тошноту, многократную рвоту, не приносящую облегчения с примесью желчи, сухость во рту. Считает себя больным в течение 2 суток, заболевание связывает с приемом алкоголя в течение 2 дней. При поступлении состояние больного средней степени тяжести, несколько возбужден,

выражен тремор рук, кожные покровы бледные, покрыты холодным потом. Дыхание везикулярное выслушивается над всеми отделами легких, частота дыхательных движений - 20 в мин., тоны сердца приглушены, пульс 100 ударов в мин., АД-120/80 мм.рт. ст. Живот несколько вздут, мягкий, резко болезненный при пальпации в эпигастральной области, печень не выступает из под края реберной дуги, желчный пузырь не пальпируется, симптомы раздражения брюшины отрицательные, перистальтика кишечника выслушивается. Общий анализ крови от 17.11.12г.: Нв-179 г/л, Нт-0,51, лейкоциты: $14,2 \times 10^9/\text{л}$: Б-1, Э-0, П-0, С-88, Л-5, М-6, СОЭ-42 мм/час. Общий белок-92,0 г/л, мочевины 8,2 мм/л, билирубин общий 32 мкм/л: прямой-8, непрямой-24, сахар крови-5,9 ммол/л, амилаза крови-18,8 мг/л.с. Общий анализ мочи: уд.вес-1018, белок-0,129 г/л, сахар-отр., лейкоциты 4-5 - в поле зрения, диастаза мочи 128 ед. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости: печень не увеличена, повышенной эхогенности, эхоструктура однородная. Желчный пузырь не увеличен, размером 70мм*38 мм, стенки тонкие, ровные, камни не лоцируются, изогнут в шейке. Холедох не расширен, содержимое анэхогенное. Поджелудочная железа увеличена в размерах до 28 мм. (норма - до 20 мм.), эхогенность повышена, контур нечеткий. Около селезенки и в проекции хвоста поджелудочной железы лоцируется небольшое количество свободной жидкости (рисунок 1).

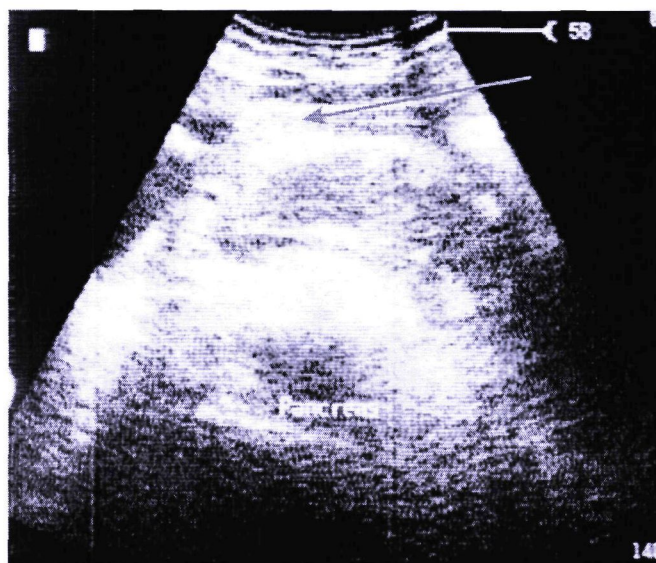


Рисунок 1 - Эхограмма поджелудочной железы больного 42 лет, до начала лечения.

Компьютерная томография брюшной полости от 17.11.2012г: размеры поджелудочной железы увеличены в области тела и хвоста (38 и 26 мм), контуры нечеткие, неровные. Структура паренхимы неоднородна. Вирсунгов проток без признаков расширения. В брюшной полости имеется свободная жидкость. Другие органы без патологии (рисунок 2).

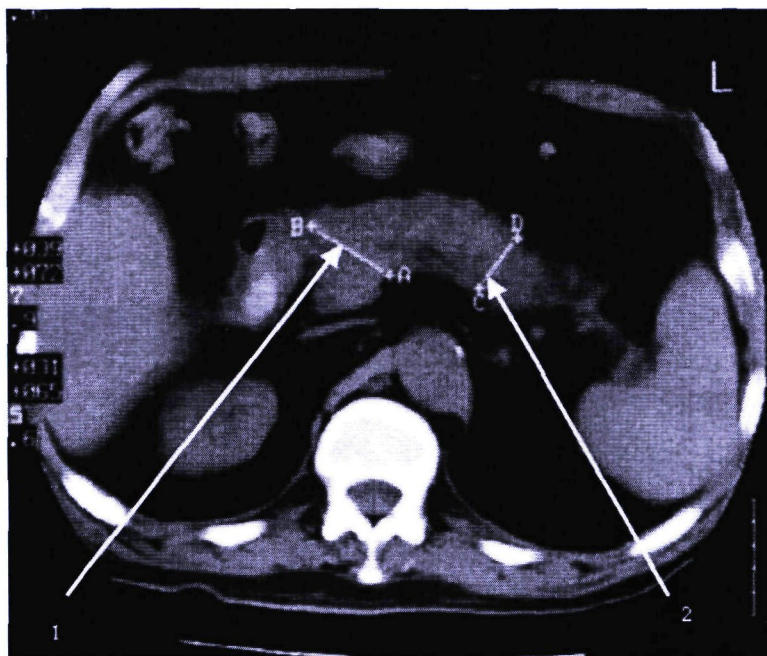


Рисунок 2 - Компьютерная томограмма брюшной полости больного 42 года до начала лечения. 1-увеличение тела поджелудочной железы, 2-увеличенный в размерах хвост поджелудочной железы.

Больному выставлен диагноз: стерильный (геморрагический) панкреонекроз.

Назначена инфузионная, спазмолитическая, антибактериальная, антиферментная, седативная терапия, включающая в себя внутривенное введение: 1000 мл 0,9% раствора хлорида натрия, 1000 мл 5% раствора глюкозы, 200 мл 5% раствора Σ -аминокапроновой кислоты, 60мл 4% раствора KCl, контрикал 80 тыс. ЕД. Внутримышечно введено: папаверин, платифиллин, анальгин, димедрол, реланиум. Антибактериальная терапия: цефсон, метрогил - внутривенно. Обезболивание: промедол 2%-1.0 подкожно.

На фоне проводимой терапии у больного сохранялся болевой синдром, субфебрильная температура тела до $37,8^{\circ}\text{C}$. Анализ крови от 19.11.12г.: Нв-152 г/л, Нт-0,43, лейкоциты: $15,3 \times 10^9/\text{л}$: П-3, С-37, Л-34, М-24, СОЭ-55 мм/час. Общий

белок-84,0 г/л, мочевины 14,4 мм/л, креатинин 133 мкмоль/л, билирубин общий 28 мкм/л: прямой-7,0 непрямо́й-21, амилаза крови-9,9 мг/л.с. При выполнении видеолапароскопии от 19.11.2012г.: в брюшной полости 300 мл геморрагического выпота, печень несколько увеличена, коричневатого цвета, край закруглен, петли тонкой кишки не раздуты, желчный пузырь не увеличен, без признаков воспаления, бляшек стеатонекроза нет, в проекции поджелудочной железы определяется умеренный отек тканей (рисунок 3). Произведена блокада круглой связки печени: новокаин 0,25%-100.0, но-шпа 4 мл, димедрол 2 мл, контрикал 80000 ЕД.

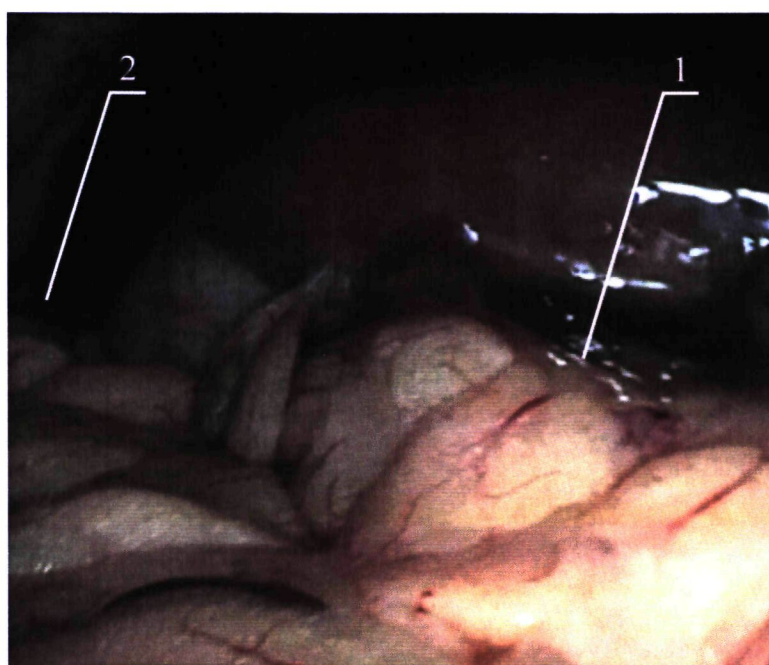


Рисунок 3 - Видеолапароскопия больного 42 года до начала лечения. 1-в проекции поджелудочной железы определяется отек тканей. 2-геморрагический выпот.

Больному произведены специальные исследования, анализ показателей протеолитической активности сыворотки крови и в экссудате из очага поражения показал разнонаправленные сдвиги среди различных протеиназ (таблица 17).

Таблица 17 - Протеиназно-ингибиторный баланс у больного, 42 года до начала лечения

Показатель	В крови лиц контрольной группы	У больного	
		в крови	в экссудате из очага поражения
БАЭЭ-эстеразы (нмоль/мг)	4,4	2,9	2,1
БАНЭ-эстеразы (нмоль/мг)	1,9	2,3	1,7
α_1 -ПИ (мИЕ/мг)	535,0	634,9	260,3
α_2 -МГ (мИЕ/мг)	55,5	54,0	5,9
ПГ (%)	51,0	48,7	6,3

В сыворотки крови: активность трипсиноподобных протеиназ у больного была ниже контрольных данных и составляла 2,9 нмоль/мг. Активность эластазоподобных протеиназ в сыворотке крови больного была выше контрольных показателей и составляла 2,3 нмоль/мг.

Исследуемые показатели ингибиторной активности характеризовались однонаправленностью сдвигов. Уровень активности α_1 -ПИ в сыворотке крови превышал контрольные показатели и составлял 634,9 мИЕ/мг. Показатели ингибиторной активности α_2 -МГ не превышали средних контрольных показателей и составили 54,0 мИЕ/мг.

При анализе показателей протеолитической активности экссудата из очага поражения у больного обнаружена низкая активность эластазоподобных протеиназ 1,7 нмоль/мг. В то же время активность трипсиноподобных протеиназ у больных стерильным панкреонекрозом была ниже, чем в сыворотке крови и составила 2,1 нмоль/мг.

Ингибиторная активность экссудата из очага поражения у больного характеризовалась существенно более низким, чем в циркулирующей крови содержанием основных плазменных ингибиторов (α_1 -ПИ, α_2 -МГ). Так, активность α_1 -ПИ была ниже, аналогичного показателя в сыворотке крови составила 260,3 мИЕ/мг. Активность α_2 -МГ в экссудате из очага поражения

была ниже, чем аналогичный показатель в сыворотке крови больного и составляла 5,9 мИЕ/мг.

Количество плазминогена в экссудате из очага поражения у больного было ниже, чем в плазме крови и составило 6,3%.

Таким образом, проведенные специальные исследования подтверждают характер описанных изменений, у больных стерильным панкреонекрозом.

На 5 сутки после начала терапии купировались проявления энцефалопатии, уменьшился болевой синдром. На 7 сутки нормализовалась температура тела, восстановился пассаж содержимого по кишечнику. Анализ крови от 24.11.12г : Нв-122 г/л, Нт-0,36, лейкоциты: $7,7 \times 10^9/\text{л}$: П-3, С-66, Л-19, М-11, СОЭ-47 мм/час. Общий белок-72,0 г/л, мочевины 8,8 мм/л, билирубин общий 17 мкм/л: прямой-5 не прямой-12 сахар крови-5,1 мм/л, амилаза крови-8,4 мг/л.с. УЗИ органов брюшной полости от 24.11.12г.: печень фрагментарно увеличена, однородная, повышенной эхогенности, эхоструктура однородная; желчный пузырь не увеличен, стенки тонкие, ровные, камни не лоцируются; поджелудочная железа не увеличена (в области тела 21мм), контур четкий, без очаговых изменений (рисунок 4).

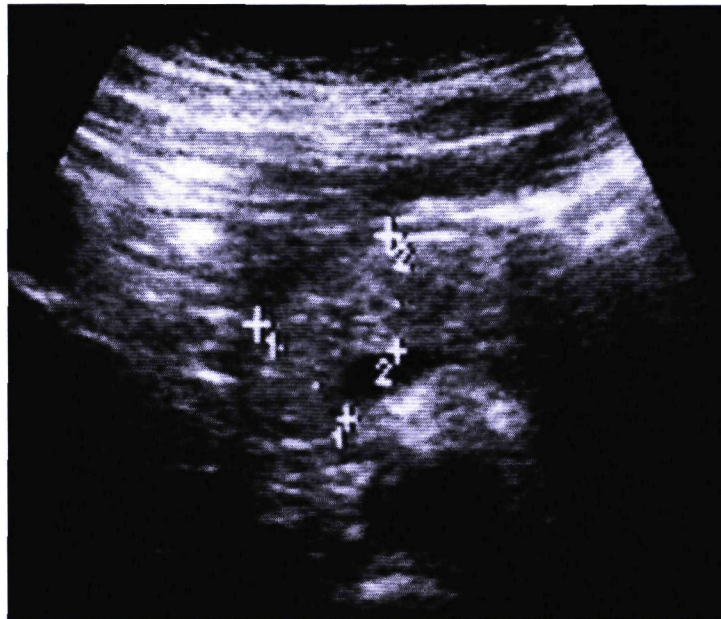


Рисунок 4 - Эхограмма поджелудочной железы больного 42 года, в фазе разрешения воспалительного процесса.

Компьютерная томография брюшной полости от 28.11.12г.: размеры поджелудочной железы несколько увеличены в области тела и хвоста (21 и 23мм), контуры четкие, неровные (рисунок 5).

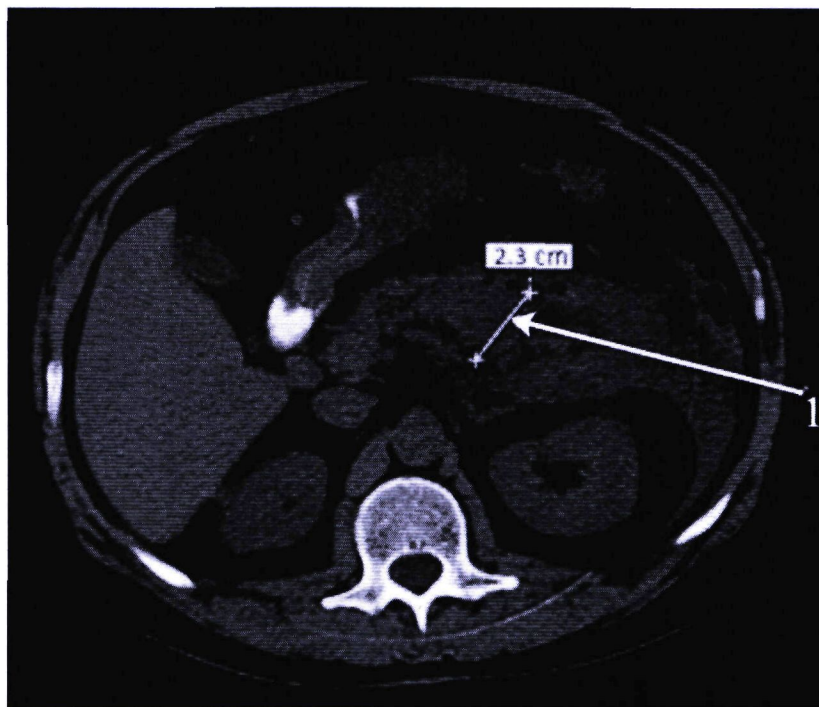


Рисунок 5 - Компьютерная томограмма больного, 42 года, в фазе разрешения воспалительного процесса. 1-увеличение размеров поджелудочной железы в области тела и хвоста.

На 14-е сутки пациент выписан в удовлетворительном состоянии на амбулаторное лечение.

3.2 Показатели протеиназно-ингибиторного баланса у больных инфицированным панкреонекрозом

3.2.1 Фаза разгара воспалительного процесса

Показатели протеиназно-ингибиторного баланса исследованы у 22 больных инфицированным панкреонекрозом (таблица 18).

Таблица 18 - Показатели протеиназно-ингибиторного баланса у больных инфицированным панкреонекрозом

Показатель	В крови у лиц контрольной группы		У больных n=22					
			в крови			в экссудате из очага поражения		
	X	$\pm m$	X	$\pm m$	p	X	$\pm m$	p ₁
БАЭЭ-эстеразы (нмоль/мг)	4,4	0,18	2,4	0,17	<0,001	3,6	0,35	<0,01
БАНЭ-эстеразы (нмоль/мг)	1,9	0,05	3,0	0,05	<0,001	4,1	0,49	<0,05
α_1 -ПИ (мИЕ/мг)	535,0	10,66	961,7	34,04	<0,001	149,5	10,09	<0,001
α_2 -МГ (мИЕ/мг)	55,5	1,26	52,0	1,48	>0,05	7,6	0,69	<0,001
ПГ (%)	51,0	1,63	39,4	2,23	<0,001	7,0	0,80	<0,001

Примечания: p- статистическая значимость различий показателей крови в контрольной группе и у больных; p₁- статистическая значимость различий показателей крови и экссудата из брюшной полости у больных.

При анализе показателей протеолитической активности сыворотки крови установлены разнонаправленные сдвиги отдельных протеиназ. Активность трипсиноподобных протеиназ у больных инфицированным панкреонекрозом была в 1,8 раза ниже контрольных данных. При этом индивидуальные показатели у больных колебались от 0,8 до 4,4 нмоль/мг. У 85,0 % пациентов уровень активности трипсиноподобных протеиназ был ниже предела контрольных колебаний. В тоже время активность эластазоподобных протеиназ в сыворотке крови у этих больных превышала контрольные данные в 1,6 раза. Анализ индивидуальных показателей выявил увеличение уровня активности эластазоподобных протеиназ у 86,7 % пациентов.

Принимая во внимание, что активность трипсиноподобных протеиназ в периферической крови на 90% обеспечивается плазменными протеиназами (тромбином, плазмином, калликреином, эстеразами компонента), можно

сделать заключение об угнетении активности плазменных протеиназ у больных инфицированным панкреонекрозом.

Увеличение активности эластазоподобных протеиназ в крови, видимо, связано с внутрисосудистой активацией гранулоцитов, так как они являются основным источником указанных протеиназ.

Таким образом, у больных инфицированным панкреонекрозом основная роль в повышении общей протеолитической активности периферической крови принадлежит клеточным протеиназам, производным гранулоцитов.

Исследуемые показатели ингибиторной активности характеризовались однонаправленностью изменений. Уровень активности α_1 -ПИ в сыворотке крови превысил контрольные данные в 1,8 раза, причём у всех больных он превышал пределы нормальных колебаний.

Не отмечено изменений активности α_2 -МГ. Учитывая отсутствие изменений активности α_2 -МГ у больных, можно предположить, что увеличение ингибиторной активности периферической крови в основном направлено против клеточных протеиназ, количество которых возрастает при изучаемой патологии.

Уменьшение активности плазминогена в периферической крови у пациентов с инфицированным панкреонекрозом, видимо, связано с его потреблением при инфекционно-септическом синдроме диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови.

Анализ антипротеолитического потенциала относительно различных протеиназ в сыворотке крови позволил установить, что у больных инфицированным панкреонекрозом соотношение между активностью ингибиторов и клеточными протеиназами существенно не изменялось (таблица 19).

Таблица 19 - Антипротеолитический потенциал сыворотки крови относительно различных протеиназ у больных инфицированным панкреонекрозом

Соотношение	Контрольная группа	Больные
α_1 -ПИ : БАЭЭ-эстеразы	121,6 : 1	400,7 : 1
α_1 -ПИ : БАНЭ-эстеразы	281,6 : 1	320,6 : 1

В то же время, антипротеолитический потенциал относительно трипсиноподобных протеиназ был значительно увеличен: на единицу активности БАЭЭ-эстераз приходилось в 3,3 раза больше ингибиторов, чем в сыворотке крови у лиц контрольной группы.

Таким образом, у больных инфицированным панкреонекрозом в системе плазменных протеиназ и ингибиторов происходит сдвиг в сторону процессов ингибции за счет резкого снижения активности трипсиноподобных протеиназ и острофазового повышения активности α_1 -ПИ. Изменения в системе клеточных протеиназ и ингибиторов остаются сбалансированными благодаря однонаправленному сдвигу активностей.

При анализе показателей протеолитической активности экссудата из очага поражения у больных инфицированным панкреонекрозом выявлено значительное увеличение всех определяемых протеиназ. Так, активность трипсиноподобных протеиназ была в 1,5 раза выше, чем в сыворотке крови этих больных.

В то же время, концентрация плазминогена в экссудате из очага поражения была в 5,6 раза ниже, чем в плазме больных. При этом индивидуальные показатели колебались от 1,5% до 12,8% и у всех больных, концентрация плазминогена была меньше предела колебаний данного показателя в плазме крови больных данной группы. Принимая во внимание низкое содержание плазминогена в экссудате из очага поражения, можно предположить, что активность трипсиноподобных протеиназ в данном случае обеспечивается протеиназами клеточного происхождения, что не противоречит данным литературы об отсутствии или низкой концентрации плазменных белков в биологических жидкостях.

Показатели ингибиторной активности характеризовались однонаправленностью изменений. Уровень активности α_1 -ПИ был в 6,4 раза ниже, чем в сыворотке крови больных данной группы. Индивидуальные показатели колебались в пределах от 0 до 263,9 мИЕ/мл, причём у всех больных они были меньше предела колебаний соответствующего показателя в сыворотке крови, а у 9,1% больных активность α_1 -ПИ была равна нулю.

В экссудате из очага поражения отмечался значительно более низкий уровень активности α_2 -МГ, чем в периферической крови этих же больных. Так активность α_2 -МГ была в 6,9 раза ниже соответствующего показателя в сыворотке крови больных, причем у всех больных этот показатель был ниже предела колебаний в сыворотке крови. Пределы колебаний данного показателя составили 39,4 - 65,2 мИЕ/мг. Учитывая выявленное снижение ингибиторов в экссудате из брюшной полости, логично предположить их инактивацию в процессе протеолиза, но в связи с низким содержанием в экссудате из очага поражения также и плазминогена нельзя исключить ограниченность поступления плазменных факторов в очаг воспаления вследствие микроциркуляторного блока.

Таким образом, у больных с инфицированным панкреонекрозом в брюшной полости выявлен резкий дефицит активных ингибиторов, который может быть связан с возрастанием протеолитической активности и потреблением ингибиторов в процессе протеолиза, инактивацией ингибиторов метаболитами кислорода, ограничением поступления плазменных ингибиторов вследствие микроциркуляторного блока.

Анализ соотношений протеолитической и ингибиторной активностей позволил установить, что у больных инфицированным панкреонекрозом в экссудате из очага поражения имеется выраженный дисбаланс между активностью α_1 -ПИ и протеиназами. Так соотношение активности α_1 -ПИ с трипсиноподобными и эластазоподобными протеиназами уменьшалось, соответственно в 9,7 и 8,8 раза (таблица 20).

Таблица 20 - Антипротеолитический потенциал сыворотки крови и экссудата из очага поражения относительно различных протеиназ у больных с инфицированным панкреонекрозом

Соотношение	Сыворотка крови	Экссудат из очага поражения
α_1 -ПИ : БАЭЭ-эстеразы	400,7 : 1	41,5 : 1
α_1 -ПИ : БАНЭ-эстеразы	320,6 : 1	36,5 : 1

Таким образом, у больных инфицированным панкреонекрозом в экссудате из очага поражения происходит значительное повышение протеолитической активности за счет клеточных протеиназ. Наблюдается ограничение поступления плазменных факторов (ПГ, α_1 -ПИ, α_2 -МГ) из периферической крови в результате микроциркуляторного блока. Резкое снижение активных ингибиторов, вероятно, связано с потреблением ингибиторов в процессе протеолиза. Совокупность выявленных изменений приводит к выраженному дисбалансу протеиназ и ингибиторов в экссудате из очага поражения.

В связи с низкой концентрацией плазминогена в экссудате из очага поражения можно предположить угнетение плазменного фибринолиза в очаге воспаления.

Проведенные исследования протеиназно-ингибиторного баланса у больных с инфицированным панкреонекрозом выявили, что процессы, происходящие в циркулирующей крови и локально, в очаге воспаления в значительной степени разобщены. Характер дисбаланса в периферической крови и экссудате из очага поражения различен: если в крови наблюдается существенный дисбаланс плазменных протеиназ и ингибиторов, а баланс клеточных протеиназ и ингибиторов не нарушается в результате параллельного роста активности как протеиназ, так и ингибиторов, то в экссудате из очага поражения значительно более высокая активность клеточных протеиназ сопровождалась выраженным дефицитом активных ингибиторов.

В сыворотке крови наблюдалось угнетение активности плазменных трипсиноподобных протеиназ при одновременном повышении активности эластазоподобных протеиназ, производных гранулоцитов.

Таким образом, у больных инфицированным панкреонекрозом наблюдались явления протеиназно-ингибиторного дисбаланса, как в периферической крови, так и в экссудате из очага поражения. Характер выявленных нарушений соответствовал показателям у больных инфицированным панкреонекрозом.

Учитывая выявленные нарушения протеиназно-ингибиторного баланса представилось возможным сопоставить тяжесть течения воспалительного процесса со степенью дисбаланса в системе протеиназы - ингибиторы.

При сопоставлении данных протеолитической активности сыворотки крови в зависимости от тяжести течения существенных колебаний активности трипсиноподобных протеиназ не наблюдалось (таблица 21).

Выявленное снижение активности трипсиноподобных протеиназ, не зависящее от тяжести течения заболевания, указывает на глубокие изменения в системе плазменных протеиназ. Угнетение активности плазменных протеиназ может быть обусловлено истощением их в каскадно-комплексных протеолитических реакциях, расщеплением их клеточными протеиназами особенно эластазой, высокой ингибиторной активностью вследствие острофазовой реакции или дефицитом активаторов плазменных протеиназ.

Выявлена взаимосвязь активности эластазоподобных протеиназ и тяжестью течения заболевания: чем выше активность эластазоподобных протеиназ в сыворотке крови больных, тем тяжелее состояние больных. Анализ ингибиторной активности крови показал, что активность α_1 -ПИ при септическом и тяжелом течении была почти в 2 раза выше контрольных данных, а при среднетяжелом течении наблюдалось повышение уровня данной активности в 1,5 раза по сравнению с данными контрольной группы. Активность α_2 -МГ не зависела от степени тяжести воспалительного процесса. По мере повышения активности воспалительного процесса наблюдалось снижение концентрации плазминогена в плазме крови у больных.

Таблица 21 - Протеиназно-ингибиторный дисбаланс показателей крови у больных с инфицированным панкреонекрозом в зависимости от степени тяжести течения воспалительного процесса

Показатель	Степень тяжести течения панкреонекроза						P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	легкая (1)		средняя (2)		тяжелая (3)				
	X	±m	X	± m	X	±m			
БАЭЭ-эстеразы (нмоль/мг)	2,1	0,33	2,0	0,34	1,9	0,33	>0,5	>0,5	>0,5
БАНЭ-эстеразы (нмоль/мг)	1,8	0,18	3,2	0,23	3,9	0,17	<0,001	<0,001	<0,02
α ₁ -ПИ (мИЕ/мг)	838,2	62,34	1038,2	48,68	1045,3	52,71	<0,05	<0,05	>0,5
α ₂ -МГ (мИЕ/мг)	51,4	5,18	51,8	3,97	55,8	3,89	>0,5	>0,5	>0,5
ПГ (%)	49,3	2,0	36,8	1,6	30,9	2,1	<0,001	<0,001	<0,05

При анализе соотношений протеиназы - ингибиторы видно, что степень сбалансированности активности α₁-ПИ относительно эластазоподобных протеиназ зависит от степени тяжести течения воспалительного процесса (таблица 22): чем больше ингибиторов приходится на единицу активности протеиназ, тем благоприятнее течение заболевания.

В соотношении плазменные протеиназы - ингибиторы наблюдалось выраженное нарушение степени сбалансированности в сторону увеличения антипротеолитического потенциала, причем соотношение активности α₁-ПИ: БАЭЭ - эстеразы зависело от степени тяжести воспалительного процесса: чем тяжелее течение заболевания, тем больше выражен дисбаланс за счет преобладания ингибиторов.

Таблица 22 - Антипротеолитический потенциал сыворотки крови относительно различных протенназ у больных инфицированным панкреонекрозом в зависимости от степени тяжести воспалительного процесса

Соотношения	Контрольная группа	Степень тяжести течения панкреонекроза		
		легкая	средняя	тяжелая
α_1 -ПИ : БАЭЭ-эстеразы	21,6: 1	550,2 : 1	519,1 : 1	399,2 : 1
α_1 -ПИ : БАНЭ-эстеразы	281,6: 1	268,0 : 1	324,4: 1	465,7 : 1

В экссудате из очага поражения при сопоставлении показателей протеолитической активности в зависимости от степени тяжести течения воспаления выявлено, что при септическом течении происходило резко выраженное увеличение активности всех изученных протенназ (таблица 23).

Таблица 23 - Протенназно-ингибиторный дисбаланс экссудата из очага поражения у больных инфицированным панкреонекрозом в зависимости от степени тяжести течения воспалительного процесса

Показатель	Степень тяжести течения панкреонекроза						P1-2	P1-3	P2-3
	легкая (1)		средняя (2)		тяжелая (3)				
	X	±m	X	± m	X	±m			
БАЭЭ-эстеразы (нмоль/мг)	2,6	0,26	2,8	0,19	5,2	0,48	>0,5	<0,001	<0,001
БАНЭ-эстеразы (нмоль/мг)	2,4	0,28	3,4	0,31	8,4	0,69	<0,05	<0,001	<0,001
α ₁ -ПИ (мИЕ/мг)	206,1	15,11	43,8	14,12	27,3	15,23	<0,001	<0,001	>0,25
α ₂ -МГ (мИЕ/мг)	9,7	1,12	6,7	0,74	5,8	1,03	<0,05	<0,05	>0,5
ПГ (%)	5,2	0,8	5,4	1,1	5,3	2,4	>0,5	>0,5	>0,5

При тяжелом и среднетяжелом течении протеолитическая активность в основном поддерживалась эластазоподобными протенназами.

Наблюдалась достоверная зависимость активности эластазоподобных протенназ от степени тяжести течения воспалительного процесса: чем тяжелее

течение заболевания, тем более повышалась активность клеточных протеиназ, производных гранулоцитов.

При сопоставлении ингибиторной активности также выявлена взаимосвязь степени тяжести течения воспалительного процесса и количества активных ингибиторов. Так активность α_1 -ПИ при септическом течении у 66,8 % больных была равна нулю. При тяжелом и среднетяжелом течении заболевания наблюдалось значимое повышение активности α_1 -ПИ в экссудате из очага поражения.

Концентрация плазминогена в экссудате из очага поражения не зависела от степени тяжести течения воспалительного процесса.

Анализ антипротеолитического потенциала экссудата из очага поражения относительно различных протеиназ выявил взаимосвязь между степенью протеиназно-ингибиторного дисбаланса и тяжестью течения воспалительного процесса (таблица 24). Чем тяжелее было течение заболевания, тем меньше ингибиторов приходилось на единицу протеолитической активности.

Таблица 24 - Антипротеолитический потенциал экссудата из очага поражения относительно различных протеиназ в зависимости от степени тяжести воспалительного процесса у больных инфицированным панкреонекрозом

Соотношения	Степень тяжести течения панкреонекроза		
	легкая	средняя	тяжелая
α_1 -ПИ : БАЭЭ-эстеразы	79,3 : 1	15,7 : 1	5,3 : 1
α_1 -ПИ : БАНЭ-эстеразы	85,9 : 1	12,9 : 1	3,3 : 1

Таким образом, у больных инфицированным панкреонекрозом наблюдалась взаимосвязь между активностью воспалительного процесса и степенью протеиназно-ингибиторного дисбаланса, как в сыворотке крови, так и в экссудате из очага поражения.

Для иллюстрации изменений протеиназно-ингибиторного баланса в сыворотке крови и в экссудате из очага поражения у больных инфицированным панкреонекрозом, приводим следующее клиническое наблюдение:

Больной, 38 лет, поступил в клинику 15.11.2012г. с жалобами на интенсивную боль в эпигастральной области и левом подреберье с иррадиацией в поясничную область, тошноту, многократную рвоту съеденной пищей с примесью желчи, не приносящую облегчения. Заболел семь суток назад, когда после приема алкоголя в течение нескольких дней появилась тошнота, боль давящего характера в эпигастральной области, затем присоединилась рвота, в связи с чем доставлен в клинику.

При поступлении состояние тяжелое, кожные покровы бледные, сухие на ощупь, температура тела $37,9^{\circ}\text{C}$, АД130/100 мм.рт. ст., пульс-92 ударов в мин., число дыхательных движений - 20 в мин. Язык сухой, обложен желтоватым налетом. При пальпации живота определяется болезненность и защитное напряжение мышц в эпигастральной области. Желчный пузырь не пальпируется, симптомы раздражения брюшины сомнительные, положительный симптом Мейо-Робсона. Анализ крови от 15.11.2012г.: лейкоциты- $16,3 \times 10^9/\text{л}$: П-11, С-74, Л-23, М-4, Нв-176 г/л, Нт-0,51, СОЭ-76мм/час, общ. белок-67 г/л, билирубин-18 мкг/л: прямой-6, непрямой-12, сахар крови-7,8 мм/л, амилаза крови-38,8 мг/(с.л.), общий анализ мочи: уд. вес-1026, белок-0,066г/л, сахар-отр., лейкоциты - ед. в п/зр., эпителий плоский - ед в п/зр., соли ураты. При УЗИ органов брюшной полости выявлено: поджелудочная железа с неровными, размытыми контурами, увеличена в поперечнике (в области тела железы 34 мм), эхогенность ее неоднородно снижена. Желчный пузырь не увеличен, стенки тонкие, конкрементов нет. Небольшое количество жидкости во всех отделах брюшной полости (рисунок 6).

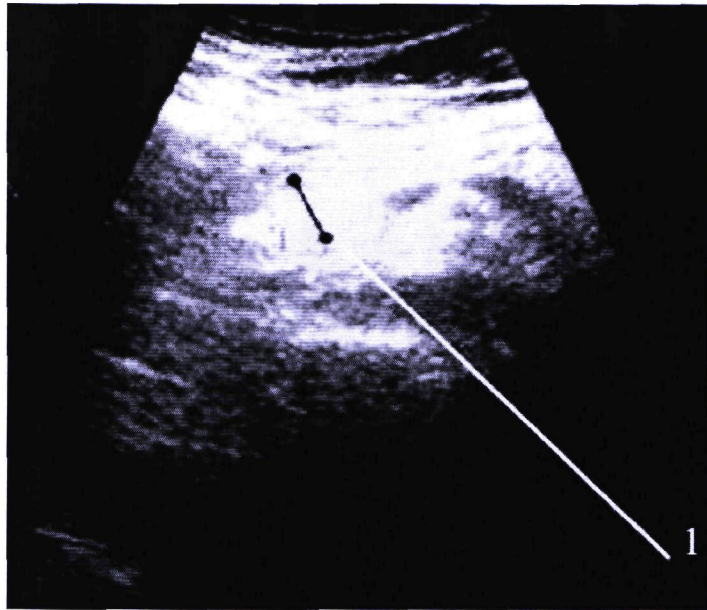


Рисунок 6 УЗИ брюшной полости больного 38 лет до начала лечения. 1-поджелудочная железа с неровными, размытыми контурами, увеличена в поперечнике (в области тела железы 34 мм)

15.11.2012г. выполнена компьютерная томография органов брюшной полости, на которой выявлено значительное увеличение размеров (51мм - в области головки, 54мм - в области тела) поджелудочной железы с размытым, неровным контуром и отеком забрюшинной клетчатки слева (рисунок 7).

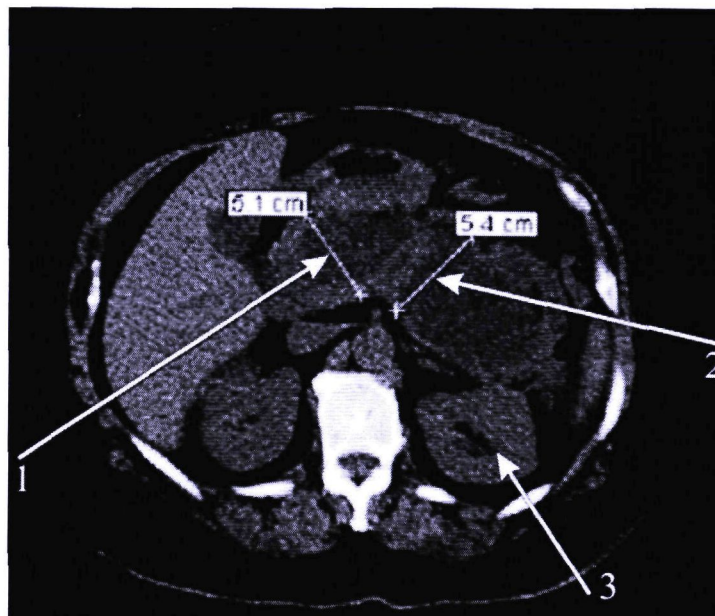


Рисунок 7 Компьютерная томография органов брюшной полости в фазе разгара воспалительного процесса больного 38 лет до начала лечения. 1- увеличение размеров в области головки поджелудочной железы, 2- увеличение размеров в области тела поджелудочной железы, 3- отек забрюшинной клетчатки слева

Назначена инфузионная, спазмолитическая, антибактериальная, антиферментная, седативная терапия, включающая в себя внутривенное введение: 1000 мл 0,9%- раствора хлорида натрия, 1000 мл 5% раствора глюкозы, 200 мл 5% раствора Σ - аминокaproновой кислоты, 60мл 4% раствора KCl, контрикал 80 тыс. ЕД. Внутримышечно введено: папаверин, платифиллин, анальгин, димедрол, реланиум. Антибактериальная терапия: цефсон, метрогил - внутривенно. Обезболивание: промедол 2%-1.0 подкожно.

На фоне проводимой терапии состояние ухудшилось, боль и болезненность в эпигастрии усилилась, появились положительные симптомы раздражения брюшины в нижних отделах живота, анализ крови от 16.11.2012г.: лейкоциты- $18.1 \times 10^9/\text{л}$; П-14, С-76, Л-5, М-5, РОЭ-32 мм/час, Нв-162г/л, Ht-0,51.

Учитывая отсутствие положительного эффекта от проводимой консервативной терапии, больной взят на оперативное лечение. 16.11.2012 Произведена: Видеолапароскопия. Оментобурсоскопия. Абдоминализация поджелудочной железы. Вскрытие и дренирование абсцесса сальниковой сумки. Дренирование брюшной полости. Ретроперитонеоскопия слева. Дренирование забрюшинной флегмоны слева.

На операции в брюшной полости обнаружено до 500 мл мутного геморрагического выпота, в области малого сальника имеется воспалительный инфильтрат с бляшками стеатонекроза, распространяющийся на забрюшинную клетчатку слева, клетчатка пропитана гнойно-геморрагическим экссудатом. В сальниковой сумке мутный серозно-геморрагический экссудат. Поджелудочная железа увеличена в размере, с геморрагически-гнойным пропитыванием с наложением фибрина на всем протяжении (Рисунок 8). Поставлен диагноз: Инфицированный тотальный панкреонекроз с формированием абсцесса сальниковой сумки. Ферментативный перитонит.

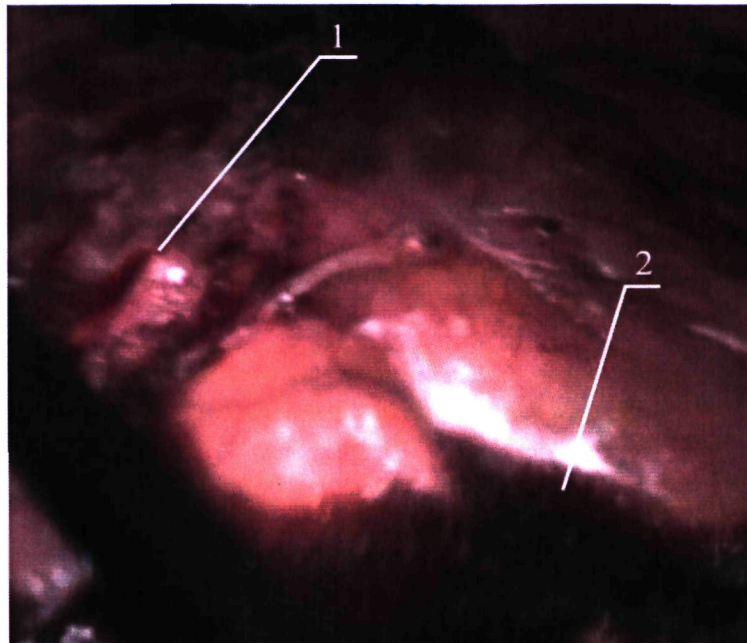


Рисунок 8 Оментобурсоскопия в фазе разгара воспалительного процесса больного 38 лет до начала лечения. 1- поджелудочная железа увеличена в размере, с геморрагически-гнойным пропитыванием с наложением фибрина на всем протяжении, 2- в сальниковой сумке мутный серозно-геморрагический экссудат

Больной переведен в отделение реанимации.

Через 6 суток с момента поступления появилась гипертермия до 39°C , анализ крови от 21.11.13г.: лейкоциты- $16,1 \times 10^9/\text{л}$: Б-1, Э-1, Ю-3, П-30, С-45, Л-16, М-2, РОЭ-60 мм/час, токсическая зернистость++. Было заподозрено прогрессирование процесса, неэффективность дренажей.

26.11.2013 Санационная видеолапароскопия. Видеоэндоскопическая некрсеквестрэктомия. Санационная оментобурсоскопия. Санация и дренирование сальниковой сумки.

В сальниковой сумке обнаружен гнойный выпот до 150 мл с секвестрами черного цвета, секвестры удалены. Вся железа багрового цвета, увеличена в размерах, плотная. Санация сальниковой сумки 0,1% раствором хлоргексидина, установка дренажных трубок, которые подведены к железе, по верхнему краю и к головке поджелудочной железы.

Больному произведены специальные исследования, анализ показателей протеолитической активности сыворотки крови и в экссудате из очага поражения показал разнонаправленные сдвиги среди различных протенназ (Таблица 25).

Таблица 25 - Протенназно-ингибиторный дисбаланс у больного 38 лет, инфицированным панкреонекрозом в фазу разгара воспалительного процесса

Показатель	Контрольная группа	У больного	
		в крови	в экссудате из очага поражения
БАЭЭ-эстеразы (нмоль/мг)	4,4	2,5	3,7
БАНЭ-эстеразы (нмоль/мг)	1,9	2,9	4,1
α_1 -ПИ (мИЕ/мг)	535,0	968,7	149,5
α_2 -МГ (мИЕ/мг)	55,5	53,0	7,6
ПГ (%)	51,0	40,4	7,0

При анализе показателей протеолитической активности сыворотки крови установлены разнонаправленные сдвиги отдельных протенназ. Активность трипсиноподобных протенназ у больного составил 2,5 нмоль/мг. Активность эластазоподобных протенназ в сыворотке крови у больного составил 2,9 нмоль/мг. Исследуемые показатели ингибиторной активности в сыворотке крови характеризовались однонаправленностью изменений. Уровень активности α_1 -ПИ превысил контрольные данные и составил 968,7 мИЕ/мг. Не отмечено значительных изменений активности α_2 -МГ - 53,0 мИЕ/мг. Отмечалось уменьшение активности плазминогена в периферической крови - 40,4 %.

При анализе показателей протеолитической активности экссудата из очага поражения у больных инфицированных панкреонекрозом выявлено значительное увеличение всех исследуемых протенназ. Так, активность трипсиноподобных протенназ была выше, чем в сыворотке крови и составила 3,7 нмоль/мг. Активность эластазоподобных протенназ в экссудате из очага поражения у

больного составила 4,2 нмоль/мг. Показатели ингибиторной активности характеризовались однонаправленностью изменений с тенденцией к снижению. Уровень активности α_1 -ПИ был ниже, чем в сыворотке крови и составил 173,0 мИЕ/мг. Активность α_2 -МГ - 8,5 мИЕ/мг.

В то же время, концентрация плазминогена в экссудате из очага поражения была ниже, чем в плазме больных и составила 10,8%.

Таким образом, проведенные специальные исследования подтверждают характер описанных изменений, у больных инфицированным панкреонекрозах.

На 12-е сутки с момента поступления состояние больного стабилизировалось, болевой синдром уменьшился, по дренажным трубкам из салниковой сумки выделялось до 50-100 мл мутного серозно-гнойного экссудата. Анализ крови от 27.11.12.- Нв-146г/л, Нт-0,41, Лейкоциты- $9,8 \times 10^9$ /л: П-23, С-36, Л-34, М-7, РОЭ-42 мм/час, токсическая зернистость нейтрофилов ++.

Через 18 суток вновь отмечается повышение температуры тела до 38°C . Анализ крови от 03.12.12: Л- $13,7 \times 10^9$ /л: Э-4, Ю-1, П-30, С-42, Л-21, М-2, РОЭ-46 мм/час, токсическая зернистость нейтрофилов +. По дренажам из салниковой сумки сохраняется обильное гнойное отделяемое до 200 мл/сутки. Учитывая отсутствие динамики от проводимой терапии, проведена 04.12.2012 Санационная видеоэндоскопическая оментобурсоскопия. Редренирование салниковой сумки. Некрсеквестрэктомия. Удалены секвестры черного цвета, по верхнему краю головки железы вскрыт не дренируемый ранее абсцесс, содержащий 30 мл гноя, полость малого салника дренирована трубками по вышеописанной схеме.

На 35-е сутки, 20.12.2012 произведена видеоэндоскопическая санационная оментобурсоскопия. Некрсеквестрэктомия. Дренирование гнойной полости. Удалены гной и небольшие секвестры, полость малого салника санирована раствором хлоргексидина и дренирован.

Через 1,5 месяца нахождения больного в отделение состояние значительно улучшилось. К концу 2 месяца полностью очистилась полость салниковой сумки

от гнойно-некротического процесса, о чем свидетельствовало отсутствие гнойного экссудата по дренажным трубкам в промывных водах, нормализовался анализ крови, стойко нормализовалась температура тела. При компьютерной томографии органов брюшной полости от 08.01.2013г. отмечена положительная динамика течения панкреонекроза: размеры поджелудочной железы уменьшились (48мм - в области головки, 37мм - в области тела), хотя сохраняется неровность контура, полностью ликвидирован отек забрюшинной клетчатки, не выявлено не дренированных затеков и гнойных полостей (рисунок 9).

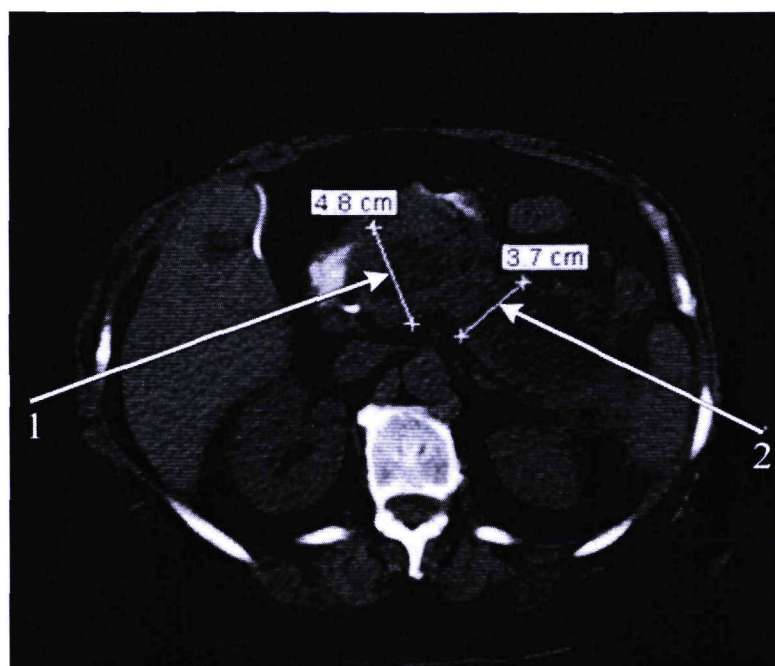


Рисунок 9 Компьютерная томография органов брюшной полости в фазе разрешения воспалительного процесса больного 38 лет. Размеры поджелудочной железы уменьшились: 1- 48мм - в области головки, 2- 37мм - в области тела

К моменту выписки из стационара раны на брюшной стенке и поясничной области зажили вторичным натяжением. При выписке: Нв-101г/л, Нт-0,35, Л- $6,2 \times 10^9$ /л, РОЭ-30мм/час, общ.белок-73г/л, мочевины-4,9, билирубин-15,9, прямой - 2,1, не прямой-13,8, ПТИ-82%, фибриноген-3,7 г/л. Выписан с выздоровлением.

Таким образом, проведенные специальные исследования подтверждают характер описанных изменений, у больных инфицированным панкреонекрозом.

3.2.2 Фаза разрешения воспалительного процесса

Анализ показателей протеолитической активности сыворотки крови в фазе разрешения воспаления показал разнонаправленность сдвигов отдельных протенназ (таблица 26).

Таблица 26 - Протенназно-ингибиторный дисбаланс у больных инфицированным панкреонекрозом в фазе разрешения воспалительного процесса

Показатель	В крови контрольной группы		У больных n=41					
			в крови			в экссудате из очага поражения		
	X	± m	X	±m	p	X	± m	p ₁
БАЭЭ-эстеразы (нмоль/мг)	4,4	0,13	3,3	0,32	<0,01	3,6	0,13	>0,05
БАНЭ-эстеразы (нмоль/мг)	1,9	0,05	2,3	0,16	>0,05	1,7	0,15	<0,02
α ₁ -ПИ (мИЕ/мг)	535	10,66	554,4	14,26	> 0,25	274,0	32,35	<0,001
α ₂ -МГ (мИЕ/мг)	55,5	1,26	54,0	2,15	>0,5	11,8	0,81	< 0,001
ПГ (%)	51	1,63	47,2	1,96	>0,1	5,4	0,38	<0,04

Примечания: p₁ - статистическая значимость различий показателей в крови контрольной группы и у больных; p₂- статистическая значимость различий у больных показателей крови и плеврального экссудата.

Активность трипсиноподобных протенназ в сыворотке крови было 1,3 раза ниже аналогичного показателя в контрольной группе. При этом активность эластазоподобных протенназ в сыворотке крови статистически значимо не различались от контрольных данных.

Таким образом, у больных панкреонекрозом в фазе разрешения воспалительного процесса в сыворотке крови у 2/3 больных наблюдали тенденцию к снижению активности плазменных трипсиноподобных протенназ. Других изменений протенназно-ингибиторного баланса не наблюдалось.

При анализе протеолитической активности экссудата из очага поражения у больных в фазе разрешения воспалительного процесса наблюдалась низкая

активность трипсиноподобных протеиназ, не отличающаяся от аналогичного показателя в сыворотке крови этих же пациентов. Активность эластазоподобных протеиназ в очаге поражения была в 1,4 раза ниже аналогичного показателя в сыворотке крови. Вероятно, снижение активности эластазоподобных протеиназ в экссудате из очага поражения свидетельствует о сохраняющейся активности воспаления у пациентов с панкреонекрозом.

В то же время, концентрация плазминогена в экссудате из очага поражения была очень низкой - в 8,7 раз меньше, чем в плазме крови больных данной группы. При этом у всех больных индивидуальные показатели были меньше предела колебаний данного показателя в плазме крови этих же пациентов. Учитывая небольшое количество плазминогена в экссудате из очага поражения, можно предполагать, что определённую долю фибринолиза в экссудате могут осуществлять протеиназы клеточного происхождения, так как они так же имеют тропность к фибрину.

Показатели ингибиторной активности в экссудате из очага поражения и в фазе разрешения воспалительного процесса характеризовались однонаправленностью сдвигов. Так, активность α_1 -ПИ была в два раза ниже, чем в сыворотке крови больных данной группы, при этом у 88,9% пациентов индивидуальные показатели активности α_1 -ПИ были ниже пределов колебаний данной активности в сыворотке крови.

Активность α_2 -МГ в экссудате из очага поражения была соответственно в 4,5 раза меньше аналогичных показателей в сыворотке крови больных данной группы.

Низкий ингибиторный потенциал в экссудате из очага поражения в фазе разрешения воспалительного процесса можно объяснить снижением протеолитической активности и купированием воспаления.

Анализ антипротеолитического потенциала относительно различных протеиназ в экссудате из очага поражения позволил установить, что у больных панкреонекрозом в фазе разрешения воспалительного процесса имеется нарушение сбалансированности между активностью α_1 -ПИ и протеиназами по сравнению с сывороткой крови больных данной группы (таблица 27).

Таблица 27 - Антипротеолитический потенциал сыворотки крови и экссудата из очага поражения относительно различных протеиназ у больных панкреонекрозом в фазе разрешения воспалительного процесса

Соотношение	Сыворотка крови	В экссудате из очага поражения
α_1 -ПИ : БАЭЭ-эстеразы	169,3 : 1	76,2 : 1
α_1 -ПИ : БАНЭ-эстеразы	243,0 : 1	161,4 : 1

Так, на единицу активности трипсиноподобных протеиназ в сыворотке крови приходилось в 2,2 раза больше активность α_1 -ПИ, чем в экссудате из очага поражения. В экссудате из очага поражения потенциал активности α_1 -ПИ относительно эластазоподобных протеиназ был в 1,5 раза ниже, чем в сыворотке крови.

Таким образом, в фазе разрешения воспалительного процесса у больных панкреонекрозом протеолитическая активность в экссудате из очага поражения снижалась. Низкая концентрация плазминогена может быть обусловлена несколькими факторами:

- ограничением попадания плазминогена в очаг поражения;
- мгновенной активацией профермента при попадании его в очаг воспаления и потреблением плазминогена в процессе фибринолиза;
- быстрым угнетением его ингибиторами, как и расщеплением протеиназами.

Возможно сочетанное действие всех вышеперечисленных факторов.

Ингибиторная активность в экссудате из очага поражения в фазе разрешения воспаления существенна. Она обеспечивается всеми изученными ингибиторами, но преимущественно α_1 -ПИ.

Проведённые исследования протеиназно-ингибиторного баланса у больных панкреонекрозом в фазе разрешения воспалительного процесса выявили разобщённость адаптационных механизмов в циркулирующей крови и в очаге воспаления. Так, протеиназно-ингибиторный баланс в периферической крови больных данной группы не отличался статистически значимо от контрольных

данных. В то же время, в экссудате из очага поражения сохранялся дисбаланс протеиназ и ингибиторов.

Для иллюстрации изменений протеиназно-ингибиторного дисбаланса в сыворотке крови и в экссудате из очага поражения у больных инфицированным панкреонекрозом в фазу разрешения, приводим следующее клиническое наблюдение:

У больного, 38 лет инфицированным панкреонекрозом, описанным выше, в фазе разрешения воспаления, показатели протеиназно-ингибиторного дисбаланса представлены в таблице 28.

Таблица 28 - Протеиназно-ингибиторный дисбаланс у больного 38 лет, инфицированным панкреонекрозом в фазу разрешения воспалительного процесса

Показатель	В крови контрольной группы	У больного	
		в крови	в экссудате из очага поражения
БАЭЭ-эстеразы (нмоль/мг)	4,4	3,2	3,6
БАНЭ-эстеразы (нмоль/мг)	1,9	2,1	1,7
α_1 -ПИ (мИЕ/мг)	535	554,2	274,0
α_2 -МГ (мИЕ/мг)	55,5	54,2	11,8
ПГ (%)	51	49	5,4

Активность трипсиноподобных протеиназ в сыворотке крови была в 1,3 раза ниже соответствующего показателя в контрольной группе и составила 3,2 нмоль/мг. Активность эластазоподобных протеиназ, практически не отличалась от контрольных показателей и составила 2,1 нмоль/мг. Концентрация плазминогена в плазме крови больных данной группы также не отличалась от контрольных показателей и составила 49%.

Показатели ингибиторной активности в циркулирующей крови у больных панкреонекрозом в фазе разрешения воспалительного процесса не отличалась от

контрольных показателей. Так, активность α_1 -ПИ была 544,2 мИЕ/мг, активность α_2 -МГ составила 54,2 мИЕ/мг

Таким образом, у больного в фазе разрешения воспалительного процесса в сыворотке крови наблюдали тенденцию к снижению активности плазменных трипсиноподобных протеиназ. Других изменений протеиназно-ингибиторного баланса не наблюдалось.

При анализе протеолитической активности в экссудате из очага поражения у больных в фазе разрешения воспалительного процесса наблюдалась низкая активность трипсиноподобных протеиназ - 3,6 нмоль/мг. Активность эластазоподобных протеиназ в очаге поражения была - 1,7 нмоль/мг. В то же время, концентрация плазминогена в экссудате из очага поражения была очень низкой и составила - 5,4 %. Показатели ингибиторной активности в экссудате из очага поражения в фазе разрешения воспалительного процесса характеризовались однонаправленностью сдвигов. Так, активность α_1 -ПИ была 274,0 мИЕ/мг. Активность α_2 -МГ в экссудате из очага поражения составила 11,8 мИЕ/мг.

Таким образом, проведенные специальные исследования подтверждают характер описанных изменений, у больных инфицированным панкреонекрозом в фазу разрешения воспалительного процесса.

3.2.3 Сравнительная характеристика протеиназно-ингибиторного баланса у больных инфицированным панкреонекрозом в фазах разгара и разрешения воспалительного процесса

При сопоставлении данных протеолитической активности сыворотки крови у больных панкреонекрозом в фазах разгара и разрешения воспалительного процесса не отмечено изменений активности трипсиноподобных протеиназ (таблица 29).

В сыворотке крови отмечено увеличение активности трипсиноподобных протеиназ в 1,4 раза.

Таблица 29 - Сравнительная характеристика протенназно-ингибиторного дисбаланса у больных инфицированным панкреонекрозом в фазах разгара и разрешения воспалительного процесса

Показатель	Больные инфицированным панкреонекрозом n=41									
	фаза разгара				фаза разрешения				p ₁	p ₂
	в крови		в экссудате из очага поражения		в крови		в экссудате из очага поражения			
	X	±m	X	±m	X	±m	X	± m		
БАЭЭ-эстеразы (нмоль/мг)	2,4	0,17	3,6	0,35	3,3	0,32	3,6	0,13	<0,01	>0,5
БАНЭ-эстеразы (нмоль/мг)	3,0	0,15	4,1	0,49	2,3	0,16	1,7	0,15	<0,01	<0,001
α ₁ -ПИ (мИЕ /мг)	961,7	34,04	149,5	10,09	558,8	15,11	274,3	31,88	<0,001	<0,002
α ₂ -МГ (мИЕ /мг)	52,0	1,48	7,6	0,69	54,2	2,13	12,1	0,79	>0,25	<0,001
ПГ (%)	39,4	2,23	7,0	0,80	47,6	1,94	5,5	0,37	<0,02	>0,25

Примечание: p₁ - статистическая значимость различий показателей крови больных в фазах разгара и разрешения воспалительного процесса; p₂ - статистическая значимость различий показателей в экссудате из очага поражения у больных в фазах разгара и разрешения воспалительного процесса

В фазе разрешения воспаления активность эластазоподобных протенназ снижалась в 1,3 раза. Снижение активности клеточных протенназ в периферической крови особенно важно, так как описано выраженное протеолитическое действие эластазы и катепсина G на плазменные макромолекулы [299; 358; 368]. Анализ ингибиторной активности сыворотки крови показал, что активность α₁-ПИ была в 1,7 раза ниже в фазе разрешения, чем в фазе разгара воспалительного процесса. Следовательно, острофазовый сдвиг, возникающий как реакция адаптации в начале заболевания, ликвидировался при переходе в фазу разрешения воспаления.

Активность α₂-МГ не изменялась, а концентрация плазминогена в плазме крови повышалась в 1,2 раза в фазу разрешения воспаления.

Анализ ингибиторного потенциала сыворотки крови относительно различных протеиназ выявил зависимость соотношений протеиназ и ингибиторов от фазы воспаления (таблица 30).

Таблица 30 - Антипротеолитический потенциал сыворотки крови относительно различных протеиназ у больных инфицированным панкреонекрозом в фазах разгара и разрешения воспалительного процесса

Соотношения	Контрольная группа	Больные	
		фаза разгара	фаза разрешения
α_1 -ПИ : БАЭЭ-эстеразы	121,6 : 1	400,7 : 1	169,3 : 1
α_1 -ПИ : БАНЭ-эстеразы	281,6 : 1	320,6 : 1	243,0 : 1

Потенциал активности α_1 -ПИ относительно трипсиноподобных протеиназ в фазе разрешения воспаления был в 2,4 раза ниже, чем в фазе разгара воспалительного процесса. Отмечено также увеличение активности α_1 -ПИ в фазу разгара по сравнению с фазой разрешения воспаления относительно клеточных протеиназ в 1,3 раза.

Следовательно, в сыворотке крови независимо от фазы воспаления поддерживалась сбалансированность между активностью протеиназ клеточного происхождения и их основными ингибиторами.

В экссудате из очага поражения также наблюдалась зависимость показателей от фазы воспалительного процесса. Так, в фазе разрешения воспаления наблюдалось существенное снижение активности изученных протеиназ по сравнению с фазой разгара. Активность эластазоподобных протеиназ снижалась в фазе разрешения в 2,4 раза. Активность же трипсиноподобных протеиназ и плазминогена не зависела от фазы течения воспалительного процесса.

Ингибиторная активность в экссудате из очага поражения была взаимосвязана с фазой воспалительного процесса. В экссудате из очага поражения в фазе разрешения воспаления увеличивались уровни активности α_1 -ПИ и α_2 -МГ соответственно в 1,8 и 1,6 раза по сравнению с фазой разгара. Вероятно, возрастание ингибиторной активности в экссудате из очага поражения в большей

степени происходит за счёт его поступления в очаг воспаления из циркулирующей крови в результате деблокирования микроциркуляции.

Учитывая наличие свободной эластазоподобной протеолитической активности (использованные методики позволяют выявлять только некомплексированные с ингибиторами протенназы) говорить о достаточном содержании данного ингибитора в очаге поражения не представляется возможным.

Инертность активности α_2 -МГ в различные фазы заболевания не совсем ясна, хотя подобный факт описан в литературе.

В фазе разгара воспаления α_2 -МГ попадает в брюшную полость в результате массивной экссудации, хотя выход ингибитора (как и других плазменных белков) из сосудистого русла ограничен наличием микроциркуляторного блока. Дополнительным источником синтеза α_2 -МГ могут быть моноциты и макрофаги, хотя их функциональная активность резко ограничена токсичной для жизнедеятельности клеток средой. Имеющийся в очаге поражения ингибитор образует комплексы с протенназами, которые имеются в избытке. Учитывая, резкое ограничение функциональной способности клеток ретикулоэндотелиальной системы в фазе разгара заболевания [73], можно предположить существенное замедление элиминации комплексов α_2 -МГ с протенназами. В этом случае α_2 -МГ, защищая протенназы от специфических ингибиторов, может вносить определённый вклад в развитие деструктивного процесса.

В фазе разрешения воспалительного процесса, возможно, поступление α_2 -МГ из плазмы ограничено высоким молекулярным весом ингибитора и, в этом случае, источником биосинтеза α_2 -МГ в очаге поражения могут быть макрофаги. Возможно, с этим связано повышение активности α_2 -МГ в фазу разрешения воспаления, так как создаются благоприятные условия для функционирования этих клеток и α_2 -МГ может выполнять функцию эффективного ингибитора протенназ.

Анализ ингибиторной активности в экссудате из очага поражения относительно различных протенназ показал, что потенциал активности α_1 -ПИ относительно протенназ существенно зависел от фазы воспалительного процесса (таблица 31). Так, соотношение активности α_1 -ПИ с трипсиноподобными

протейназами увеличивалось в фазе разрешения в 1,8 раза, а с эластазоподобными - в 4,4 раза.

Следовательно, в фазе разрешения на единицу протеолитической активности приходилось значительно большее количество ингибиторов, чем в фазе разгара заболевания.

Таблица 31 - Антипротеолитический потенциал в экссудате из очага поражения относительно различных протейназ у больных инфицированным панкреонекрозом в фазах разгара и разрешения воспалительного процесса

Соотношение	Больные	
	в фазе разгара	в фазе разрешения
α_1 -ПИ : БАЭЭ-эстеразы	41,5 : 1	76,2 : 1
α_1 -ПИ : БАНЭ-эстеразы	36,5 : 1	168,4 : 1

Таким образом, у больных инфицированным панкреонекрозом наблюдалась взаимосвязь изменений протейназно-ингибиторного баланса с фазой заболевания. При переходе в фазу разрешения воспаления у больных в сыворотке крови наблюдалось купирование протейназно-ингибиторного дисбаланса, имеющего место в фазе разгара заболевания. В экссудате из очага поражения в фазе разрешения наблюдалось снижение степени протейназно-ингибиторного дисбаланса по сравнению с фазой разгара за счёт снижения активности протейназ и повышения активности ингибиторов, что является необходимым условием для прекращения тканевой деструкции.

3.3 Сравнительная оценка протейназно-ингибиторного баланса у больных инфицированным и стерильным панкреонекрозом

При сопоставлении протеолитической активности сыворотки крови у больных инфицированным и стерильным панкреонекрозом отмечено глубокое угнетение активности трипсиноподобных протейназ, не имеющее тенденции к восстановлению при инфицированном панкреонекрозе (таблица 32).

Таблица 32 - Сравнительная характеристика протеиназно-ингибиторного баланса в зависимости от формы панкреонекроза

Показатель	Больные								P ₁	P ₂
	инфицированным панкреонекрозом n=41				стерильным панкреонекрозом n=51					
	в крови		в экссудате из очага поражения		в крови		в экссудате из очага поражения			
	X	±m	X	±m	X	±m	X	±m		
БАЭЭ-эстеразы (нмоль/мг)	2,4	0,17	3,6	0,35	3,5	0,23	2,2	0,24	<0,002	<0,01
БАНЭ-эстеразы (нмоль/мг)	3,0	0,15	4,1	0,49	2,4	0,15	1,7	0,17	<0,02	<0,001
α ₁ -ПИ (МИЕ/мг)	961,7	34,04	149,5	10,09	730,9	28,58	297,5	17,02	<0,001	<0,001
α ₂ -МГ (МИЕ/мг)	52,0	1,48	7,6	0,69	54,0	1,81	16,9	1,48	>0,5	<0,001
ПГ (%)	39,4	2,23	7,0	0,80	48,7	1,40	6,5	1,28	<0,01	>0,5

Примечания: p₁- статистическая значимость различий показателей крови у больных инфицированным и стерильным панкреонекрозом; p₂ - статистическая значимость различий показателей в экссудате из очага поражения у больных инфицированным и стерильным панкреонекрозом.

Учитывая то, что трипсиноподобная активность в периферической крови обеспечивается в основном плазменными протеиназами (тромбин, плазмин, калликреин, эстеразы комплемента), можно сделать вывод об их выраженной дисфункции при данном заболевании.

Активность клеточных протеиназ, представленная эластазоподобными протеиназами, уменьшалась при стерильном панкреонекрозе. Концентрация плазминогена же в плазме крови у больных стерильным панкреонекрозом превышала аналогичный показатель у пациентов инфицированным панкреонекрозом в 1,2 раза.

Ингибиторная активность сыворотки крови при различных формах панкреонекроза имела однонаправленные изменения. При стерильном панкреонекрозе снижался уровень антитриптической активности по сравнению с аналогичным показателем при инфицированном панкреонекрозе. Активность α₂-

МГ в плазме крови не зависела от вида панкреонекроза. При анализе антипротеолитического потенциала сыворотки крови относительно различных протеиназ видно, что при стерильном панкреонекрозе степень дисбаланса между активностью α_1 -ПИ и трипсиноподобными протеиназами снижается в 1,9 раза (таблица 33).

Таблица 33 - Антипротеолитический потенциал сыворотки крови относительно различных протеиназ у больных инфицированным и стерильным панкреонекрозом

Соотношения	Контрольная группа	Больные	
		инфицированным панкреонекрозом	стерильным панкреонекрозом
α_1 -ПИ : БАЭЭ-эстеразы	121,6 : 1	400,7 : 1	208,8 : 1
α_1 -ПИ : БАНЭ-эстеразы	281,6 : 1	320,6 : 1	304,5 : 1

В экссудате из очага поражения наблюдалась взаимосвязь протеолитической активности с формой панкреонекроза. Так, активность трипсиноподобных протеиназ при стерильном панкреонекрозе была в 1,6 раза меньше, чем при инфицированном панкреонекрозе. Активность эластазоподобных протеиназ была в 2,4 раза меньше при стерильном панкреонекрозе по сравнению с инфицированным панкреонекрозом.

Таким образом, при стерильном панкреонекрозе наблюдалось общее снижение протеолитической активности в очаге поражения. Концентрация плазминогена в экссудате из очага поражения была низкая и не зависела от формы панкреонекроза.

Учитывая высокую активность трипсиноподобных и эластазоподобных протеиназ при инфицированном панкреонекрозе, их динамику при стерильном панкреонекрозе с одной стороны и низкую концентрацию плазменного профермента - плазминогена, не зависящую от формы панкреонекроза с другой стороны, можно предположить, что активность трипсиноподобных протеиназ в экссудате из очага поражения обеспечивается протеиназами клеточного

происхождения, что не противоречит данным ряда авторов о происхождении трипсиноподобных протеиназ [135].

В экссудате из очага поражения при стерильном панкреонекрозе наблюдался рост ингибиторного потенциала. Так, активность α_1 -ПИ возрастала в 2,0 раза.

При анализе соотношений активностей ингибиторов и протеиназ в экссудате из очага поражения выявлено, что антипротеолитический потенциал возрастает по отношению ко всем изученным видам протеиназ при стерильном панкреонекрозе (таблица 34).

Так, потенциал активности α_1 -ПИ относительно трипсиноподобных протеиназ увеличивался в 3,3 раза, относительно эластазоподобных протеиназ - в 4,8 раза. Увеличение антипротеолитического потенциала активности α_1 -ПИ происходит как за счёт снижения активности протеолитических ферментов, так и за счёт повышения активности ингибиторов.

Таблица 34 - Антипротеолитический потенциал в экссудате из очага поражения у больных инфицированным и стерильным панкреонекрозом

Соотношение	Больные	
	инфицированным панкреонекрозом	стерильным панкреонекрозом
α_1 -ПИ : БАЭЭ-эстеразы	41,5 : 1	135,2 : 1
α_1 -ПИ : БАНЭ-эстеразы	36,5 : 1	175,0 : 1

Итак, в экссудате из очага поражения имеется взаимосвязь антипротеолитического потенциала относительно различных протеиназ с формой панкреонекроза.

Таким образом, у больных панкреонекрозом наблюдалась взаимосвязь изменений протеиназно-ингибиторного баланса с формой панкреонекроза, как в периферической крови, так и в очаге поражения.

Резюме.

Характер изменений протейназно-ингибиторного баланса в сыворотке крови и экссудате из очага поражения у больных панкреонекрозом зависит от формы заболевания и фазы воспалительного процесса.

У больных стерильным панкреонекрозом установлены следующие изменения протейназно-ингибиторного баланса:

- в сыворотке крови выявлено повышение активности эластазоподобных протейназ, острофазовая реакция основных ингибиторов клеточных протейназ, при этом сохраняется их сбалансированность; депрессия плазменных протейназ сопровождается нарушением их баланса с ингибиторами;
- в экссудате из очага поражения протейназно-ингибиторный дисбаланс характеризуется высокой активностью клеточных протейназ, возрастанием ингибиторного потенциала, наблюдается угнетение «ликворного» фибринолиза за счет низкой концентрации плазминогена.
- сохраняется разобщенность нарушений протейназно-ингибиторного баланса в периферической крови и в экссудате из очага поражения;
- стерильный панкреонекроз сопровождается уменьшением степени дисбаланса в сыворотке крови между плазменными протейназами и ингибиторами, за счет снижения активности α_1 -ПИ, а в экссудате из очага поражения, за счет снижения активности протейназ и повышения ингибиторной активности.

У больных инфицированным панкреонекрозом наблюдаются следующие изменения показателей протейназно-ингибиторного баланса:

- в сыворотке крови наблюдается выраженная дисфункция протейназ; угнетение активности плазменных протейназ и повышение активности клеточных протейназ, производных гранулоцитов; острофазовый сдвиг α_1 -ПИ;
- дисбаланс между протейназами и ингибиторами в сыворотке крови выявлен только для плазменных протейназ;
- наблюдается значительная разобщенность характера протейназно-ингибиторного дисбаланса в периферической крови и в очаге поражения;

- в экссудате из очага поражения выявлен резко выраженный протеиназно-ингибиторный дисбаланс, характеризующийся существенной активностью клеточных протеиназ, производных гранулоцитов и низкой ингибиторной активностью;
- выраженность протеиназно-ингибиторного дисбаланса взаимосвязана с тяжестью течения заболевания: чем тяжелее протекает заболевание, тем выше активность эластазоподобных протеиназ в сыворотке крови, и степень дисбаланса в экссудате из очага поражения.

В фазе разрешения воспалительного процесса у больных инфицированным панкреонекрозом:

- в сыворотке крови большинства пациентов повышается активность плазменных трипсиноподобных протеиназ, наблюдается ликвидация острофазовой реакции основных плазменных ингибиторов клеточных протеиназ (α_1 -ПИ), восстанавливается соотношение активности ингибиторов на единицу активности протеиназ;
- в периферической крови явлений протеиназно-ингибиторного дисбаланса не выявлено;
- в очаге поражения снижается протеолитическая активность и увеличивается ингибиторный потенциал, при этом уменьшается степень протеиназно-ингибиторного дисбаланса.

ГЛАВА 4

КОРРЕКЦИЯ ПРОТЕИНАЗНО-ИНГИБИТОРНОГО ДИСБАЛАНСА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ У БОЛЬНЫХ ПАНКРЕОНЕКРОЗОМ

Характер выявленных изменений протеиназно-ингибиторного дисбаланса в периферическом кровотоке и очаге поражения у больных стерильным и инфицированным панкреонекрозом, обосновывает целесообразность исследования возможности адекватной коррекции дисбаланса путем дифференцированного применения ингибиторов у больных панкреонекрозом, с целью предупреждения распространения воспаления на забрюшинную клетчатку и эффективного отграничения патологического процесса.

В качестве ингибиторов протеолиза и фибринолиза применяли - Σ -аминокапроновую кислоту, контрикал и гордокс.

Влияние на течение панкреонекроза локального введения препаратов, ингибирующих протеиназы и фибринолиз, исследовано у 76 больных. У 32 из них был инфицированный панкреонекроз, а у 44 - стерильный. Для сравнения исследовано течение заболевания у 41 больных с инфицированным панкреонекрозом и у 51 - со стерильным панкреонекрозом, без локального применения ингибиторов протеолиза.

4.1 Обоснование введения ингибиторов протеиназ с целью коррекции протеиназно-ингибиторного дисбаланса у больных панкреонекрозом

В связи со значительной активностью протеиназ, недостаточным ингибиторным потенциалом, в очаге поражения, для предупреждения альтеративного действия протеиназ представилось целесообразным исследовать протеолитическую активность в сыворотке крови и экссудате из очага поражения

до и после инкубации с 4% Σ -аминокапроновой кислотой, контрикалом и гордоксом. Исследование проведено у 32 больных панкреонекрозом.

В сыворотке крови Σ -аминокапроновая кислота, контрикал и гордокс снижали активность трипсиноподобных протеиназ. При исследовании влияния исследуемых ингибиторов протеиназ на эластазоподобную активность сыворотки крови установлено, что контрикал снижал эластазоподобную активность сыворотки крови в 1,2 раза, а Σ -аминокапроновая кислота и гордокс не изменяли её (таблица 35).

Таблица 35 - Влияние ингибиторов протеаз на активность различных протеиназ сыворотки крови у больных инфицированным панкреонекрозом

Показатель	Ингибитор	Активность протеиназ при применении ингибиторов				
		до		после		
		X	$\pm m$	X	$\pm m$	p
БАЭЭ-эстеразы (нмоль/мг)	Σ -АКК	2,5	0,23	1,7	0,23	<0,05
	контрикал	2,6	0,19	1,4	0,10	<0,001
	гордокс	2,4	0,19	1,5	0,12	<0,01
БАНЭ-эстеразы (нмоль/мг)	Σ -АКК	3,3	0,23	3,1	0,22	>0,5
	контрикал	3,7	0,15	3,1	0,18	<0,05
	гордокс	3,2	0,21	2,8	0,20	>0,1

В экссудате из очага поражения контрикал обладал инактивирующим действием на трипсиноподобные протеиназы, снижая их активность в 1,3 раза, а Σ -аминокапроновая кислота и гордокс - не изменяли её. При исследовании возможностей воздействия ингибиторов на эластазоподобную активность экссудате из брюшной полости выявлено, что контрикал снижал указанную активность в 1,3 раза, а Σ -аминокапроновая кислота и гордокс - не изменяли её (таблица 36).

Таблица 36 - Влияние ингибиторов протениназ на активность различных протениназ экссудате из очага поражения у больных инфицированным панкреонекрозом

Показатель	Ингибитор	Активность протениназ при применении ингибиторов				
		до		после		
		X	± m	X	± m	p
БАЭЭ-эстеразы (нмоль/мг)	Σ-АКК	4,6	0,32	4,4	0,34	>0,5
	контрикал	5,3	0,28	4,2	0,29	<0,02
	гордокс	4,4	0,33	4,1	0,34	>0,5
БАНЭ-эстеразы (нмоль/мг)	Σ-АКК	7,1	0,69	6,9	0,70	>0,5
	контрикал	7,1	0,46	5,6	0,40	<0,05
	гордокс	6,3	0,50	6,0	0,51	>0,5

Итак, все исследуемые ингибиторы протениназ подавляют трипсиноподобную активность сыворотки крови, а контрикал - и эластазоподобную активность. При локальном введении контрикал обладает инактивирующим действием на эластазоподобные и трипсиноподобные протениназы. Таким образом, результаты проведённых исследований свидетельствуют, что внутривенное и локальное введение в очаг поражения ингибиторов протениназ совершенно обосновано. Весь спектр применяемых в настоящее время ингибиторов протениназ инактивирует трипсиноподобную активность сыворотки крови, контрикал обладает ингибирующей активностью по отношению к эластазоподобным протениназам.

4.2 Методика комплексного лечения больных панкреонекрозом с применением ингибиторов протениназ

Проведенные лабораторные исследования воздействия ингибиторов протеолиза, позволили положительно решить вопрос о возможности прогнозируемой коррекции протениназно-ингибиторного дисбаланса в очаге поражения. Представляется целесообразным использовать ингибиторы

протеолиза и фибринолиза для введения через дренажи в брюшную полость и забрюшинное пространство (Σ -аминокапроновая кислота, контрикал, гордокс).

На основании результатов проведенных исследований нами разработана схема коррекции протеиназно-ингибиторного дисбаланса в очаге поражения у больных панкреонекрозом. Для повышения эффективности патогенетического лечения, создания условий для улучшения отграничения воспалительного процесса у больных панкреонекрозом, нами использовано:

1. Для формирования отграничительного барьера во время операции пункционно из нескольких точек по предполагаемой границе распространения воспалительного процесса инфильтрируется забрюшинная клетчатка ингибиторами протеиназ (гордокс 300000 ЕД или контрикал - 80000 АЕ) (рисунок 10).

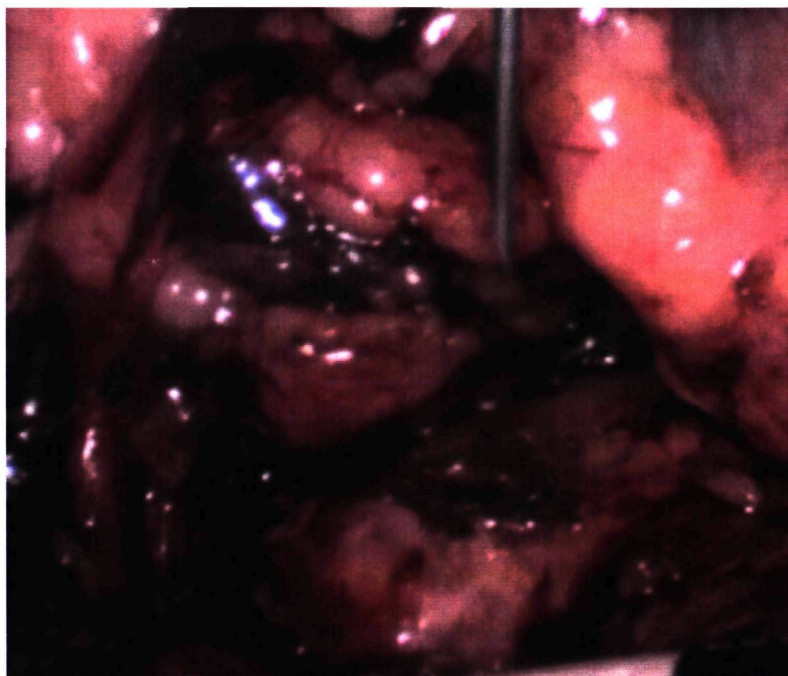


Рисунок 10 Пункционное введение из нескольких точек в парапанкреатическую и забрюшинную клетчатку раствора контрикала

2. Проточный диализ очага поражения растворами ингибиторов протеиназ через дренажи в брюшную полость и забрюшинное пространство: 5% раствор Σ -аминокапроновой кислоты - 200 мл., контрикал в дозировке 800000 АЕ в сутки, в течение 3-7 дней, гордокс вводили в дозировке по 300000 ЕД - 2-3 раза в день, в течение 5 дней. (рисунок 11).



Рисунок 11 Проточный диализ очага поражения растворами: 5% Σ -аминокапроновая, кислота гордокс 300000 ЕД или контрикал - 80000 АЕ в течении 3-7 дней.

4.3 Влияние локальной коррекции протеиназно ингибиторного дисбаланса на течение заболевания и результаты лечения у больных стерильным панкреонекрозом

Применяемая нами комплексная терапия с коррекцией протеиназно-ингибиторного дисбаланса в очаге поражения у больных стерильным панкреонекрозом дала выраженный клинический эффект у 40 (90,9%) из 44 больных основной группы. Отмечалось более быстрое и значительное уменьшение симптомов интоксикации в основной группе больных относительно больных группы сравнения. Прежде всего, необходимо отметить, что пациенты в основной группе раньше становились более активными, у них ликвидировались симптомы интоксикации в среднем на $8,3 \pm 0,3$ день, что было быстрее, чем в группе сравнения ($9,6 \pm 0,4$), на 1,3 дня ($p < 0,01$). У больных в основной группе раньше проходили боли в эпигастральной области в среднем на 11,9 дней ($p < 0,001$), в основной группе - на $9,5 \pm 1,9$ день, а в группе сравнения - на $21,4 \pm 2,8$ день. У больных основной группы

болезненность в эпигастрии проходила в среднем на $16,8 \pm 2,6$ день, что было быстрее, чем в группе сравнения, на 8,8 дня ($25,6 \pm 2,8$ день) ($p < 0,05$). Парез кишечника у больных основной группы ликвидировался в среднем на $4,3 \pm 0,5$ день, что было раньше, чем в группе сравнения, на 2,6 дня (в группе сравнения - на $6,9 \pm 0,7$ день ($p < 0,01$)). У больных основной группы тахикардия проходила в среднем на $10,0 \pm 2,1$ день, что было быстрее, чем в группе сравнения, на 8,9 дней ($18,9 \pm 2,8$ дней) ($p < 0,02$). В основной группе нормализация температуры происходила в среднем на $12,7 \pm 2,9$ день, что было раньше, чем в группе сравнения ($22,1 \pm 2,6$), на 9,4 дней ($p < 0,02$). Продолжительность энцефалопатии в основной группе сокращалась на 5,2 дня ($p < 0,05$) (в основной группе - $2,6 \pm 0,3$; в группе сравнения - $7,8 \pm 2,4$). Нормализация лейкоцитов периферической крови у больных основной группы произошла в среднем на $7,7 \pm 0,3$ день, что было раньше, чем в группе сравнения, на 1,9 день ($p < 0,05$) (в группе сравнения - $9,6 \pm 0,8$ день). На восьмой-девятый день лечения после начала комплексной терапии уровень гемоглобина в основной группе составил $116,6 \pm 1,9$ г/л, что больше, чем в группе сравнения, в среднем на 6,2 г/л (в группе сравнения - $110,4 \pm 1,8$ г/л), ($p < 0,02$). Количество эритроцитов на восьмой-девятый день от начала лечения составило в основной группе в среднем $3,2 \pm 0,1$, что было больше, чем в группе сравнения, в среднем на 0,6 (в группе сравнения - $2,6 \pm 0,1$) ($p < 0,001$). На 10-12 день после начала лечения в основной группе СОЭ составляло в среднем $34,2 \pm 1,2$ мм/ч, что было меньше аналогичного показателя в группе сравнения на 7,3 мм/ч, (в группе сравнения - $41,5 \pm 1,9$ мм/ч), ($p < 0,002$). На 10-12 день после начала лечения уровень общего белка плазмы крови в основной группе составил $60,4 \pm 0,9$, что было больше, чем в группе сравнения, в среднем на 4,1 г/л (в группе сравнения - $56,3 \pm 1,1$ г/л), ($p < 0,01$).

Таким образом, у больных стерильным панкреонекрозом, получавших комплексную терапию с коррекцией протеиназно-ингибиторного дисбаланса в очаге поражения, клинические и лабораторные показатели имели более быструю тенденцию к нормализации, чем в группе сравнения.

Для иллюстрации эффективности локального применения ингибиторов протеиназ приводим следующее клиническое наблюдение:

Больной, 45 лет, поступил в клинику 26.05.13г. с жалобами на боли в собственно эпигастральной области, тошноту, многократную рвоту, не приносящую облегчение. Из анамнеза болезни: считает себя больным около суток, когда после злоупотребления алкоголем в течение двух суток, появились тошнота, многократная рвота, не приносящая облегчения, сухость во рту, боли в собственно эпигастральной области; позднее состояние больного ухудшилось: боли в эпигастральной области усилились и приняли опоясывающий характер. Самостоятельно принимал спазмолитики, анальгетики - без эффекта. Доставлен бригадой скорой медицинской помощи. При поступлении: состояние больного средней степени тяжести, несколько возбужден, несколько неадекватен, выражен тремор рук, кожные покровы бледные, холодный пот. Дыхание везикулярное прослушивается над всеми полями легких, частота - 20 в мин., тоны сердца приглушены, пульс 98 в мин., АД-110/80 мм. рт. ст. Живот несколько вздут, мягкий, резко болезненный при пальпации в эпигастральной области, симптомов раздражения брюшины нет, симптом Мейо-Робсона положительный, печень выступает из под реберной дуги + 2 см, желчный пузырь не пальпируется, перистальтика кишечника выслушивается, вялая. Общий анализ крови от 26.05.2013г.: Нв-173 г/л, Ht-0,51, лейкоциты: $12,2 \times 10^9/\text{л}$: Б-1, Э-0, П-0, С-88, Л-5, М-6, СОЭ-12 мм/час. В биохимическом анализе крови от 26.05.2013г.: общий белок-92,0 г/л, мочевины 8,2 ммоль/л, билирубин общий 32 мкмоль/л: прямой-8, непрямой-24, сахар крови-6,9 ммоль/л, амилаза крови-23,8 мг/л*с. Общий анализ мочи от 26.05.2013г.: уд.вес-1018, белок-0,129 г/л, сахар-отр., лейкоциты 4-5 - в поле зрения, диастаза мочи 128 ед. УЗИ органов брюшной полости от 26.05.2013г.: печень увеличена +2 см, повышенной эхогенности, эхоструктура однородная; желчный пузырь не увеличен 78*31 мм, стенки тонкие, ровные, камни не лоцируются, изогнут в шейке; холедох не расширен, содержимое анэхогенное; поджелудочная железа в области тела увеличена в размерах до 26 мм (норма - до 21 мм.), эхогенность повышена, контур нечеткий; около селезенки и в проекции хвоста поджелудочной железы лоцируется небольшое количество свободной жидкости, Небольшое количество до 100 мл жидкости в малом тазу (рисунок 12).

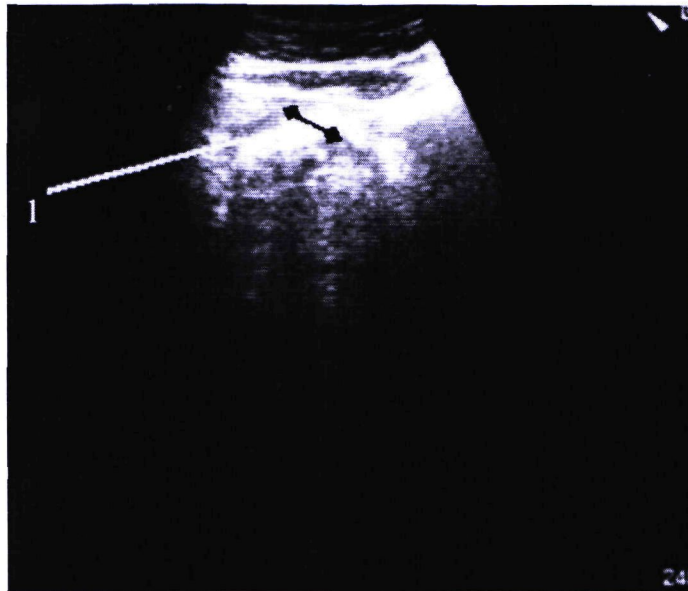


Рисунок 12 Эхограмма брюшной полости больного 45 лет до начала лечения 1-увеличение тела поджелудочной железы

Компьютерная томография брюшной полости от 26.05.2013г: размеры поджелудочной железы увеличены в области тела и хвоста (38 и 26 мм), контуры нечеткие, неровные. Структура паренхимы неоднородна. Вирсунгов проток без признаков расширения. В брюшной полости имеется свободная жидкость. (рисунок 13).

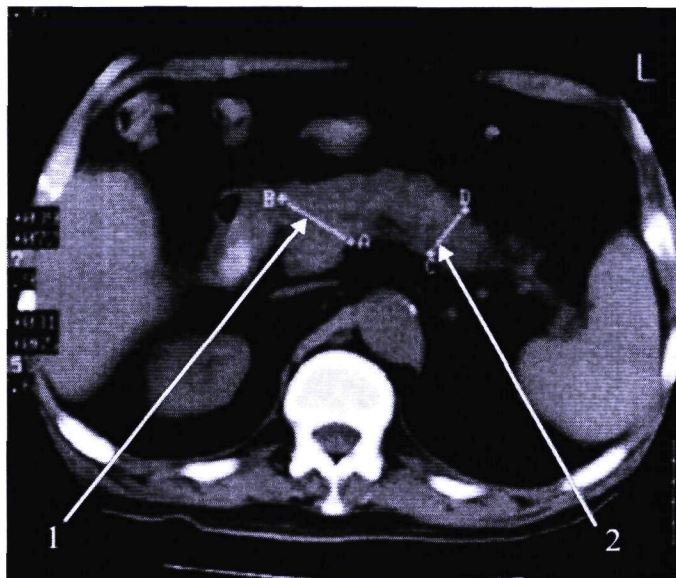


Рисунок 13 Компьютерная томограмма брюшной полости больного 45 лет до начала лечения 1-увеличение тела поджелудочной железы, 2-увеличенный в размерах хвост поджелудочной железы.

Больному выставлен диагноз: Стерильный (геморрагический) панкреонекроз. Ферментативный перитонит.

Назначена инфузионная, спазмолитическая, антибактериальная, антиферментная, седативная терапия, включающая в себя внутривенное введение: 1000 мл 0,9% раствора хлорида натрия, 1000 мл 5% раствора глюкозы, 200 мл 5% раствора Σ -аминокапроновой кислоты, 60мл 4% раствора KCl, контрикал 80 тыс. ЕД. Внутримышечно введено: папаверин, платифиллин, анальгин, димедрол, реланиум. Антибактериальная терапия: цефсон, метрогил - внутривенно. Обезболивание: промедол 2%-1.0 подкожно.

На фоне проводимой терапии у больного сохранялся болевой синдром, субфебрильная температура тела до $37,8^{\circ}\text{C}$. Больной в сознании неадекватен, фиксирован, находится в состоянии психомоторного возбуждения Анализ крови от 27.05.13г.: Нв-152 г/л, Ht-0,43, лейкоциты: $18,3 \times 10^9/\text{л}$: П-3, С-37, Л-34, М-24, СОЭ-59 мм/час. Общий белок-86,0 г/л, мочевины 15,4 мм/л, креатинин 148 мкмоль/л, билирубин общий 39 мкм/л: прямой-9,0 непрямой-30, амилаза крови-19,9 мг/л.с.

Учитывая тяжесть состояния и отсутствие эффекта от консервативного лечения, больному было выполнено оперативное вмешательство: видеолaparоскопия, оментобурсоскопия, абдоминализация поджелудочной железы, дренирование сальниковой сумки и брюшной полости. При выполнении видеолaparоскопии от 27.05.2013г.: в брюшной полости 350 мл насыщенного геморрагического выпота во всех отделах брюшной полости (рисунок 14), печень несколько увеличена, коричневатого цвета, край закруглен, петли тонкой кишки несколько раздуты до 4 см., желчный пузырь не увеличен, без признаков воспаления, бляшек стеатонекроза нет, в проекции поджелудочной железы определяется отек, выбухание сальниковой сумки (рисунок 15).

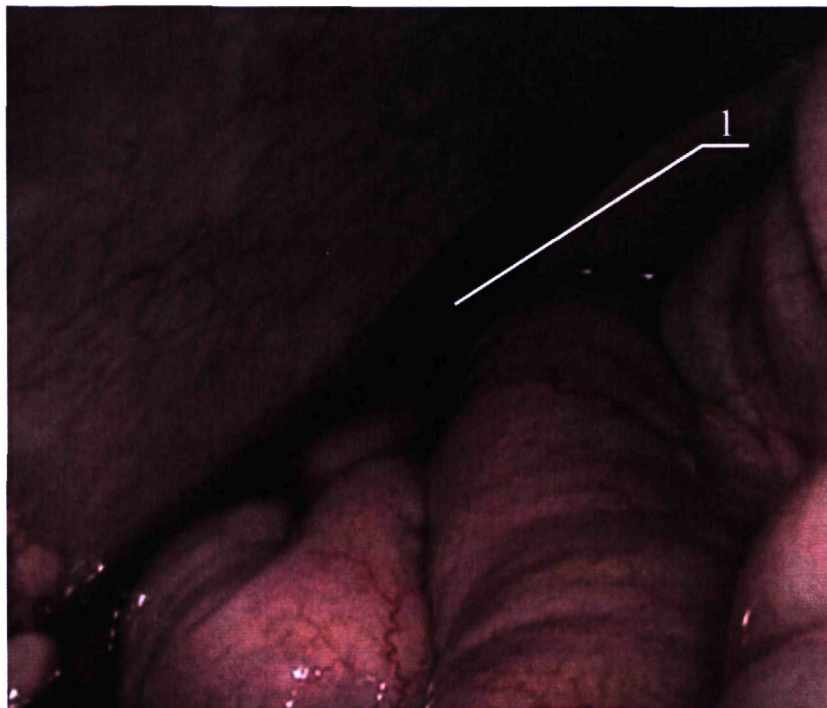


Рисунок 14 Видеолапароскопия больного 45 лет до начала лечения 1-геморрагический выпот.

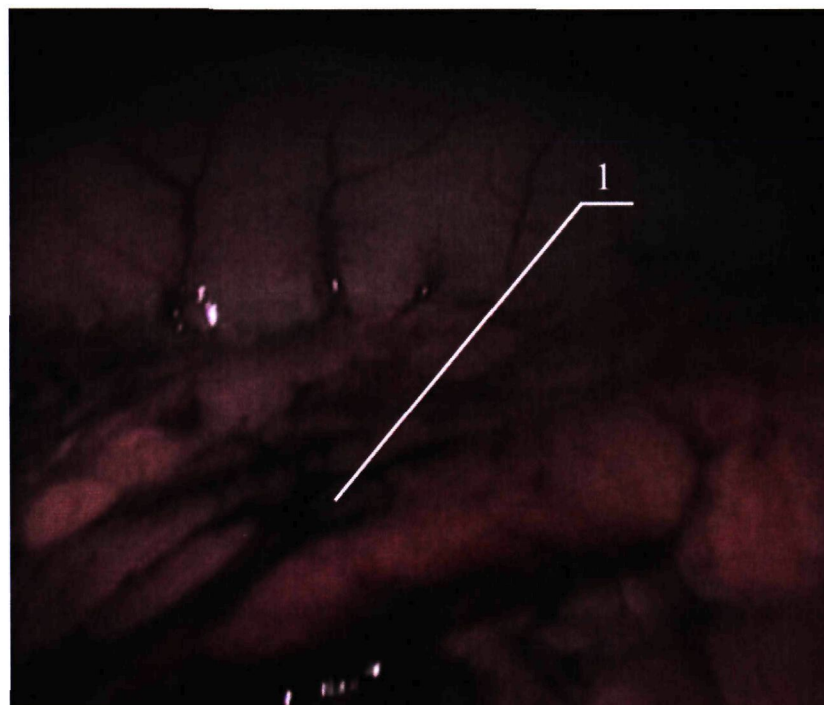


Рисунок 15 Видеолапароскопия больного 45 лет до начала лечения 1- в проекции сальниковой сумки определяется отек тканей и геморрагическая имбибиция.

С целью осмотра поджелудочной железы и парапанкреатической клетчатки, абдоминализация поджелудочной железы и дренирования сальниковой сумки выполнена оментобурсоскопия. В сальниковой сумки обнаружен серозно-геморрагический экссудат, поджелудочная железа увеличена в размерах, отечна признаков инфицирования и бляшек стеатонекроза не обнаружено. Парапанкреатическая клетчатка отечная, имbibирована гемморрагическим экссудатом (рисунок 16).

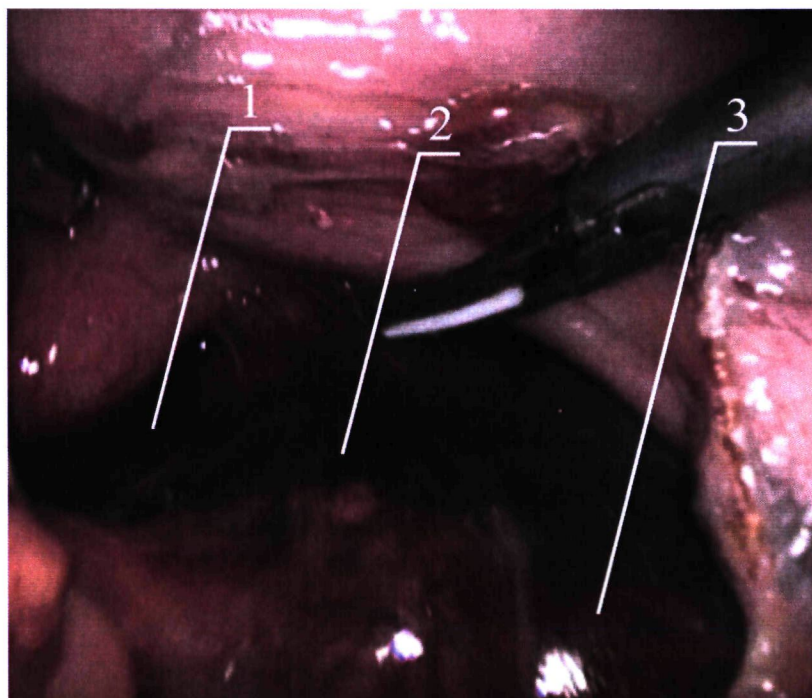


Рисунок 16 Оментобурсоскопия больного 45 лет до начала лечения. 1- в сальниковой сумки обнаружен серозно-геморрагический экссудат, 2- поджелудочная железа увеличена в размерах, отечна, 3-парапанкреатическая клетчатка отечная, имbibирована гемморрагическим экссудатом

Выполнена абдоминализация поджелудочной железы. Экссудат из брюшной полости и сальниковой сумки эвакуирован взят для проведения специального исследования. В заключительном этапе операции для формирования отграничительного барьера из нескольких точек инфильтрировалась забрюшинная клетчатка ингибиторами протеиназ контрикал 80000 ЕД. (рисунок 17).

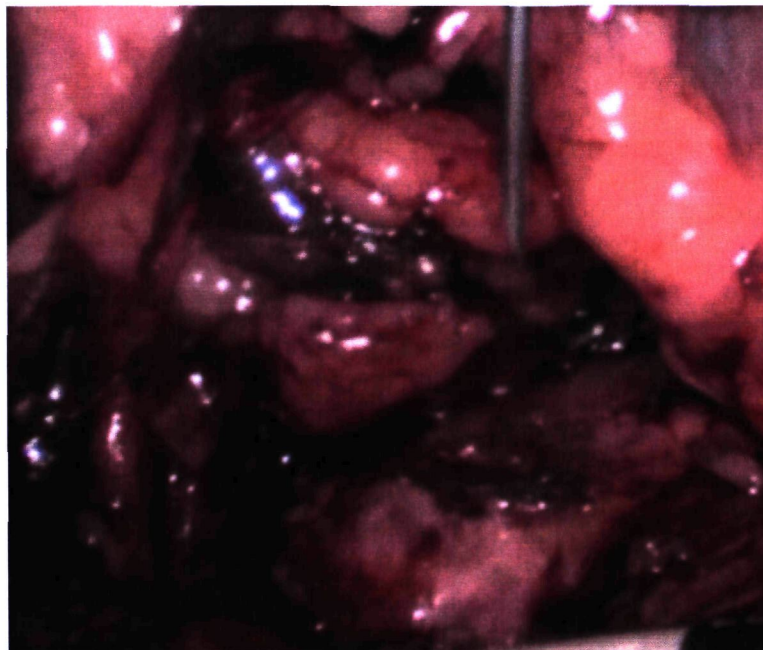


Рисунок 17 Пункционное введение из нескольких точек в парапанкреатическую и забрюшинную клетчатку раствора контрикала

Брюшная полость и сальниковая сумка санирована раствором антисептика.

В сальниковую сумку, подпеченочное пространство и в малый таз установлены дренажи для дренирования и введения ингибиторов протеиназ (рисунок 18).

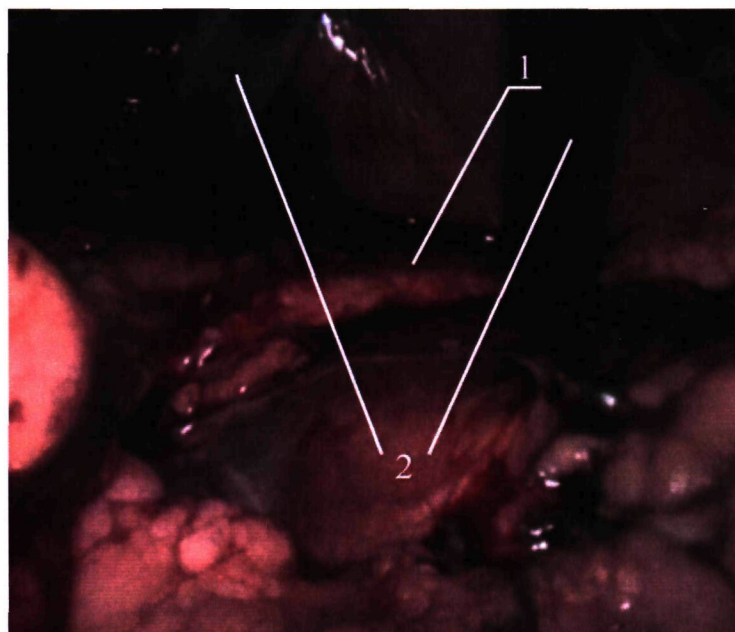


Рисунок 18 Дренирование сальниковой сумки. 45 лет до начала лечения. 1-поджелудочная железа, 2-дренажи установленные по верхнему и нижнему краю поджелудочной железы.

Выставлен послеоперационный диагноз: Стерильный тотальный (геморрагический) панкреонекроз. Ферментативная парапанкреатическая флегмона. Распространенный, ферментативный перитонит.

В послеоперационном периоде в течение 2 суток больной находился на лечении в реанимационном отделении, где проводилась интенсивная инфузионная терапия, включающая в себя введение: 0,9% раствор хлорида натрия, 5% раствор глюкозы, реополиглюкин, аминокaproновая кислота 5%, спазмолитики; антиферментные препараты контрикал 80000 ЕД, антибактериальная терапия: фортум, метрогил - в/в. Респираторная поддержка.

Также проводился специальное лечение проточный диализ сальниковой сумки растворами: 5% Σ -аминокaproновой кислоты 200мл., контрикал - 80000 АЕ в сутки, в течение 3 суток.

На фоне проводимого лечения общее состояние больного стало прогрессивно улучшаться, полностью купировался болевой синдром, нормализовалась температура тела, купированы явления психоза. В течение первых двух суток фиксировалось отделение светлого серозно-геморрагического экссудата из сальниковой сумки и брюшной полости дебитом до 200 мл без учета вводимых растворов с тенденцией к уменьшению. На третьи сутки взят экссудат из брюшной полости и сальниковой сумки и кровь из вены для проведения специального исследования. На четвертые сутки отделение экссудата из брюшной полости прекратилась полностью, дренажи удалены. Больной переведен в отделение хирургии, где была продолжена инфузионная, спазмолитическая, антибактериальная, антиферментная, терапия.

При проведении исследования протеиназно-ингибиторного баланса в очаге поражения и периферической крови, в фазу разгара воспалительного процесса и в фазу разрешения, после проведения специального лечения, с целью коррекции протеиназно-ингибиторного дисбаланса, получены следующие результаты (таблица 37).

Таблица 37 - Показатели протенназно-ингибиторного дисбаланса больного 45 лет в фазу разгара и разрешения воспалительного процесса после проведения специального лечения

Показатель	В крови		В экссудате из очага поражения	
	фаза			
	разгара	разрешения	разгара	разрешения
БАЭЭ-эстеразы (нмоль/мг)	2,9	2,7	2,1	1,9
БАНЭ-эстеразы (нмоль/мг)	2,3	2,0	1,7	1,2
α_1 -ПИ (мИЕ/мг)	638,9	654,9	265,3	326,3
α_2 -МГ (мИЕ/мг)	54,0	54,0	6,9	10,9
ПГ (%)	48,7	48,7	7,3	10,0

В сыворотке крови: активность трипсиноподобных протеиназ у больного была ниже контрольных данных и составляла 2,9 нмоль/мг. Активность эластазоподобных протеиназ в сыворотке крови больного была выше контрольных показателей и составляла 2,3 нмоль/мг.

Исследуемые показатели ингибиторной активности характеризовались однонаправленностью сдвигов. Уровень активности α_1 -ПИ в сыворотке крови превышал контрольные показатели и составлял 638,9 мИЕ/мг. Показатели ингибиторной активности α_2 -МГ не превышали средних контрольных показателей и составили 54,0 мИЕ/мг.

При анализе показателей протеолитической активности экссудата из очага поражения у больного обнаружена снижение активности эластазоподобных протеиназ 1,7 нмоль/мг. В то же время активность трипсиноподобных протеиназ у больных стерильным панкреонекрозом была ниже, чем в сыворотке крови и составила 2,1 нмоль/мг.

Ингибиторная активность экссудата из очага поражения у больного характеризовалась существенно более низким, чем в циркулирующей крови содержанием основных плазменных ингибиторов (α_1 -ПИ, α_2 -МГ). Так, активность α_1 -ПИ была ниже, аналогичных показателей в сыворотке крови составила 265,3

мИЕ/мг. Активность α_2 -МГ в экссудате из очага поражения была ниже, чем аналогичный показатель в сыворотке крови больного и составляла 6,9 мИЕ/мг.

Количество плазминогена в экссудате из очага поражения у больного было ниже, чем в плазме крови и составило 7,3%.

Таким образом, проведенные специальные исследования подтверждают характер описанных изменений, у больных стерильным панкреонекрозом.

После проведения специального лечения: проточный диализ сальниковой сумки растворами: 5% Σ -аминокапроновой кислоты 200мл., контрикал - 80000 АЕ в сутки, в течение 3 суток.

В сыворотке крови: активность трипсиноподобных протеиназ у больного была ниже контрольных данных и составляла 2,7 нмоль/мг. Активность эластазоподобных протеиназ в сыворотке крови больного была выше контрольных показателей и составляла 2,0 нмоль/мг. Наблюдается явная тенденция снижения активности протеиназ.

Исследуемые показатели ингибиторной активности характеризовались однонаправленностью сдвигов. Уровень активности α_1 -ПИ в сыворотке крови превышал контрольные показатели и составлял 654,9 мИЕ/мг. Показатели ингибиторной активности α_2 -МГ не превышали средних контрольных показателей и составили 54,0 мИЕ/мг.

При анализе показателей протеолитической активности экссудата из очага поражения у больного обнаружено снижение активности эластазоподобных протеиназ 1,2 нмоль/мг. В то же время активность трипсиноподобных протеиназ у больных стерильным панкреонекрозом была ниже, чем в сыворотке крови и составила 1,9 нмоль/мг с тенденцией к снижению.

Ингибиторная активность экссудата из очага поражения у больного характеризовалась существенно более низким, чем в циркулирующей крови содержанием основных плазменных ингибиторов (α_1 -ПИ, α_2 -МГ). Так, активность α_1 -ПИ была ниже, аналогичных показателей в сыворотке крови составила 326,3 мИЕ/мг. Активность α_2 -МГ в экссудате из очага поражения была ниже, чем

аналогичный показатель в сыворотке крови больного и составляла 10,9 мИЕ/мг. Отмечается значительное увеличение активности ингибиторов.

Количество плазминогена в экссудате из очага поражения у больного было ниже, чем в плазме крови и составило 6,0%.

На фоне проводимого лечения состояние больного стало прогрессивно улучшаться, полностью купировался болевой синдром, нормализовалась температура тела, улучшился аппетит, больной стал более активным.

Анализ крови от 02.06.2013: Hb -122 г/л; L - $7,7 \cdot 10^9$ /л; Э - 0; П - 3; С - 66; Л - 19; М - 11; СОЭ - 47 мм/час.

09.06.2013г. пациент выписан (на 15 сутки) с клиническим выздоровлением на амбулаторное долечивание. Осмотрен через 6 месяцев - здоров, жалоб не предъявляет, работоспособность полностью восстановлена.

Таким образом, в приведенном клиническом наблюдении у больного стерильным геморрагическим панкреонекрозом применение в комплексной терапии локального введения ингибиторов протеолиза и позволило быстрее купировать воспаление и предотвратить развитие гнойно-септических осложнений, распространение патологического процесса на забрюшинную клетчатку.

4.4 Влияние локальной коррекции протеиназно-ингибиторного дисбаланса на течение заболевания и результаты лечения у больных инфицированным панкреонекрозом

У всех 32 больных основной группы инфицированным панкреонекрозом локально вводилась 4% - Σ -аминокапроновая кислота и ингибитор протеиназ контрикал в дозе 80000 АЕ. Антиферментные препараты применялись у наиболее тяжелых больных и вводились 4-8 раза в процессе лечения больного.

Используемое нами комплексное лечение дало положительный клинический эффект у 25 из 32 больных основной группы.

Пациенты в основной группе раньше становились более активными, у них ликвидировались симптомы интоксикации в среднем на $18,8 \pm 0,3$ день, что было быстрее, чем в группе сравнения ($24,9 \pm 0,4$), на 6,1 дней ($p < 0,001$). У больных в основной группе раньше проходили боли в эпигастральной области в среднем на 9,8 дней ($p < 0,01$) (в основной группе - на $12,6 \pm 1,9$ день, а в группе сравнения - на $22,4 \pm 2,8$ день). Парез кишечника у больных основной группы ликвидировался в среднем на $8,2 \pm 0,5$ день, что было раньше, чем в группе сравнения, на 3,4 дня (в группе сравнения - на $11,6 \pm 0,7$ день ($p < 0,001$)). У больных основной группы тахикардия проходила в среднем на $16,8 \pm 2,1$ день, что было быстрее, чем в группе сравнения, на 8,6 дней ($25,4 \pm 2,8$ дней) ($p < 0,02$). В основной группе нормализация температуры тела происходила в среднем на $32,1 \pm 2,9$ день, что было раньше, чем в группе сравнения ($44,2 \pm 2,6$), на 12,1 дней ($p < 0,002$). Продолжительность энцефалопатии в основной группе сокращалась на 5,5 дня ($p < 0,002$) (в основной группе - $4,3 \pm 0,3$; в группе сравнения - $9,8 \pm 1,7$).

Нормализация лейкоцитов периферической крови у больных основной группы произошла в среднем на $33,5 \pm 0,3$ день, что было раньше, чем в группе сравнения, на 9,3 дня ($p < 0,001$) (в группе сравнения - $42,8 \pm 0,8$ день). На восьмой-девятый день лечения после начала комплексной терапии уровень гемоглобина в основной группе составил $115,8 \pm 1,9$ г/л, что больше, чем в группе сравнения, в среднем на 6,6 г/л (в группе сравнения - $109,2 \pm 1,8$ г/л), ($p < 0,02$). Количество эритроцитов на восьмой-девятый день после начала лечения составило в основной группе в среднем $3,1 \pm 0,1$, что было больше, чем в группе сравнения, в среднем на 0,4 (в группе сравнения - $2,7 \pm 0,1$) ($p < 0,01$). На 10-12 день после начала лечения в основной группе СОЭ составляло в среднем $39,4 \pm 1,2$ мм/ч, что было меньше аналогичного показателя в группе сравнения на 4,8 мм/ч, (в группе сравнения - $44,2 \pm 1,9$ мм/ч), ($p < 0,05$). На 10-12 день после начала лечения уровень общего белка плазмы крови в основной группе составил $58,2 \pm 0,9$, что было больше, чем в группе сравнения, в среднем на 3,1 г/л (в группе сравнения - $55,1 \pm 0,7$ г/л), ($p < 0,01$).

Таким образом, у больных инфицированным панкреонекрозом, получавших комплексную терапию с локальной коррекцией протеиназно-ингибиторного дисбаланса, клинические и лабораторные показатели имели более быструю тенденцию к нормализации, чем в группе сравнения.

Итак, у больных с инфицированными панкреонекрозами, в основной группе наблюдалось более благоприятное течение воспалительного процесса, чем в группе сравнения.

Таким образом, используемая в комплексном лечении больных инфицированным панкреонекрозом, коррекция протеиназно-ингибиторного дисбаланса в очаге поражения способствовала повышению эффективности базисной патогенетической и этиотропной терапии.

Для иллюстрации эффективности локального применения ингибиторов протеолиза и фибринолиза при лечении больных инфицированным панкреонекрозом приводим следующее клиническое наблюдение:

Больной 29 лет, поступил в клинику 10.01.2013г. с жалобами на интенсивную боль в эпигастральной области и левом подреберье с иррадиацией в поясничную область, тошноту, многократную рвоту съеденной пищей с примесью желчи, не приносящую облегчения. Заболел 7 суток назад, когда после погрешности в диете, появилась тошнота, боль давящего характера в эпигастральной области, затем присоединилась рвота, бригадой скорой медицинской помощи доставлен в клинику. При поступлении состояние средней степени тяжести, кожные покровы бледные, влажные, температура тела $37,4^{\circ}\text{C}$, АД 100/60 мм.рт. ст., пульс-92 ударов в мин. удовлетворительного наполнения и напряжения, число дыхательных движений - 20 в мин. Язык сухой, обложен желтоватым налетом. При пальпации живота определяется болезненность и защитное напряжение мышц в эпигастральной области. Желчный пузырь не пальпируется, симптомы раздражения брюшины сомнительные, положительный симптом Мейо-Робсона. Анализ крови при поступлении от 10.01.2013г.: лейкоциты- $16,3 \times 10^9/\text{л}$: П-11, С-74, Л-23, М-4, Нв-176 г/л, Ht-0,49, СОЭ-69мм/час, общ. белок-67 г/л, билирубин-12 мкг/л: прямой-4, непрямой-8, сахар крови-4,8 мм/л, амилаза крови-38,8 мг/(с.л.),

общий анализ мочи: уд. вес-1027, белок-0,066г/л, сахар-отр., лейкоциты - ед. в п/зр., эпителий плоский - ед в п/зр., соли ураты. При проведении УЗИ органов брюшной полости от 10.01.2013г выявлено: поджелудочная железа с неровными, размытыми контурами, увеличена в поперечнике (в области тела железы 24 мм), эхогенность ее неоднородно снижена. Желчный пузырь не увеличен, стенка тонкая, камней нет (рисунок 19)

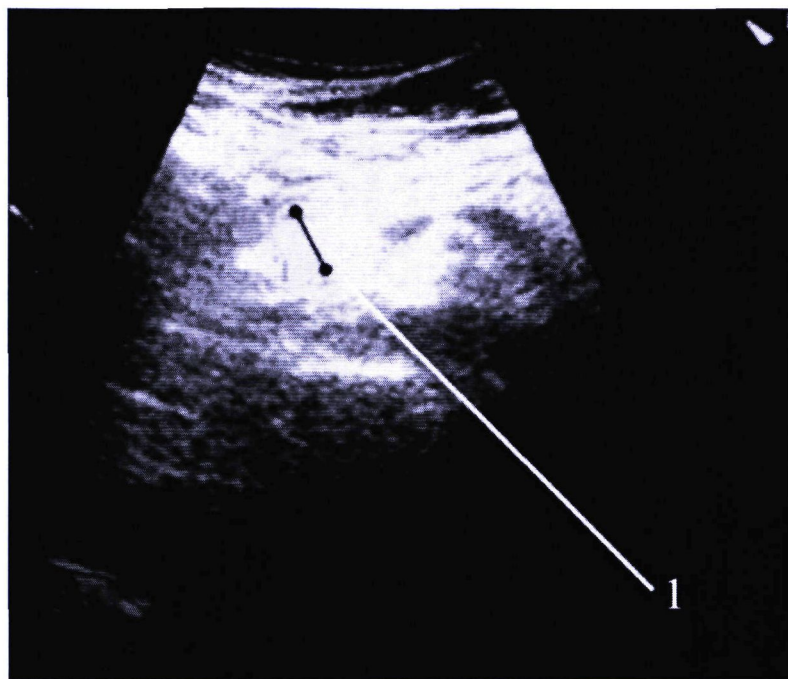


Рисунок 19 Эхограмма брюшной полости больного 29 лет, до начала лечения 1- увеличенное тело поджелудочной железы.

Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства от 10.01.13: Печень увеличена в размерах + 2 см, контуры ее ровные, четкие. Плотность паренхимы печени снижена до 2Нц, структура однородная. Система воротной вены и внутрипеченочные желчные протоки без признаков расширения. Желчный пузырь нормальных размеров, стенки его четкие. Содержимое однородное. Поджелудочная железа увеличена, отечна, вокруг железы выраженная инфильтрация, распространяющаяся забрюшинно вниз с обеих сторон и под купол диафрагмы слева. Вирсунгов проток не расширен. Селезенка не увеличена, контуры ее четкие, структура однородная. Почки расположены в обычной проекции, в размерах не изменены, контуры их

четкие, ровные. Паренхима однородная, ЧЛС не расширена, без деформаций. Надпочечники Y образной формы, размеры не изменены. Увеличенных паравазальных лимфатических узлов не найдено. Заключение: Картина панкреатита (панкреонекроза), забрюшинных инфильтратов. Признаки гепатоза. (рисунок 20).

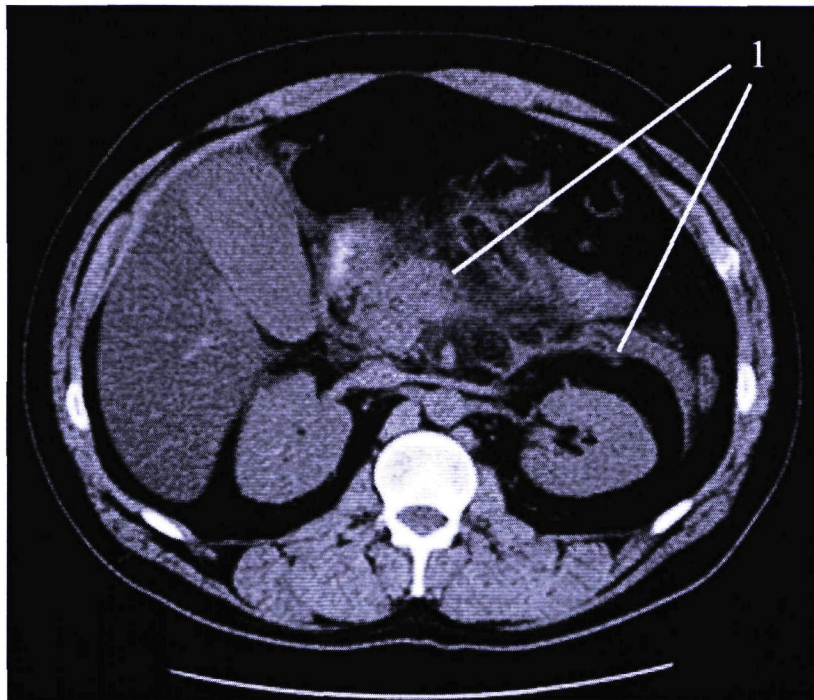


Рисунок 20 Компьютерная томография органов брюшной полости больного 29 лет до начала лечения 1 -указан недифференцируемый неровный контур поджелудочной железы с отеком парапанкреатической и забрюшинной клетчатки слева.

Начата инфузионная, спазмолитическая, антибактериальная, антиферментная, седативная терапия, включающая в себя: внутривенное введение: 1000 мл 0,9% раствора хлорида натрия, 1000 мл 5% раствора глюкозы, 200 мл 5% раствора Σ -аминокапроновой кислоты 200 мл, 60мл 4% раствора KCl, контрикал 80000. ЕД. Внутримышечно введено: папаверин, платифиллин, анальгин, димедрол, реланиум. Антибактериальная терапия: цефсон, метрогил - внутривенно. Обезболивание: промедол 2%-1.0 подкожно.

На фоне проводимой терапии состояние больного ухудшилось: отмечается повышение тела $37,4^{\circ}\text{C}$, усилилась боль и болезненность в эпигастральной

области, появились положительные симптомы раздражения брюшины в нижних отделах живота, признак прогрессирования процесса, ферментативный перитонит. Показано оперативное лечение.

10.01.2014 Видеолапароскопия; Оментобурсоскопия, Абдоминализация поджелудочной железы, Ретроперитонеоскопия слева. Вскрытие и дренирование забрюшинной и парапанкреатической флегмоны. Санация и дренирование сальниковой сумки и брюшной полости.

В брюшной полости обнаружено мутный геморрагический выпот в большом количестве во всех отделах брюшной полости, в области сальниковой сумки отек и инфильтрация тканей, выбухание желудка кпереди, распространяющийся на корень брыжейки поперечно-ободочной кишки (рисунок 21).

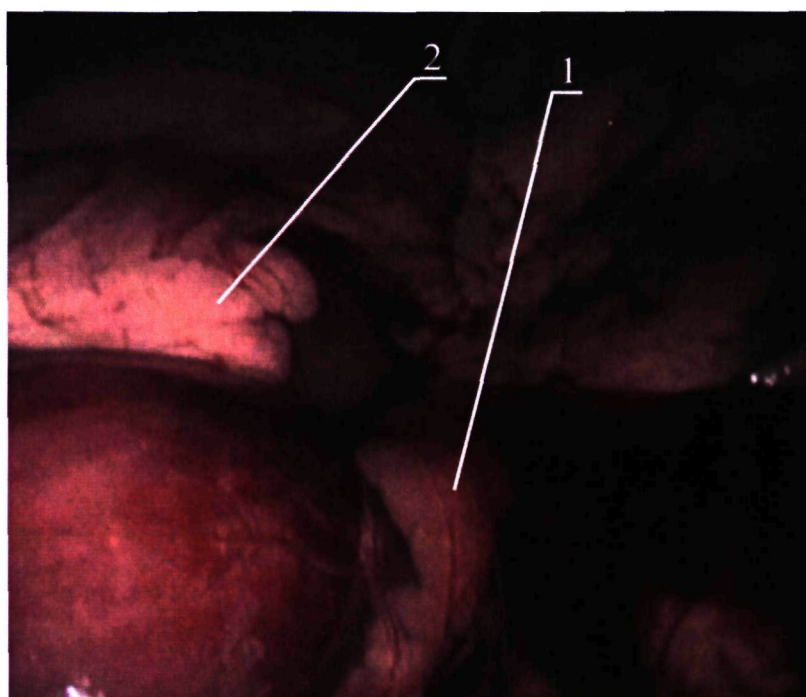


Рисунок 21 Видеолапароскопия больного 29 лет до начала лечения 1- мутный геморрагический выпот в большом количестве, 2- в области сальниковой сумки отек и инфильтрация тканей, выбухание желудка кпереди.

На большом сальнике и желудочно-ободочной связке бляшки стеатонекроза (рисунок 22).



Рисунок 22 Видеолапароскопия больного 29 лет до начала лечения 1-на большом сальнике бляшки стеатонекроза

По левому флангу обнаружен отек параколярной клетчатки с геморрагическим пропитыванием. Выполнена: ретропериотеноскопия слева, дренирование забрюшинной ферментативной флегмоны слева (рисунок 23).

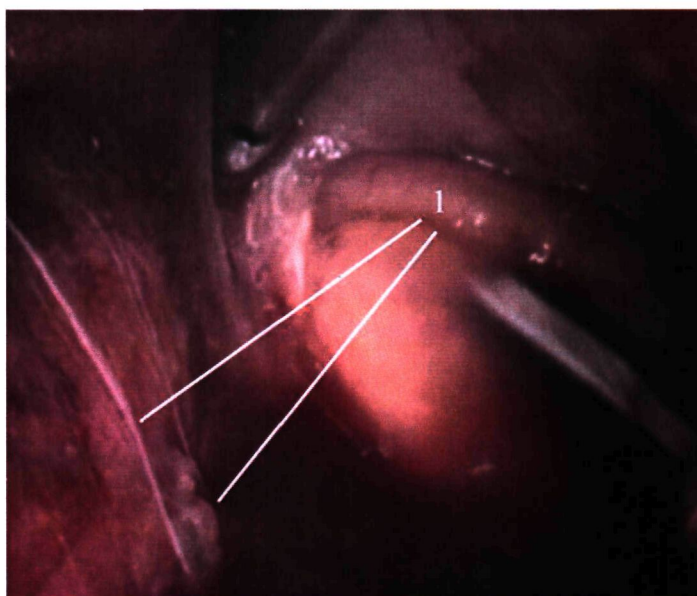


Рисунок 23 Ретропериотеноскопия слева больного 29 лет до начала лечения. 1 - отек забрюшинной клетчатки.

При ревизии сальниковой сумки выявлен массивные гнойно-некротические наложения увеличенная в размерах, плотная поджелудочная железа, с

некротическими изменениями. Гнойно-некротические наложения частично удалены (рисунок 24).



Рисунок 24 Видеолaparоскопическая оментобурсоскопия больного 29 лет до начала лечения 1 - гнойно-некротические наложения

Гнойно-некротические массы удалены, выполнена абдоминализация поджелудочной железы (рисунок 25)

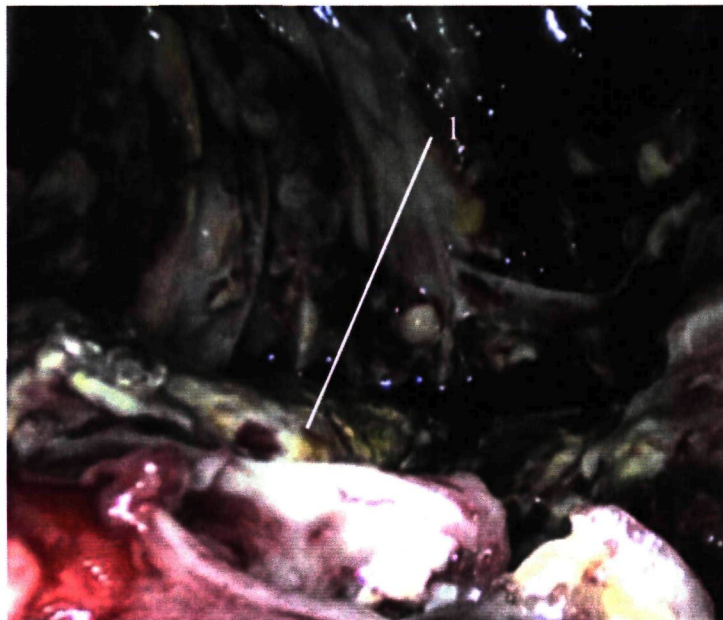


Рисунок 25 Абдоминализация поджелудочной железы. Вскрытие и дренирование парапанкреатической флегмоны у больного 29 лет до начала лечения. 1 - гнойно-некротические наложения

Проведено пункционное введение из нескольких точек в парапанкреатическую и забрюшинную клетчатку в зону предполагаемого распространения флегмоны раствора Контрикала 80000 ЕД. (рисунок 26).

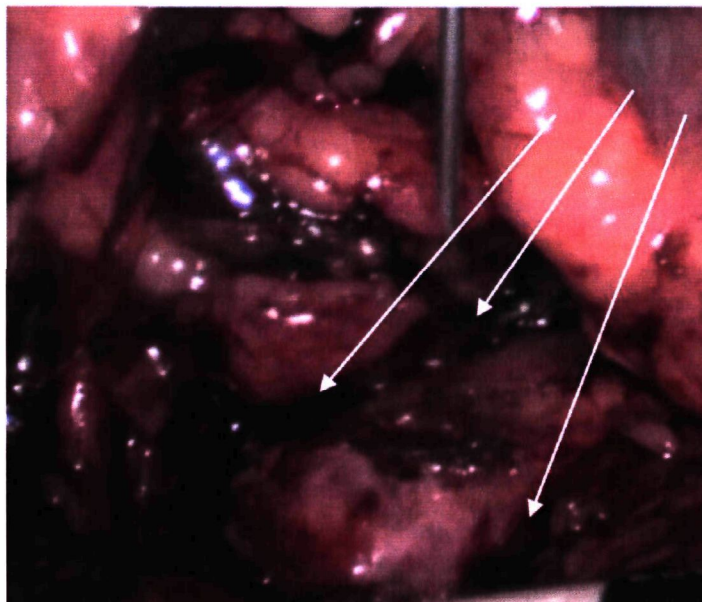


Рисунок 26 Пункционное введение из нескольких точек в парапанкреатическую и забрюшинную клетчатку раствора контрикала больного 29 лет.

Выполнена санация и дренирование сальниковой сумки и брюшной полости

На операции произведен забор материала из очага поражения (экссудат из брюшной полости, сальниковой и забрюшинной клетчатки) (таблица 38)

Таблица 38 - Протеиназно-ингибиторный баланс у больного 29 лет, инфицированным панкреонекрозом в фазу разгара воспалительного процесса

Показатель	В крови контрольной группы	У больного	
		в крови	в экссудате из очага поражения
БАЭЭ-эстеразы (нмоль/мг)	4,4	2,6	3,9
БАНЭ-эстеразы (нмоль/мг)	1,9	3,0	4,2
α_1 -ПИ (мИЕ/мг)	535,0	988,3	198,5
α_2 -МГ (мИЕ/мг)	55,5	54,0	8,6
ПГ (%)	51,0	42,4	8,2

При анализе показателей протеолитической активности сыворотки крови установлены разнонаправленные сдвиги отдельных протенназ. Активность трипсиноподобных протенназ у больного составил 2,6 нмоль/мг. Активность эластазоподобных протенназ в сыворотке крови у больного составил 3,0 нмоль/мг. Исследуемые показатели ингибиторной активности в сыворотке крови характеризовались однонаправленностью изменений. Уровень активности α_1 -ПИ превысил контрольные данные и составил 988,3 мИЕ/мг. Не отмечено значительных изменений активности α_2 -МГ и составил 54,0 мИЕ/мг. Отмечалось уменьшение активности плазминогена в периферической крови и составило 42,4 %.

При анализе показателей протеолитической активности экссудата из очага поражения у больных инфицированным панкреонекрозом выявлено значительное увеличение всех определяемых протенназ. Так, активность трипсиноподобных протенназ была выше, чем в сыворотке крови и составила 3,9 нмоль/мг. Активность эластазоподобных протенназ в экссудате из очага поражения у больного составила 4,2 нмоль/мг. Показатели ингибиторной активности характеризовались однонаправленностью изменений с тенденцией к снижению. Уровень активности α_1 -ПИ был ниже, чем в сыворотке крови и составил 198,5 мИЕ/мг. Активность α_2 -МГ 8,6 мИЕ/мг.

В то же время, концентрация плазминогена в экссудате из очага поражения была ниже, чем в плазме больных и составила 8,2%.

Клинический диагноз: Инфицированный тотальный панкреонекроз.

Осложнения: Парапанкреатическая и забрюшинная флегмона слева.

Распространенный серозно-фибринозный перитонит, реактивная фаза.

В послеоперационном периоде больной в течение 5 суток находился на лечении в реанимационном отделении.

В отделение реанимации проводилась интенсивная инфузионная терапия, включающая в себя введение: раствор хлорида натрия 0,9%, 5% раствор глюкозы, реополиглюкин, аминокaproновая кислота 5%, спазмолитики; Антиферменты контрикал 80000 ЕД, антибактериальная терапия: фортум, метрогил - в/в.

Также проводился проточный диализ очага поражения растворами: 5% Σ -АКК, Контрикал - 80000 АЕ в течении 5 дней.

Через 9 суток с момента поступления появилась гипертермия до 39°C, анализ крови от 19.01.2014.: лейкоциты- $16,1 \times 10^9/\text{л}$: б-1, э-1, ю-3, п-30, с-45, л-16, м-2, СОЭ-60 мм/час, токсическая зернистость ++. По дренажным трубкам из сальниковой сумки продолжало выделяться до 100-150 мл мутного серозно-гнойного экссудата. Произведен забор материала из очага поражения (экссудат из сальниковой и забрюшинной клетчатки) (таблица 39).

Таблица 39 - Протеиназно-ингибиторный баланс у больного 29 лет, инфицированным панкреонекрозом в фазу разрешения воспалительного процесса на 10 сутки от начала заболевания

Показатель	В крови контрольной группы	У больного	
		в крови	в экссудате из очага поражения
БАЭЭ-эстеразы (нмоль/мг)	4,4	2,9	3,6
БАНЭ-эстеразы (нмоль/мг)	1,9	2,5	2,8
α_1 -ПИ (МИЕ/мг)	535,0	685,3	228,5
α_2 -МГ (МИЕ/мг)	55,5	54,0	10,6
ПГ (%)	51,0	45,2	6,8

Активность трипсиноподобных протеиназ в сыворотке крови была в ниже соответствующего показателя в контрольной группе с тенденцией к снижению и составила 2,9 нмоль/мг. Активность эластазоподобных протеиназ, была несколько выше нормальных показателей и составил 2,5 нмоль/мг. Концентрация плазминогена в плазме крови больного составила 45,2% с тенденцией к увеличению.

Показатели ингибиторной активности в циркулирующей крови в фазе разрешения воспалительного процесса выявлены следующие показатели: активность α_1 -ПИ была 685,3 МИЕ/мг с тенденцией к снижению, активность α_2 -МГ составила 54,0 МИЕ/мг.

Таким образом, у больного в фазе разрешения воспалительного процесса в сыворотке крови наблюдали тенденцию к снижению активности плазменных трипсиноподобных протеиназ и снижение ингибиторной активности α_1 -ПИ. Других изменений протеиназно-ингибиторного баланса не наблюдалось.

При анализе протеолитической активности экссудате из очага поражения у больных в фазе разрешения воспалительного процесса наблюдалась снижение активности трипсиноподобных протеиназ и составил 3,6 нмоль/мг. Активность эластазоподобных протеиназ в очаге поражения была 2,8 нмоль/мг с тенденцией к снижению. В то же время, концентрация плазминогена в экссудате из очага поражения была очень низкой и составила - 6,8 %. Показатели ингибиторной активности в экссудате из очага поражения и в фазе разрешения воспалительного процесса характеризовались однонаправленностью сдвигов с тенденцией к увеличению. Так, активность α_1 -ПИ была 228,5 мИЕ/мг. Активность α_2 -МГ в экссудате из очага поражения составила 10,6 мИЕ/мг.

Таким образом, проведенные специальные исследования подтверждают характер описанных изменений, у больных инфицированным панкреонекрозом в начальную фазу разрешения воспалительного процесса. В экссудате из очага поражения в фазе разрешения наблюдалось снижение степени протеиназно-ингибиторного дисбаланса по сравнению с фазой разгара за счёт снижения активности протеиназ и повышения активности ингибиторов, что является необходимым условием для прекращения тканевой деструкции, чему способствует введение в очаг поражения ингибиторов протеиназ. Таким образом, у больного наблюдалась взаимосвязь изменений протеиназно-ингибиторного баланса с фазой заболевания и тяжестью течения заболевания.

В послеоперационном периоде состояние больного средней степени тяжести с тенденцией к улучшению. По дренажам из салынковой сумки и забрюшинного пространства отделяется мутное серозно-гнойное отделяемое, сохраняется гипертермия до 38,5°C. 19.01.2013г. выполнена компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства, (рисунок 27).

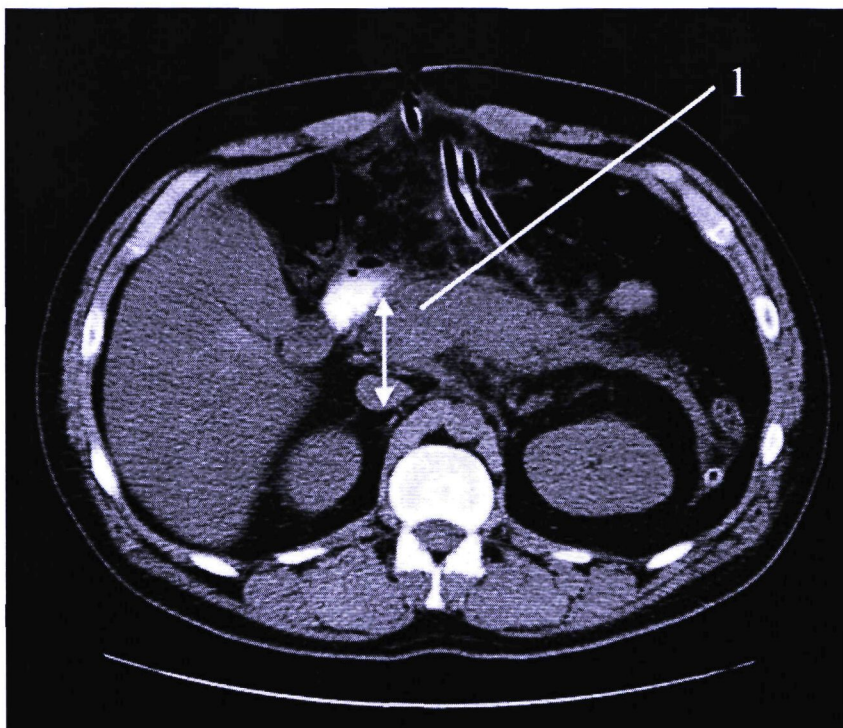


Рисунок 27 Компьютерная томограмма брюшной полости больного 29 лет на 9 сутки от начала заболевания. 1 - поджелудочная железа увеличена, контуры нечеткие, структура смазана, вокруг железы инфильтрация, распространяющаяся забрюшинно слева

Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства: Печень увеличена, контуры ее ровные, четкие, структура однородная. Система воротной вены и внутрипеченочные желчные протоки без признаков расширения. Желчный пузырь нормальных размеров, стенки его четкие. Содержимое однородное. Поджелудочная железа увеличена, контуры нечеткие, структура смазана, вокруг железы инфильтрация меньше в объеме, распространяющаяся забрюшинно слева. Вирсунгов проток не расширен. Селезенка не увеличена, контуры ее четкие, структура однородная. Почки расположены обычно, в размерах не изменены, контуры их четкие, ровные. Паренхима однородная, ЧЛС не расширена, без деформаций. Надпочечники Y образной формы, размеры не изменены. Увеличенных паравазальных лимфатических узлов не найдено. В брюшной полости, забрюшинно слева

дренажи. Заключение: Течение панкреонекроза, парапанкреатической инфильтрации слева.

20.01.2013г. принято решение о проведении санационной оментобурсоскопии, редренирование сальниковой сумки. На операции: в сальниковой сумки наложения плотного фибрина; поджелудочная железа багрового цвета, с участками серо-черных некрозов, удалены множественные некротизированные секвестры ткани поджелудочной железы и парапанкреатической клетчатки. Выполнена санация и дренирование сальниковой сумки (рисунок 28).

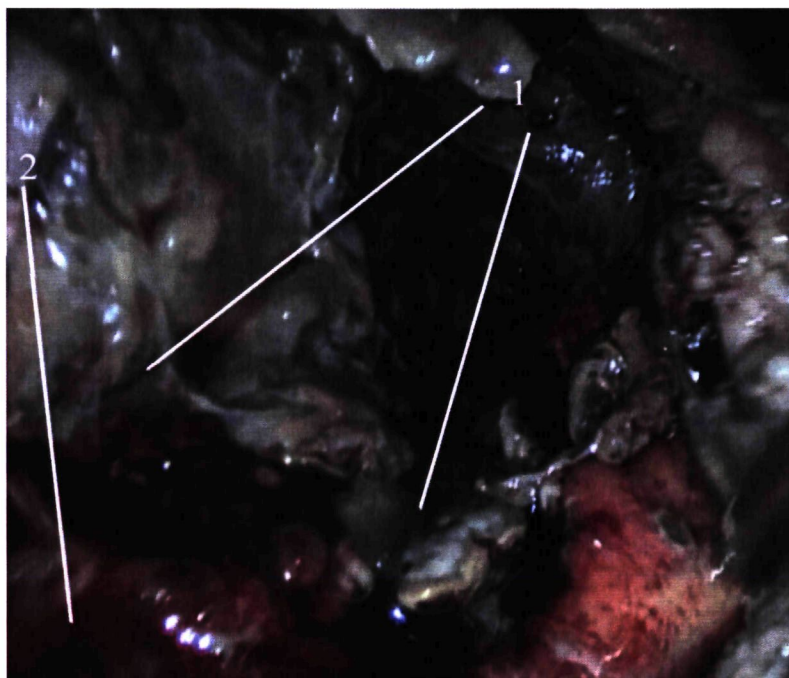


Рисунок 28 Санационная оментобурсоскопия больного 29 лет на 10 сутки от начала заболевания 1 - наложения плотного фибрина, 2 - поджелудочная железа багрового цвета, с участками серо-черных некрозов

В последующем состояние больного стало прогрессивно улучшаться, температура тела снизилась до субфебрильной, нормализовался аппетит, больной стал более активный.

На 16-е сутки состояние больного средней тяжести с положительной динамикой. Полностью восстановился пассаж по кишечнику, появился аппетит. Анализ крови от 26.01.2014г.: Нб-102 г/л; L - $12,7 \cdot 10^9$ /л; Э - 2; М - 1; П - 5; С - 79; Л - 14; СОЭ - 52 мм/час, токсическая зернистость нейтрофилов +. В

биохимическом анализе крови от 26.01.2014г. - общий белок 88,0 г/л, билирубин общий 11 мкмоль/л: прямой - 3 мкмоль/л, непрямой - 9 мкмоль/л, амилаза крови 15,5 мг/л*с, сахар крови 3,8 ммоль/л, мочевины 6,8 ммоль/л.

У больного появилась гипертермия до 38,4°C, по дренажам из сальниковой сумки отмечены следы гнойного отделяемого.

Произведен забор материала из очага поражения (экссудат из сальниковой и забрюшинной клетчатки) (таблица 40).

Таблица 40 - Протеиназно-ингибиторный баланс у больного 29 лет, инфицированным панкреонекрозом в фазу разрешения воспалительного процесса на 17 сутки от начала заболевания

Показатель	В крови лиц контрольной группы	У больного	
		в крови	в экссудате из очага поражения
БАЭЭ-эстеразы (нмоль/мг)	4,4	3,2	3,6
БАНЭ-эстеразы (нмоль/мг)	1,9	1,9	1,6
α_1 -ПИ (мИЕ/мг)	535,0	535,2	285,5
α_2 -МГ (мИЕ/мг)	55,5	54,0	12,6
ПГ (%)	51,0	50,2	5,2

Активность трипсиноподобных протеиназ в сыворотке крови была ниже соответствующего показателя в контрольной группе составила 3,2 нмоль/мг. Активность эластазоподобных протеиназ составил 2,5 нмоль/мг. Концентрация плазминогена в плазме крови больного составила 50,2% с тенденцией к увеличению.

Показатели ингибиторной активности в циркулирующей крови в фазе разрешения воспалительного процесса выявлены следующие показатели: активность α_1 -ПИ была 535,2 мИЕ/мг с тенденцией к снижению, активность α_2 -МГ составила 54,0 мИЕ/мг.

Таким образом, у больного в фазе разрешения воспалительного процесса в сыворотке крови наблюдали тенденцию к снижению активности плазменных

трипсиноподобных протеиназ и снижение ингибиторной активности α_1 -ПИ. Других изменений протеиназно-ингибиторного баланса не наблюдалось.

При анализе протеолитической активности экссудате из очага поражения у больных в фазе разрешения воспалительного процесса наблюдалось снижение активности трипсиноподобных протеиназ и составил 3,6 нмоль/мг. Активность эластазоподобных протеиназ в очаге поражения была 1,6 нмоль/мг с тенденцией к снижению. В то же время, концентрация плазминогена в экссудате из очага поражения была очень низкой и составила - 5,2%. Показатели ингибиторной активности в экссудате из очага поражения и в фазе разрешения воспалительного процесса характеризовались однонаправленностью сдвигов с тенденцией к увеличению. Так, активность α_1 -ПИ была 285,5 мИЕ/мг. Активность α_2 -МГ в экссудате из очага поражения составила 12,6 мИЕ/мг.

Таким образом, проведенные специальные исследования подтверждают характер описанных изменений, у больных инфицированным панкреонекрозом в фазу разрешения воспалительного процесса, чему способствует введение в очаг поражения ингибиторов протеиназ.

27.01.2013г. выполнена компьютерная томография.

Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства: Печень увеличена, контуры ее ровные, четкие. Плотность паренхимы печени 27Нс, структура однородная. Система воротной вены и внутрипеченочные желчные протоки без признаков расширения. Желчный пузырь нормальных размеров, стенки его четкие. Содержимое однородное. Поджелудочная железа увеличена, контуры нечеткие, структура смазана, вокруг железы инфильтрация меньше в объеме, преимущественно в области хвоста, распространяющаяся забрюшинно слева. Вирсунгов проток не расширен. Селезенка не увеличена, контуры ее четкие, структура однородная. Почки расположены обычно, в размерах не изменены, контуры их четкие, ровные. Паренхима однородная, ЧЛС не расширена, без деформаций. Надпочечники У

образной формы, размеры не изменены. Увеличенных паравазальных лимфатических узлов не найдено. В брюшной полости, забрюшинно слева дренажи. Заключение: Течение панкреонекроза, парапанкреатической инфильтрации слева. (рисунок 29).

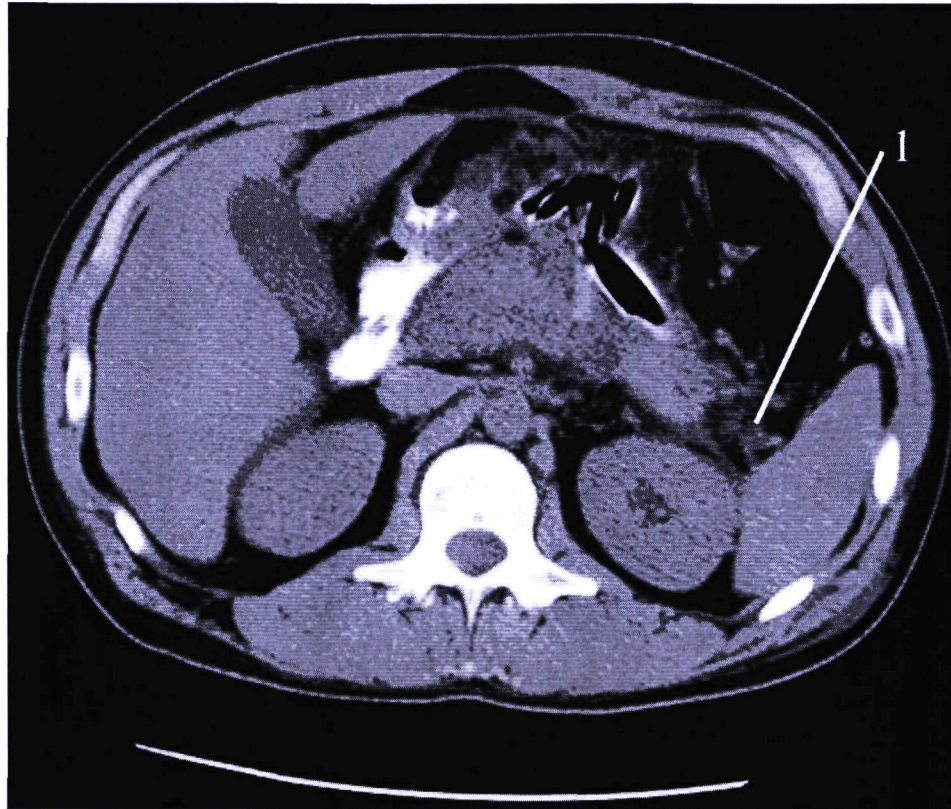


Рисунок 29 Компьютерная томограмма брюшной полости больной 29 лет на 17-е сутки лечения. 1 - инфильтрация в области хвоста, распространяющаяся забрюшинно слева

30.01.2013г. принято решение о проведении санационной оментобурсоскопии, редренеривание сальниковой сумки. На операции: в сальниковой сумки наложения плотного фибрина; поджелудочная железа с наложением фибрина, в области хвоста единичные участки серо-черных некрозов (секвестров), удалены. Динамика течения патологического процесса положительная. Выполнена тщательная санация и дренирование сальниковой сумки (рисунок 30).

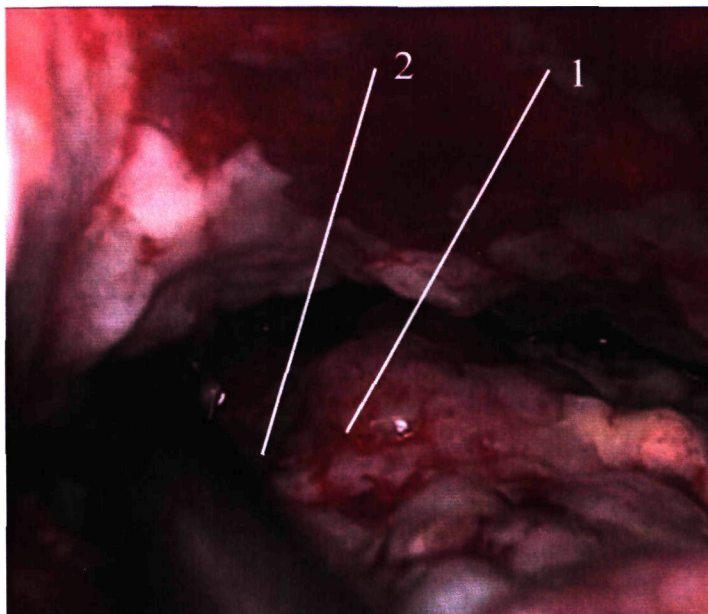


Рисунок 30 Санационная оментобурсоскопия больного 29 лет на 20 сутки от начала заболевания. 1 - поджелудочная железа с наложением фибрина; 2 - в области хвоста единичные участки серо-черных некрозов (секвестров)

При контрольной компьютерной томографии от 10.02.2013г. отмечена положительная динамика течения панкреонекроза: поджелудочная железа стала визуализироваться несколько четче, инфильтрация вокруг в меньшем объеме, (рисунок 31).

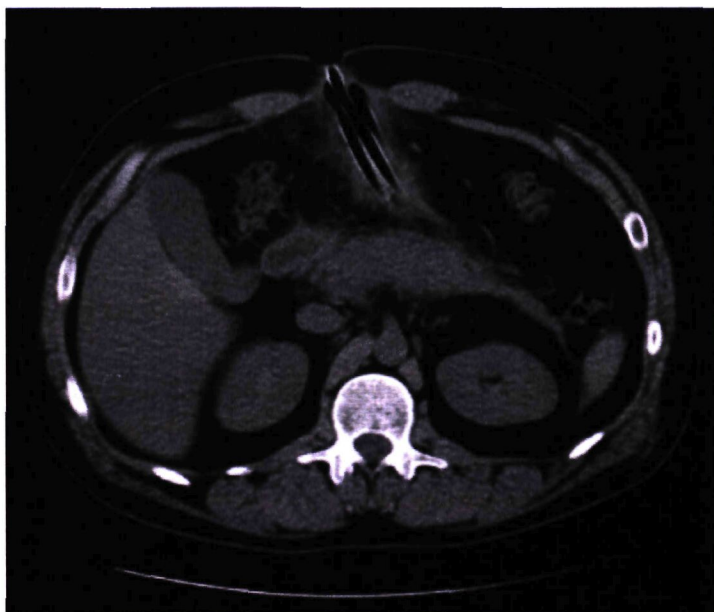


Рисунок 31 Компьютерная томограмма брюшной полости больной 29 лет после лечения 31 сутки с момента поступления.

В дальнейшем продолжены ежедневные перевязки с санацией полости через дренажи. Гнойная полость сократилась, дренажи поэтапно удалены, заживление ран вторичным натяжением. Больной выписан на 40 сутки от начала заболевания в удовлетворительном состоянии. Контрольный осмотр через 6 месяцев здоров.

4.5 Результаты лечения больных панкреонекрозом

Таким образом, в приведенном клиническом наблюдении у больного с инфицированным панкреонекрозом применение в комплексной терапии коррекции протеиназно-ингибиторного дисбаланса Σ -аминокапроновой кислотой и контрикалом, позволило ускорить купирование воспалительного процесса путём улучшения отграничения очага воспаления, и наряду с адекватным дренированием сальниковой сумки и забрюшинной клетчатки, повышению эффективности комплексного патогенетического лечения и выздоровлению больного.

На наш взгляд, одним из наиболее ярких показателей степени эффективности предлагаемого метода патогенетического лечения является результат сравнения доли развития инфицирования панкреонекроза на фоне стерильного в обеих группах больных после поступления в клинику (рисунок 32): в основной группе стерильный воспалительный процесс инфицировался у 5 пациентов (11,3%) из 44, а в группе сравнения - у 15 больных (27,2%) из 51.

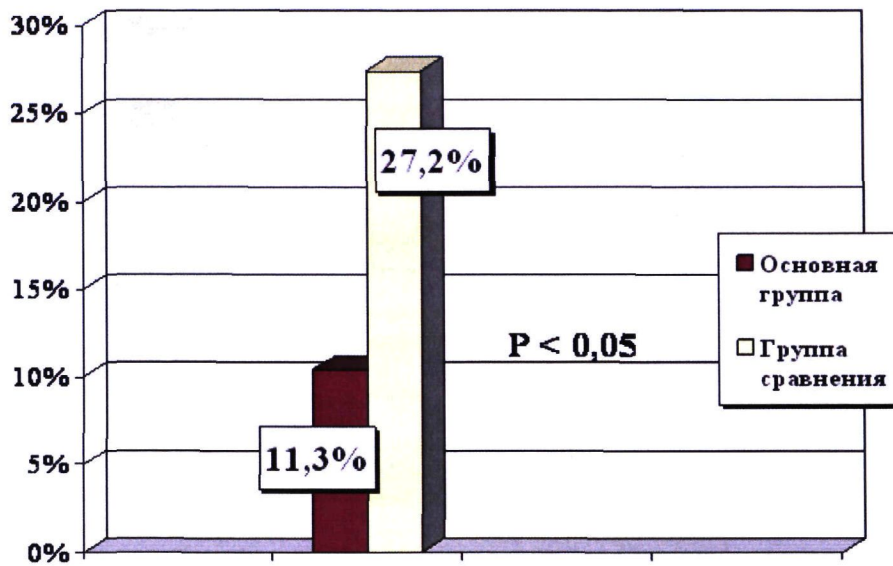


Рисунок 32 Частота развития инфицирования у больных со стерильным панкреонекрозом после госпитализации в клинику.

Частота развития инфицирования стерильного панкреонекроза на этапе госпитального лечения в основной группе оказалась на 15,9% меньше, чем в группе сравнения ($P < 0,05$), что, естественно, привело к снижению летальности в основной группе на 13,3% относительно группы сравнения ($P < 0,05$) (таблица 25).

Таким образом, используемый нами, наряду с базисной терапией, метод патогенетического лечения позволил на 15,9% снизить частоту перехода стерильного панкреонекроза в инфицированный, и уменьшить частоту возникновения одного из самых грозных осложнений панкреонекроза - забрюшинной флегмоны, которая зачастую, и приводит к летальному исходу, являясь источником прогрессирующего септического процесса и причиной развития полиорганной недостаточности и смерти больных; тем самым удалось снизить летальность в основной группе больных на 13,3%.

При оценке непосредственных результатов лечения больных панкреонекрозом (таблица 41) установлено, что летальных исходов в основной группе статистически значимо было меньше на 13,3%, чем в группе сравнения ($P < 0,05$).

Таблица 41 - Непосредственные результаты лечения больных с панкреонекрозом

Исход	Группы больных				
	основная		сравнения		Р
	абс. число	%	абс. число	%	
Выздоровело пациентов	63	82,9	64	69,6	<0,05
Умерло пациентов	13	17,1	28	30,4	<0,05
Всего:	76	100,0	92	100,0	

Продолжительность пребывания в стационаре больных панкреонекрозом в основной группе составила в среднем $29,9 \pm 0,78$ койко-дней, а в группе сравнения - $37,7 \pm 0,84$ койко-дней, то есть на 7,8 койко-дней дольше ($P < 0,001$).

Итак, предлагаемый нами метод патогенетической терапии позволил сократить частоту развития инфицирования стерильного панкреонекроза на 15,9%, как следствие этого, снизить летальность при панкреонекрозах на 13,3%, уменьшить стационарный этап лечения этих больных на 7,8 койко-дней.

Резюме

Применение в комплексном лечении больных панкреонекрозом методики коррекции протенназно-ингибиторного дисбаланса в очаге путём локального применения ингибиторов протеолиза и фибринолиза позволяет повысить эффективность базисного патогенетического и этиотропного лечения больных с данной патологией, способствует более быстрому купированию как симптомов общей интоксикации организма, так и местных проявлений воспалительного процесса, а также снижает частоту развития инфицирования стерильного панкреонекроза и распространения воспалительного процесса на брюшинную клетчатку. Так, в основной группе быстрее, чем в группе сравнения, происходило улучшение как клинических (температура тела, аппетит, раньше ликвидировались гипотония, тахикардия, и др.), так и лабораторных (количество лейкоцитов, эритроцитов, уровень гемоглобина, общего белка крови, СОЭ и др.) показателей.

Применение коррекции протенназно-ингибиторного дисбаланса в очаге поражения позволило на 15,9% снизить частоту перехода стерильного

панкреонекроза в инфицированный и развития забрюшинной флегмоны, которая, зачастую, и приводит к летальному исходу, являясь источником прогрессирующего септического процесса и причиной развития полиорганной недостаточности; в связи с этим удалось снизить показатель летальности при панкреонекрозе на 13,3%.

Сократилась также продолжительность пребывания в стационаре больных основной группы в среднем на 7,8 койко-дней.

Таким образом, применение в комплексной терапии у больных панкреонекрозом коррекция протеиназно-ингибиторного дисбаланса локально в очаге поражения, путём использования ингибиторов протеолиза, основанного на определении активности протеиназ и их ингибиторов в периферической крови и в очаге поражения, позволяет повысить эффективность базисной комплексной терапии, улучшить исходы заболевания, уменьшить частоту перехода воспалительного процесса на забрюшинную клетчатку, снизить летальность и сократить длительность пребывания больного в стационаре.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на прогресс современной хирургии, совершенствование методов анестезиологических и реанимационных пособий, улучшение послеоперационного ведения больных, широкое внедрение различных экстракорпоральных методов детоксикации и широкого арсенала современных антибиотиков, проблема лечения панкреонекроза остается окончательно нерешённой, особенно, если процесс осложняется инфицированием и развитием забрюшинной флегмоны. Относительно высокая частота неблагоприятных исходов и недостаточная эффективность лечения панкреонекроза, обуславливают необходимость изыскания новых патогенетически обоснованных подходов к лечению больных с данной тяжелой патологией.

Целью настоящего исследования явилось повышение эффективности комплексного лечения больных панкреонекрозом путем коррекции протеиназно-ингибиторного дисбаланса в очаге поражения.

В основу работы положены данные о 168 больных с различными формами панкреонекроза, находившихся на лечении в хирургических отделениях КГБУЗ «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Барнаул, в период с 2009 по 2013 гг.

Мужчин было 98 (58,3%), женщин - 70 (41,7%). Возраст больных варьировал от 16 до 82 лет. Наиболее частой причиной панкреонекроза являлась: погрешность в диете у 95 (56,5%), в том числе прием алкоголя, режее желчнокаменная болезнь - у 61 (36,3%), травма поджелудочной железы - у 4 (2,4%), послеоперационный панкреонекроз - у 4 (2,4%), идиопатический - у 4 (2,4%). У 95 (56,5%) больных был стерильный панкреонекроз, а у 73 (43,5%) - инфицированный. Большинство пациентов (93 человек, что составляло 55,3% от общего количества исследованных больных) поступило в стационар в первые сутки от начала заболевания, 75 (44,7%) - в более поздние сроки. Тяжесть общего состояния оценивали по шкале APACHE-II: у 7 (4,2%) пациентов было легкой степени (до 8 баллов), у 101 (60,1%) пациентов было средней степени тяжести,

что составило большую часть больных (8-13 баллов), у 60 (35,7%) - тяжелым (более 13 баллов).

По полу, возрасту, этиологическим факторам, срокам поступления в стационар, по клиническим формам, степени тяжести состояния больные обеих групп были сопоставимы.

В основную группу вошли 76 (45,2%) пациентов, у них в комплексном лечении панкреонекроза дополнительно использовались локальное введение ингибиторов протениназ в очаг поражения. У остальных 92 (54,8%) пациентов, вошедших в группу сравнения, использовались только традиционные методы лечения.

При поступлении больных в клинику, наряду с адекватным оперативным лечением по показаниям, осуществлялось комплексное консервативное лечение, включавшее антибиотикотерапию в соответствии с чувствительностью микрофлоры, цитостатики и препараты, снижающие секрецию поджелудочной железы, ингибиторы протениназ, криоплазменно-антиферментный комплекс, ликвидацию волемических нарушений, дезинтоксикационную терапию, устранение нарушений функционального состояния сердечно-сосудистой системы, почек, печени, нормализацию кислотно-щелочного состояния, противовоспалительные средства, анальгетическую, спазмолитическую, десенсибилизирующую, витаминотерапию, физиолечение, лечебную физкультуру.

У всех больных осуществлялось комплексное развернутое клиническое, биохимическое, лабораторное, рентгенологические и инструментальное обследование. Помимо этих базовых методик, с целью решения поставленных в работе задач проводились специальные исследования по оценке активности протениназ и их ингибиторов в периферической крови и в экссудате из очага поражения.

Комплекс методик состоял из двух основных блоков:

1. Определение активности протеолитических ферментов в сыворотке крови и экссудате из брюшной полости: а) трипсиноподобных протениназ (БАЭЭ-стеразы);

б) эластазоподобных протеиназ (БАНЭ-эстеразы); в) концентрации плазминогена (ПГ).

2. Определение активности ингибиторов протеолитических ферментов в сыворотке крови и экссудате из брюшной полости: а) α -1-протеиназный ингибитор (α_1 -ПИ); б) α -2-макроглобулина (α_2 -МГ).

Для сравнения нами проведено исследование показателей протеиназно-ингибиторного баланса у здоровых доноров (контрольная группа).

Показатели протеиназно-ингибиторного баланса исследованы у 51 больного стерильным панкреонекрозом. Анализ показателей протеолитической активности в сыворотке крови и в экссудате из очага поражения у больных стерильным панкреонекрозом показал разнонаправленные сдвиги среди различных протеиназ.

У больных стерильным панкреонекрозом в периферической крови выявлено угнетение активности плазменных протеиназ в 1,3 раза по сравнению с контрольной группой. Снижение активности трипсиноподобных протеиназ свидетельствует об их истощении, эффективном угнетении ингибиторами. Активность эластазоподобных протеиназ в сыворотке крови в 1,2 раза превышала контрольные данные, что свидетельствует о сохраняющейся активности воспалительного процесса. Ингибиторный потенциал периферической крови при стерильном панкреонекрозе был повышен за счёт острофазовой реакции α_1 -ПИ, активность которого превышала контрольные данные в 1,4 раза. Колебаний активности α_2 -МГ у больных стерильным панкреонекрозом не выявлено. Анализ величин ингибиторного потенциала сыворотки крови относительно различных протеиназ показал, что у больных стерильным панкреонекрозом соотношение ингибиторов и протеиназ, производных гранулоцитов, существенно не изменялись. В то же время, потенциал α_1 -ПИ относительно трипсиноподобных протеиназ был увеличен в 2,7 раза.

Экссудат из очага поражения у больных стерильным панкреонекрозом, характеризовался существенной активностью эластазоподобных протеиназ. С другой стороны активность трипсиноподобных протеиназ в экссудате из очага поражения при стерильном панкреонекрозе, была ниже соответствующего

показателя в сыворотке крови в 1,6 раза. В данном случае можно предположить, что поступление протениаз с указанной активностью путём фильтрации из плазмы ограничено. В пользу этого предложения свидетельствовало низкая концентрация ПГ в экссудате из очага поражения. Этот показатель был ниже соответствующего в периферической крови в 7,5 раза. Ингибиторный потенциал экссудата из очага поражения, при стерильном панкреонекрозе, характеризовался низким содержанием плазменных ингибиторов по сравнению с периферической кровью. Соответственно, активность α_1 -ПИ экссудата из очага поражения была в 2,6 раза, α_2 -МГ - в 3,2 раза ниже, чем в крови больных данной группы. Анализ антипротеолитического потенциала экссудата из очага поражения относительно протениаз показал, что при стерильном панкреонекрозе между клеточными протениазами и ингибиторами в очаге поражения имеется нарушение сбалансированности, связанное с недостаточным количеством активных ингибиторов.

Выявленные при стерильном панкреонекрозе нарушения протениазно-ингибиторного баланса указывали на существенную разобщенность адаптационных механизмов в периферической крови и в экссудате из очага поражения: если в сыворотке крови наблюдалось угнетение плазменных протениаз, при увеличении ингибиторного потенциала, а клеточные протениазы и ингибиторы находились в сбалансированном состоянии, то экссудат из очага поражения характеризовался дисбалансом за счёт высокой активности клеточных протениаз и дефицитом их специфических ингибиторов.

Наши исследования показали, что у больных инфицированным панкреонекрозом, выявлен протениазно-ингибиторный дисбаланс, как в периферической крови, так и в экссудате из очага поражения, хотя характер выявленных нарушений существенно различался в крови и в очаге поражения.

Явления дисбаланса протениаз и ингибиторов в периферической крови характеризовались существенным угнетением активности трипсиноподобных протениаз, которые отражали состояние плазменных протениаз, и острофазовой реакцией основных плазменных ингибиторов клеточных протениаз (α_1 -ПИ.) Факт

инактивации системы плазменных протеиназ у больных инфицированным панкреонекрозом обнаружен впервые, как правило, в этой фазе заболевания активность трипсиноподобных протеиназ возрастает, отражая компенсаторные механизмы организма. С нашей точки зрения этот факт косвенно свидетельствует о неэффективности компенсаторных возможностей макроорганизма. Активность трипсиноподобных протеиназ в периферической крови обеспечивается в основном тромбином, плазмином и калликреином, тем не менее, снижения количества профермента плазмина не выявлено. Найденное в сыворотке повышение активности клеточных протеиназ, производных гранулоцитов, компенсировалось за счет однонаправленности сдвига основного плазменного ингибитора α_1 -ПИ. Уровень активности α_2 -МГ в сыворотке крови больных инфицированным панкреонекрозе не отличался от контрольных данных.

В экссудате из очага поражения выявлена высокая активность всех изученных протеиназ. Мы предполагаем, что активность трипсиноподобных протеиназ в экссудате из очага поражения обеспечивается в большей степени протеиназами клеточного происхождения, учитывая низкий уровень ПГ и других плазменных факторов, что согласуется с данными литературы. Для всех изученных плазменных ингибиторов в экссудате из очага поражения выявлена низкая активность: α_1 -ПИ снижена в 6,4 раза, α_2 -МГ - в 6,8 раза по сравнению с их активностью в периферической крови больных данной группы. При анализе ингибиторного потенциала в экссудате из ОП относительно различных протеиназ выявлен выраженный дисбаланс за счет сочетания повышенной протеолитической активности и резкого снижения активных ингибиторов.

Степень дисбаланса в периферической крови и в экссудате из очага поражения взаимосвязана с тяжестью течения воспалительного процесса.

При сопоставлении данных протеолитической активности сыворотки крови в зависимости от тяжести течения существенных колебаний активности трипсиноподобных протеиназ не наблюдалось. Выявленное снижение активности трипсиноподобных протеиназ, не зависящее от тяжести течения заболевания, указывает на глубокие изменения в системе плазменных протеиназ. Угнетение

активности плазменных протеиназ может быть обусловлено истощением их в каскадно-комплексных протеолитических реакциях, расщеплением их клеточными протеиназами особенно эластазой, высокой ингибиторной активностью вследствие острофазовой реакции или дефицитом активаторов плазменных протеиназ. Выявлена взаимосвязь активности эластазоподобных протеиназ и тяжестью течения заболевания: чем выше активность эластазоподобных протеиназ в сыворотке крови больных, тем тяжелее состояние больных. Анализ ингибиторной активности крови показал, что активность α_1 -ПИ при септическом и тяжелом течении была почти в 2 раза выше контрольных данных, а при среднетяжелом течении наблюдалось повышение уровня данной активности в 1,5 раза по сравнению с данными контрольной группы. Активность α_2 -МГ не зависела от степени тяжести воспалительного процесса. По мере повышения активности воспалительного процесса наблюдалось снижение концентрации ПГ в плазме крови у больных. В соотношении плазменные протеиназы - ингибиторы наблюдалось выраженное нарушение степени сбалансированности в сторону увеличения антипротеолитического потенциала, причем соотношение активности α_1 -ПИ: БАЭЭ-эстеразы зависело от степени тяжести воспалительного процесса: чем тяжелее течение заболевания, тем больше выражен дисбаланс за счет преобладания ингибиторов.

В экссудате из очага поражения, при сопоставлении показателей протеолитической активности в зависимости от степени тяжести течения воспаления выявлено, что при тяжелом течении происходило резко выраженное увеличение активности всех изученных протеиназ.

При тяжелом и среднетяжелом течении протеолитическая активность в основном поддерживалась эластазоподобными протеиназами. Наблюдалась достоверная зависимость активности эластазоподобных протеиназ от степени тяжести течения воспалительного процесса: чем тяжелее течение заболевания, тем более повышалась активность клеточных протеиназ, производных гранулоцитов. При сопоставлении ингибиторной активности, также выявлена взаимосвязь, степени тяжести течения воспалительного процесса и количества

активных ингибиторов. Так активность α_1 -ПИ при тяжелом течении в очаге поражения у 66,8 % больных была равна нулю. При тяжелом и среднетяжелом течении заболевания наблюдалось значимое повышение активности α_1 -ПИ в экссудате из очага поражения. Концентрация ПГ в экссудате из очага поражения не зависела от степени тяжести течения воспалительного процесса. Анализ антипротеолитического потенциала экссудата из очага поражения относительно различных протеиназ, выявил взаимосвязь между степенью протеиназно-ингибиторного дисбаланса и тяжестью течения воспалительного процесса. Чем тяжелее было течение заболевания, тем меньше ингибиторов приходилось на единицу протеолитической активности.

Таким образом, у больных инфицированным панкреонекрозом наблюдалась взаимосвязь между активностью воспалительного процесса и степенью протеиназно-ингибиторного дисбаланса, как в сыворотке крови, так и в экссудате из очага поражения. Чем тяжелее протекает заболевание, тем более выражены явления протеиназно-ингибиторного дисбаланса.

При сопоставлении протеиназно-ингибиторного дисбаланса при инфицированном и стерильном панкреонекрозе в периферической крови отмечалась выраженная дисфункция плазменных протеиназ, не имеющая тенденции к восстановлению. При этом активность клеточных протеиназ, производных гранулоцитов при инфицированном панкреонекрозе по сравнению со стерильным снижалась.

Ингибиторный потенциал периферической крови характеризовался снижением острофазовой реакции α_1 -ПИ в 1,2 раза при стерильном панкреонекрозе. Степень выраженности дисбаланса протеиназ и ингибиторов периферической крови при стерильном панкреонекрозе была ниже.

Экссудат из очага поражения при стерильном панкреонекрозе характеризовался уменьшением протеолитической активности и возрастанием потенциала α_1 -ПИ в 1,9 раза по сравнению с инфицированным. Степень дисбаланса ингибиторов и протеиназ в экссудате из очага поражения при стерильном панкреонекрозе был ниже.

Таким образом, при стерильном панкреонекрозе степень протенназо-ингибиторного дисбаланса ниже как в периферической крови, так и в экссудате из очага поражения, по сравнению с больными инфицированным панкреонекрозом.

При сопоставлении данных протеолитической активности сыворотки крови у больных инфицированным панкреонекрозом в фазах разгара и разрешения воспалительного процесса не отмечено изменений активности трипсиноподобных протенназ.

В сыворотке крови отмечено увеличение активности трипсиноподобных протенназ в 1,4 раза. В фазе разрешения воспаления активность эластазоподобных протенназ снижалась в 1,3 раза. Анализ ингибиторной активности сыворотки крови показал, что активность α_1 -ПИ была в 1,7 раза ниже в фазе разрешения, чем в фазе разгара воспалительного процесса. Следовательно, острофазовый сдвиг, возникающий как реакция адаптации в начале заболевания, ликвидировался при переходе в фазу разрешения воспаления. Активность α_2 -МГ не изменялась, а концентрация ПГ в плазме крови повышалась в 1,2 раза в фазу разрешения воспаления. Анализ ингибиторного потенциала сыворотки крови относительно различных протенназ выявил зависимость соотношений протенназ и ингибиторов от фазы воспаления. Потенциал активности в сыворотке крови α_1 -ПИ относительно трипсиноподобных протенназ в фазе разрешения воспаления был в 2,4 раза ниже, чем в фазе разгара воспалительного процесса. Отмечено также увеличение активности α_1 -ПИ в фазу разгара по сравнению с фазой разрешения воспаления относительно клеточных протенназ в 1,3 раза. Следовательно, в сыворотке крови независимо от фазы воспаления поддерживалась сбалансированность между активностью протенназ клеточного происхождения и их основными ингибиторами.

В экссудате из очага поражения также наблюдалась зависимость показателей от фазы воспалительного процесса. Так, в фазе разрешения воспаления наблюдалось существенное снижение активности изученных протенназ по сравнению с фазой разгара. Активность эластазоподобных протенназ снижалась в фазе разрешения в 2,4 раза. Активность же трипсиноподобных протенназ и ПГ не

зависела от фазы течения воспалительного процесса. Ингибиторная активность в экссудате из очага поражения была взаимосвязана с фазой воспалительного процесса. В экссудате из очага поражения в фазе разрешения воспаления увеличивались уровни активности α_1 -ПИ и α_2 -МГ соответственно в 1,8 и 1,6 раза по сравнению с фазой разгара. Вероятно, возрастание ингибиторной активности в экссудате из очага поражения в большей степени происходит за счёт его поступления в очаг воспаления из циркулирующей крови в результате деблокирования микроциркуляции.

Учитывая наличие свободной эластазоподобной протеолитической активности (использованные методики позволяют выявлять только некомплексированные с ингибиторами протеиназы) говорить о достаточном содержании данного ингибитора в очаге поражения не представляется возможным.

Инертность активности α_2 -МГ в различные фазы заболевания не совсем ясна, хотя подобный факт описан в литературе.

В фазе разгара воспаления α_2 -МГ попадает в брюшную полость в результате массивной экссудации, хотя выход ингибитора (как и других плазменных белков) из сосудистого русла ограничен наличием микроциркуляторного блока. Дополнительным источником синтеза α_2 -МГ могут быть моноциты и макрофаги, хотя их функциональная активность резко ограничена токсичной для жизнедеятельности клеток средой. Имеющийся в очаге поражения ингибитор образует комплексы с протеиназами, которые имеются в избытке. Учитывая, резкое ограничение функциональной способности клеток ретикулоэндотелиальной системы в фазе разгара заболевания, можно предположить существенное замедление элиминации комплексов α_2 -МГ с протеиназами. В этом случае α_2 -МГ, защищая протеиназы от специфических ингибиторов, может вносить определённый вклад в развитие деструктивного процесса.

В фазе разрешения воспалительного процесса, возможно, поступление α_2 -МГ из плазмы ограничено высоким молекулярным весом ингибитора и, в этом случае, источником биосинтеза α_2 -МГ в очаге поражения могут быть макрофаги. Возможно, с этим связано повышение активности α_2 -МГ в фазу разрешения воспаления, так как

создаются благоприятные условия для функционирования этих клеток и α_2 -МГ может выполнять функцию эффективного ингибитора протеиназ.

Анализ ингибиторной активности в экссудате из очага поражения относительно различных протеиназ показал, что потенциал активности α_1 -ПИ относительно протеиназ существенно зависел от фазы воспалительного процесса. Так, соотношение активности α_1 -ПИ с трипсиноподобными протеиназами увеличивалось в фазе разрешения в 1,8 раза, а с эластазоподобными - в 4,4 раза. Следовательно, в фазе разрешения на единицу протеолитической активности приходилось значительно большее количество ингибиторов, чем в фазе разгара заболевания.

Таким образом, у больных инфицированным панкреонекрозом наблюдалась взаимосвязь изменений протеиназно-ингибиторного баланса с фазой заболевания. При переходе в фазу разрешения воспаления у больных в сыворотке крови наблюдалось купирование протеиназно-ингибиторного дисбаланса, имеющего место в фазе разгара заболевания. В экссудате из очага поражения в фазе разрешения наблюдалось снижение степени протеиназно-ингибиторного дисбаланса по сравнению с фазой разгара за счёт снижения активности протеиназ и повышения активности ингибиторов, что является необходимым условием для прекращения тканевой деструкции.

Характер выявленных изменений протеиназно-ингибиторного дисбаланса в периферическом кровотоке и очаге поражения у больных стерильным и инфицированным панкреонекрозом, обосновывает целесообразность коррекции дисбаланса путем дифференцированного применения ингибиторов у больных панкреонекрозом, с целью предупреждения распространения воспаления на брюшинную клетчатку и эффективного отграничения патологического процесса.

Проведенные *in vitro* исследования с Σ -аминокапроновой кислотой, препаратами на основе ингибитора типа Кунитца (контрикалом, гордоксом) показали, что все исследуемые ингибиторы протеиназ подавляют трипсиноподобную активность сыворотки крови, а контрикал, и

эластазоподобную активность. В очаге поражения контрикал обладает инактивирующим действием как на трипсиноподобную так и на эластазоподобную активность.

Результаты ранее проведенных в клинике исследований свидетельствуют что применение ингибиторов как местно, так и для внутривенных инфузий патогенетически обоснованно, так как они блокируют дальнейший «выход» протениназ из клетки и тем самым понижают влияние микробной агрессии как в периферическом кровотоке, так и в очаге поражения.

На основании результатов проведенных исследований нами разработана схема коррекции протениназно-ингибиторного дисбаланса в очаге поражения у больных панкреонекрозом. Для повышения эффективности патогенетического лечения, создания условий для улучшения отграничения воспалительного процесса у больных панкреонекрозом, нами использовано:

1. Для формирования отграничительного барьера во время операции пункционно из нескольких точек по предполагаемой границе распространения воспалительного процесса инфильтрируется забрюшинная клетчатка ингибиторами протениназ (гордокс 300000 ЕД или контрикал - 80000 АЕ).

2. Проточный диализ очага поражения растворами ингибиторов протениназ через дренажи в брюшную полость и забрюшинное пространство: 5% раствор Σ -аминокапроновой кислоты – 200 мл., контрикал в дозировке 800000 АЕ в сутки, в течение 3-7 дней, гордокс вводили в дозировке по 300000 ЕД - 2-3 раза в день, в течение 5 дней.

Таким образом, у больных стерильным и инфицированным панкреонекрозом, получавших комплексную терапию с локальной коррекцией протениназно-ингибиторного дисбаланса, клинические и лабораторные показатели имели более быструю тенденцию к нормализации, чем в группе сравнения.

Применение в комплексном лечении больных панкреонекрозом методики коррекции протениназно-ингибиторного дисбаланса в очаге поражения, путём локального применения ингибиторов протеолиза и фибринолиза позволяет повысить эффективность базисного патогенетического и этиотропного лечения

больных с данной патологией, способствует более быстрому купированию как симптомов интоксикации, так и местных проявлений воспалительного процесса, а также снижает частоту развития инфицированного панкреонекроза и распространения воспалительного процесса на забрюшинную клетчатку. Так, в основной группе быстрее, чем в группе сравнения, происходило улучшение как клинических (снижение температура тела, появление аппетита, раньше ликвидировались гипотония, тахикардия, и др.), так и лабораторных (количество лейкоцитов, эритроцитов, уровень гемоглобина, общего белка крови, СОЭ и др.) показателей.

На наш взгляд, одним из наиболее ярких показателей степени эффективности предлагаемого метода патогенетического лечения является результат сравнения доли развития инфицирования панкреонекроза на фоне стерильного в обеих группах больных после поступления в клинику: в основной группе стерильный воспалительный процесс инфицировался у 5 пациентов (11,3%) из 44, а в группе сравнения – у 15 больных (27,2%) из 51 ($p < 0,05$).

При анализе непосредственных результатов комплексного лечения больных панкреонекрозом с применением коррекции протеиназно-ингибиторного дисбаланса в очаге поражения позволило на 15,9% снизить частоту перехода стерильного панкреонекроза в инфицированный и развития забрюшинной флегмоны, которая, зачастую, и приводит к летальному исходу, являясь источником прогрессирующего септического процесса и причиной развития полиорганной недостаточности; в связи с этим удалось снизить показатель летальности при панкреонекрозе на 13,3%, что ниже в 1,8 раза чем в группе сравнения.

Сократилась также продолжительность пребывания в стационаре больных основной группы в среднем на 7,8 койко-дней.

Таким образом, применение в комплексной терапии больных панкреонекрозом коррекции протеиназно-ингибиторного дисбаланса локально в очаге поражения, путём применения ингибиторов протеолиза и фибринолиза, основанного на определении активности протенназ и их ингибиторов в

периферической крови и в очаге поражения, позволяет повысить эффективность базисной комплексной терапии, улучшить исходы заболевания, уменьшить частоту перехода воспалительного процесса на забрюшинную клетчатку и, тем самым, снизить число летальных исходов, сократить длительность пребывания больного в стационаре.

ВЫВОДЫ

1. Течение и исход панкреонекроза взаимосвязаны с протеиназно-ингибиторным дисбалансом в периферической крови и в очаге поражения, степень выраженности которого обуславливает тяжесть течения процесса, а коррекция позволяет уменьшить на 15,9% переход стерильного панкреонекроза в инфицированный и уменьшить летальность в 1,8 раза.

2. Протеиназно-ингибиторный дисбаланс в периферической крови у больных инфицированным панкреонекрозом характеризуется существенным угнетением активности плазменных протеиназ и повышением активности клеточных протеиназ, производных гранулоцитов, при этом наблюдается острофазовый сдвиг основных плазменных ингибиторов клеточных протеиназ.

3. Протеиназно-ингибиторный дисбаланс в экссудате из очага поражения у больных инфицированным панкреонекрозом характеризуется существенным повышением протеолитической активности за счет трипсиноподобных и эластазоподобных протеиназ при выраженном дефиците активных ингибиторов.

4. Степень выраженности протеиназно-ингибиторного дисбаланса у больных инфицированным панкреонекрозом взаимосвязано с тяжестью течения заболевания, чем тяжелее состояние больного, тем более выражен дисбаланс протеиназ и ингибиторов, как в циркулирующей крови, так и в очаге поражения.

5. У больных стерильным панкреонекрозом в сыворотке крови выявлено повышение активности эластазоподобных протеиназ, острофазовая реакция основных ингибиторов клеточных протеиназ. В экссудате из очага поражения протеиназно-ингибиторный дисбаланс характеризуется высокой активностью клеточных протеиназ, возрастанием ингибиторного потенциала.

6. В фазе разрешения воспалительного процесса в периферической крови наблюдается купирование острофазовых реакций, сопровождается восстановлением сбалансированности между протеиназами и ингибиторами.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. По показателям протеиназно-ингибиторного баланса периферической крови и экссудата из очага поражения можно судить о степени тяжести, форме и эффективности лечения больных панкреонекрозом.
2. Чем выше активность протеиназ и ниже ингибиторный потенциал в очаге поражения тем тяжелее протекает воспалительный процесс при панкреонекрозе.
3. У больных панкреонекрозом целесообразно локальное введение ингибиторов протеолиза и фибринолиза - обкалывание предполагаемой зоны распространения флегмоны забрюшинной клетчатки ингибиторами протеиназ, проточный лаваж очага поражения с использованием ингибиторов протеолиз.
4. Снижение протеолитической активности и возрастание ингибиторного потенциала в очаге поражения свидетельствуют о разрешении воспалительного процесса при панкреонекрозе.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

α_1 -ПИ	α -1-протеиназный ингибитор
α_2 -МГ	α -2-макроглобулин
БАНЭ-эстеразы	N-бутил-оксикарбонил-L-аланин-пара-нитрофениловый эфир
БАЭЭ-эстеразы	N-а-бензоил-аргинин-этиловый эфир
ВАИТ	Внутриартериальная инфузионная терапия
ДВС-синдром	Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови
ЕД	Единица действия
ИЛ-1	Интерлейкин-1
КТ	Компьютерная томография
ОРДС	Острый респираторный дистресс синдром
ПГ	Плазминоген
ПОН	Полиорганная недостаточность
СОЭ	Скорость оседания эритроцитов
ССВО/ SIRS	Синдром системного воспалительного ответа
ТЭЛА	Тромбоэмболия легочной артерии
УЗИ	Ультразвуковое исследование
ФГДС	Фиброгастродуоденоскопия
ЭПСТ	Эндоскопическая папиллосфинктеротомия
ЭРПХГ	Эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абакумов, М.М. 80 лекций по хирургии / М.М. Абакумов, А.А. Адамян, Р.С. Акчурин и др.; под ред. С.В. Савельева. - М., 2008. - 912 с.
2. Аверкиев, В.Л. Изменения некоторых иммунологических показателей при панкреонекрозе и их коррекция / В.Л. Аверкиев // Хирургия им. Н.И. Пирогова. - 2003. - № 5. - С. 31-34.
3. Агаев, Б.А. Комплексное лечение острого панкреатита / Б.А. Агаев, З.Е. Джафарли // Хирургия им. Н.И. Пирогова. - 2010. - № 4. - С. 63-66.
4. Агафонов, Н.П. Хирургическое лечение острого холецистопанкреатита / Н.П. Агафонов, В. П. Башилов // Хирургия им. Н.И. Пирогова. - 2007. - № 2. - С. 70-72.
5. Александров, Д.А. Лечение панкреонекрозов с учетом клинических вариантов деструкции поджелудочной железы и забрюшинного пространства / Д.А. Александров, М.С. Громов, П.А. Селиверстов и др. // Военно-медицинский журнал. - 2003. - Т. 324, № 9. - С. 60.
6. Александров, Д.А. Пути оптимизации хирургического лечения больных различными формами панкреонекроза : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Д.А. Александров. - Саратов, 2004. - 43 с.
7. Альфонсов, В.В. Механизм развития морфологического эквивалента ДВС-синдрома / В.В. Альфонсов, Е.В. Альфонсова // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2010. - № 1. - С. 44-51.
8. Андреев Г.В. Фибринолиз (биохимия, физиология, патология). - М.: Изд-во МГУ. 1979.-352 с.
9. Афендулов, С.А. Применение лапароскопии в диагностике, прогнозировании тяжести и лечении острого панкреатита : методические рекомендации / С.А. Афендулов, А.Д. Смирнов, Н.А. Краснолуцкий и др. - Липецк, 2001. - 35 с.

10. Багненко, С.Ф. Возможности использования плазмафереза при остром деструктивном панкреатите / С.Ф. Багненко, В.Б. Краснорогов, В.Р. Гольцов // Анналы хирургической гепатологии. - 2007. - Т. 12, № 1. - С. 5-22.

11. Багненко С.Ф. Хирургическая панкреатология / Багненко С.Ф., Курыгин А.А., Синенченко Г.И. - СПб.: Речь, 2009. - 608с.

12. Багненко С.Ф., Савелло В.Е., Гольцов В.Р. Лучевая диагностика заболеваний поджелудочной железы: панкреатит острый / Лучевая диагностика и терапия в гастроэнтерологии: национальное руководство (гл. ред. тома Г.Г.Кармазановский). - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - С. 349-365.

13. Балныков, С.И. Чрескожные вмешательства под контролем УЗИ у больных панкреонекрозом / С.И. Балныков // Медицинская визуализация. - 2010. - № 2. - С. 104-108.

14. Балуда, В.П. Лабораторные методы исследования системы гемостаза. / В.П.Балуда, З.С.Баркаган, Е.Д. Гольдберг и др. - Томск. 1980. - 313с.

15. Баркаган, З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. - М., 1988. - 528с.

16. Баркаган, З.С. К обоснованию криотрансфузионной терапии тромбозов, ДВС- синдромов и терминальных состояний // Новое в гематологии и трансфузиологии: Тез. докл. 11 съезда гематологов и трансфузиологов Узбекистана. - Ташкент, 1983. - С.223-225.

17. Баркаган, З.С. Патологические механизмы и диагностика инфекционно- септического ДВС-синдрома // Актуальные проблемы гемостаза в клин, практике. - М., 1987.-С. 185.

18. Баркаган, З.С. Синдромы диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови (ДВС-синдромы, тромбгеморрагические синдромы) // Геморрагические заболевания и синдромы. - М., 1988. - С.356-432.

19. Баркаган, З.С. Современные аспекты патогенеза, диагностики и терапии ДВС-синдрома / З.С. Баркаган, А.П. Момот // Вестник гематологии. - 2005. - № 2. - С. 5-14.

20. Басис, В.Ю. Бронхиальная астма в сочетании с врождённой недостаточностью α -1-ингибитора протеиназ / В.Ю. Басис, Б.А. Шатаускас // Тер. арх. - 1988. - №12. - С.60-62.
21. Бегер, Г.Г. Антибиотикотерапия тяжелой формы острого панкреатита / Г.Г. Бегер, Р. Айзенман // Анналы хирургической гепатологии. - 2002. -Т. 7, № 2. - С. 78-84.
22. Белобородова, В.Б. Пути оптимизации антибактериальной терапии инфицированного панкреонекроза / В.Б. Белобородова // Хирургия им. Н.И. Пирогова. - 2007. - № 1. - С. 3-9.
23. Белова, Л.А. Использование иммобилизованного на сефарозе кислотостабильно ингибитора протеиназ человека при остром панкреатите: Автореф. дис... канд. мед. наук - М. - 1989. - 26с.
24. Белоконев, В.И. Диагностика и принципы лечения панкреонекроза /В.И. Белоконев, В.В. Замятин, А.М. Симатов и др. // IX Всероссийский съезд хирургов : тез. докл. - Волгоград, 2000. - С. 16.
25. Бокарев, И.Н. ДВС-синдром. Когда применять этот термин при постановке диагноза. Атеротромбоз-проблема современности / И.Н. Бокарев,- М., 1999. - С. 203-204.
26. Бокарев, И.Н. Тромбозы и противотромботическая терапия в клинической практике / Бокарев И.Н., Попова Л.В., Козлова Т.В. - М., 2009. - 510 с.
27. Брехов, Е.И. Диагностика и лечение стерильного панкреонекроза / Е.И. Брехов // Хирургия им. Н.И. Пирогова. - 2006. - № 9. - С. 31-35.
28. Брискин, Б.С. Профилактика и лечение гнойно-некротических осложнений панкреонекроза / Б.С. Брискин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2005. - Т. 5, № 1. - С. 50-58.
29. Бугай, Б.Г. Антинротеолитическая активность сыворотки крови у больных хронической пневмонией и раком лёгких // Клин. мед. - 1984. - Т62. - №12. - С.61-63.

30. Багненко С.Ф., Толстой А.Д., Красногоров В.Б. и др. Острый панкреатит (Протоколы диагностики и лечение) // Анналы хирургической гепатологии. - 2006, Т.11, №1. - С. 60 - 66.

31. Букреева, Е. Б. Экзогенные и эндогенные факторы формирования хронической обструктивной болезни легких / Е. Б. Букреева // Бюллетень Сибирской медицины. 2003. - Т. 2, № 1. - С 75-77

32. Бурневич, С.З. Деструктивный панкреатит: современное состояние проблемы / С.З. Бурневич, Б.Р. Гельфанд, Б.Б. Орлов и др. // Вестник хирургии. - 2000. - Т. 159, №2. - С.116-121.

33. Бурневич, С.З. Диагностика и хирургическое лечение панкреонекроза / С.З. Бурневич, В.М. Куликов, Н.А. Сергеева и др. // Анналы хирургической гепатологии. - 2006. - Т. 11, № 4. - С. 10-14.

34. Бурневич, С.З. Диагностическая и лечебная тактика при стерильном и инфицированном панкреонекрозе : автореф. дис. д-ра мед. наук / С.З. Бурневич. - М., 2005. - 45 с.

35. Бурневич, С.З. К вопросу о дифференцированных показаниях и сроках хирургического вмешательства при различных формах панкреонекроза / С.З. Бурневич, Б.Б. Орлов, Ю.Н. Игнатенко // Анналы хирургии. - 2003. - № 2. - С. 64-69.

36. Бурневич, С.З. Результаты хирургического лечения больных стерильным панкреонекрозом / С.З. Бурневич, Ю.Н. Игнатенко, К.В. Кирсанов и др. // Анналы хирургии. - 2004. - № 5. - С. 32-35.

37. Бурчуладзе, Н.Ш. Отдаленные результаты и качество жизни больных после хирургического лечения панкреонекроза / Н.Ш. Бурчуладзе // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. - 2007. - № 3. - С. 25-29.

38. Бурчуладзе, Н.Ш. Панкреонекроз и его осложнения (диагностика, хирургическое лечение) / Н.Ш. Бурчуладзе // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. - Волгоград, 2009. - № 3. - С. 110-115.

39. Буткевич, А.Ц. Открытые дренирующие операции в хирургическом лечении распространенного инфицированного панкреонекроза / А.Ц. Буткевич, А.П. Чадаев, А.Ю. Лапин и др. - М. : Граница, 2007. - 390 с.
40. Быков, А.В. Результаты лечения различных форм панкреонекроза /А.В. Быков, В.С. Прокофьев, В.А. Пилипчак и др. // IX Всероссийский съезд хирургов : тез. докл. - Волгоград, 2000. - С. 23.
41. Бэнкс, П.А. Панкреатит. - М., 1982. - 207с.
42. Векслер, Н.Ю. Коррекция: эндотоксикоза в комплексе интенсивной терапии острого деструктивного панкреатита / Н.Ю. Векслер, Г.А. Бояринов, Н.А. Макаров // Российский медицинский журнал. - 2004. - № 4. - С. 14-16.
43. Веремеенко, К. Н. Протеолиз в норме и при патологии / К.Н. Веремеенко, О.П. Голобородько, А.И. Кузин. К. : Здоровья, - 1988. - 199 с.
44. Веремеенко, К.Н. Альфа-2-макроглобулин и механизм его взаимодействия с протейназами / К.Н. Веремеенко, А.И. Кизим, Л.А. Колесник, // Вестн. АМН СССР. - 1984. - №8 - С.60-64.
45. Веремеенко, К.Н. Ингибиторы протеолитических ферментов крови и их исследование в клинике / К.Н. Веремеенко, А.И. Кизим // Вопр. мед. химии. - 1975. - Т.21. - №1. - С.5-13.
46. Веремеенко, К.Н. Протеолиз в норме и при патологии / К.Н. Веремеенко, О.П. Голобородько, А.И. Кизим // Киев, 1988. - 199с.
47. Веремеенко, К.Н. Протеолитические ферменты и их ингибиторы. Новые области применения в клинике. / К. Н. Веремеенко // Врачебное дело. 1994 -№ 1 - С. 8 -13.
48. Винник, Ю.С. Влияние корригирующей антиоксидантной терапии на микроциркуляцию при панкреонекрозе / Ю.С. Винник // Методология флоуметрии. - 2001. - № 5. - С. 87-99.
49. Винник, Ю.С. К вопросу о ранней диагностике и прогнозировании течения панкреонекроза / Ю.С. Винник, А.А. Савченко, С.В. Миллер и др. // Сибирское медицинское обозрение. - 2009. - № 1. - С. 42-46.

50. Винник, Ю.С. Результаты лечения панкреонекроза у больных пожилого и старческого возраста / Ю. С. Винник // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. - 2004. - № 3/4. - С. 23-26.

51. Винокуров, М.М. Хирургические вмешательства при инфицированных формах панкреонекроза [Текст]: реферат / М.М. Винокуров, В.В. Савельев, В.Г. Аммосов // Хирургия им. Н.И. Пирогова. - 2009. - № 11. - С. 23-28.

52. Вискунов, В.Г. Применение сандостатина при панкреонекрозе [Текст]: (Экспериментальное исследование) / В.Г. Вискунов, А.М. Фещенко, С.И. Проценко и др. // Анналы хирургической гепатологии. - 2007. - Т. 12, № 2. - С. 52-56.

53. Волков, А.Н. Комплексная многокомпонентная терапия и профилактика инфицированного панкреонекроза и показания к операции при нем / А.Н. Волков // Здоровоохранение Чувашии. - 2006. - № 1. - С. 81-83.

54. Волков, А.П. Успешное лечение пациента, перенесшего панкреонекроз с тяжелой полиорганной недостаточностью / А.П. Волков, В.М. Солдатов, А.В. Николаев и др. // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. - 2002. - Т. 161, № 3. - С. 96-98.

55. Гальперин, Э.И. Диагностика и хирургическое лечение панкреонекроза / Э.И. Гальперин, Т.Г. Дюжевва, К.В. Докучаев и др. // Хирургия им. Н.И. Пирогова. - 2003. - № 3. - С. 55-59.

56. Гальперин, Э.И. Современные проблемы хирургической панкреатологии / Э.И. Гальперин, К.В. Докучаев, Г.С. Огосян // Материалы IX Всероссийского съезда хирургов. - Волгоград, 2000. - С. 31.

57. Гельфанд, Б.Р. / Оценка эффективности различных режимов антибактериальной профилактики и терапии при панкреонекрозе / Б.Р. Гельфанд, М.И. Филимонов, С.З. Бурневич и др. // Анестезиология и реаниматология. - 2001. - № 1. - С. 55-58.

58. Гельфанд, Б.Р. Тактика антибактериальной профилактики при панкреонекрозе / Б.Р. Гельфанд, З. Буренвич, Е.Ц. Цыденжапов и др. // IX Всероссийский съезд хирургов : тез. докл. - Волгоград, 2000. - С. 33.

59. Гельфанд, Е.Б. Цефепим (Максипим) в лечении абдоминальной хирургической инфекции / Б.Р. Гельфанд, О.А. Мамонтова, З.Ч. Бурневич и др. // Антибиотики и химиотерапия. - 2001, 2: - С. 26-29.

60. Гембицкая, Т.Е Опыт анализа роли дефицита альфа-1-антитрипсина в этиологии хронических неспецифическими заболеваниями лёгких // Тер. арх. - 1984. - №3. - С.70-73.

61. Гибадулин, Н.В. Опыт малоинвазивного хирургического лечения больных со стерильным панкреонекрозом / Н.В. Гибадулин, А.Н. Речапов, И.О. Гибадулина // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. - 2007. - № 3/4. - С. 39-40.

62. Глушко, В.А. Панкреонекроз и его осложнения, основные принципы хирургической тактики / В.А. Глушко // Хирургия им. Н.И. Пирогова. - 2003. - № 3. - С. 23-31.

63. Гомазков, О.А. Метаболическая функция лёгких // Патофизиол. и эксперим. тер. - 1977. - вып.3. - С.88.

64. Гостищев, В.К. Применение иммобилизованных ферментов протеолиза и их ингибиторов в хирургии / В.К. Гостищев, З.Ф. Василькова, Г.С. Вавилова и др. // Вестник хирургии. - 1982. - Т. 129. - №9. - С.89-93.

65. Гостищев, В.К. Основные принципы хирургического лечения больных с острым деструктивным панкреатитом / В.К. Гостищев, В.А.Глушко // IX Всероссийский съезд хирургов : тез. докл. - Волгоград, 2000. - С. 30.

66. Гостищев, В.К. Панкреонекроз и его осложнения, основные принципы хирургической тактики / В. К. Гостищев, В. А. Глушко // Хирургия им. Н.И. Пирогова. - 2003. - № 3. - С. 50-54.

67. Губергриц, Н.Б. Патогенетическое и диагностическое значение ФЛА 2 в патогенезе панкреатитов / Н.Б. Губергриц, Р.М. Лукашевич, Ю.А. Загоренко и др. // Клиническая лабораторная диагностика. - 2000. - № 5. - С. 3-8.

68. Гуревич, К.Я. Патогенетические механизмы эфферентной терапии (экстракорпоральной детоксикации) / К.Я. Гуревич, А.А. Костюченко // Гематология и трансфузиология. - 1998. - № 4. - С. 7-9.
69. Дадвани, С.А. Малоинвазивная хирургия при деструктивном панкреатите и его осложнениях / С.А. Дадвани // Материалы IX Всероссийского съезда хирургов. - Волгоград, 2000. - 36 с.
70. Данилов, М.В. Дискуссионные вопросы хирургии острого панкреатита / М.В. Данилов // Анналы хирургической гепатологии. - 2001 - Т.6, №1. - С.125-130.
71. Данилов, М.В. Панкреатит: основные принципы диагностики и лечения / М.В. Данилов // Русский медицинский журнал. - 2001. - № 9. - С. 13-14.
72. Деллинджер, Э.П. Инфекционные осложнения панкреатита / Э.П. Деллинджер // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2003. - Т. 5, № 2. - С. 108-118.
73. Денисенко, Г.А. Детоксикационная терапия в комплексном лечении больных с инфицированными формами панкреонекроза : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Г.А. Денисенко. - Ставрополь, 2005. - 21 с.
74. Дибиров М.Д., Юанов А.А. Панкреонекроз. Протокол диагностики и лечения. Учебно-методическое пособие. - Москва, 2012. - 366с.
75. Дигтярь, А.В. Система плазминогена человека: современная фармакотерапия тромбозмболических, неопластических и других патологических процессов / А.В. Дигтярь, Е.В. Луценко, С.В. Луценко и др. // Молекулярная медицина. - 2006. - № 1. - С. 11-22.
76. Дидковский, Н.А. Наследственное нарушение местной защиты в развитии хронических неспецифических заболеваний лёгких / Н.А. Дидковский, Л.И. Дворецкий // Клин. мед. - 1986. - №2. - С.32-39.
77. Дюжева Т.Г., Джус Е.В., Рамишвили В.Ш., Шефер А.В., Платонова Л.В., Гальперин Э.И. Ранние КТ-признаки прогнозирования различных форм

парапанкреонекроза. // Анналы хирургической гепатологии. - 2009., Т. 14. № 4. - С. 54-63.

78.Дюжева Т.Г.,Джус Е.В., Шефер А.В., Ахаладзе Г.Г.,Чевокин А.Ю., Котовский А.Е., Платонова Л.В., Гальперин Э.И. Конфигурация некроза поджелудочной железы и дифференцированное лечение острого панкреатита. // Анналы хирургической гепатологии. - 2013., Т.18, №1. - С. 92-102.

79.Дюжева Т.Г., Терновой С.К., Джус Е.В., Шефер А.В., Гальперин Э.И. Мультиспиральная компьютерная томография в диагностике острого панкреатита и локальных парапанкреатических осложнений. // Медицинская визуализация. - 2011., №4. - С. 137-139.

80. Егоров, Д.В. Особенности диагностики и лечения геморрагического панкреонекроза (экспериментально-клиническое исследование) : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д.В. Егоров. - Новосибирск, 2002. - 22 с. 74

81. Егоров, Н.К. Фибринолитическая активность крови и синовиальной жидкости у больных ревматоидным артритом // Тер. арх. - 1986. - №7. - С.73-76.

82. Егорова, В.В. Новый естественный антикоагулянт протеин С и его клиническое значение / В.В. Егорова, Л.Л. Шишкевич, И.П. Павлова // Клин. мед. - 1988. -№2.-С. 14-20.

83. Ермолов А.С., Иванов П.А., Благовестнов Д.А. и др. Диагностика и лечение острого панкреатита. - М., «ВИДР», 2013. - 382с.

84. Ефименко, Н.А. Острый панкреатит: современные возможности диагностики и лечения / Н.А. Ефименко, М.В. Лысенко, В. Урсов и др. - М., 2001. - 112 с.

85. Заремба, С.В. Коррекция функций фагоцитов у больных острыми абсцессами и гангреной лёгких: Автореф. дис... канд. мед. наук. Барнаул, 1990. - 25с.

86. Затевахин, И.И. Оценка объема органных и внеорганных поражений при остром деструктивном панкреатите и ее влияние на летальность / И.И.

Затевахин, М.Ш. Цициашвили, М.Д. Будурова // Анналы хирургии. - 2002. - № 1. - С. 35-42.

87. Затевахин И.И., Цициашвили М.Ш., Будурова М.Д., Алтунин А.И. Панкреонекроз. - М., 2007 - 223с.

88. Зубков, М.Н. Современные аспекты антибиотикопрофилактики и антимикробной терапии панкреатогенных инфекций / М.Н. Зубков // Фарматека. - 2006. - № 4. - С. 12-17.

89. Ившин В.Г., Иншин М.В. Чрескожное лечение больных с панкреонекрозом и распространённым парапанкреатитом. - Тула: Гриф и К, 2013. - 128с.

90. Ихно, Л.Б. Ультразвуковая томография в диагностике и лечении жидкостных образований брюшной полости и забрюшинного пространства : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.Б. Ихно. - М., 2001. - 17 с.

91. Каминская, Г.О. Активность альфа-1-ингибитора протеаз, альфа-2-макроглобулина и экскреция метаболитов соединительной ткани у больных туберкулёзом лёгких / Г.О. Каминская, Т.А. Муминов, Н.Л.Жукова // Тер. арх. - 1986.-№3.-С.110-113.

92. Каминская, Г.О. Антипротеолитический потенциал сыворотки крови при хронических неспецифических заболеваниях лёгких / Г.О. Каминская, Н.Л.Жукова, Л.В.Озерова // Сов. мед. - 1986. - №10. - С.77-81.

93. Каминская, Г.О. Биохимическая характеристика экссудатов после операции пульмонэктомии у больных туберкулёзом лёгких при разном течении после операционного периода / Г.О. Каминская, В.Н. Наумов, О.М. Багиров и др. // Грудн. хир. - 1989. - №6. - С.69-74.

94. Каминская, Г.О. Значение сывороточных ингибиторов протеиназ при туберкулёзе лёгких / Г.О. Каминская, Т.А. Муминов, Н.Л.Жукова // Клин. мед. - 1984. - Т.62. - №12. - С.89-91.

95. Каминская, Г.О. Метод определения фибринолитической активности мокроты и лаважной жидкости / Г.О. Каминская, Н.Л.Жукова, И.Э. Стегтян, О.В. Ловачева // Лаб. дело. - 1988. - №6. - С.20-22.

96. Каминская, Г.О. Современные представления биохимии бронхиального секрета в норме и при заболеваниях бронхолёгочной системы // Пробл. туберкулёза. - 1985. - №5. - С.63-71.

97. Камышников, В.С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика / В.С. Камышников. Минск: Интерпрессервис, 2003. - Том 1. - 495 с.

98. Каннская, Н.В. Особенности взаимосвязи системы гемостаза и уровня фибронектина у больных ишемической болезнью сердца. / Н.В.Канская, Р.С.Карпов, Т.В.Крашенина и др. // Тер. арх. - 1990. - №8. - С.54-56.

99. Каримов, Ш.И. Внутриаириальное введение лекарственных препаратов в лечении больных панкреонекрозом / Ш.И. Каримов, С.П. Боровский, М.Ш. Хакимов и др. // Аииалы хирургической гепатологии. - 2009. - Т. 14, № 4. - С. 48-53.

100. Кемеров, С.В. Некоторые аспекты профилактики и коррекции нарушений гомеостаза у больных с острым панкреонекрозом / С.В. Кемеров, И.Ю. Носков // Вестник интенсивной терапии. - 2005. - № 1. - С. 69-70.

101. Клевно, Н.И. Эффективность использования интратрахеального введения ингибиторов протеиназ у детей больных осложнённым внутригрудным туберкулёзом: Автореф. канд...мед.наук - М. - 1989. - 23с.

102. Ковалев, А.И. Причины развития острого панкреатита после ЭРХПГ и вмешательств на БДС /А.И.Ковалев, А.А.Соколов, А.Кашек / IX Всероссийский съезд хирургов : тез. докл. - Волгоград, 2000. - С. 69.

103. Ковалишин, Я.Ф. Среднемолекулярные пептиды в плазме крови больных с уреимией / Я.Ф. Ковалишин, И.А. Дударь, Е.Я.Баран // Лаб. дело. - 1988. - №12. - С.895-899.

104. Колядо, В.Б. Абсолютные, относительные и средние величины. Оценка достоверности результатов исследования / В.Б. Колядо, С.В. Плугин, И.М. Дмитриенко. - Барнаул, 1998. - 48 с.

105. Кон, Е.М. Полиорганная дисфункция и недостаточность при остром деструктивном панкреатите / Е.М. Кон // Вестник интенсивной терапии. - 2000. - №2. - С. 17-21.
106. Кононенко, С.П. Роль лучевых методов в комплексной диагностике панкреонекроза / С.П. Кононенко, А.С. Миронов, Б.В. Харламов и др. // Хирургия им. Н.И. Пирогова. - 2008. - № 8. - С. 78-80.
107. Кононов, В.С. Анализ и оценка результатов хирургического лечения больных с инфицированным панкреонекрозом / В.С. Кононов, М.А. Галеев, В.А. Заварухин и др. // Анналы хирургической гепатологии. - 2007. - Т. 12, № 3. - С. 198-199.
108. Костюченко, А.Л. Неотложная панкреатология / А.Л. Костюченко, В.И. Филин- СПб., 2000. - 89 с.
109. Котова, Т.С. Альфа-1-ингибитор протеиназ: характеристика биохимических и биологических свойств и определение уровня при различных заболеваниях (обзор литературы, собственные наблюдения) / Т.С.Котова, В.Ю.Басис, О.И.Атовмян // Тер. арх. - 1986. - №4 - С.77-81.
110. Кочегура Т.Д. Исследование компонентов, отражающих состояние соединительной ткани и системы протеазы-антипротеазы при патологии легких // Терапевт.архив. - 1990. - №3. - С. 143-146.
111. Кошелев, П.И. Видеоэндоскопическая хирургия при неотложных заболеваниях органов брюшной полости / П.И. Кошелев, Г.Н. Карпухин, В.Н. Лейбельс, А.Ж. Коцинян // Консилиум. - 2001. - №4. - С. 13-15.
112. Криворучко, И.А. Полиорганная недостаточность при остром панкреатите и ее роль в выборе лечебной и хирургической тактики : дис. ...д-ра мед. наук / И.А. Криворучко. - Харьков, 1996. - 89 с.
113. Кригер, А.Г. Лечение панкреонекроза с поражением забрюшинной клетчатки / А.Г. Кригер, И.А. Владимиров, И.Л. Андрейцев и др. // Хирургия им. Н.И. Пирогова. - 2004. - № 2. - С. 18-22.

114. Кубышкин, А.В. Изменение баланса протенназы-ингибиторы бронхоальвеолярного смыва при экспериментальном воспалении лёгких. // Пробл. туберкулёза. - 1988.-№1. - С.61-65.

115. Кубышкин, В.А. Новая классификация острого панкреатита /В.А. Кубышкин, Л. Совцов // IX Всероссийский съезд хирургов : тез. докл. - Волгоград, 2000. - С. 66.

116. Кубышкин, В.А. Острый панкреатит // Тихоокеанский медицинский журнал. - 2009., № 2. - С. 48-52.

117. Кузнецов, Г.Л. Регионарная внутриартериальная лекарственная терапия в комплексном лечении панкреонекрозов : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Г.Л. Кузнецов. - Барнаул, 2004. - 22 с.

118. Кузнецов, Н.А. Лапароскопическое дренирование брюшной полости при стерильном деструктивном панкреатите [Текст]: реферат / Н.А. Кузнецов // Хирургия им. Н.И. Пирогова. - 2009. - № 8. - С. 29-33.

119. Кузник, Б.И. Единая клеточно-гуморальная система защиты организма / Б.И. Кузник Н.Н. Цыбиков, Ю.А. Витковский // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2005. - № 2. - С. 3-16.

120. Кузник, Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии / Б.И. Кузник. - Чита, 2010. - 832 с.

121. Лебедев, Н.В. Системы объективных оценок тяжести состояния больных панкреонекрозом / Н.В. Лебедев, А.Ю. Корольков // Хирургия. - 2006. - № 7. - С. 61-65.

122. Литовченко, Г.Я. Варианты дренирующих операций при различных формах панкреонекроза / Г.Я. Литовченко // Военно-медицинский журнал. - 2005. - Т. 326, № 11. - С. 64.

123. Лубянский, В.Г. Лечение и профилактика инфицированных форм и осложнений панкреонекроза с применением регионарной внутриартериальной инфузии / В.Г. Лубянский, А.А. Карпенко, Г.Л. Кузнецов и др. // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. - 2003. - Т. 162, № 5. - С. 69-74.

124. Лубянский В.Г. Особенности формирования тканевого отграничения у больных с панкреонекрозами / Устинов Д.Н., Алиев А.Р., Жариков А.Н., Телков М.В., Быков В.М., Арутюнян Г.А // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. Том VI, №4

125. Лузганов, Ю.В. Дифференциальная диагностика и принципы терапии различных форм панкреатита и панкреонекроза / Ю.В. Лузганов, Н.Е. Островская, В.А. Ягубова и др. // Русский медицинский журнал. - 2005. - Т. 13, № 27. - С. 1842-1845.

126. Лукомский Г.И. Эндоскопическая техника в хирургии / Г.И.Лукомский, Ю.Е. Березов - М., 1967. - 399 с,

127. Луцевич, Э.В. Поджелудочная железа как одна из мишеней "аутоферментного взрыва" при панкреатите / Э.В. Луцевич, Г.В. Чепиленко // Хирургия им. Н.И. Пирогова. - 2001. - № 9. -С. 57.

128. Луцевич, Э.В. Функциональные звенья патогенеза панкреатита: размышления хирурга / Э.В. Луцевич, Г.В. Чепеленко, А.Е. Малюков и др. // Анналы хирургии. - 2000. - № 6. - С. 19-24.

129. Луценко, В.Д. Эндоскопическое дренирование постнекротических кист поджелудочной железы / В.Д. Луценко, А.П. Седов, И.П. Парфёнов и др. // Хирургия им. Н.И. Пирогова. - 2003. - № 9. - С. 11-13.

130. Лычев, В.Г. Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови / В.Г. Лычев. - 1998. - 191с.

131. Малетин, С.И. Применение криоплазменно-антиферментного комплекса в лечении больных острым панкреатитом : дис. ... канд. мед. наук // С.И. Малетин. - Барнаул, 2003. - 134 с.

132. Мальцева, Н. В. Иммунорегуляторная роль макроглобулинов в злокачественном процессе: Автореферат диссертации.доктора биологических наук: Новосибирск:, 2001. - 37 с.

133. Маркелова, Н.М. Профилактика и лечение инфицированного панкреонекроза : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.М. Маркелова. - Красноярск, 2005. - 26 с.

134. Меджидов, Р.Т. Лечебно-диагностическая лапароскопия при остром панкреатите / Р.Т. Меджидов, М.А. Алиев // Эндоскопическая хирургия. - 2001. - Т. 7, № 3. - С. 58.

135. Мелехов, А.А. Опыт интенсивной терапии панкреонекроза в многопрофильной отделении ИТАР / А.А. Мелехов // Эфферентная терапия. - 2001. - Т. 7. № 2. - С. 57-61.

136. Мерзликин, Н.В. Комплексное лечение инфицированного панкреонекроза / Н.В. Мерзликин // Анналы хирургической гепатологии: научно-практическое издание. - 2007. - Т. 12, № 3. - С. 212.

137. Минаков, О.Е. Применение малоинвазивных хирургических вмешательств под контролем УЗИ в диагностике и лечении больных панкреонекрозом : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.Е. Минаков. - Воронеж, 2008. - 22 с.

138. Минченков В.Л. Традиционные и торакоскопические методы лечения больных со свернувшимся гемотораксом / В.Л.Минченков, О.А.Вишневский, В.В. Мищенко // Вести. Смоленск. Мед. академии. - 2003. - С. 1-3.

139. Михайлов, А.П. Возможности эндовидеохирургии в комплексном лечении панкреонекроза /А.П. Михайлов, М.А. Данилов // IX Всероссийский съезд хирургов : тез. докл. - Волгоград, 2000. - С. 84.

140. Молчанова, Л. В. Нарушения показателей гемостаза у больных с панкреонекрозом в стадии гнойных осложнений / Л.В. Молчанова, Г.Г. Чернышева, И.Е. Гридчик // Анестезиология и реаниматология. - 2004. - № 6. - С. 23-27.

141. Момот, А.П. Роль гемостатических и воспалительных реакций в формировании очагов гнойной деструкции органов и тканей / А.П. Момот, Я.Н. Шойхет // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2009. - № 1. - С. 23-39.

142. Монастырский В.А. Новые методы исследования системы плазмينا с использованием азофибрина / В.А.Монастырский, А.Г.Гайда, Т.В.Даныш, Ю.В. Магерровский // Лаб. дело. - 1988. - №10. - С. 49-53.

143. Мосолов, В.В. Протеолитические ферменты. - М., 1971.-414с.

144. Нестеренко, Ю.А. Диагностика и лечение деструктивного панкреатита / Ю.А. Нестеренко, В.В. Лаптев, С.В. Михайлуков. - М. : Бином. Пресс, 2004. - 304 с.
145. Нестеренко, Ю.А. Лечение гнойных осложнений панкреонекроза /Ю.А. Нестеренко, В. Михайлуков, Р.Ю. Тронини и др. // Материалы третьего конгресса ассоциации хирургов им. Н.И. Пирогова. - М., 2001. - С. 117-118.
146. Нестеренко, Ю.А. Лечение панкреонекроза / Ю. А. Нестеренко // Российский медицинский журнал. - 2002. - № 1. - С. 3-10.
147. Никифоров, Ю.В. Комплексное лечение стерильного панкреонекроза / Ю. В. Никифоров // Общая реаниматология. - 2009. - Т. 5, № 3. - С. 57-64.
148. Оглоблина, О.Г. Активность протеиназ гранулоцитов и уровень КСИ в бронхиальном секрете детей с бронхопатиями различной этиологии / О.Г.Оглоблина, Л.В.Платонова, А.Б.Мясникова и др. // Вопр. мед. химии. - 1980. - т.26. - №3. - С. 387-392.
149. Оглоблина, О.Г. Биохимические механизмы участия нейтрофилов в реакциях острого воспаления (обзор) // Вопр. мед. химии. - 1988. - Т.34. - Вып.5. С. 2-9.
150. Оглоблина, О.Г. Кислотостабильные белки ингибиторы протеиназ. Структура, свойства, биологические функции. // Дис... докт. биол. наук. - М.1986. - 345с.
151. Оглоблина, О.Г. Кислотостабильные белки-ингибиторы протеиназ млекопитающих. Свойства, структура, биологическая роль // Биохимия. - 1982. - Т.47. - №10. - С. 1587-1600.
152. Оскретков, В.И. Видеозндоскопическая хирургия хронического панкреатита / В.И. Оскретков, В.А. Ганков, А.А. Гурьянов, А.Г. Климов, В.В. Федоров, Е.С. Сусоева // Эндоскопическая хирургия. - 2005. - № 6. - С. 18-21.
153. Панков, А.И. Сравнительная оценка ранних оперативных вмешательств при субтотально-тотальных формах панкреонекроза : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.И. Панков. - Смоленск, 2004. - 18 с.

154. Пасхина, Т.С., Кринская А.В. Определение активности калликреина в сыворотке/плазме крови человека // Современные методы в биохимии. М. - 1977- С. 70-72.
155. Пашков, В.Г. Видеолапароскопические операции у больных панкреонекрозом : дис. ... канд. мед. наук / В.Г. Пашков. - Воронеж, 2004. - 135 с. 148
156. Пенин, В.А. Влияние эндолимфатического введения ингибиторов протеиназ на морфофункциональную деятельность поджелудочной железы при экспериментальном остром панкреатите / В.А.Пенин, В.В.Петров, Г.П.Титова // Фармакология и токсикология. - 1982. - Т.45. - №5. - С.83-87. 146
157. Петерсон П.Е. Лечение злокачественных опухолей. - М., 1976. - 368 с.
158. Пехтерева-Донченко, Е.В. Состояние кининогенеза у детей при язвенной болезни и хроническом гастродуодените: Автореферат на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Томск, 2000. 23 с.
159. Полушин Ю.С., Суховецкий А.В., Сурков М.В., Пащенко О.В., Широков Д.М. Острый послеоперационный панкреатит. - СПб.: Фолиант, 2003. - 160 с.
160. Попова, Л.В. Еще раз о том, как ставить диагноз ДВС / Л.В. Попова, О.А. Сергеева, И.Н. Бокарев // Тромбозы, кровоточивость и болезни сосудов. - 2009. - № 8. - С. 44-47.
161. Путов, Н.В. О роли некоторых механизмов в патогенезе эмфиземы и ряда других заболеваний лёгких. / Н.В.Путов, И.В.Походзей, Л.А.Колодкина // Тер. арх.- 1985.-№3. - С. 144-148.
162. Рамоненко А.Е. Закрытые повреждения органов грудной клетки / А.Е.Рамоненко, Д.П.Чухриенко, Б.О. Мильков - Киев, 1982. - 160 с .
163. Репин, В.Н. Диагностика и хирургическая тактика при геморрагическом панкреатите / В.Н. Репин, Н.М. Возгомент, Л.Э. Дворецкий // IX Всероссийский съезд хирургов : тез. докл. - Волгоград, 2000. - С. 100.
164. Родников, С.Е. Оценка эффективности лечения больных панкреонекрозом при сочетанном применении экстра- и интракорпоральных

методов детоксикации / С.Е. Родников, О.Э. Луцевич, В.Г. Ширинский и др. // Хирург им. Н.И. Пирогова. - 2008. - № 8. - С. 16-21.

165. Рощев, И.П. Применение криоплазменно-антиферментного комплекса в лечении острых абсцессов и гангренов легких : дис. ... канд. мед. наук / И.П. Рощев. - Барнаул, 1988. - 195 с.

166. Савельев, В.С. Оценка эффективности вариантов хирургической тактики при инфицированных формах панкреонекроза / В.С. Савельев, М. И. Филимонов, С.З. Бурневич и др. // Анналы хирургии. - 2001. - № 5. - С. 30-35.

167. Савельев, В.С. Варианты течения панкреонекроза, определяющие выбор оптимальной тактики хирургического лечения / В.С. Савельев, М. И. Филимонов, С.З. Бурневич и др. // Анналы хирургии. - 2006. - № 1. - С. 40-44.

168. Савельев, В.С. Деструктивный панкреатит. Стандарты диагностики и лечения / В.С. Савельев, М.И. Филимонов, Б.Р. Гельфанд и др. // Анналы хирургической гепатологии. - 2001. - Т. 6, № 2. - С. 115-122.

169. Савельев, В.С. Деструктивный панкреатит: алгоритм диагностики и лечения (проект) / В.С. Савельев, М.И. Филимонов, Б.Р. Гельфанд и др. // Consilium medicum. - 2001. - Т. 3, № 6. - С. 273-279.

170. Савельев, В.С. Диагностическая и лечебная тактика при стерильном и инфицированном панкреонекрозе / В.С. Савельев // Российский медицинский журнал. - 2006. - № 5. - С. 9-14.

171. Савельев, В.С. Клинико-морфологическая характеристика панкреонекроза в свете хирургического лечения / В.С. Савельев, М.И. Филимонов, Б.Р. Гельфанд // Анналы хирургии. - 2001. - № 3. - С. 58-62.

172. Савельев, В.С. Оптимизация лечения панкреонекроза-роль активной хирургической тактики и рациональной антибактериальной терапии / В.С. Савельев, Б.Р. Гельфанд, М.И. Филимонов и др. / Анналы хирургии. - 2000. - № 2. - С. 12-16.

173. Савельев, В.С. Острый панкреатит как проблема ургентной хирургии и интенсивной терапии / В.С. Савельев, М.И. Филимонов, Б.Р. Гельфанд и др. // Consilium medicum. - 2000. - Т. 2, № 9. - С. 24-32.

174. Савельев, В.С. Панкреонекроз - актуальные вопросы классификации, диагностики и лечения / В.С. Савельев, М.И. Филимонов, Б.Р. Гельфанд и др. // Consilium medicum. - 2000. - № 7. - С. 293-298.

175. Савельев, В.С. Панкреонекроз и панкреатогенный сепсис. Состояние проблемы / В.С. Савельев, М.И. Филимонов, Б.Р. Гельфанд и др. // Анналы хирургии. - 2003. - № 1. - С. 12-20.

176. Савельев, В.С. Панкреонекрозы / В.С. Савельев, М.И. Филимонов, С.З. Бурневич. - М., 2008. - 264 с.

177. Савельев, В.С. Роль антибактериальной профилактики и терапии при панкреонекрозе / В.С. Савельев, Б.Р. Гельфанд, С.З. Бурневич и др. // Антибиотики и химиотерапия. - 2000. - Т. 45, № 5. - С. 20-26.

178. Савельев, В.С. Роль прокальцитонинного теста в диагностике и оценке тяжести инфицированных форм панкреонекроза / В.С. Савельев, Б.Р. Гельфанд, М.И. Филимонов и др. // Анналы хирургии. - 2001. - № 4. - С. 44-49.

179. Савельев, В.С. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости / В.С. Савельев. - М., 2004. - 420 с.

180. Савельев, В.С. Эволюция стерильного панкреонекроза при различных режимах антибактериальной профилактики и терапии / В.С. Савельев, М.И. Филимонов, Б.Р. Гельфанд и др. // Анналы хирургии. - 2002. - № 1. - С. 31-35.

181. Савельева, В.С. Абдоминальная хирургическая инфекция: клиника, диагностика, антимикробная терапия: практическое руководство / В.С. Савельева; под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. - М., 2006. - 168 с.

182. Савельева, В.С. Клиническая хирургия: национальное руководство : в 3 т. / В.С. Савельева; под ред. В.С. Савельева, А.И. Кирненко. - М., 2009. - Т. 2. - 832 с - (Национальные руководства).

183. Савельева, В.С. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости / В.С. Савельева; под ред. В.С. Савельева. - М., 2005. - 640 с.

184. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Филимонов М.И. и др. Деструктивный панкреатит. Доказательные методы диагностики и лечения. Методические рекомендации. - М., 2008. - 11с.

185. Савельев В.С., Филимонов М.И., Бурневич С.З. Острый панкреатит. / Национальное руководство по хирургии. - 2009, т.2. - с. 196 - 229.
186. Савельев В.С., Филимонов М.И., Бурневич С.З. Панкреонекрозы. - М., МИА, 2008 - 264с.
187. Сажин, В.П. Лапароскопическая диагностика и лечение острого панкреатита / В.П. Сажин, А.Л. Авдовенко, В.А. Юрищев и др. // Хирургия. - 2002. - № 11. - С. 34.
188. Самсонова, Н.Н. Взаимообусловленность изменений системы гемостаза и воспалительной реакции / Н.Н. Самсонова, Д.Ш. Самуилова. // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2002. - № 1. - С. 8-12.
189. Сахно, В. Д. Основополагающая роль компьютерной томографии в диагностике и мониторинге панкреонекроза / В.Д. Сахно, Ю.П. Ефимцев // Медицинская визуализация. - 2005. - № 1. - С. 48-54.
190. Сахно, В.Д. Навигационные технологии в комплексном лечении панкреонекрозов / В.Д. Сахно, А.М. Мануйлов // Медицинская визуализация. - 2004. - № 1. - С. 59-63.
191. Свиридов, С. В. Волевические расстройства при панкреонекрозе / С.В. Свиридов // Русский медицинский журнал. - 2005. - Т. 13, № 25. - С. 1650-1652.
192. Симоненко, А.П. О генезе нарушений микроциркуляции при тканевой гипоксии, шоке и диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови / А.П. Симоненко, В.Д. Федоров // Анестезиология и реаниматология. - 1998. - №3. - С.32-35.
193. Скипетров, В.П. Коагуляционно-литическая система тканей и тромбгеморрагический синдром в хирургии / В.П. Скипетров, А.П. Власов, С.П. Голышенков. - Саранск, 1999. - 230 с.
194. Солосин, В.В. Эффективность использования лапароскопической техники в комплексном лечении острого панкреонекроза / В.В. Солосин, А.Г. Григорьев // Эндоскопическая хирургия. - 2005. - Т. 11, № 4. - С. 24-25.

195. Сухопара Ю.Н. Эндовидеохирургия острого панкреатита / Ю.Н. Сухопара, Н.А. Майстренко, С.Ф. Басос и др. // Материалы пленума правления Российской ассоциации эндоскопической хирургии и межрегиональной конференции хирургов «Миниинвазивные технологии в неотложной хирургии». - СПб., 2002. - С. 96.
196. Сыновец, А.С. Ингибиторы протеолитических ферментов в медицине. / А.С.Сыновец, А.П.Левицкий // Киев, 1979. - 80с.
197. Таганович, Д.А. Раннее оперативное лечение больных с неинфицированным панкреонекрозом / Д.А. Таганович // Медицинский журнал. - 2006. - № 3. - С. 124-125. 7
198. Тамарин И.В. Мононуклеарные фагоциты, система гемостаза и синдром внутрисосудистого свертывания крови // Терапевт.архив. ~ 1986. -№9.- С. 130-137.
199. Тарасенко, В.С. Острый деструктивный панкреатит. Некоторые аспекты патогенеза и лечения [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.С. Тарасенко. - Оренбург, 2000. - 45 с.
200. Тишков, Е.А. Экстракорпоральная детоксикация в комплексном лечении панкреонекрозов / Е.А. Тишков, И.Г. Бобринская, С.В. Капунов и др. // Анестезиология и реаниматология. - 2002. - № 2. - С. 66-70.
201. Толстой, А.Д. Возможности «обрыва» деструктивного процесса на ранних стадиях панкреонекроза / А.Д. Толстой, Р.В. Гольцов // Хирургия им. Н.И. Пирогова. - 2006. - № 2. - С. 29-31.
202. Толстой, А.Д. Оценка эффективности сандостатина в ферментативной фазе острого панкреатита /А.Д.Толстой // Хирургия им. Н.И. Пирогова. - 2001. - № 12. - С. 58.
203. Филев Л.В. Функционально-морфологические особенности лимфопоза при травматической болезни / Л.В.Филев, К.Я.Гуревич, В.А. Шелухин и др.// Вестн.хирургии. - 1984. - №7. - С. 83-85.

204. Филимонов, М.И. Острый панкреатит: пособие для врачей / М.И. Филимонов, Б.Р. Гельфанд, З. Бурневич и др.; под ред. В.С. Савельева. - М., 2000. - 60 с.

205. Филимонов, М.И. Хирургическое лечение распространенного инфицированного панкреонекроза с позиции особенностей его патоморфологии / М.И. Филимонов, С.З. Бурневич, В.М. Куликов и др. // Анналы хирургии. - 2004. - № 5. - С. 29-32.

206. Цеймах Е.А. Коррекция функционального состояния протеолитических систем и фагоцитов в комплексном лечении больных острой эмпиемой плевры: Дис.... докт.мед.наук. - Барнаул, 1995. - 494 с.

207. Цеймах, Е.А. Применение криосупернатантной фракции плазмы в комплексном лечении больных с панкреонекрозом / Е.А. Цеймах, В.А. Бомбизо, А.Г. Нувальцев и др. // Проблемы клинической медицины. - 2006. - № 3. - С. 72-76.

208. Цыбиков, Н.Н. Постоянное внутрисосудистое свертывание крови и ДВС-синдром при гнойной хирургической инфекции / Н.Н. Цыбиков, И.Д. Лиханов, М.Н. Цыбиков // Четвертая Всероссийская конференция «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии». - М., 2009. - С. 570-572.

209. Цыбуляк Г.Н. Лечение тяжелых и сочетанных повреждений. - СПб, 1995.-242 с.

210. Цыбуляк Г.Н. Повреждения груди / Г.Н.Цыбуляк, В.А.Корнилов, Л.Н. Губарь В кн.: Травматическая болезнь под ред. И.И.Дерябина, О.С. Насонкина-Л., 1987.-304 с.

211. Чумаков, А.А. Обоснование применения лечебно-динамической лапароскопии при остром панкреонекрозе / А.А. Чумаков [и др.] // IX Всероссийский съезд хирургов : тез. докл. - Волгоград, 2000. - С. 128.

212. Шабунин А.В., Лукин А.Ю., Шиков Д.В. Оптимальное лечение острого панкреатита в зависимости от «модели» панкреонекроза. Анналы хирургической гепатологии. 2013. Т. 18. 3. С. 70-78.

213. Шелест, П.В. Диагностика и прогнозирование инфицированного панкреонекроза : автореф. дис. ... канд. мед. наук / П.В. Шелест. - Иркутск, 2006. - 26 с.

214. Шойхет Я.Н. Дифференцированное применение активаторов и ингибиторов фибринолиза в лечении острых абсцессов и гангрены легких / Я.Н.Шойхет, Л.Г. Дуков, С.В.Заремба и др. // Грудн. хирургия. - 1989. - №5.- С.57-60.

215. Шойхет Я.Н. Комплексное лечение острых абсцессов и гангрены легких / Я.Н.Шойхет, З.С.Баркаган, Л.Г. Дуков и др. // Актуальные вопросы реабилитации больных с патологией органов дыхания: Тез. конф. врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока. - Барнаул, 1989. - С.234-236.

216. Шойхет, Я.Н. Дефиниция в учении о синдроме диссеминированного свертывания крови / Я.Н. Шойхет, А.П. Момот // Проблемы клинической медицины. - 2009. - № 1. - С. 104-109.

217. Шойхет, Я.Н. Значение ликвидации микроциркуляторных нарушений в зоне воспалительного очага при лечении сепсиса / Я.Н. Шойхет, Ю.М. Дедерер, И.П. Рощев // Хирургия. - 1989. - № 6. - С. 58-61.

218. Шойхет, Я.Н. Комплексное лечение инфекционных деструктивных заболеваний лёгких с применением криоплазменно-антиферментной терапии / Я.Н.Шойхет, З.С.Баркаган, И.П.Рощев // Грудная хирургия. - 1986. - №5. - С.44-46.

219. Шойхет, Я.Н. Криоплазменно-антиферментная терапия при инфекционных деструктивных заболеваниях лёгких / Я.Н.Шойхет, З.С.Баркаган, И.П.Рощев // Тер. арх. - 1987. - №3. - С. 119-122.

220. Шойхет, Я.Н. О роли и взаимосвязи гемостатических и воспалительных реакций в формировании очагов гнойной деструкции органов и тканей / Я.Н. Шойхет, А.П. Момот // Проблемы клинической медицины. - 2008. - № 4. - С. 102-117.

221. Шойхет, Я.Н. Острый билиарный панкреонекроз: возможности диагностики / Я.Н. Шойхет, П.Б. Татаринцев, И.Г. Толстокоров // Актуальные

вопросы абдоминальной и сосудистой хирургии : тр. научн.-практ. конф. хирургов Сибирского региона. - Барнаул ; Белокуриха, 2002. - 89 с.

222. Штофин, С.Г. Новое в лечении больных тяжелым острым панкреатитом / С.Г. Штофин, Г.С. Штофин, О.И. Васильева // III съезд хирургов Сибири и Дальнего Востока: материалы съезда : тез. докл. - Томск, 2009. - С. 53.

223. Шулутко, А.М. Комбинированное применение малоинвазивных пособий и "открытых" лапароскопических операций из минидоступа на этапах лечения панкреонекроза / А.М. Шулутко, А.И. Данилов, Е.В. Пыхтин // Эндоскопическая хирургия. - 2002. - Т. 8, № 5. - С. 8-12.

224. Шулутко, А.М. Современное лечение деструктивного панкреатита и его осложнений / А.М. Шулутко, П.С. Ветшев, А.В. Лотов и др. // Анналы хирургии. - 2001 -. № 6. - С. 39-42.

225. Щерба Б.В. Расправление оставшейся части легкого после частичной его резекции: Автореф. дис....канд.мед.наук. - Л., 1964. - 16с.

226. Юткина, Е.Г. Рациональная хирургическая тактика у больных панкреонекрозом : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.Г. Юткина. - Пенза, 2010. - 19 с.

227. Яковлева, О.Я. Определение уровня молекул средней массы при заболеваниях органов дыхания / О.Я.Яковлева, А.В.Сальникова // Врачебное дело. - №6. - С.73-74.

228. A genome-wide expression analysis in blood identifies preelafin as a biomarker in ARDS / Zhaoxi Wang, Douglas Beach, Li Su, et al. //Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2008,- Vol.38. - P. 724 - 732.

229. A kunitz-type protease inhibitor, bikunin, inhibits ovarian cancer cell invasion by blocking the calcium-dependent Transforming Growth Factor /H. Kobayash, M. Suzuki, Y. Tanaka, et al.// J. Biol. Chem. 2003. - Vol. 278. - № 10. - P. 7790-7799.

230. Activated neutrophils impair gastric cytoprotection role of neutrophil elastase / N. Harada, K. Okajima, W. Liu et. al. // Dig. Dis. Sci. 2000. - Vol. 45, № 6. - P. 1210- 1216.

231. Adams D.O. Effector mechanisms of cytolytically activated macrophages. 1. Secretion of neutral proteases and effect of protease inhibitors // J. Immunol. - 1980. - V.124.- P. 286-292.

232. Administration of human inter-alpha-inhibitors maintains hemodynamic stability and improves survival during sepsis / S. Yang; Y.P. Lim; M. Zhou et al. // Crit Care Med. 2002. - Vol. 30. - P. 617 -622.

233. Allen P.V. Plasma proteins. / P.V. Allen, E.A. Hill, A.M. Stokes // NewYork. - 1977. - 209p.

234. Alpha-1 antitrypsin Null mutations and severity of emphysema / L. Fregonese, J. Stolk, R.R. Frants , B.Veldhuisen // Respir. Med. 2008. - Vol. 102, № 6. - P. 876-884. 113.

235. Alpha-1-antitrypsin deficiency (Siiyama) as indication for lung transplantation: proper timing for surgical intervention / G.Shindo, T. Endo, M.Onda et al. //Minerva Chir. 2008 .- Vol.63, № 3. - P. 241 - 247.

236. Antony V.B. Pleural cell biology in health and disease / V.B.Antony, S.A.Sahn, B.Mossman et al. // Amer. Rev. Resp. Dis. - 1992. - V145. - N5. - P. 1236-1239.

237. Antopy V.B. Pleural mesothelial cells stimulated by asbestos release chemotactic activity for neutrophils in vitro / V.B. Antopy, C.L.Owen, K.G. Hadley // Amer. Rev. Resp. Dis.- 1989.- V. 139. - N1. - P. 199-206.

238. Aori N. Effect of alpha-2-plasmin inhibitor on fibrin clot lysis. Its comparison with alpha-2-macroglobulin / N. Aori, M. Moroi, T. Kazuko // Thromb. a. Haemost. - 1978. - V.39. - N1. - P.22-31.

239. Association study of the A2M and LRP1 genes with Alzheimer disease in the Han Chinese / L. Bian, J.D. Yang, T.W. Guo et al. // Biol. Psychiatry. 2005. - Vol. 58, №9.-P. 731 - 737.

240. Bajaj M.S. Alpha-1-protease inhibitor decreases superoxide anion generation by human neutrophils / M.S.Bajaj, T.M. Hyers // Am. Rev. Resp. Dis. - 1989. - V.139. - P.200-204.
241. Balldin G. Demonstration of pancreatic proteinase-antiprotease complexes in the peritoneal fluid of patients with acute pancreatitis / G.Balldin, K. Ohlsson // Surgery.- 1973.-V.85.-P.451-456.
242. Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis C., Gooszen H.G., Johnson C.D., Sarr M.G., Tsiotos G.G., Vege S.S. Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut. 2013; 62 (1): 102-111
243. Banks P.A., Freeman M.L. Practice Guidelines in Acute Pancreatitis // Am J Gastroenterol 2006;101:2379-2400.
244. Baril, N.B. Does an Infected Peripancreatic Fluid Collection or Abscess Mandate Operation? / N.B. Baril, P.W. Ralls, S.M. Wren et al. // Ann. Surg. - 2000. - Vol. 231, № 3. - P.361-367. 222
245. Baron, T.H. Acute necrotizing pancreatitis / T.H. Baron, D.E. Morgan // New Engl. J. Med. - 1999. - Vol. 340. - P. 1412 -1417.
246. Barrett A.J. Alpha-2-Macroglobulin // Meth. Enzymol. - 1981. - V.80. - P.737- 754.
247. Bartmann K. Heterozygosity in the Pi - system as pathogenetic cofactor in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) / K.Bartmann, M.Hooke-Achterrath, G.Koch et al. - 1985. - V.66 - N4. - P.284-296.
248. Beger, H.G. Antibiotic Treatment of Severe Acute Pancreatitis / H.G. Beger, R. Isenmann // Анналы хирургической гепатологии. - 2002. - Т. 7, № 2. - С. 85-92.
249. Beger H.G. Severe acute pancreatitis: Clinical course and management / Beger H.G., Rau B.M. // World J Gastroenterol. 2007;13(38): P. 5043-5051
250. Beger, H.Y. Antibiotic Prophylaxis in Severe Acute Pancreatitis May Not Improve Outcomes / H.Y. Beger, B. Rau, R. Iseumann et al. // Gastroenterology. - 2004. - Vol. 127. - P. 997-1004.

251. Beger, H.Y. Antibiotic Prophylaxis in Severe Pancreatitis / H.Y. Beger, B. Rau, R. Iseumann et al. // *Pancreatology*. - 2005. - Vol. 5. - P. 10-19.

252. Bergh N.P. Intrapleural streptokinase in the treatment of haemotorax and empyema / N.P.Bergh, R.Ekroth, S.Larsson et al. // *Scand. J. Thjr. Cardiovasc. Surg.* - 1977. - V. 11. - P.265-268.

253. Borregaard N. Stimulus - dependet secretion of plasma proteins from human neutrophils / N.Borregaard, L.Kjeldsen, K.Rygaard et al. // *J. Clin. Invest.* - 1992. - V.90. - N1. - P.86-96.

254. Bouma, B.N. Factor XI dependent and independent activation of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in plasma associated with clot formation / B.N. Bouma, L.O. Mosnier, J.C. Meijers et al. // *Thromb. Haemost.* - 1999. - Vol. 82. - P. 1703-1708.

255. Boyum A. Isolation of limphocytes, granulocytes and macrophages // *Scand. J. Immunol.* - 1976. - V. 5. - Suppl.5 - P. 9-15.

256. Bradley E.L. 3rd. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the international symposium on acute pancreatitis, Atlanta, 1992// *Arch. Surg.* - Vol. 128, 1993; P. 586-590.

257. Burnett D.B. Proteinase-antiprotase disbalans. / D.B.Burnett, R.A. Stocley // *Torax*. - 1981. - V.36. - N7. - P.512-516.

258. Caen J. Le monocyte an centre des preoccupations dans la coagulation intravascu- laire // *Nov. Rev. Fr. Haematol.* - 1993. - T. 25. - №5. - P. 295.

259. Campbell E.L. Extracellular matrix injury during lung inflammation / E.L. Campbell, R.M. Senior, H.G. Welgus. // *Chest*. - 1987. - V. 92. - P. 161-167.

260. Carvalho A.C. A comparisone of the staphylococcal clumping test for defection of fibrinogen degradation product / A.C.Carvalho, L.L.Ellman, R.W. Colman // *Am. J. clin. patol.* - 1974. - V. 62. - P. 107-112.

261. Carvalho A.C. Activation of the contact system of plasma proteolysis in the adult respiratory distress syndrome / A.C.Carvalho, S.De Marinls, S.F. Scott et all. // *J. Lab. clin. med.* - 1988. - V. 112. - P. 270-277.

262. Cavallini, G. Somatostatin and octreotide in acute pancreatitis: the never-ending story / G. Cavallini, L. Frulloni // Dig. Liver Dis. - 2001. - Vol. 33, № 2. - P. 192-201.

263. CCR5 expression correlates with susceptibility of maturing monocytes to human immunodeficiency virus type 1 infection / H.M. Naif, S. Li, M. Alali, A. Sloane // J. Virol. 1998. - Vol. 72. - P. 830 - 836.

264. Citone, G. Efficacia della somatostatina e dei suoi analoghi nella terapia della pancreatite acuta: studio clinico retrospettivo / G. Citone, S. Perri, M.J. Nardi et al. // G. Chir. (Italy). - 2001. - Vol. 22, № 4. - P. 139-149.

265. Cohen A.B Reduction of the elastase inhibitory capacity of alpha-1-antitrypsin by peroxides in cigarette smoke / A.B Cohen., H.L James. // Amer. Rev. Resp. Dis. - 1982. - V. 126. - N1. - P.25-40.

266. Coincidental GM1 gangliosidosis in an infant with alpha-1-antitrypsin deficiency / R. Srinivasan, S. Sudeendra, M. Cosgrove et al. // J. Pediatr 157.

267. Collen D. On the regulation and control of fibrinolyses / D.Collen, E. Kowalski //Memorial lecture. Thromb. Haemost. - 1980. - V.43. - N2. - P.77-89.

268. Connor, S. Surgery in the treatment of acute pancreatitis-minimal access pancreatic necrosectomy / S. Connor, M.G. Raraty, N.I. Lowes // Scand J Surg. - 2005. - № 2. - P. 135-142.

269. Cosseli G. Réévaluation of early evacuation of clotted haemothorax / G.Cosseli, S.Maffax // Amer. Surg. - 1989. - №48. - P. 784-790.

270. Crystal R.G. The alpha-1-antitrypsin gene and its mutations. Clinical consequences and strategies for therapy. / R.G.Crystal, M.L.Brantly, R.C.Hubbard et al. // Chest. - 1989. - V.95. - N1. - P. 195-208.

271. Cybulsky M.C The role of IL-1 in neutrophil leukocyte emigration induced by endotoxin / M.C.Cybulsky, I.G.Colditz, H.Z. Movat // Amer. J. Path. - 1986. - V. 142. - N 3. - P 367-372.

272. Davila R.M Role of mesothelial and submesothelial stromal cells in matrix remodeling. Following pleural injury / R.M.Davila, E.C. Crouch // Amer. J. Pathol . - 1993. - V. 142. - N2. - P.547-556.

273. Donnelly, L. E. Therapy for chronic obstructive pulmonary disease in the 21st century / L. E. Donnelly, D. F. Rogers // *Drugs*. 2003. - Vol. 63, № 19. - P. 1973-1998.

274. Dellinger E.P., Forsmark C.E., Layer P., Levy P., Maravi-Poma E., Petrov M.S., Shimosegawa T., Siriwardena A.K., Uomo G., Whitcomb D.C., Windsor J.A. Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation. *Ann. Surg.* 2012; 256 (6): 875-880.

275. Eddy A.C. Empyema thoracis in patient undergoing emergent closed tube thoracostomy for thoracic trauma / A.C.Eddy, J.K.Luna, M.Copases // *Am. J. Surg.* - 1989. - Vol. - 157. - P. 494-497. 284

276. Evaluation of chosen parameters of acute-phase reaction in children during pseudocroup according to their age / B. Pucher, M.Sobieska, I. Steiner et al. // *Otolaryngol Pol.* 2006. - Vol. 60, № 5. - P. 743 - 746. 201

277. Francis C.W. Degradation of cross-linked fibrin by human leucocyte proteases / C.W.Francis, V.J.Marder // *J. Lab. Clin. med.* - 1986. - V. 107. - P.342-352.

278. Freeman M.L., Werner J., van Santvoort H.C., Baron T.H., Besselink M.G., Windsor J.A., Horvath K.D., van Sonnenberg E., Bollen T.L., Vege S.S. Interventions for Necrotizing Pancreatitis. Summary of Multidisciplinary Consensus Conference. *Pancreas*. 2012; 41 (8): 1176-1194.

279. Fritz H Biochemistry and applications of aprotinin, the kallikrein inhibitor from bovine organs / H.Fritz, G.Wunderer // *Azzneim. Forsch. Drug. Res.* - 1983. - B.33. - N1. - S.479-494.

280. Fritz H. Naturally occurring low molecular weight inhibitors of neural proteinases from PMN-granulocytes and of kallikreins / H.Fritz, H.Schiessler, R.Geiger et al. // *Agents and actions.* - 1978. - V.8/1-2. - P.57-64.

281. Fritz H. Proteinase inhibitors in severe inflammatory processes (septic shock and experimental endotoxaemia): biochemical, pathophysiological and therapeutic aspects. In: *Protein degradation in health and disease (Ciba Foundation Sympos 75)* - Amsterdam. Oxford NY: Excerpta Medica, 1980. - P.351-379.

282. Fritz H. Proteolysis and fertilization / H.Fritz, W.Muller, A.Henschen // Coll. Ges. Biol. Chem. - 1979. - V.30. - P.272-276.

283. Fujita J. Evaluation of elastase and antielastase balance in patient with chronic bronchitis and pulmonary emphysema / J.Fujita, N.L.Nelson, D.Mdaughton et al. // Am. Rev. Resp. Dis. - 1990. - V.142. -N1. - P.57-63.

284. Gaber W.L. Phorbol muristate acetate induction of chemotactic migration of humen polymorphonuclear neutrophils / W.L.Gaber, W.W.Bullock, H.R. Creamer // Inflammation. - 1993. - V.17. - N4. - P.521-525.

285. Gadek J.E. Alpha-1-PI deficiency in the metabolic basis of inherited disease / J.E.Gadek, R.G. Crystal // MC Graw - Hill publicatione. Minneapolis, Nw, 1983. - P. 1450-1467.

286. Gadek S.E Antielastase of the human alveolar structures, implications for the protease-antiprotease theory of emphysema / S.E.Gadek, G.A.Fells, R.L.Zimmermann et al. // G.Clin. Invest. - 1981. - V.68. - N11. - P.889-898.

287. Gast A. The antielastase screen of the lower respiratory tract of alpha-1-PI - sufficient patients with emphysema or pneumothorax / A.Gast, A.Dietemann-Molard, A.Pelletier et al. // Amer. Rev. Resp. Dis. - 1990. - V.141. - N4. - Part 1. - P.880- 883.

288. General changes in hemostasis in gastric cancer / E Kovacova, S Kinova, I Duris, A Remkova // Bratisl. Lek. Listy. 2009. - Vol.110, № 4. - P. 215 - 221.

289. Glaser G.B. Thermal denaturation of alpha-1-protease inhibitor / G.B.Glaser, T.F.Busby, K.C.Ingham, A.Childs // Amer. Rev. Resp. Dis. - 1983. - V.128. N1. - P.77-81.

290. Goldring M.B., Modulation by recombinant interleuking-1 of synthesis of types 1 and 111 collagens and associated procollagen mRNA / M.B.Goldring, S.M. Krane //J.Biol. Chem. - 1987. - V.262. - N34. - P. 16724-16729.

291. Gospodarowicz D. Growth factors for animal cell in culture: a no immunologist, s view on mitogenic factor other than lymphokines // Lymphokines. - 1981. - V.4. - P.1-35.

292. Haak-Frendscho M., Dinarello C. Recombinant human interleukin-1 beta causes histamine release from human basophils // J. Allergy Clin. Immunol. - 1988. - V.82. - N2. - P.218-223.
293. Haberland G., McConn R. A rationale for the therapeutic action of aprotinin // Fed. Proc. - 1979. - V. 38. - N3. - P.2760-2767.
294. Hack, C.E. Derangements of coagulation and fibrinolysis in infectious diseases / C.E. Hack // Contributions to microbiology. - 2003. - Vol. 10. - P. 19-37.
295. Harlan J.M. Leucocyte-endothelial interactions (review) // Blood. - 1985. - V. 65.- P. 513-524.
296. Harpel P. Structural features of abnormal C1-inactivator from a kindred with hereditary angioneurotic edema / P.Harpel, T.E.Hugli, N.R. Cooper // J.Clin. Invest. 1975. - V.55. - N3. - P.605-611.
297. Harpel P.C. In: Methods in enzymology. Proteolytic enzymes. Ed L.Laand. New York, 1976. - V.45. - Pt. B. - P.639-653.
298. Harviel J.D. Surgical treatment of lung cancer in patient over the age of 70 years / J.D.Harviel, J.J.McNamare, C.J. Straechley // J. Thorac. cardiovasc. Surg.- 1978. - Vol. 75. - №6. - P. 802-805.
299. Hiemstra, P. S. Novel roles of protease inhibitors in infection and inflammation / P. S. Hiemstra // Biochem. Soc. Trans. 2000. - Vol. 30. - P. 116 - 120.
300. Holmes M.Characterization of the intracellular mechanism causing the alpha-1- antitrypsin null genotype false deficiency state / M.Holmes, D.Curel, M.Brantly, R.G.Crystal//Am. Rev. Resp. Dis. - 1989. - V. 140. - N6. - P.1662-1668.
301. Hopkins H. Neutrophil chemotactic factors in bacterial pneumonia / H.Hopkins, T.Stule, S.G.Von Essen et al. - 1989. - V.95. - P.1021-1027.
302. Hutter J. A. The management of empyema thoracis by thoracoscopy and irrigation / J.A. Hutter, D.Harari, M.V. Braimbridge // Ann. Thorac. Surg. - 1985.-Vol. 39.-P. 517-520.
303. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. Working Group IAP/APA (International Association of Pancreatology

/American Pancreatic Association) Acute Pancreatitis Guidelines // Pancreatology - №13,2013; P. 1- 15.

304. Idell S. Local abnormalities of coagulation and fibrinolysis and alveolar fibrin deposition in sheep with oleic acid-induced lung injury / S. Idell, B.I. Peterson, K.K. Gonzales et al // Amer. Rev. Resp. dis. - 1988. -- V. 138. - P. 1282- 1294. 330

305. Inhibitory function of secretory leukocyte proteinase inhibitor (SLPI) in human saliva is HIV-1 specific and varies with virus tropism / P. Skott, E. Lucht, M. Ehnlund, E. Bjorling // Oral. Dis. 2002. - Vol. 8. - P. 160 - 167. 242

306. Interaction of CTSD and A2M polymorphisms in the risk for Alzheimer's disease / E. Mariani, D. Seripa, T. Ingegneri et al. // J. Neurol. Sci. 2006. - Vol. 247, №2. - P. 187 - 191. 244

307. Joad J.P Effects of ozone and neutrophils on function and morphology of the isolated rat lung / J.P.Joad, J.M.Bric, M.V.Pino et al. // Amer. Rev. Resp. Dis. - 1993. - V. 147. - N6. - P. 1578-1584.

308. Johnston R.B. Current concepts: immunology monocytes and macrophages // New Engl. J. Med. - 1988. - V.318. - P.747-752.

309. Kaplan D.K. Pulmonary resection using automatic stapling devices / D.K.Kaplan, R.J.Whyte, R.D. Donnelly // Eur. J. Cardiothorac. Surg. - 1987. - Vol. 1. - P.152.

310. Kubes P. Neutrophil-mediated proteolysis. Differential roles for cathepsin G and elastase / P.Kubes, R.Smith, M.D.Grisham, D.N.Granger // Inflamm. - 1993. - V.17. - N3.-P.321-333.

311. Kuznik, B.I. Cytokines, Immunoglobulins and Hemostasis / B.I. Kuznik, N.N. Tsibikov // Hematol. Rev. - 1996. - Vol. 7, Part 2. - P. 43-70.

312. Kuznik, B. Immune mechanisms of the haemostatic system regulation / B. Kuznik, N. Tsibikov, Yu. Vitkovsky // Thrombosis and Haemostasis. - 1997. - P. 111.

313. Lammle B. Plasma prekallikrein, factor XII, antithrombin-III, C-I-inhibitor and alpha-2-macroglobulin in critically ill patient with suspected

disseminated intravascular coagulation (DIC) / B.Lammle, T.H.Tran, F.Duckert // Amer. J. clin. pathol. - 1984.-V. 82.-P. 396-404.

314. Lapidot, T. Current understanding of stem cell mobilization: the role of chemokines, proteolytic enzymes, adhesion molecules, cytokines and stromal cells / T. Lapidot, I. Petit // Experimental Hematology. 2002. - Vol. 30. - P. 973 - 981.

315. Larrich J.W. Recombinant tumor necrosis factor causes activation of human granulocytes / J.W.Larrich, D.Graham, K.Toy et al. // Blood. - 1987. - V.69. - N2. P.640-644.

316. Lellouch J. Smoking does not reduce the functional activity of serum alpha-1-proteinase inhibitor / J.Lellouch, J.-R.Claude, J.-P.Martin et al. // Amer. Rev. Resp. Dis.- 1985.-V. 132.-P.818-820.

317. Lesser M., Induction of emphysema in hamsters by intratracheal instillation of cathepsin B / M.Lesser, M.Padilla, C.Cardozo // Amer. Rev. Resp. Dis. - 1992. - V.145. -N3. - P.661-668.

318. Lien D.C. Platelet-activating factor causes neutrophil - mediated increased vascular permeability in canine trachea / D.C.Lien, G.S.Worthen, P.M.Uenson, R.A.Bethel // Amer. Rev. Resp. Dis. - 1992. - V. 145. - N3. - P.693-700. 350

319. Lilliehuus H. Thoracic surgery. - London, 1965. - 265 p.

320. Lillemoen, D.K. Management of complications of pancreatitis / D.K. Lillemoen, C.J. Yeo // Curr Probl Surg. - 1998. - Vol. 35. - P. 1-98.

321. Luciano S Abnormal glycosylation of alpha-2-Macroglobulin, a non-acute-phase protein, in patients with autoimmune diseases / S.Luciano, S.Bruno, G.Angelo et al. // Inflam. - 1993. - V.17. - N4. - P.465-480.

322. Martorana P.A. The effect of furoyl saccharin, a novel non-peptidic acylating protease inhibitor, on experimental emphysema in the hamster / P.A.Martorana, N.N. Share, M.Zimmerman // Europ. J. Resp. Dis. - 1985. - V.66. - N4. - P.297-301.

323. Mauviel A. Tumor necrosis factor inhibits collagen and fibronectin synthesis in human dermal fibronectin synthesis in human dermal fibroblasts /

A.Mauviel, M.Daireaux, F.Redini et al. // FEBS letters. - 1988. - V.236. - N1. - P. 47-52.

324. McDonald R.J. Neutrophil elastase augments acute edematous injury in isolated rat lungs perfused with neutrophil cytoplasts / R.J.McDonald, L.V.Bruckner, J.E. Repine // Amer. Rev. Repts. Dis. - 1989. - V.140. - N6. - P. 1825-1827.

325. Ming W. Tumor necrosis factor is chemotactic for monocytes and polymorphonuclear leukocytes / W.Ming, L.Bersons, A.Mantovani // J. Immunol. - 1987. - V. 138.-N5.-P. 1469-1474.

326. Miocek P.Y. Lymphocyte chemotactic activity of human interleukin-1 / P.Y.Miocek, M. Ziff // J. Immunol. - 1984.-V.133.-N4.-P.2007-2011.

327. O'Brien R.F. Thioredoxin causes endothelial cells in tissue culture to produce neutrophil chemoattractant activity / R.F.O'Brien, M.P.Seton, J.S.Makrski et al. // Amer. Rev. Resp. Dis. - 1984. - V.130. - N.1. - P. 103-109.

328. Ossana P J Oxidative regulation of neutrophil elastase-alpha-1-proteinase inhibitor interactions / P.J.Ossana, S.T.Test, N.R.Mathenson et al. // J.Clin. Invest. - 1986. - V.77. - N6. - P. 1939-1951.

329. Ostergaard P.A. Alpha-1-antitrypsin levels and clinical symptoms in fortyeight children with selective Ig A deficiency // European J. Pediatrics. - 1984. - V.142. - N4. - P.276-278.

330. Otsuki, M. Hereditary pancreatitis: clinical characteristics and diagnostic criteria in Japan // M. Otsuki, I. Nishimori, T. Hayakawa et al. // Pancreas. - 2004. - № 2. - P. 200-206.

331. Ozaki T. Neutrophil chemotactic factors in the respiratory tract of patients with chronic airway diseases or idiopathic pulmonary fibrosis / T.Ozaki, H.Hayashi, K.Toni et al. // Amer. Rev. Resp. Dis. - 1992. - V.145. - N1. - P.85-91.

332. Parsons P.E. The association of circulating endotoxin with the development of the adult respiratory distress syndrome / P.E.Parsons, G.S.Worthen, E.E. Moore et al // Amer. Rev. Resp. dis. - 1989. - V. 140. - P. 294-301.

333. Pelham F. Urinary excretion of desmosine (elastin cross - links) in subjects with PiZZ alpha-1-antitrypsin deficiency, a phenotype associated with hereditary predisposition to pulmonary emphysema / F.Pelham, M.Wewers, R.Crystal et al. // Amer. Rev. Resp. Dis. - 1985. -V. 132. - P. 821-823.

334. Perlmutter D.H Cachectin/tumor necrosis factor regulated hepatic acute - phase gene expression / D.H.Perlmutter, C.A.Dinareello, P.L.Punsal et al. // J. Clin. Invest. - 1986. - V. 78. - P. 1349-1354.

335. Petricevied A. A war injury to the thoracic trachea / A.Petricevied, N.Hie, V.Radonic, S.Tanfara // Eur. J. Cardiothorac. Surg. - 1994. - V. 11. - №8. - P. 622-623.

336. Pezzilli, R. Effects of early ductal decompression in human biliary acute pancreatitis / R. Pezzilli // Pancreas. - Mar. - 1998. - № 16(2). - P. 165-168.

337. Plow E.F. An alternative pathway for fibrinolysis. The cleavage of fibrinogen by leukocyte proteasis at physiologic pH / E.F.Plow, T.S.Edgington // J. Clin. invest. - 1975. - V. 56. - P. 30-38.

338. Ranson, J.H. Acute pancreatitis / J.H. Ranson. - London-Tindall, 1990. - P. 303-330.

339. Ras G. Effect of bacterial products on neutrophil migration in vitro / G.Ras, R.Wilson, H.Todd et al. // Thorax. - 1990. - V.45. - N4. - P.276-281.

340. Rasehe B. Inter-alpha-trypsin inhibitor im schein und secret inhibitoren im bronchial chleim bei chronisch obstruktiven atemwegserkrankungen / B.Rasehe, K.Hochstrasser, W.T. Ulmer // Rspiration. - 1978. - V.36. - P.39-47.

341. Reed C.E. Surgical resection for complications of pulmonary tuberculosis / C.E.Reed, E.F.Parker, F.A. Crawford // Am. Thorac. Surg. - 1989. - V. 48. - №2.- P. 165-167.

342. Regulation of fibroblast proliferation and collagen synthesis by cytokines // Immunology Today. - 1986. - V.7. - N10. - P.303-307.

343. Regulation of trypsin expression by modulators of cell growth, differentiation, and apoptosis in prostatic epithelial cells / L. V. Stewart, K. Song, A. Y. Hsing, D. Danielpour // Exp. Cell Res. 2003. - Vol. 284, № 2. - P. 303 - 315.

344. Ruedi F. Thoeni. The Revised Atlanta Classification of Acute Pancreatitis: Its Importance for the Radiologist and Its Effect on Treatment. Radiology. 2012. V. 262. №3. P.751-763.

345. Scott G.K., Investigation into the nature of growth-related proteolysis in human fibroblasts / G.K.Scott, H.F.Scow, C.A. Tse // Biochim. Biophys. Acta. - 1989. - V.1010. - P.160-165.

346. Secretory leukocyte protease inhibitor plays an important role in the regulation of allergic asthma in mice / R. Marino, T. Thuraisingam, P. Camateros et al. // J. Immunol. 2011. - Vol. 186. - P. 4433 - 4442.

347. Sharma S., Vijayan G., Suri M., Seth H. // J. Clin. Path. - 1977. - V.30. - P.649- 652.

348. Simon R.A. Neutrophil-induced injury of rat pulmonary alveola epithelial cells / R.A.Simon, P.D.De Hart, R.F. Todd // J. clin. invest. - 1986. - V. 78. - P. 1375-1386.

349. Sitrin R.G. Tissue fibrin deposition during acute lung injury in rabbits and its relationship to local expression of procoagulants and fibrinolytic activities / R.G.Sitrin, P.G.Brubaker, J.Fantone // Amer. Rev. Resp. dis. - 1987. - V. 135. -P. 930-936.

350. Smith J.A. Empyema thoracis: 14-year experience in a Teaching center / J.A.Smith, M.H.Mullerwarth, J.M.Westleke, J.Tatonlis // Ann. Thorac. Surg. - 1991.-V. 51.-III.-P. 39-42.

351. Sobel J.C., Polymorphonuclear leucocyte and monocyte chemoattractants produced by human fibroblasts / J.C.Sobel, J.I. Gallin // J. Clin. Invest. - 1979. - V.63. - P.609-618.

352. Sottrup-Jensen L. Primary structure of human alpha-2-macroglobulin. The complete structure / L.Sottrup-Jensen, T.M.Stepanic, T.Kristen et al. // J. Biol. Chem. - 1984. - V.259. -N13. - P.8318-8327.

353. Szotowski, B. Procoagulant soluble tissue factor is released from endothelial cells in response to inflammatory cytokines / B. Szotowski, S. Antoniak, W. Poller et al. // Cir. res. - 2005. Vol. 96. № 12. - P. 1233-1239.

354. Takahashi H Characterization of the gene and protein of the alpha-1-antitrypsin "deficiency" allele Mprocida. / H.Takahashi, T.Nukiwa, K.Saton et al. // J. Biol. Chem. - 1988. - V.263. - N30. - P. 15528-15534.

355. Takemura R. Regulation of elastase and plasminogen activator secretion in resident and inflammatory macrophages by receptors for the Fc domain of IgG / R.Takemura, Z.Werb //J. Experim. Med. - 1984. - V.159. -N1. - P. 152-166.

356. Testi, W. Severe acute pancreatitis, clinical, diagnostic, and therapeutic features / W. Testi, M. Lorenzi, M. Poggialini et al. // *Minerva Chir.* - 2000. - Vol. 55, № 4. - P. 221-225.

357. Thomopoulos, K.S. Twenty-four hour prophylaxis with increased dosage of octrotide reduces in incidence of post-ERCP pancreatitis / K.S. Thomopoulos, N.A. K.A. Pagoni // *Vagcnas Gastrointestinal Endoscopy.* - 2006. - № 5. - P. 726-731.

358. Till G.O. Intravascular activation of complement and acute lung injury. Dependence on neutrophils and toxic oxygen radicals / G.O.Till, K.J.Johnson, Kunkul R., P.AAVard // *J. clin. invest.* - 1982. - V. 69. - P. 1126-1135.

359. Tonsi, A.F. Acute pancreatitis at the beginning of the 21st century / A.F. Tonsi // *The state of the art. World J Gastroenterol.* - 2009. - Vol. 15(24). - P. 2945-2959.

360. Travis J. Human alpha-1-antichymotrypsin / J.Travis, M.Maroi // *Meth. Enzymol.* - 1981. - V.80. - P.765-771.

361. Travis J. Human plasma proteinase inhibitors / J.Travis, G.S. Salvesen // *Amer. Rev. Biochem.* - 1983. - V.52. - P.655-709.

362. Trefz G. Establishment of an enzymelinked immuno-sorbent assay for urinary trypsin inhibitor by using a monoclonal antibody / G.Trefz, B.Streit, C.W.E. Justus et al. // *J.Immunoassay.* - 1991. - V.12. - N3. - P.347-369.

363. Tsai, K. Oxidative stress in acute pancreatitis / K.S. Thomopoulos, N.A. Pagoni, K.A. Vagcnas // *Gut.* - 1998. - № 42. - P. 850-855.

364. Uhl W., Warshaw A., Imrie C. IAP guidelines for the surgical management of acute pancreatitis // *Pancreatology.* 2002. Vol. 2. P. 565-573.

365. Ulich T.R. Recombinant human alpha-lymphotoxin (TNF) induced peripheral neutrophilia and lymphopenia in the rat / T.R.Ulich, J.Del Castillio, M.Keys, E.A.Granger // *Amer. J. Pathol.* - 1987. - V. 128. - N1. - P.5-12.

366. Umesavva H. Trends in research of low molecular weight protease inhibitors of microbial origin. In: *Proteinase inhibitors: medical and biological aspects* Ed. Katunuma. / H.Umesawa, T.Aoyagi // *Japan Sei. Soc. Press., Tokyo / Springer - Verlag, Berlin*, 1983. - P. 3-15.

367. Up-regulation of the alpha 2-Macroglobulin Signaling Receptor on Rheumatoid Synovial Fibroblasts / U. K. Misra, M. Gonzalez-Gronow, G. Gawdi, S. V. Pizzo // J. Biol. Chem. 1997. - Vol. 272, № 1. - P. 497 - 502.

368. Upregulation of the NNP-1 (novel nuclear protein-1, D21S2056E) gene in keloid tissue determined by cDNA microarray and in situ hybridization / G.Y. Na, S.K. Seo, S.J. Lee et al. // Br. J. Dermatol. 2004. - Vol. 151, № 6. - P. 1143 - 1149.

369. Van Leuven F.V. Human a-2-macroglobulin: structure and function // Trends. Biochem. Sei. - 1982. - V.52. - P. 185-187.

370. Velasco F. Behavior of contact phase of blood coagulation in the adult respirarory distress syndrome (ARDS) / F.Velasco, A.Torres, A.Guerrero et all // Thromb. haemost. - 1986. - V. 55. - P. 357-360.

371. Vercaigne-Marko D. Interaction of human alpha-1-proteinase inhibitor with human leukocyte cathepsin G / D.Vercaigne-Marko, M.Darvil, A.Laine, A.Hayem // Biol. Chem. Hoppe-Seyler. - 1985. - V.366. - N7. - P.655-661.

372. Vilcek J. Tumor necrosis factor: receptor binding and nitrogenic action on fibroblasts / J.Vilcek, M.Tsujimoto, V.J.Palmella et al. // J. Cell. Phys. Supplement. - 1987.-V.5.-P. 57-61.

373. Visser L. The use of p-nitrophenyl-N-tertbutoxycarbonil-L-alaninate as substrate for elastase / L.Visser, E.R. Blaut // Biochem. et biophys. acta. - 1972. - V.268. - N1.-P. 257-260.

374. Wallaert B. Inactivation of alpha-1-proteinase inhibitor by alveolar inflammatory cells from smoking pacients with or without emphysema / B.Wallaert, B.Gressier, M.C.Hudo et al. // Amer. Rev. Resp. Dis. - 1993. - V. 147. - N6. - P.1537-1543.

375. Wallmark A. Monoclonal antibody specific for the mutant PiZ alpaha-1-antitrypsin and its application in an ELISE procedure for identification of PiZ gene carriers / A.Wallmark, R.Alm, S.Eriksson // Biochemistry. - 1984. - V.81. - N.9. - P. 5690-5693.

376. Warshawski F.J. Abnormal neutrophil-pulmonary interaction in the adult respiratory distress syndrome / F.J.Warshawski, W.J.Sibald, A.A.Driedgera, H.Cheung // Amer. Rev. Resp. dis. - 1986. - V. 133. - P. 797-804.

377. Weiss S.J. Neutrophils degrade subendothelial matrices in the presence of alpha-1-proteinase inhibitor. Cooperative use of lysosomal proteinases and oxygen metabolites / S.J.Weiss, S.Regiani // J. Clin. Invest. - 1984. - V.73. - P. 1297.

378. Westmacott D. Chemotactic activity of recombinant human interleukin-1 / D.Westmacott, J.Wadsworth, D.P. Bloxham // Agents and actions. - 1987. - V.21. N.3/4. - P.323-324.

379. Wewers M. Pathogenesis of emphysema. // Chest. - 1989. - V.95. - N.1. - P. 190-195.

380. Wewers NLD. Alveolar fluid neutrophil elastase activity in the adult respiratory distress syndrome is complexed to alpha-2-macroglobulin / M.D.Wewers, D.J.Herryk, J.E. Gadek // J. clin. invest. - 1988. - V. 82. - P. 1260-1267.

381. Willems L.N.A. Antileukoprotease-containing bronchiolar cells. Relationship with morphologic disease of small airways and parenchyma / L.N.A.Willems, T.Stijnen et al // Amer. Rev. Resp. dis. - 1989. - V. 139. - P. 1244-1250.