

На правах рукописи

**АЛЕКСАШИНА
ДАРЬЯ СЕРГЕЕВНА**

**ОБОСНОВАНИЕ ПРОГРАММЫ
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ
ДИАГНОСТИКИ АСЕПТИЧЕСКОГО И
ИНФИЦИРОВАННОГО ПАНКРЕОНЕКРОЗА**

14.01.17 – хирургия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Волгоград – 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
доцент

Кчибеков Эльдар Абдурагимович

Официальные оппоненты:

Байчоров Энвер Хусейнович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии и эндохирургии с курсом сосудистой хирургии и ангиологии Ставропольского государственного медицинского университета.

Климович Игорь Николаевич

доктор медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии Волгоградского государственного медицинского университета.

Ведущая организация:

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Защита состоится «__» _____ 2018 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д.208.008.03 по присуждению ученой степени доктора (кандидата) медицинских наук при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России по адресу 400131, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (400131, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, 1, www.volgmed.ru).

Автореферат разослан «__» _____ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
д.м.н., профессор

Вейсгейм Людмила Дмитриевна

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

На сегодняшний день частота встречаемости острого панкреатита составляет 5-10% от общего количества больных хирургического профиля. К сожалению, изменилась лишь структура летальности – раньше большая часть летальных исходов наблюдалась в ферментативную фазу развития панкреонекроза, сейчас пациенты чаще умирают в поздних стадиях заболевания вследствие присоединения инфекции и развития панкреатогенного сепсиса (Бебуришвили А.Г., 2000; Шотт А.В., 2006; Недашковский Э.В., 2009; Лысенко М.В., 2010; Ромашенко П.Н., 2013; Байчоров Э.Х., 2014).

Деструктивный панкреатит, согласно статистическим данным, встречается в 10-25% случаев. Данная форма острого панкреатита уже давно является предметом споров для хирургов всего мира, так как обладает сложной и труднообъяснимой этиопатопатологией, а также непредсказуемым исходом, не имеет стандартную схему специфического лечения. Характерной особенностью панкреонекрозов является наличие кроме традиционной классической симптоматики общих системных и/или локальных осложнений, таких как панкреатогенный абсцесс, псевдокисты, некроз и т.д. Чаще всего исход патологического процесса зависит от площади деструкции и факта его инфицирования (Besselink M.G., 2007; Климович И.Н., 2017).

К сожалению, показатель летальности при деструктивном панкреатите на протяжении последних десятилетий сохраняется на достаточно высоком уровне (10-30%) и при инфицированном панкреонекрозе достигает 85% (Савельев В.С., 2009; Iovanna J., 2009; Johnson C.D., 2009; Beger H.G., 2011).

Учитывая тот факт, что панкреонекроз сопровождается развитием системной воспалительной реакции даже при отсутствии инфекции, а традиционно используемые клинико-лабораторные показатели воспаления не являются специфичными и чувствительными для диагностики панкреатогенной инфекции, весьма актуальным является поиск новых эффективных маркеров инфекции, а также проведение комплексной диагностики инфицированного панкреонекроза (Buchler M., 2004; Banks P.A., 2006; Михайлусов С.В., 2010; Otsuki M., 2013, Климович И.Н., 2017).

Таким образом, поиск объективных методов диагностики формы и степени тяжести острого панкреатита, точного прогнозирования и своевременного предупреждения развития инфекционных

осложнений при данной хирургической патологии имеет колоссальное практическое значение для современной медицины.

Степень разработанности проблемы. На современном этапе модернизации клинической диагностики очень актуальными считаются диагностические компьютерные системы, в основу которых положены алгоритмы, позволяющие принимать истинно правильные решения в каждом конкретном клиническом случае. Эти алгоритмы выведены с помощью компьютерного анализа комплекса тех или иных медицинских показателей. А именно, в целях раннего прогноза течения острого панкреатита в арсенале клиницистов имеется широкий спектр прогностических шкал. Наиболее распространенными являются: APACHE II-III, Ranson, Imrie, MODS, SAPS, Balthazar (KT), SOFA и др.

Так, шкалы Ranson и Imrie были созданы с целью прогностического расчета тяжести течения острого панкреатита, их точность варьирует в пределах от 70% до 80% (BSG Working Party, 1998). К сожалению, как диагностическая, так и прогностическая значимость этих многофакторных шкал снижена в отношении пациентов, получающих лечение в ОРИТ и имеющих достаточно тяжелые сопутствующие заболевания.

Также, стоит отметить, что вышеописанные прогностические шкалы построены на ретроспективном анализе зависимости между средними величинами каких-либо параметров, возникшими осложнениями и летальностью, что не всегда верно отражается на клиническом восприятии патологического процесса. Немаловажным является и тот факт, что данные диагностические модели достаточно трудоемки, громоздки, и, к сожалению, не всегда точны, именно по этой причине они широко не применяются в практической медицине (Козловская Л., 2002; Толстой А.Д., 2003; Байчоров Э.Х., 2014).

Таким образом, литературные данные косвенно указывают на важную роль методов диагностики формы и степени тяжести острого панкреатита, точного прогнозирования и своевременного предупреждения развития инфекционных осложнений при данной хирургической патологии. В связи с этим, изучение и отбор индикаторов, эффективных для обоснования программы дифференциальной диагностики асептического и инфицированного панкреонекроза имеет важное теоретическое и практическое значение.

Цель исследования

Целью работы явилось улучшение результатов диагностики и хирургического лечения деструктивного панкреатита.

Задачи исследования

1. Оценить степень информативности современных визуализирующих инструментальных методов исследования, применяемых при диагностике деструктивного панкреатита: ультразвуковое исследование органов брюшной полости и органов забрюшинного пространства, мультиспиральная компьютерная томография.

2. Определить мониторинговые колебания клиничко–лабораторных показателей в биологических жидкостях при остром панкреатите в зависимости от степени выраженности воспаления.

3. Изучить изменения уровня лабораторных показателей белков острой фазы воспаления (С-реактивного белка, α_2 -макроглобулина, лактоферрина, ферритина) в сыворотке крови и в перитонеальной жидкости больных с различными формами деструктивного панкреатита в динамике.

4. Выделить из комплекса анамнестических, лабораторных и инструментальных данных наиболее информативные, необходимые для своевременной диагностики инфицированного панкреонекроза.

5. Разработать компьютерную программу дифференциальной диагностики стерильного и инфицированного панкреонекроза.

Научная новизна работы

1. Разработан клинический алгоритм для определения гнойно-некротической деструкции в поджелудочной железе и степени распространенности патологического процесса при остром панкреатите.

2. Предложен комплекс лабораторных и инструментальных тестов для диагностики деструктивного и инфекционного процессов в поджелудочной железе.

3. Предложен новый способ диагностики – индекс дифференциальной диагностики (ИДД), для своевременного определения развития инфицированного панкреонекроза.

4. Разработана компьютерная программа «Дифференциальной диагностики деструктивных форм острого панкреатита», включающая в себя многофакторный алгоритм наиболее перспективных клиничко-анамнестических, лабораторных и инструментальных показателей (получено свидетельство о

государственной регистрации программы для ЭВМ № 2017616275 от 06.06.17г., заявка № 2016663505/69 от 09.12.2016г.).

5. Установлено, что разработанная программа дифференциальной диагностики позволяет своевременно уточнять степень тяжести воспаления и деструкции ткани в поджелудочной железе, вовремя диагностировать развитие инфицированного панкреонекроза, что на практике привело к улучшению эффективности лечения пациентов с данной патологией.

Теоретическая и практическая значимость исследования

1. Результаты исследования позволили усовершенствовать диагностику, контроль лечения стерильного и инфицированного панкреонекроза.

2. Установлено, что разработанный способ идентификации стерильного и инфицированного панкреонекроза позволяет повысить качество дифференциальной диагностики, на основании которой можно своевременно и адекватно клинической ситуации избирать тактику лечения.

3. Предложен способ объективной оценки тяжести состояния и эффективности проводимого лечения у больных со стерильным и инфицированным панкреонекрозом на основе клинико-anamnestических, лабораторных и инструментальных тестов.

4. Предложенный комплексный подход к использованию клинико-anamnestических, лабораторных и инструментальных диагностических критериев значительно расширяет возможности раннего распознавания и своевременного лечения инфицированного панкреонекроза.

5. Внедрение в практику разработанной программы позволяет улучшить диагностику, результаты лечения и снизить количество общей и послеоперационной летальности у больных с асептическим и инфицированным панкреонекрозом.

Методология и методы исследования

Методологической основой данного исследования служило системное использование методов научного познания. В работе использовались клинические, экспериментальные, инструментальные, лабораторные, биохимические, иммунохимические, статистические методы исследования. Исследование соответствует правилам и принципам доказательной медицины.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Адекватная диагностика и раннее прогнозирование инфекционных осложнений деструктивного панкреатита позволяет

выделять группы пациентов с риском развития инфицированной формы панкреонекроза на основе прицельного анализа анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных показателей. Расчет диагностического индекса по этим данным дает возможность вовремя выявлять в группе риска тех, у кого риск развития инфекционных осложнений, действительно, велик.

2. Предложена объективная и динамичная система диагностики течения острого панкреатита, которая дает возможность быстро и достаточно точно диагностировать степень тяжести патологического процесса в поджелудочной железе, определяться с индивидуальной тактикой ведения каждого пациента и вовремя переходить от консервативного лечения к малоинвазивному или лапаротомии.

3. Использование клинико-лабораторных методов в сочетании с наиболее информативными инструментальными, повышает точность диагностики гнойно-воспалительного процесса в поджелудочной железе.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов проведенного исследования определяется достаточным объемом выполненных исследований, наличием групп сравнения, использованием современных методов исследования и статистической обработки полученных данных.

Основные положения работы и результаты исследования доложены на заседании кафедр хирургических болезней педиатрического факультета, онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии, на межвузовских конференциях и конференциях Астраханского ГМУ, на проблемных комиссиях, на клинических конференциях: Материалы и основные положения диссертации были представлены и обсуждены на IV Международном молодежном медицинском конгрессе «Санкт-Петербургские научные чтения – 2011» (Санкт-Петербург, 2011), на Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященной 80-летию БГМУ «Итоги и перспективы молодежной и фармацевтической науки» (Уфа, 2012), на 76-ой итоговой студенческой научно-практической конференции с международным участием, посвященной 90-летию со дня рождения профессора Л.Л. Роднянского (Красноярск, 2012), IV Международной научно-практической конференции «Молодые ученые в решении актуальных проблем науки» (Владикавказ, 2013), на Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы и перспективы развития медицины» (Омск, 2014), на IV съезде хирургов

Юга России (Пятигорск, 2016), на XI научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием «Медицинская наука: достижения и перспективы» (Душанбе, 2016), на XXI Международной научно – практической конференции «Актуальные вопросы современного здравоохранения», посвященной памяти академика Н.Н. Бурденко (Пенза, 2016), на Всероссийском молодежном форуме с международным участием «Неделя науки – 2016» (Ставрополь, 2016), на Первом съезде хирургов Приволжского федерального округа (Нижний Новгород, 2016), на V съезде хирургов Юга России (Пятигорск, 2017), на Международной научно-практической конференции «Инновационные механизмы решения проблем научного развития» (Уфа, 2017), на V Съезде хирургов Юга России с международным участием (Ростов-на-Дону, 2017), на Международной научно-практической конференции «Глобализация науки: проблемы и перспективы» (Иркутск, 2017), на ежегодных научно-практических конференциях сотрудников Астраханского государственного медицинского университета и врачей города и области (Астрахань, 2012, 2014, 2016).

Апробация диссертации проведена на совместной конференции с участием кафедр ФГБОУ ВО Астраханского ГМУ Минздрава России и врачей Отделенческой больницы на ст. Астрахань I ОАО РЖД, ГБУЗ АО «Городской клинической больницы №3 им. С.М. Кирова», ГБУЗ АО «Александро-Мариинской областной клинической больницы» г. Астрахани в 15 июня 2017 года.

Реализация результатов исследования

Полученные в процессе исследования результаты предложены в виде практических рекомендаций и внедрены в работу хирургических отделений НУЗ РЖД «Отделенческой больницы на ст. Астрахань-1», ГБУЗ АО «Александро-Мариинской областной клинической больницы», ГБУЗ АО «Городской клинической больницы №3 им. С.М. Кирова». Результаты исследования используются в научной и практической работе хирургических кафедр Астраханского ГМУ.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 17 научных работ, 3 из которых в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ для диссертаций, разработано одно методическое пособие для врачей, получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2017616275 от 06.06.17г. (заявка № 2016663505/69 от 09.12.2016г.).

Личное участие автора в получении результатов

Автором проведен поиск и анализ литературы (100%), сформулирована цель и задачи исследования, определена методология исследования (95%). Личный вклад автора состоит в непосредственном участии в получении исходных данных (85%). Автором осуществлены лабораторные (80%). Проведена математическая обработка, статистический анализ и оценка полученных результатов (95%). Автор непосредственно участвовал в подготовке научных статей, неоднократно представлял результаты исследования на съездах и конференциях (92%).

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 151 странице, состоит из введения, обзора литературы, главы “Материалы и методы исследования”, трех глав “Собственных исследований”, главы «Заключение», выводов, практических рекомендаций, списка литературы.

Иллюстрированный материал представлен таблицами, рисунками. Библиография включает в себя 103 отечественных и 94 зарубежных автора.

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы Астраханского государственного медицинского университета.

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 14.01.17 - хирургия по нескольким областям исследований: 1. Изучение причин, механизмов развития и распространенности хирургических заболеваний, и 2. Разработка и усовершенствование методов диагностики и предупреждения хирургических заболеваний.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу исследования положены результаты обследования 184 больных с острым панкреатитом различной степени тяжести, находившихся на лечении в хирургических клиниках г. Астрахани за период с 2007 по 2015 г., а также, 120 донорами (здоровыми людьми) (табл.1).

Таблица 1

Распределение больных с острым панкреатитом по полу

Нозология	мужчины		женщины	
	п	%	п	%
Острый панкреатит (ОП)	102	55,4	82	44,6
Всего	184			

Критерии включения в исследование: пациенты с острым панкреатитом, возраст - старше 18 лет. По возрасту больные распределились следующим образом (табл. 2).

Таблица 2

Распределение больных по возрасту

Диагноз	21-30 л.	31-40 л.	41-50 л.	51-60 л.	>60 лет
ОП	31	60	41	36	16
Всего	184				

Стерильный панкреонекроз (СП) и инфицированный панкреонекроз (ИП) наблюдались у 64% больных панкреатитом. Отечный панкреатит диагностировался у 66 (36%) больных, которые получали консервативное лечение (табл. 3).

Таблица 3

Распределение больных с острым панкреатитом

Форма панкреатита	Отечный панкреатит	Стерильный панкреонекроз	Инфицированный панкреонекроз	Итого
п	66	59	59	184
%	36	32	32	100

Всего оперативному вмешательству было подвергнуто 118 больных с диагнозом СП и ИП. Основными показаниями к операции являлись:

1. Панкреонекроз при развитии гнойно-септических осложнений (абсцессы различной локализации, флегмоны забрюшинного пространства).

2. Гнойный перитонит.

3. Неэффективность медикаментозной терапии, нарастание полиорганной недостаточности.

При поступлении больным проводили стандартные обследования: оценка анамнеза, физикальных данных, по показаниям рентгенография грудной и брюшной полостей, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, МСКТ. Выполняли лабораторные обследования: общий анализ крови, мочи, определение гематокрита, амилазы, липазы крови, диастазы мочи, билирубина, общего белка, лейкоцитарной формулы.

Клинические, лабораторные и инструментальные параметры анализировались при поступлении, до оперативного лечения (в случае его необходимости) и после него в 1ые, 2ые, 3и, 5-7-е, 9-13-е сутки, а также перед повторным оперативным вмешательством и после него. Также производилась комплексная оценка общих клинических и анамнестических параметров, таких как: возраст, пол, характер сопутствующей патологии, степень тяжести пареза кишечника, длительность операции, распространенность зоны некроза, характер экссудата.

Образцы сыворотки крови и экссудата из брюшной полости были подвергнуты тестированию на лактоферрин (ЛФ), альфа2-макроглобулин (МГ), С-реактивный белок (СРБ), ферритин (Ф).

Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) рассчитывали на гематологическом анализаторе по формуле, предложенной Я.Я. Кальф-Калифом (1941).

Рентгенологический метод применялся у всех больных. Использовались обзорная рентгеноскопия и рентгенография грудной клетки, брюшной полости, контрастное рентгенологическое исследование желудочно-кишечного тракта.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) являлось основным диагностическим методом и выполнялось в динамике у каждого больного, проводилось на аппаратах экспертного класса по стандартным общепринятым методикам.

МСКТ явилась дополнительным методом обследования пациентов с острым деструктивным панкреатитом. Исследование не выполнялось в раннем периоде заболевания у пациентов с отечной формой и стерильным панкреонекрозом, так как в этих случаях имела высокая эффективность УЗИ.

Лапароскопия служила основным методом инвазивной диагностики, выявляя прямые и косвенные признаки тяжелого острого панкреатита, его осложнений и сопутствующих заболеваний. Методика исследования была стандартной и предусматривала последовательный поэтапный осмотр органов брюшной полости. Этот метод также применялся в лечебных целях (санация и дренирование брюшной полости, сальниковой сумки, забрюшинной клетчатки).

Идентификация и количественное определение изучаемых белков проводилось с помощью методов иммунодиффузионного анализа (ИДА) и иммуноферментного анализа (ИФА) на основании инструкций фирм-производителей с использованием коммерческих тест-систем.

На микробиологическое исследование отправляли как выпот из брюшной полости, гной из полости абсцессов и флегмон, так и некротические ткани самой железы и забрюшинной клетчатки. Наиболее часто высеивались *Esherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterococcus faecalis*.

Статистическая обработка, анализ полученных результатов, построение графиков на полученные данные осуществлялись с помощью лицензионного пакета прикладных программ статистического анализа Excel-98 (Microsoft), Statistica 6.0 (StatSoft. Inc.).

Средние величины (M), среднее квадратичное отклонение (σ), средняя ошибка средней арифметической (m) вычислялись для каждой выборки отдельно. Оценка нормальности распределений проводилась с использованием коэффициентов асимметрии и эксцесса.

Для определения значимости (достоверности) p различий сопоставляемых средних величин применяли критерий t Стьюдента и однофакторный дисперсионный анализ с вычислением критерия F Фишера, при значении $p < 0,05$ разницу средних величин считали достоверной.

Оценка статистических взаимосвязей велась с применением корреляционного, регрессионного анализа, а также методов многомерной статистики (Гланц С., 1999).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе исследования велось определение диагностической ценности УЗИ при верификации развития инфекционного процесса при остром деструктивном панкреатите, для чего всем 184 пациентам исследование проводилось при поступлении, перед операцией и после оперативного лечения в динамике.

Исследование проводилось в стандартном В-режиме, в режиме цветного доплеровского картирования (ЦДК) и энергетического доплера (ЭД) на современных ультразвуковых аппаратах. В рамках осмотра определялись абсолютные и относительные гемодинамические показатели в парапанкреатической и панкреатической областях, велась сравнительная оценка количества доплеровских сигналов в толще железы и на ее поверхности. Оценивались характер и частота встречаемости тех или иных эхо-симптомов, соответствующих данной патологии.

В результате на основании полученных данных, нами было выделено несколько эхографических признаков, косвенно характеризующих переход стерильной стадии панкреонекроза в инфицированную. Это:

- увеличение панкреатогенного инфильтрата по сравнению с предыдущим УЗ-исследованием;
- появление по периферии эконегативного ободка за счет скопления жидкости в сальниковой сумке;
- появление в структуре панкреатогенного инфильтрата большого количества мелких эконегативных неправильно расположенных структур с нечеткими контурами (формирование микроабсцессов);
- появление в структуре инфильтрата анэхогенных пузырьков газа, свидетельствующих о жизнедеятельности микроорганизмов в анаэробных условиях.

Далее проводилась оценка эффективности применения МСКТ в дифференциальной диагностике панкреонекрозов.

Исследование проводили от диафрагмы до малого таза. Толщина коллимации колебалась от 0,6 мм до 0,75 мм. При СП МСКТ не проводилось в раннем периоде заболевания по двум причинам: 1) высокая эффективность более простых и малозатратных методов обследования; 2) возможная недооценка масштаба некротического поражения. На более поздних сроках роль МСКТ значительно повышалась, и, таким образом, с помощью метода МСКТ было проведено всего 149 исследований у пациентов с панкреонекрозом: 63 раза был диагностирован СП и 86 – ИП.

Из косвенных признаков панкреонекроза в ходе исследований наблюдались перипанкреатит, нечеткость визуализации и деформация крупных близлежащих сосудов, наличие свободной жидкости в брюшной полости, появление свободной жидкости в плевральной полости и др.

Наряду, с другими изученными КТ-симптомами острого панкреатита в большинстве исследований в случае ИП (94,2%) диагностировался симптом «пузырьков газа» в парапанкреатической клетчатке, который свидетельствовал о присоединении вторичной инфекции в очаге некроза и развитии гнойно-деструктивных осложнений, которые достигали своего максимума к концу третьей недели заболевания.

Проведенное исследование позволило заключить, что МСКТ способствует верификации инфекционного процесса при панкреонекрозе на основании положительного симптома «пузырьков газа», а данный показатель является достоверным признаком инфицированного панкреонекроза; а также, что в более поздние

сроки заболевания (через 7 суток) диагностическая значимость МСКТ возрастает и не зависит от тяжести заболевания.

В ходе работы нами также исследованы некоторые низкомолекулярные биохимические показатели метаболизма (табл.4).

Таблица 4

Динамика некоторых биохимических показателей в сыворотке крови доноров (контроль) и больных с острым деструктивным панкреатитом

ОП (n=118)	Мочевина (ммоль/л)	Креатинин (мкмоль/л)	Глюкоза (ммоль/л)
До операции	22,6±4,39*	328,3±41,7*	7,2±0,90
5-7 сутки	22,4±5,70*	399,1±55,1*	6,5±0,91
9-13 сутки	19,1±3,92*	265,2±38,6*	5,5±0,69
Доноры (n=120)	4,7±0,72	75,5±9,09	5,4±0,19

Примечание. *- достоверные ($p < 0,05$) различия с контрольной группой доноров

Достоверно повышенные уровни мочевины в крови пациентов исследуемой группы при остром деструктивном панкреатите выявлялись до и во все сроки после операции (табл.4). Максимальные показатели фиксировались на 5-7 сутки, а к 9-13 суткам наблюдалось небольшое снижение, что, по нашему мнению, свидетельствует о выраженности дезадаптационных процессов, являющихся результатом стрессовой реакции, а также следствием непрямого воздействия системной воспалительной реакции и интоксикации на обменные процессы в организме.

Почти аналогичную с мочевиной динамику и достоверность отличий между донорами и больными имеет концентрация в крови другого конечного продукта азотистого обмена – креатинина, пик значений также приходится на 5-7 сутки, но к 9-13 суткам концентрация показателя снижался более активно, чем уровень мочевины (табл.4).

Результаты определения глюкозы в крови больных с острым деструктивным панкреатитом показали, что изменение ее уровня на протяжении всех временных этапов было недостоверным (табл.4).

Группа больных с острым панкреатитом (ОП) по степени тяжести и характеру лечения (консервативное или оперативное) была разделена на три подгруппы, согласно патоморфологическим изменениям в ПЖ по указанной ранее классификации.

В процессе активации панкреатических ферментов при остром панкреатите в очагах поражения и нарушения оттока по протоковой системе происходит их попадание в кровь и лимфу, а в результате – они фильтруются почками и эвакуируются с мочой. Именно по этой причине определение активности этих ферментов в крови и моче больного играет особую роль в диагностике данной патологии. Поэтому мы проводили определение уровня активности двух основных панкреатических сывороточных ферментов - α -амилазы и липазы, а также определяли уровень α -амилазы в моче (диастазы). Забор биологического материала производился в три этапа: в 1-ые сутки (при поступлении), на 5-7 сутки и на 9-13 сутки с момента госпитализации. Полученные данные отображены в таблице 5.

Таблица 5
Динамика уровней α -амилазы и липазы в сыворотке крови и диа-
стазы в моче больных с острым панкреатитом в динамике

Тяжесть процесса	Сроки	Сывороточная α -амилаза (г/л·час) (N-12-32 г/л·час)	Липаза (ед/мл) (N-0-190 ед/мл)	α -амилаза мочи (диастаза) (г/л·час) (N-28-160 г/л·час)
ОП (n=66)	1 сут.	39,0 \pm 2,2	403 \pm 21,0	619 \pm 1,9
	5-7 сут.	23,0 \pm 3,1	311 \pm 14,0	321 \pm 3,2
	9-13 сут.	19,0 \pm 3,0	160 \pm 12,0	124 \pm 3,0
СП (n=59)	1 сут.	48,0 \pm 2,0	520 \pm 19,0	638 \pm 1,8
	5-7 сут.	31,0 \pm 0,5	289 \pm 19,0	410 \pm 1,5
	9-13 сут.	22,0 \pm 0,6	104 \pm 7,0	198 \pm 2,0
ИП (n=59)	1 сут.	46,0 \pm 1,1	506 \pm 15,0	620 \pm 1,6
	5-7 сут.	29,0 \pm 0,8	211 \pm 18,0	364 \pm 1,8
	9-13 сут.	20,0 \pm 1,1	94 \pm 5,0	174 \pm 1,8
Доноры (n=120)	-	20,2 \pm 0,5	76 \pm 15,1	54,0 \pm 1,2

Примечание. * - достоверные (начиная с $p < 0,05$) различия с контрольной группой доноров

В первые сутки были получены следующие результаты: сывороточный уровень α -амилазы при отечной форме ОП составил - $39,0 \pm 2,2$ г/л*ч, при СП – $48,0 \pm 2,0$ г/л*ч, а при ИП – $46,0 \pm 1,1$ г/л*ч (табл.5). Далее наблюдалось неуклонное снижение показателей в динамике, однако, при стерильной форме значения данного фермента уменьшались медленнее, чем в случае ОП и ИП, при которых изменения в сыворотке крови пациентов проходили практически синхронно и достигали нормальных величин (16-30 г/л*ч) ранее 9-13

суток наблюдения (табл.5).

Уровни сывороточной липазы во всех группах пациентов при поступлении были достоверно выше, чем к моменту окончания лечения ($p < 0,05$). Так, в первые сутки госпитализации показатели липазы были представлены следующими цифрами – ОП - $403 \pm 21,0$ ед/мл, СП - $520 \pm 19,0$ ед/мл, ИП - $506 \pm 15,0$ ед/мл (табл.5), а при их сравнении стало видно, что уровни изучаемого фермента при СП и ИП были достоверно выше, чем у пациентов с ОП (табл.5). Однако, сравнение этого показателя между группами на момент окончания лечения показало, что при СП и ИП уровень панкреатической липазы возвращался к норме более стремительно (норма - 0-190 ед/мл), в сравнении с данными при ОП (табл.5).

Диастаза проявляла активность уже в первые несколько часов от манифестации заболевания, максимальные показатели фиксировались уже через 12-24 часа. Таким образом, в конце 1-х суток нами были получены следующие результаты: ОП - $619 \pm 1,9$ г/ч*л, СП - $638 \pm 1,8$ г/ч*л, ИП - $620 \pm 1,6$ г/ч*л (табл.5). Наблюдалась аналогичная картина со снижением показателей сывороточной α -амилазы в динамике снижения уровней α -амилазы в моче (табл.5).

Результаты проведенного исследования позволили сделать выводы о следующем: биохимическая диагностика панкреатических ферментов остается наиболее доступным лабораторным тестом в случае острого панкреатита и является эффективной в вопросе определения степени тяжести воспалительного процесса в поджелудочной железе. Динамичное снижение показателей α -амилазы, липазы и диастазы достоверно отображают эффективность проведенного исследования и являются прогностически значимыми.

Далее исследовались изменения концентрации всех заявленных БОФ у пациентов, которые были подвергнуты оперативному лечению. В начале работы было определено, что сопоставление достоверности различий уровней БОФ в перитонеальном экссудате с сывороточными уровнями БОФ контрольной группы доноров проводить некорректно, в связи с чем, мы сравнивали содержание этих белков в перитонеальном экссудате с соответствующими концентрациями каждого из них в сыворотках крови того же больного.

Впервые установлено, что уровни БОФ в экссудате достоверно выше, чем в сыворотке (табл.6). Нами обнаружено, что в среднем концентрации Ф в экссудате выше сывороточных в 2-3 раза, ЛФ – в 3-4 раза, СРБ – в 4-5 раза.

Из исследованных БОФ исключение составил только МГ, средние концентрации которого в перитонеальном экссудате достоверно в 2-4 раза ниже, чем в сыворотке (табл.6).

Таблица 6

Изменение концентрации белков острой фазы (БОФ) в сыворотке крови и в перитонеальном экссудате у больных с панкреонекрозом в динамике

БОФ	Срок после операции	СП (n=59)		ИП (n=59)	
		Экссудат	Кровь	Экссудат	Кровь
СРБ (мг/л)	1-е сут.	34±4,8*	8,2±1,09	107±27,4*	36,7±14,03
	3-е сут.	29±1,50*	12,7±0,68	248±90,2*	30,4±10,09
	5-7 сут.	–	6,4±0,43	155±64,3*	24,1±9,56
	9-13 сут.	–	2,9±0,66	25±6,2	12,0±5,04
Ф (нг/мл)	1-е сут.	548±79,5*	264±26,6	1288±70,2*	606±111,4
	3-е сут.	441±18,9*	250±23,1	1119±30,5*	556±115,0
	5-7 сут.	–	201±28,9	971±49,5*	353±98,6
	9-13 сут.	–	192±22,9	766±51,6*	224±60,7
ЛФ (нг/мл)	1-е сут.	10800±570*	2770±302	12480±510*	2990±765
	3-е сут.	6120±280*	3110±105	9040±889*	2500±570
	5-7 сут.	–	3650±183	6900±547*	1960±324
	9-13 сут.	–	1640±62	4040±689*	1740±331
МГ (мг/л)	1-е сут.	310±49*	931±90	190±40*	462±125
	3-е сут.	360±92*	1245±149	240±69*	443±98
	5-7 сут.	–	1223±161	130±28*	610±143
	9-13 сут.	–	1150±111	110±21*	735±233

Примечание. *- достоверные (начиная с $p < 0,05$) различия с контрольной группой доноров

Уровни белков-реактантов в динамике острого панкреатита различались в зависимости от характера выпота (серозный или гнойный). Так, у больных с инфицированным панкреонекрозом (ИП) наблюдались максимально высокие уровни СРБ в экссудате, как абсолютные, так и относительно сыворотки крови (табл.6). Причем, если пик белка в сыворотке определялся непосредственно в день операции, то в отделяемом по дренажам экссудате, его уровень был в 3 раза выше этого пика. Содержание СРБ продолжало нарастать в экссудате с максимумом на 3 день (248±90,2 мг/л или 816 % от уровня СРБ в крови), сохраняясь в динамике на крайне высоком уровне и на 5-7 сутки (155±64,3 мг/л или 643 % от уровня СРБ в крови). На 9-13 сутки показатели СРБ в выпоте из брюшной полости снижались в 10 раз по сравнению с максимальными на 3-и сутки по-

сле оперативного лечения. Впервые цифра достоверно не отличалась от сывороточного уровня этих же больных (табл.6). Однако, и это значение СРБ являлось очень высоким и в 10 раз превышало донорский уровень.

Наблюдение показало, что уровень СРБ в перитонеальной жидкости никогда, даже перед удалением дренажей, не снижался ниже 8-16 мг/л, в то время как в сыровотке некоторых больных на 9-13 день СРБ уже не определялся методом ИДА.

При исследовании уровней ферритина (Ф) в экссудате отделяемом по дренажам у больных с панкреонекрозами, показатели были достоверно повышены и полностью коррелировали с сывороточными уровнями Ф во все сроки наблюдения.

В динамике панкреонекроза максимальные уровни Ф в перитонеальной жидкости обнаруживались интраоперационно, а после оперативного вмешательства происходило плавное, но неуклонное снижение средних показателей Ф в обеих исследуемых группах пациентов. Группа больных со СП – это группа у которой уровни белка в экссудате ниже максимальных цифр сывороточного ферритина, чем у тяжелых больных с ИП (табл. 6).

ЛФ показывал максимально высокие абсолютные (ЛФЭкс) и относительные (ЛФЭкс/ЛФсыв) уровни в день операции. Далее наблюдалось постоянное снижение уровней ЛФ в обеих группах (табл. 6). Причем, более крутое падение абсолютных средних концентраций ЛФЭкс наблюдались при ИП, а при СП на 5-7 сутки после операции ЛФ в отделяемом по дренажу уже верифицировался. Аналогичная динамика наблюдалась и в сыворотках этих больных (табл. 6), только при СП в крови этих пациентов на 5-7 и 9-11 сутки ЛФ еще фиксировался. Относительные уровни ЛФ (ЛФЭкс/ЛФсыв) при ИП имеют динамику похожую на динамику абсолютных уровней ЛФ (ЛФЭкс).

Обращает на себя внимание четкая взаимосвязь средних уровней МГ в экссудате с характером патологического процесса в поджелудочной железе: при инфицировании тканей усиливается депрессия биосинтеза МГ (табл.6).

Из таблицы 6 видно, что, независимо от степени тяжести процесса, на 3 сутки после лапаротомии наблюдается относительный подъем средних уровней МГ, который при присоединении инфекционного процесса сменяется на 5-7 и 9-13 сутки дальнейшей прогрессивной депрессией экспрессии МГ в экссудат.

Таким образом, динамичное изменение уровней четырех выявленных белков-реактантов в перитонеальных экссудатах у пациентов с панкреонекрозами имеет свои особенности для каждого белка и указывает на специфическую роль каждого из них в патогенезе острого панкреатита, а также является эффективным критерием для дифференциальной диагностики деструктивных форм острого панкреатита.

Так как в своей работе мы изучили диагностические возможности некоторых, на наш взгляд, наиболее информативных клинико-лабораторных и инструментальных методов, позволяющих дифференцировать проявления системной воспалительной реакции, связанной с асептическим воспалением или гнойным процессом при панкреонекрозах, которые, к тому же, наиболее доступны в современных хирургических стационарах. Таким образом, нами была разработана «Программа дифференциальной диагностики стерильного и инфицированного панкреонекроза» с расчетом индекса дифференциальной диагностики (ИДД) для каждого клинико-лабораторного и инструментального показателя, используемого в данной системе. В качестве входных параметров в систему включены следующие диагностические показатели: 6 клинических (возраст, длительность заболевания, температура, ЧСС, ЧДД, степень тяжести пареза кишечника), 15 лабораторных (ЛИИ, глюкоза крови, мочевины крови, креатинин крови, изученные БОФ (Фсыв/экс, ЛФсыв/экс, СРБсыв/экс, МГсыв/экс), α -амилаза крови, липаза крови, диастаза мочи) и 2 инструментальных показателя (данные УЗД и МСКТ).

Далее проводилось исследование отобранных входных показателей в совокупности, которое включило в себя выделение корреляционных плеяд, изучение корреляционной матрицы, проведение многофакторного алгоритма, по результатам которых было проведено ранжирование данных и определение балльной градации каждого из них. Полученные коэффициенты были округлены до целых чисел с целью упрощения практического использования программы. Для каждого из 23 «входных параметров» была определена диагностическая значимость, которая оценивалась по величине t – критерия Стьюдента. Далее рассчитывался ИДД в баллах относительно самого высокого, который был принят за 3 балла (табл. 7). Также для каждого показателя был произведен расчет степени отклонения от нормальных значений, после чего результатам дана балльная оценка, для этого ежедневно велся расчет определения конечной суммы бал-

лов по выделенным критериям для каждого пациента в динамике (табл.7).

Индекс дифференциальной диагностики (ИДД) – это сумма баллов, полученная при сложении всех входных параметров, диагностированных у пациента с деструктивным панкреатитом. Таким образом, при отечной форме данной патологии ИДД в ходе нашего исследования колебался в числовом промежутке от 0 до 38 и в среднем составил 17 баллов. У пациентов с деструктивным панкреонекрозом сумма баллов находилась в пределах 21-69 и в среднем составила 49 баллов. Вследствие анализа полученных данных, было установлено, что средние значения ИДД достоверно различались у пациентов с отечной формой ОП и у пациентов с панкреонекрозом ($p < 0,05$).

С учетом результатов все больные были разделены на три группы:

1 группа - с суммой баллов до 21 (66 человек) - ОП;

2 группа - с суммой 22-39 баллов (59 человек) - СП;

3 группа - с суммой баллов более 40 баллов (59 человек) — ИП.

Итоги проделанного анализа позволили сделать заключение, что у всех пациентов с ИДД менее 21 балла - вероятность возникновения инфекционного процесса низкая (это больные с легкой степенью ОП (отечная форма)), поэтому тактика ведения таких пациентов должна быть стандартной; если, по результатам анализа ИДД входит в интервал от 22 до 39, то в данном случае речь идет уже о стерильном панкреонекрозе, что говорит о необходимости особо тщательного контроля за состоянием больных, дополнительных лечебных мероприятиях (усиление антибактериальной, дезинтоксикационной терапии, эфферентных методов, иммуномодулирующей терапии); если ИДД более или равен 40 баллам, то вероятность развития инфицированного панкреонекроза очень высокая и таким больным показана лапаротомия, мощная антибактериальная, иммуномодулирующая, дезинтоксикационная терапия (табл. 7).

Таблица 7

Балльная оценка «входных параметров» для дифференциальной диагностики стерильного и инфицированного панкреонекроза и оценки тяжести состояния больных с острым панкреатитом

«Входные параметры»	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
Клинические показатели				
Возраст	до 44	45-54	55-64	≥ 65
Длительность заболевания, сут.	1 сут.	2-4 сут.	5-8 сут.	≥ 9 сут.
Температура	до 37	37-38	38-39	> 39
ЧСС, уд. в мин.	до 80	80-92	93-116	> 116
ЧДД, в мин.	до 20	20-24	25-32	≥ 33
Парез кишечника, степень тяжести	нет	легкая	средняя	тяжелая
Инструментальные показатели				
Данные УЗИ	-	Инфильтрат, жидкостный ободок	Эхонегативные образования	Анэхогенные пузырьки газа до 1 мм
Данные МСКТ	-	↑ размеров ПЖ, неоднородность изображения	↑ размеров ПЖ, неоднородность изображения, жидкостные образования	+ симптом «пузырьков газа»
Лабораторные показатели				
ЛИИ	до 1,5	2-5	6-8	≥ 9
Креатинин крови, ммоль/л	до 132	133-176	177-308	≥ 309
Мочевина крови, ммоль/л	до 6,4	6,5-10,4	10,5-22,5	≥ 22,6
Глюкоза крови, ммоль/л	до 5,5	5,6-6,4	6,5-7,5	≥ 7,6
α-амилаза крови, г/л*ч	до 32	33-38	39-44	≥ 45
Липаза, Ед/мл	до 190	191-250	251-499	≥ 500
Диастаза, г/л*ч	до 160	161-250	251-599	≥ 600
МГ сыв, мг/л	до 1000	950-750	750-650	≤ 650
МГ экс, мг/л	до 1000	300-400	241-300	≤ 240
СРБ сыв, мг/л	до 3	4-20	21-35	≥ 36
СРБ экс, мг/л	до 3	10-35	35-150	≥ 151
Ф сыв, нг/мл	до 200	201-500	501-600	≥ 601
Ф экс, нг/мл	до 200	400-550	551-700	≥ 701

ЛФ сыв, нг/мл	до 1500	1501-2000	2001-2500	2501-3500
ЛФ экс, нг/мл	До 6000	6000-7000	7001-10000	≥ 10001

Дальнейший мониторинг показателей с многократным подсчетом баллов в процессе лечения каждого пациента из групп исследования, мы наблюдали не менее интересную динамику изменений «входных» параметров. Так, в первые сутки послеоперационного периода имела место достоверная разница между суммами баллов у больных со стерильным и инфицированным панкреонекрозом (соответственно 26 и 41 баллов ($p < 0,05$)). Далее различие в значениях этих показателей увеличивалось, так как в группе со стерильной формой панкреонекроза ИДД постепенно, но неуклонно снижался, и на 9-ые сутки равнялся практически нулю, а у больных с инфицированной формой ИДД, напротив, оставался достаточно высоким, а впоследствии диагностировалось присоединение инфекционных осложнений, характерных для данной формы деструктивного панкреатита.

Полученные данные, потребовали обязательного проведения математического расчета «критических» значений ИДД, превышение которых предполагает высокую вероятность присоединения инфекционного процесса при остром деструктивном панкреатите. Так, для в пределах послеоперационного периода были выделены 3 «критических» значения ИДД:

28 баллов - «критический» ИДД в 1-3-и сутки;

12 баллов - «критический» ИДД в 5-7-ые сутки;

5 баллов (в сумме двух различных «входных» параметров) - «критический» ИДД на 9-ые и последующие сутки послеоперационного периода.

При изучении ИДД у 59 пациентов с ИП, у большинства (55 - 93,2%) из них его значение превышало критические показатели, что оценивалось нами как одно из показаний к диагностической лапароскопии. Как правило, интраоперационно наличие в брюшной полости гнойно-воспалительного процесса подтверждалось.

использование предложенного алгоритма дифференциальной диагностики у больных с деструктивными формами острого панкреатита привело к следующим результатам:

- Снижение летальности данной патологии на 3,8% относительно линии тренда;
- Уменьшение средней длительности пребывания на койке на 1,2%;

- Уменьшение числа послеоперационных гнойных осложнений на 0,6%;
- Специфичность (точность прогноза развития висцеральных осложнений) достигла от 77,8% до 83,4%;
- Итоговая оценка безошибочности составила 80,5%;
- Итоговая оценка чувствительности составила 93% при уровне достоверности $p < 0,001$.

ВЫВОДЫ

1. Полученные показатели информативности инструментальных методов (УЗИ – 69,5%, МСКТ – 88,4%) являются эффективными диагностическими критериями инфицированного панкреонекроза.

2. Выявленные изменения концентрации клиничко-лабораторных показателей: креатинин, мочевины, глюкоза, α -амилаза, липаза (в сыворотке крови), диастаза (в моче), α_2 -макроглобулин, лактоферрин, С-реактивный белок, ферритин (в сыворотке крови и перитонеальном экссудате) коррелируют со степенью выраженности воспаления и гнойно-деструктивных изменений в поджелудочной железе.

3. Достоверно более высокие концентрации БОФ в сыворотке и перитонеальном экссудате при инфицированном панкреонекрозе по сравнению со стерильным панкреонекрозом (СРБ, Ф и ЛФ больше в 2 раза) на фоне достаточно низкого уровня МГ (при инфицированном панкреонекрозе в 1,5 раза ниже) позволяют использовать тест на данные белки, как простой, экономичный и высокочувствительный метод для ранней диагностики инфицированного панкреонекроза.

4. Из комплекса анамнестических, лабораторных и инструментальных данных выделены 23 наиболее информативных показателя, которые свидетельствуют о развитии инфицированного панкреонекроза и достаточно полно отражают сдвиги, происходящие в организме пациента при данной патологии.

5. Разработанная компьютерная «Программа дифференциальной диагностики стерильного и инфицированного панкреонекроза» с расчетом индекса дифференциальной диагностики (ИДД) (при стерильном панкреонекрозе ИДД составляет 22-39 баллов, при инфицированном ИДД ≥ 40 баллам) достоверно отражает выраженность воспалительного и деструктивного процессов в поджелудочной железе при панкреонекрозе, а также

позволяет своевременно распознавать угрозу развития гнойно-септических осложнений.

6. Использование разработанной «Программы дифференциальной диагностики стерильного и инфицированного панкреонекроза» с расчетом индекса дифференциальной диагностики (ИДД) у 22 больных с деструктивным панкреатитом позволило в 91% случаев дифференцировать стерильный панкреонекроз от инфицированного и своевременно определить объем и тактику лечебных мероприятий.

7.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для прогнозирования вероятного развития инфицированного панкреонекроза рекомендуется использование предложенной компьютерной программы ««Дифференциальной диагностики деструктивных форм острого панкреатита» с расчетом индекса дифференциальной диагностики (ИДД). Пациентам с деструктивным панкреатитом в течение 24 часа от поступления в стационар необходимо проводить оценку вероятности развития инфекционных осложнений с помощью разработанного метода для выделения «группы риска» и своевременной профилактики. К группе риска стоит относить пациентов с ИДД ≥ 40 баллам.

2. Всем больным с острым панкреатитом рекомендован тщательный клиничко-лабораторный и инструментальный мониторинг с целью своевременного выявления стратификации. Для диагностики инфицированного панкреонекроза рекомендовано применение «Алгоритма дифференциальной диагностики деструктивных форм острого панкреатита». У пациентов из группы риска рекомендован ежесуточный мониторинг с применением предложенной компьютерной программы.

3. С целью ранней диагностики гнойно-септических осложнений у больных с панкреонекрозом рекомендуется проводить ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства мультиспиральную компьютерную томографию с контрастным усилением для верификации площади, глубины и характера деструкции.

4. Пороговыми уровнями, свидетельствующими о возможном инфицировании зон деструкции стоит считать: СРБ_{сыв} ≥ 36 мг/л, СРБ_{экс} ≥ 151 мг/л, МГ_{сыв} ≤ 650 мг/л, МГ_{экс} ≤ 240 мг/л, Ф_{сыв} ≥ 601 нг/мл, Ф_{экс} ≥ 701 нг/мл, ЛФ_{сыв} ≥ 2501 нг/мл, ЛФ_{экс} ≥ 10001 нг/мл, при УЗИ – появление в структуре инфильтрата анэхогенных пузырей

ков газа (до 1 мм в диаметре), на МСКТ – «+» симптом пузырьков газа. В случае выявления уровней данных показателей выше порогового значения диагностируется инфицированный панкреонекроз, ниже пороговых значений правомерен диагноз «стерильный панкреонекроз».

Список работ по теме диссертации, опубликованных в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ

1. Зурнаджянц, В. А. Острый панкреатит, диагностика и прогноз / В.А. Зурнаджянц, Э.А. Кчибеков, М.А. Сердюков, В.А. Бондарев, **Д.С. Диброва** // Медицинский вестник Юга России. – 2014.- № 4 .- С.- 42-44.
2. Зурнаджянц, В. А. Клинико-диагностическое значение определения лактоферрина и ферритина при остром панкреатите / В.А. Зурнаджянц, Э. А. Кчибеков, М.А. Сердюков, **Д.С. Алексашина** // Вестник новых медицинских технологий. – 2016.-Т.23, № 2 .- С .- 134-140.
3. Зурнаджянц, В.А. К вопросу о значении теста на альфа2-макроглобулин для своевременной диагностики воспалительного процесса в поджелудочной железе / В.А. Зурнаджянц, Э.А. Кчибеков, А.В. Коханов, М.А. Сердюков, **Д.С. Алексашина**, О.А. Луцева // Медицинский вестник Северного Кавказа.-2016.- Т. 11, №3.- С.- 405-408.

Авторские свидетельства:

Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2017616275 от 06.06.17г., заявка № 2016663505/69 от 09.12.2016 г. (Соавт. Зурнаджянц В.А., Кчибеков Э.А., Сердюков М.А.).

Список остальных научных работ, опубликованных по теме диссертации.

4. **Диброва, Д.С.** Клинико-диагностическое значение ферритина при деструктивных формах острого холецистита / **Д.С. Диброва**, Э.А. Кчибеков // Материалы IV –Международной научно-практической конференции «Молодые ученые в решении актуальных проблем науки». – Владикавказ. -2013.
5. Сердюков, М.А. Новый подход к диагностике деструктивных форм острого панкреатита / М.А.Сердюков, Э.А. Кчибеков, **Д.С. Диброва** // Материалы научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы и перспективы развития медицины». – Омск. -2014. –С.147-149.

6. Алексашина, Д.С. Значение ферритина и лактоферрина в клинической диагностике острого панкреатита / **Д.С. Алексашина**, Э.А. Кчибеков // Труды АГМУ «97-ая итоговая научно-практическая конференция студентов и молодых ученых»- Астрахань.- 2016.- Т.- 51.-С.- 162 -163.
7. Алексашина, Д.С. К особенностям клинической диагностики острого панкреатита / **Д.С. Алексашина** // Материалы XI научно-практической конференций молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием «Медицинская наука: достижения и перспективы». - Душамбе.-2016. – С. 98.
8. **Алексашина, Д.С.** Способ диагностики гнойной деструкции тканей и распространенности процесса при воспалительных заболеваниях органов брюшной полости / **Д.С. Алексашина**, М.А. Сердюков, Э.А. Кчибеков // «NOVATION». – Т.1, №4. -2016. – С. 62-64.
9. **Алексашина, Д.С.** К вопросу о своевременной диагностике панкреонекрозов / **Д.С. Алексашина**, М.А. Сердюков, Э.А. Кчибеков // Единый Всероссийский научный вестник. - №4. - 2016. – С. 39-45.
10. Зурнаджянц, В.А. Острый деструктивный холецистит: новый подход к диагностике / В.А. Зурнаджянц, Э.А. Кчибеков, М.А. Сердюков, **Д.С. Алексашина** // Материалы 4-го Съезда хирургов Юга России с международным участием. – Пятигорск. – 2016.
11. Сердюков, М.А. Результаты применения эфферентных методов в лечении острого панкреатита / М.А. Сердюков, **Д.С. Алексашина**, И.М. Нуралиева // Материалы 1-го Съезда хирургов Приволжского Федерального округа. – Н.-Новгород. - 2016.
12. **Алекссина, Д.С.** К вопросу о клинической диагностике различных форм острого аппендицита / **Д.С. Алексашина**, Э.А. Кчибеков // Материалы Всероссийского молодежного форума с международным участием «Неделя науки -2016».- Ставрополь. -2016.
13. Кчибеков, Э.А. Клинико-диагностическое значение связанного с беременностью альфа2-гликопротеина при различных формах острого аппендицита / Э.А. Кчибеков, М.А. Сердюков, **Д.С. Алексашина**, А.А. Кчибеков // Материалы Международной конференции Прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины». – Астрахань. - 2016.
14. Зурнаджянц, В.А. Значение ферритина и лактоферрина в клинической диагностике острого панкреатита / В.А. Зурнаджянц, Э. А. Кчибеков, М.А. Сердюков, **Д.С. Алексашина** // Материалы XXI Международной научно – практической конференции «Актуальные

вопросы современного здравоохранения» - «Бурденковские чтения». – Пенза. – 2016.

15. **Алексашина, Д.С.** Новый подход к дифференциальной диагностике и оценке эффективности лечения острого панкреатита / **Д.С. Алексашина, Д.И. Гайдарова, А.Я. Алибекова** // Материалы международной научно-практической конференции «Инновационные механизмы решения проблем научного развития». – Уфа. - 2017.

16. **Алексашина, Д.С.** Роль связанного с беременностью альфа2-гликопротеина в диагностике угрозы стратификации при панкреонекрозах / **Д.С. Алексашина, Д.И. Гайдарова, А.Я. Алибекова** // Материалы международной научно-практической конференции «Глобализация науки: проблемы и перспективы». – Иркутск. - 2017.

17. Зурнаджянц, В.А. Возможности белков острой фазы в решении вопросов дифференциальной диагностики и эффективности лечения острого панкреатита/ В.А. Зурнаджянц, Э. А. Кчибеков, М.А. Сердюков, **Д.С. Алексашина** // Материалы V Съезда хирургов Юга России с международным участием. – Ростов-на-Дону. – 2017.

Методическое пособие

Зурнаджянц, В.А. Острый панкреатит. Комплексная диагностика, прогнозирование осложнений и лечение / В.А. Зурнаджянц, Э.А. Кчибеков, М.А. Сердюков, **Д.С. Алексашина** // Астрахань: АГМУ. 2016.-83с.

Подписано в печать __.__.2017 г. Формат 60 x 84/16.
Бумага офсетная. Гарнитура Times. Усл. печ. л. 1,5.
Тираж ___ экз. Заказ № ___
