

На правах рукописи



БЕЛОУСОВ Василий Александрович

**НОВОЕ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ
ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА
С УЧЕТОМ РОЛИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ФАКТОРОВ**

14.01.17 – хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

27 МАЙ 2014



005548589

Курск 2014

Работа выполнена в Государственном бюджетном общеобразовательном учреждении высшего профессионального образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук,
профессор

Парфёнов Игорь Павлович

доктор медицинских наук,
профессор

Чурносов Михаил Иванович

Официальные оппоненты:

Филимонов Михаил Иванович – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры факультетской хирургии №1 ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Мумладзе Роберт Борисович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии ГБОУ ДПО РМАПО Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «26» июня 2014 года в 14⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 208.039.02 при ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО «КГМУ» Министерства здравоохранения Российской Федерации (305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3), а с авторефератом на сайте ВАК: Vak.ed.gov.ru

Автореферат разослан «26» июля 2014 г.

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

Г.С. Маль

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Среди острой хирургической патологии частота развития различных форм острого панкреатита (ОП) достигает 80 случаев на 100 000 человек в год. В настоящее время отмечено увеличение частоты деструктивных форм от 11,5 до 64% (С.Ф. Багненко, 2012; В.С. Савельев, 2011; G. David, A. Al-Sarira, S. Singer et al., 2006; O. Hentic, P. Lévy, P. Hammel et al., 2008). Общая летальность при остром панкреатите составляет от 2,9 до 20%. Летальность при некротическом остром панкреатите, остаётся стабильно высокой и достигает 25-85% (С.Ф. Багненко, 2012; В.С.Савельев, 2011; А.С. Ермолов, 2010; М. Филимонов, С. Бурневич, 2010). Показатели высокой летальности обусловлены отсутствием четких критериев ранней диагностики, прогноза течения заболевания, выполнением необоснованно ранних или запоздалых операций, противопоставлением малотравматичных вмешательств традиционному хирургическому лечению панкреонекроза и наоборот (А.С. Ермолов 2010; Д.А. Благовестнов, В.Б. Хватов, 2011). По данным различных авторов, диагностика и прогнозирование ОП строится на комбинации целого ряда параметров, объединенных в так называемые интегральные шкалы оценки и прогноза (Ranson, Osborne, APACHE-2, SAPS и др.), направленные на определение риска развития летального исхода в ранние сроки заболевания. Но при их использовании трудно корректно предсказать динамику течения патологического состояния (М.В., Кукош, 2006; И.И. Лутфурахманов, 2007). В связи с этим остается актуальной проблема определения дополнительных предикторов тяжелого течения ОП и высокой вероятности летального исхода, особенно у больных, органичные дисфункции у которых при поступлении не свидетельствовали о тяжелых нарушениях (И.И. Лутфурахманов, 2007; Ю.Г. Шапкин, 2007). Анализ литературы последних лет свидетельствует, что в развитии ОП наименее изученной является роль наследственных факторов (В.В.Шабанов, 2010; И.В. Маев, 2008).

Цель исследования: улучшение результатов лечения больных острым панкреатитом путем прогнозирования на ранних этапах вариантов тяжелого течения заболевания с использованием результатов изучения полиморфизмов генов.

Задачи исследования.

1. Установить взаимосвязь клинико-диагностических признаков с течением острого панкреатита на различных стадиях заболевания.
2. Провести анализ связей генетических вариантов факторов некроза опухолей и их рецепторов с клинико-лабораторными показателями у больных с острым панкреатитом и их роль в развитии гнойно-септических осложнений острого деструктивного панкреатита.
3. Определить роль молекулярно-генетических факторов цитокинов и их сочетаний в развитии и клиническом течении острого панкреатита.
4. Разработать эффективный диагностический алгоритм при остром панкреатите, позволяющий выделять пациентов группы риска развития тяжелых форм заболевания с использованием результатов изучения полиморфизмов генов.
5. Определить новую лечебную тактику при остром панкреатите до манифестации симптоматики распространенного панкреонекроза.

Научная новизна работы.

Впервые изучен генетический полиморфизм фактора некроза опухоли α (-308 G/A TNF α), лимфотоксина α (+250 A/G Lta), рецептора фактора некроза опухоли первого типа (+36 A/G TNFR1) и рецептора фактора некроза опухоли второго типа (+1663 G/A TNFR2) у больных острым панкреатитом.

Впервые определено влияние генетических вариантов фактора некроза опухоли α , лимфотоксина α , рецепторов фактора некроза опухоли первого и второго типов, а так же их сочетаний на особенности течения острого панкреатита.

Впервые изучена роль генетического разнообразия цитокинов и их рецепторов в развитии гнойно-септических осложнений ОДП.

Разработан новый диагностический алгоритм, позволяющий в условиях тестирования наследственных факторов, прогнозировать тяжелые формы течения острого панкреатита на ранних этапах заболевания.

Определены показания к проведению интенсивного лечения острого панкреатита у пациентов с установленным полиморфизмом генов, определяющим высокий риск развития тяжелого панкреонекроза.

Практическая значимость.

Результаты проведенного исследования расширяют представления о генетических детерминантах формирования и клинического течения острого панкреатита. Для выявления индивидуумов с неблагоприятным клиническим течением ОП и, в частности, пациентов с высоким риском развития гнойно-септических осложнений. Рекомендуется проведение молекулярно-генетического тестирования фактора некроза опухоли α (-308 G/A TNF α), лимфотоксина α (+250 A/G Lta), рецептора фактора некроза опухоли первого типа (+36 A/G TNFR1) и рецептора фактора некроза опухоли второго типа (+1663 G/A TNFR2) у пациентов с данной патологией.

С учетом роли генетических факторов оптимизирован и применен на практике диагностический алгоритм больным с острым панкреатитом. Включение в диагностический алгоритм при ОП изучения полиморфизма генов факторов некроза опухоли и их рецепторов позволило в 15,7% случаев среднетяжелого и 9,7% случаев тяжелого течения заболевания до появления клинической симптоматики прогнозировать соответствующее развитие. Это в свою очередь сделало возможным на ранних этапах течения заболевания корректировать лечебную тактику и достоверно снизить частоту гнойных осложнений с 26,3% до 2,8% ($\chi^2=4,45$; $p=0,035$) при среднетяжелой форме и с 71,8% до 37,5%, ($\chi^2=3,72$; $p=0,05$) при тяжелой форме ОП и соответственно улучшить показатели летальности: достоверное снижение ее при среднетяжелом с 26,3% до 2,8% ($\chi^2=3,72$; $p=0,05$), в группе с тяжелым течением ОП отмечена явная тенденция снижения летальности (в 1,6 раз) с 30,8% до 18,8%.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. В дебюте заболевания на основании клинико-лабораторных показателей и прогностической системы SAPS тяжелое течение ОП можно прогнозировать только в 56,4% случаев.

2. Полиморфные варианты генов фактора некроза опухоли α (-308 G/A TNF α), лимфотоксина α (+250 A/G Lta), рецептора фактора некроза опухоли первого типа (+36 A/G TNFR1) и рецептора фактора некроза опухоли второго типа (+1663 G/A TNFR2) ассоциированы с клинико-лабораторными показателями и клиническим течением острого панкреатита.

3. Молекулярно-генетические факторы +250G/G и +250A/G лимфотоксина α связаны с ранним развитием гнойно-септических осложнений ОДП.

4. Разработанный алгоритм диагностики с учетом генетических полиморфизмов генов цитокинов и их рецепторов позволяет достоверно у 15,7% больных с легким панкреатитом прогнозировать среднетяжелое течение и у 9,7% со среднетяжелым панкреатитом прогнозировать тяжелое течение.

5. Определенная на основании разработанного алгоритма новая лечебная тактика позволяет достоверно снизить количество «открытых» операций, гнойно-септических осложнений и улучшить результаты лечения у больных с острым панкреатитом.

Апробация работы.

Основные положения диссертации представлены в материалах Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов» (г. Белгород, 17 декабря 2009 г.); IV Международной научной конференции молодых ученых-медиков (Курск, 25-26 февраля 2010 г.); IX Всероссийской университетской научно-практической конференции молодых ученых по медицине (Тула, 2010 г.); VI Съезда Российского общества медицинских генетиков (Ростов-на-Дону, 14-18 мая 2010 г.); Научно-практической конференции хирургов Центрального федерального округа Российской Федерации «Актуальные вопросы хирургии» (Белгород, 27-28 мая 2010 г.).

Внедрение результатов работы.

Разработанные рекомендации внедрены в работу хирургических отделений МБУЗ «Городская клиническая больница № 1» и МБУЗ «Городская клиническая больница № 2» г. Белгорода. Материалы диссертации вошли в рабочие программы и используются в лекционных курсах и на практических занятиях кафедры хирургических болезней № 1 ФГАОУ ВПО «БелГУ», кафедры общей хирургии с курсом оперативной хирургии и топографической анатомии ФГАОУ ВПО «БелГУ».

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 12 печатных работ в местной и центральной печати, из них 4 в рецензируемых ВАК изданиях, получены решения о выдаче 2 патентов на изобретение.

Структура и объем диссертации.

Диссертация написана на русском языке, изложена на 139 страницах машинописного текста. Работа состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы Библиографический указатель содержит 216 наименований, из которых 85 иностранных источников. Диссертация иллюстрирована 23 таблицами и 18 рисунками.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Общая характеристика клинических наблюдений

В исследуемую группу всего вошел 291 больной с ОП (в контрольную – 196, в основную – 95), больные – уроженцы Центрального Черноземья РФ, не имеющих родства между собой. Все клинические исследования проводились с информированного согласия пациентов на использование материалов лечебно-диагностических мероприятий, проводимых за период госпитализации, связанной с заболеванием, и после нее. Сбор данных проводился по специально разработанной нами анкетно-опроснику, включающей клинические, лабораторные параметры, а также данные, полученные при инструментальном обследовании и во время операций. Пациенты включались в соответствующую группу больных только после установления диагноза заболевания, подтвержденного с помощью клинических и лабораторно-инструментальных методов обследования. Клинико-лабораторное обследование больных проводилось на базе хирургических отделений № 1, № 2 Белгородской областной клинической больницы Святителю Иоасафа, городских клинических больниц № 1, № 2 г. Белгорода; хирургического отделения Шебекинской ЦРБ Белгородской области. Основанием для установления диагноза «острый панкреатит» при поступлении считали сочетание минимум двух из следующих выявленных признаков:

а) типичной клинической картины (интенсивные боли опоясывающего характера, неукротимая рвота, вздутие живота, наличие ЖКБ в анамнезе и др.);

б) результатов УЗИ (увеличение размеров, снижение эхогенности, нечеткость контуров поджелудочной железы; наличие свободной жидкости в брюшной полости);

с) лабораторных показателей.

Тяжесть состояния пациентов при поступлении оценивалась по балльной шкале SAPS. В последующем для более детального изучения течения острого панкреатита пациенты контрольной группы были распределены в 3 подгруппы: с отчетным панкреатитом – 98 (50%), со среднетяжелым – 59 (30%) (мелко- и среднеточаговый панкреонекроз) и тяжелым – 39 (20%) (крупноочаговый и тотально-субтотальный панкреонекроз). При исследовании контрольной группы нами установлено, что этиологический фактор, пол, возраст, время госпитализации с момента заболевания существенного влияния на прогноз и течение острого панкреатита не имеют. Поэтому при дальнейшей работе в основной группе нами не рассматривались данные показатели. С учетом наибольшей актуальности хирургического лечения больных деструктивными формами панкреатита нами в основной группе были изучены 52 пациента со среднетяжелым и тяжелым панкреатитом. Больным основной группы параллельно с клиническим и лабораторно-инструментальным обследованием и предварительной оценкой тяжести ОП по шкале SAPS в течение 12-24 часов с момента поступления в стационар проводилось тестирование генетических вариантов ФНО α , ЛТ α , рецепторов ФНО 1 и 2 типов. После получения результатов при выявлении неблагоприятных генетических маркеров с использованием разработанного диагностико-лечебного алгоритма проводилось окончательное перераспределение пациентов в группы со среднетяжелым и тяжелым течением ОП и незамедлительное лечение согласно прогнозируемому течению.

Лабораторные и инструментальные методы исследования

На этапе постановки диагноза выполнялось клиническое обследование пациентов обеих групп по общепринятым методикам; приводились исследования клеточного состава крови, гематокрит, общий анализ мочи. При биохимическом исследовании крови учитывалось содержание в ней билирубина, глюкозы, мочевины, электролитов плазмы, альфа-амилазы; при исследовании мочи – диастазы. Полученные результаты клинико-лабораторных и инструментальных исследований, а также данные, полученные во время оперативных вмешательств, отражались в разработанных анкетах с последующей обработкой материалов. На этапе постановки диагноза и в процессе лечения с целью динамического наблюдения использовали ультразвуковое исследование на аппаратах «Logiq 400 CL» и «Logiq 9000». Спиральную компьютерную томографию (СКТ) проводили у пациентов с деструктивным панкреатитом на двухспиральном компьютерном томографе «Hi Speed» фирмы «General Electric» с последующей оценкой полученных данных в системе *Бальтазар*. С лечебно-диагностической целью верификации инфицированного панкреонекроза проводили исследование жидкости или тканевого материала, полученных при тонкоигольной аспирации под ультразвуковым наведением. Полученный материал направляли на бактериологическое, биохимическое и цитологическое исследования. Для проведения эндоскопического осмотра пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), а также для проведения сопряженных эндохирургических вмешательств на большом дуоденальном сосочке (БДС) и желчевыводящих протоках использовали дуоденоскопы JF-1T-20 (Olympus® Corp.). Для проведения эндоскопической папиллосфинктеротомии (ЭПСТ) использовали однопросветные и торцевые папиллотомы; для захватывания и извлечения конкрементов из желчевыводящих протоков использовался арсенал инструментов, состоящий из корзины Дормиа, баллонного дилатора-экстрактора. Лапароскопические вмешательства выполнялись с использованием видеолапароскопического комплекса «Karl Storz». При наличии хирургических показаний у больных с осложненным

панкреонекрозом проводились традиционные вмешательства на поджелудочной железе, органах брюшной полости и забрюшинного пространства.

Молекулярно-генетические методы

Материалом для исследования послужила венозная кровь в объеме 8-9 мл, взятая из локтевой вены. Забор венозной крови производили в пробирки с консервантом, содержащим 0,5М раствор ЭДТА (рН=8.0).

Выделение геномной ДНК из периферической крови проведено методом фенольно-хлороформной экстракции. Анализ всех локусов осуществлялся методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) синтеза ДНК. ПЦР проводилась на амплификаторе IQ5 производства компании «Bio-Rad» с использованием ДНК-полимеразы *Thermus aquaticus* производства фирмы «Силекс-М» и олигонуклеотидных праймеров и зондов, синтезированных фирмой «Синтол». Генотипирование ДНК-маркеров производилось методами анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ) продуктов ПЦР-амплификации специфических участков генома с использованием соответствующих ферментов рестрикции (производства ООО «Сибэнзим») и дискриминации аллелей на основе Tag Map-зондов с использованием программного обеспечения Standart Edition Version 2.0 (Bio-Rad).

Статистические методы

Формирование базы данных и статистические расчеты осуществлялись с использованием программы «STATISTICA 6.0». Расчет фенотипических и генных частот проводили стандартными методами (Животовский, 1983). С целью оценки соответствия наблюдаемого распределения ожидаемому, исходя из равновесия Харди-Вайнберга, использовали критерий χ^2 (Вейр, 1995). Об ассоциации аллелей и генотипов с предрасположенностью к различному течению острого панкреатита, а также с качественными признаками, характеризующими особенности клинического течения, прогрессирования, судили по величине отношения шансов (OR) (Schlesselman, 1982). Изучение взаимосвязей полиморфных вариантов исследованных локусов с рядом качественных патологических фенотипов острого панкреатита проводили путем сравнения частот патологических признаков в группах индивидуумов с разными генотипами и их сочетаниями. Различия в распределении этих признаков среди индивидуумов с разными генотипами определяли с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса. С целью решения проблемы множественных сравнений, связанной с получением ложноположительных результатов, вводили поправку Бонферрони, т.е. производили перерасчет уровня значимости p для множественных парных сравнений по формуле (О.Ю. Реброва, 2006). При изучении ассоциаций генетических полиморфизмов с количественными признаками, имеющими важное патогенетическое значение при ОП, вначале оценивали характер распределения исследуемых признаков с использованием критерия Шапиро-Уилка (О.Ю. Реброва, 2006). Последующий статистический анализ (описание распределения количественных признаков, сравнение разных групп пациентов по количественным признакам) проводили в соответствии с характером распределения исследуемых количественных признаков (О.Ю. Реброва, 2006). При нормальном распределении признака для его описания использовали среднее арифметическое значение и ошибку среднего арифметического значения, а для сравнительного анализа – критерий Стьюдента. В случае несоответствия закону нормального распределения для описания признака применяли медиану (M_c) и интерквартильный размах (Q25-Q75), а для сравнительного анализа – критерий Манна-Уитни (О.Ю. Реброва, 2006).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

1. Течение острого панкреатита в ферментативной фазе

Оценка тяжести и прогнозирование состояния больных ОП и его осложнений чрезвычайно важны, являются неотъемлемой частью лечения (С.И. Балныков, 2010; С.Н. Богданов, 2008; А.Л. Зубрицкий, 2010; И.И. Лутфараманов, 2007; Э.В. Недашковский, 2009). Прогнозировать тяжесть течения на ранних этапах заболевания у конкретного пациента с ОП – ключевая задача клиницистов, поэтому в представленной работе наиболее важным нам представляется анализ ферментативной фазы ОП. Согласно литературным данным, при интерстициальном панкреатите процесс заканчивается на стадии отека ПЖ и сопровождается невыраженным эндотоксикозом – редуцированная ферментативная фаза. При деструктивном панкреатите в ферментативной фазе реализуется основная патологическая «программа» – формирование панкреонекроза и развитие эндотоксикоза различной степени выраженности (М.В. Кукош, 2006). В табл. 1 приведены различные клинические и лабораторные показатели состояния больных контрольной группы с различными формами острого панкреатита в первой фазе заболевания.

Таблица 1

Клинико-лабораторные характеристики различных форм острого панкреатита в ферментативной фазе у контрольной группы больных

Клинико-лабораторные показатели	Формы острого панкреатита					
	легкий	среднетяжелый		тяжелый		
	Me (Q25-Q75)	Me (Q25-Q75)	P1-2	Me (Q25-Q75)	P2-3	P1-3
1	2	3	4	5	6	7
Возраст, годы	47,0 (34,0-58,0)	50,0 (37,0-65,0)	0,450	48,0 (36,063,0)	0,307	0,738
Пульс, уд/мин	84,0 (80,0-90,0)	92,0 (84,0-105,0)	<0,001	114,0 (96,0-120,0)	0,0002	<0,001
АД (сист.), мм.рт.ст.	130,0 (120,0-140,0)	140,0 (120,0-140,0)	0,270	135,0 (100,0-160,0)	0,8751	0,4431
Температура тела, гр.С	36,85 (36,7-37,4)	37,5 (37,2-37,8)	<0,001	37,8 (37,2-38,4)	0,1328	<0,001
ЧДД в мин.	17,0 (16,0-18,0)	18,0 (17,0-19,0)	0,005	20,0 (18,0-22,0)	0,0160	<0,001
ИВЛ (абс. число и в %)	-	-		7 (17,9)		
Баллы по шкале Glasgow (абс. число и в %)	-	5 (8,5%)		11 (28,2%)		
Перитонеальный синдром (абс. число и в %)	5 (5,1%)	11 (18,6%)		17 (43,6%)		
Суточный диурез (абс. число и в %)	5 (5,1%)	9 (15,3%)		16 (41,0%)		
Гематокритное число (%)	43,0 (38,0-46,0)	45,0 (42,0-49,0)	0,005	49,0 (42,0-50,0)	0,1713	0,001
Лейкоциты, х 10 ⁹ /л	12,0 (9,4-14,2)	14,5 (11,3-19,0)	<0,001	16,5 (10,3-20,0)	0,7372	0,001
Глюкоза крови, ммоль/л	5,6 (5,0-7,0)	7,1 (5,5-9,4)	0,001	7,8 (6,0-10,0)	0,3153	<0,001
Мочевина крови, ммоль/л	5,6 (5,0-7,0)	6,65 (4,2-8,3)	0,0291	8,0 (6,8-11,0)	0,0034	<0,001
Калий, ммоль/л	4,45 (4,3-5,2)	4,1 (3,7-4,5)	0,1063	3,95 (3,7-4,1)	0,6496	0,064

1	2	3	4	5	6	7
Натрий, моль/л	140,5 (138,0-144,0)	138,0 (135,0-140,0)	0,1724	137,0 (133,0-142,0)	1,000	0,3768
НСО ₃ ⁻ , моль/л		21,6 (21,6-21,6)	1,0000	17,3 (15,4-19,2)	1,000	1,000
Амилаза крови, ЕД	548,0 (142,0-1408,0)	670,0 (237,0-904,0)	0,9799	747,0 (235,0-1169,0)	0,063	0,7053
Диастаза мочи, ЕД	772,5 (359,0-1070,5)	980,0 (192,0-2212,5)	0,7275	980,0 (192,0-2212,5)	0,7527	0,9133

Примечание: медиана (Me), интерквартильный размах – 25-й и 75-й процентиля (Q25 и Q75), критерий статистической значимости (P).

На основании приведенных в таблице данных установлено, что статистически значимые различия показателей в различных группах ОП получены только по некоторым показателям. Учитывая, что рассматриваемые клинико-лабораторные показатели являлись параметрами оценочной системы тяжести SAPS, используемой для прогнозирования тяжести панкреатита в начальной стадии заболевания, мы распределили пациентов каждой группы в зависимости от балльной оценки. Критериями легкого панкреатита, согласно литературным данным (Д.А. Благовестнов и др., 2004 г.), в рассмотренной системе условно является сумма баллов от 1 до 3; среднетяжелого – колеблется от 4 до 7 баллов; тяжелого – 8 и более баллов (табл. 2).

Таблица 2

Характер распределения пациентов контрольной группы с острым панкреатитом в ферментативной фазе в оценочной системе SAPS

Баллы по шкале SAPS	Легкий панкреатит	Среднетяжелый панкреатит		Тяжелый панкреатит		
	(абс. число пациентов и в%)	(абс. число пациентов и в%)	P1-2	(абс. число пациентов и в%)	P2-3	P1-3
1-3 балла	73 (74,5)	19 (32,2)	<0,001	2 (5,1)	<0,001	<0,001
4-7 баллов	23 (23,5)	35 (59,3)		15 (38,5)		
8 и > баллов	2 (2,0)	5 (8,5)		22 (56,4)		
Всего	98 (100)	59 (100)		39 (100)		

Согласно данным, приведенным в табл. 2, из 100% пациентов с тяжелым панкреонекрозом в начале заболевания состояние только 56,4% расценивается как тяжелое на основании клинико-лабораторных показателей и по шкале SAPS. Полученные нами данные согласуются с данными современных публикаций (С.И. Балныков, 2010; И.И. Лутфарахманов, 2007), которые говорят о том, что ни один из отдельных клинико-лабораторных критериев, равно как и существующие многочисленные прогностические шкалы оценки тяжести в начальной стадии ОП, не могут корректно предсказывать дальнейшее течение заболевания, вследствие чего возникает необходимость в изыскании дополнительных критериев прогноза течения ОП.

2. Изучение ассоциаций молекулярно-генетических маркеров с клинико-лабораторными показателями острого панкреатита на различных фазах патологического процесса

В данном разделе работы представлены результаты изучения роли генетических полиморфизмов факторов некроза опухолей и их рецепторов (-308 G/A TNF α , +250 A/G L α , +36 A/G TNFR1, +1663 G/A TNFR2) в формировании различных клинико-лабораторных показателей у пациентов контрольной группы с острым панкреатитом в разные фазы течения патологического процесса. У каждого пациента нами рассмотрено более 40 клинико-лабораторных показателей ОП и оценена их динамика в различные фазы (ферментативную, реактивную и секвестрацию) изучаемого заболевания. Получены следующие статистически значимые ассоциации полиморфных вариантов генов цитокинов и их рецепторов с клинико-лабораторными показателями.

Во-первых, у пациентов с генетическими вариантами -308 AA и -308 GA TNF α ферментативная фаза более продолжительна, что обуславливает позднее наступление реактивной фазы. Во-вторых, генетический полиморфизм +250 AG L α ассоциирован с уровнем амилазы и температурой тела у больных в реактивной фазе, а также со временем формирования абсцесса в фазе секвестрации. Генотипы +250 GG и +250 AG лимфотоксина α маркируют повышенный уровень амилазы и гипертермию во 2 фазе острого панкреатита и связаны с ранним (на 3,5 сутки), по сравнению с пациентами, имеющими генотип +250A/A лимфотоксина α , формированием абсцесса в 3 фазе заболевания. В-третьих, генетические варианты +36 GG и +36 AG рецептора фактора некроза опухоли 1 типа ассоциированы с повышенным уровнем амилазы во 2 и 3 фазах острого панкреатита, тогда как генотип +36 AA TNFR1 связан с лейкоцитозом и гипертермией в фазе секвестрации.

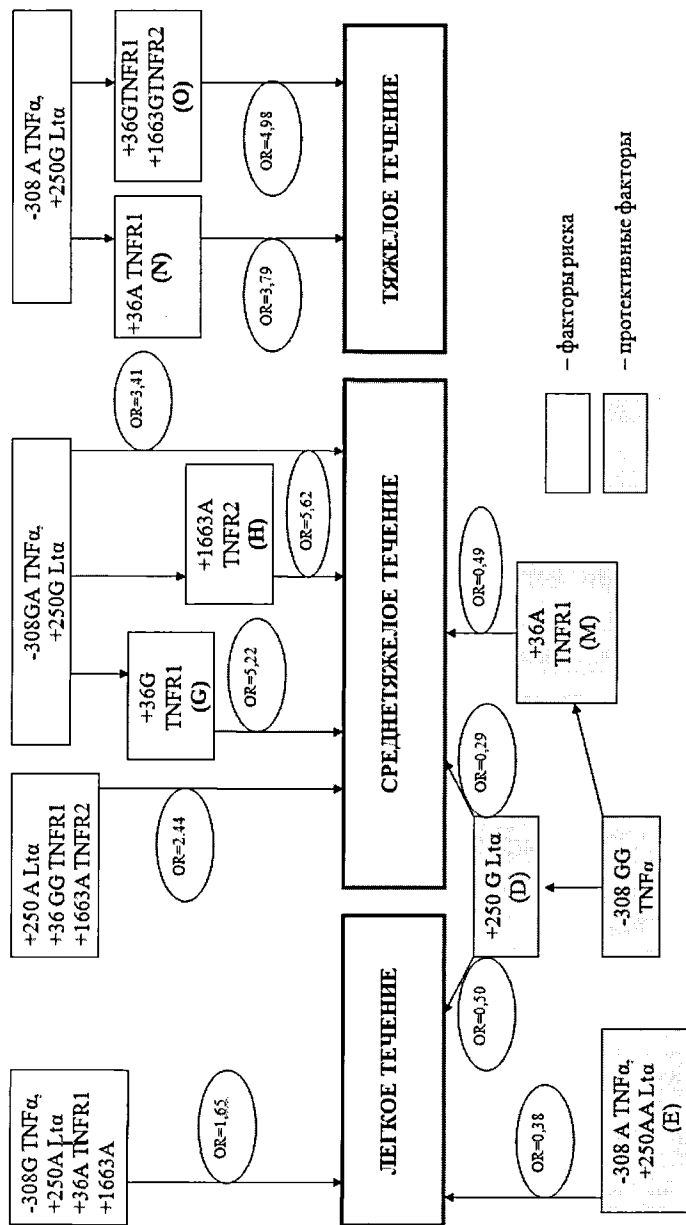
3. Анализ вклада сочетаний генов факторов некроза опухоли и их рецепторов в генетическую предрасположенность к тяжелому течению острого панкреатита

В данном разделе работы представлены результаты изучения роли комбинаций генетических вариантов фактора некроза опухоли α (-308 G/A TNF α), лимфотоксина α (+250 A/G L α), рецептора фактора некроза опухоли 1 типа (+36 A/G TNFR1), рецептора фактора некроза опухоли 2 типа (+1663 A/G TNFR2) в формировании подверженности к определенному характеру течения острого панкреатита. В результате проведенного комплексного анализа носительства сочетаний аллелей и генотипов исследуемых локусов фактора некроза опухоли и их рецепторов выявлен целый ряд достоверных различий между больными с различными формами течения острого панкреатита.

Полученные результаты представлены на рис. 1.

Рис. 1

Результаты анализа ассоциаций сочетаний генетических вариантов ФНО и их рецепторов со степенью тяжести острого панкреатита



Анализ данных рисунка свидетельствует о том, что, во-первых, легкая форма острого панкреатита маркируется генетическими вариантами цитокинов, отвечающими за низкий уровень продукции факторов некроза опухолей и их рецепторов: -308G TNF α , +250A Lta, +36A TNFR1, +1663A TNFR2 (OR=1,65). При появлении в генотипе индивидуума отдельных высокопродуктивных вариантов генов цитокинов (генотип -308GA TNF α , аллели +250G Lta, +36G TNFR1) повышается риск развития среднетяжелой формы острого панкреатита (OR=2,44-5,62). У пациентов, имеющих в генотипе наибольшее количество высокопродуктивных генетических вариантов факторов некроза опухолей и их рецепторов (-308 A TNF α , +250G Lta, +36G TNFR1, +1663G TNFR2), риск развития тяжелой формы острого панкреатита составляет OR=3,79-4,98.

4. Эффективность использования нового диагностико-лечебного алгоритма у больных с острым панкреатитом

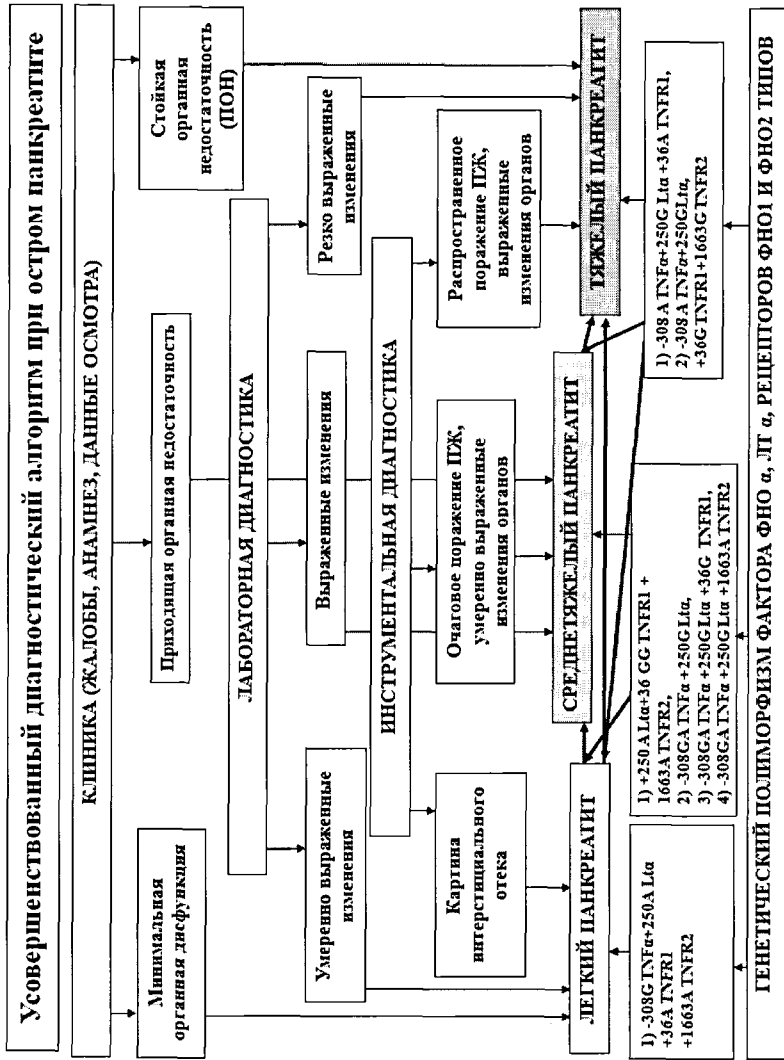
С учетом данных, полученных при изучении генетических полиморфизмов генов цитокинов и их рецепторов, нами усовершенствован алгоритм диагностики при ОП, позволяющий прогнозировать тяжесть течения заболевания у конкретного пациента. Представленный на рис. 2 алгоритм применен 95 больным с различными формами острого панкреатита, составивших основную группу, которым параллельно с клиническим и лабораторно-инструментальным обследованием и оценкой тяжести ОП по шкале SAPS в течение 12-24 часов с момента поступления в стационар проводилось тестирование генетических вариантов ФНО α , ЛТ α , рецепторов ФНО 1 и ФНО 2 типов. С учетом полученных результатов, при выявлении неблагоприятных генетических маркеров проводилось окончательное перераспределение пациентов в группы со среднетяжелым и тяжелым течением ОП (данные табл. 3), и незамедлительно проводилось лечение, согласно прогнозируемому течению. Больные с отечным панкреатитом нами в последующем не рассматривались.

Таблица 3

Распределение пациентов основной группы в ферментативную фазу с учетом разработанного алгоритма

Течение острого панкреатита	Прогнозирование по шкале SAPS (абс. число)	Количество больных		Окончательное распределение
		Прогнозирование с учетом генетических полиморфизмов		
		соответствует течению (абс. число и в %)	не соответствует течению (абс. число и в %)	
Легкое	51	43 (84,3)	8 (15,7)*	43
Среднетяжелое	31	28 (90,3)	3 (9,7)	36
Тяжелое	13	13 (100)	-	16
Всего	95	84 (88,4)	11 (11,6)	95

Примечание: * – достоверные результаты ($p \leq 0,05$).



Исходя из данных, приведенных в табл. 3, установлено, что из 51 больного с ОП основной группы с прогнозируемым по шкале SAPS легким течением у 8 (15,7%) выявлены генетические маркеры, ассоциированные со среднетяжелым течением. Полученные данные исследования явились достоверными: $\chi^2 = 6,65$; $p = 0,01$. С учетом этого пациенты были отнесены в группу среднетяжелого течения. Среднетяжелое течение изначально по шкале SAPS прогнозировано у 31 пациента, но с учетом генетического тестирования генов цитокинов и их рецепторов у 3 (9,7%) пациентов выявлены маркеры тяжелого течения, и они были перераспределены в соответствующую группу.

Больные основной группы с тяжелым течением составили 16 человек, у 13 из которых тяжесть установлена на основании клинико-лабораторных критериев и баллов шкалы SAPS, и 3 больных были отнесены к данной подгруппе после выявления генетических маркеров тяжелого течения (перераспределены из подгруппы среднетяжелого течения). Все пациенты с диагнозом «острый панкреатит», согласно принятым стандартам, были госпитализированы для лечения в отделения хирургического профиля. Больные со среднетяжелым течением, прогнозированным с учетом генетических вариантов ФНО, ЛТ и их рецепторов, как и на основании критериев SAPS, незамедлительно после получения результатов генетических исследований получили «модифицированное» лечение: перевод больного в палату интенсивной терапии; суточное мониторирование витальных функций (контроль ЧСС, АД, сатурации кислорода крови, учет суточного диуреза), ежедневный контроль лабораторных показателей (эритроциты, гемоглобин, лейкоциты крови, показатели сахара, мочевины, амилазы, электролитов и др.), интенсивная инфузионная, антибактериальная, детоксикационная терапия, форсированный диурез, сандостатин (окреотид), иммуномодулирующая терапия, которые при наличии показаний дополнены элементами «малой» хирургии (лапароскопия, лапароцентез, пункционные вмешательства).

Больные с прогнозированным тяжелым течением ОП госпитализировались в реанимационное отделение, где им проводилось лечение, аналогичное среднетяжелому панкреатиту, дополненное эпидуральным блоком; при появлении начальных признаков печеночно-почечной недостаточности использовались экстракорпоральные методы детоксикации. Проводился ежедневный лабораторный контроль и УЗИ-мониторинг брюшной полости и забрюшинного пространства. Учитывая высокую вероятность гнойно-септических осложнений у пациентов данной группы и, особенно, у пациентов с генотипами, предрасполагающими к раннему формированию парапанкреатических абсцессов (+250 GG и +250 AG Lta), при обнаружении жидкостных образований проводилась тонкоигольная пункция под УЗИ-контролем с бактериоскопией. Ранее, согласно литературным данным, указывалось, что исход перипанкреатического инфильтрата является важнейшим звеном в течении ОДП. Варианты исхода инфильтрата в основной и контрольной группах, представлены в табл. 4.

Распределение вариантов исходов перипанкреатического инфильтрата у больных основной и контрольной группы

Варианты исхода перипанкреатического инфильтрата	Вид панкреатита							
	Среднетяжелый (абс. число и в %)				Тяжелый (абс. число и в %)			
	основная группа			контр- ольная группа	Основная группа			контр- ольная группа
	генет. вариант	SAPS	всего		генет. вариант	SAPS	всего	
	n=8	n=28	n=36	n=59	n=3	n=13	n=16	n=39
Рассасывание **	7 (87,5)	23 (82,1)	30 (83,3)	40 (67,8)	2 (66,7)	3 (23,1)	5 (31,3)	5 (12,8)
Кистообразо- вание	1 (12,5)	4 (14,3)	5 (13,9)	7 (11,9)	1 (33,3)	4 (31,1)	4 (25,0)	6 (15,4)
Нагноение	0	1 (3,6)	1* (2,8)	12* (26,3)	0	6 (42,6)	6* (37,5)	28* (71,8)

Примечание: * – достоверные результаты ($p \leq 0,05$),
рассасывание** – после пункционных вмешательств.

В основной группе у больных со среднетяжелым ОП, как и в контрольной группе, рассасывание являлось наиболее частым исходом перипанкреатического инфильтрата. Оно было отмечено в 83,3% случаев, что на 15,5% больше, по сравнению с контролем (67,8%), но эти данные не являются достоверными. Кистообразование выявлено в 13,9% случаев и соответственно в 11,9% в контрольной группе. Вместе с тем, нами выявлены достоверные различия в частоте случаев нагноения у больных основной и контрольной групп, которые составили 1 случай (2,8%) и 12 случаев (26,3%) соответственно ($\chi^2=4,45$; $p=0,035$).

У пациентов с тяжелым ОП в фазу секвестрации исходы перипанкреатического инфильтрата распределились следующим образом: самым малочисленным вариантом исхода его у данной категории больных как основной, так и контрольной групп явилось рассасывание. Данный вариант течения инфильтрата установлен в 31,3% случаев, что в 2,4 раза чаще по сравнению с группой контроля (12,8%), но эти данные не являются достоверными. Кистообразование, как вариант исхода инфильтрата, чаще наблюдалось в основной группе – 25,0% случаев, по сравнению с контрольной группой – 15,4%. Нагноение в результате перипанкреатического инфильтрата у пациентов основной группы, так же как и контрольной, явилось наиболее частым исходом. В основной группе оно отмечено у 37,5% больных. Этот показатель достоверно ниже по сравнению с контрольной группой, который составил здесь 71,8% ($\chi^2=3,72$; $p=0,05$).

Проведенное лечение больных с ОП в основной и контрольной группах отражено в табл. 5.

Распределение вариантов применявшегося лечения у больных с различными формами острого панкреатита в основной группе

Вид лечения	Вид панкреатита			
	Среднетяжелый (абс. число и в %)		Тяжелый (абс. число и в %)	
	основная группа n=36	контрольная группа n=59	основная группа n=16	контрольная группа n=39
Консервативное как окончательное	11(30,6)	21 (35,6)	-	-
ЭПСТ	5 (13,9)	5 (8,5)	4(25,0)	1 (2,6)
Лапароцентез	4 (11,1)	4 (6,8)	2(12,5)	-
Лапароскопия	12 (33,3)	10 (16,9)	8(50,0)	7 (17,9)
ВЛХЭ, дренирование холедоха	2 (5,6)	2 (3,4)	-	-
Пункционно-дренирующие операции	14 (38,9)	7 (11,9)	4(25,0)	1(2,6)
Повторные пункционно-дренирующие операции	5 (13,9)	12 (20,3)	8(50,0)	4 (10,3)
<i>Сочетание пункционно-дренирующих и открытых операций</i>	1*(2,8)	4*(6,8)	1* (6,3)	15* (38,5)
<i>Открытые операции</i>	-	7* (11,9)	2* (12,5)	10* (25,6)
<i>Этапные некрсеквестрэктомии</i>	-	-	3(18,8)	9 (23,1)

Примечание: * – достоверные результаты ($p \leq 0,05$).

Согласно приведенным в таблице данным, основную долю в лечении пациентов со среднетяжелым течением ОП как в основной, так и контрольной группах составляет консервативная терапия и мининвазивные вмешательства, которые в совокупности проведены соответственно в 97,2% и 81,4% случаев. Однако сравнивая удельный вес «открытых» операций, нами получено достоверное их снижение в основной группе пациентов с ОП по сравнению с контрольной: 1 (2,8%) и 11(18,6%) соответственно ($\chi^2=3,76$; $p=0,05$).

Проанализировав проведенное лечение у больных с тяжелым панкреатитом, установлено, что у данной категории больных как в основной, так и контрольной группах, наряду с комплексом консервативных мероприятий в 100% случаев проведено оперативное лечение. Но в основной группе отмечена явная тенденция к достоверному уменьшению (в 2,3 раза) таких операций, как сочетание мининвазивных вмешательств и открытых, открытых и этапных некрсеквестрэктомий, которые составили 37,5%, тогда как в контрольной группе – 87,2% случаев ($p=0,04$).

Подводя итог лечения больных основной группы с использованием предложенного алгоритма (результаты представлены в табл. 6), нами отмечено достоверное снижение частоты гнойных осложнений как у больных со среднетяжелым течением, так и у больных с тяжелым течением ОП. Соответственно достоверно снизилось количество «открытых» операций. Улучшились показатели летальности. Так, в основной группе отмечено достоверное снижение летальности при среднетяжелом панкреатите, которая составила 2,8% по сравнению с группой контроля – 26,3% ($\chi^2=3,72$; $p=0,05$). В основной группе с тяжелым течением ОП отмечена явная тенденция к снижению летальности (в 1,6 раз), которая составила 18,8% по сравнению с контрольной группой – 30,8%.

**Основные показатели лечения больных
основной и контрольной групп**

Варианты исхода перипанкреатического инфильтрата	Вид панкреатита							
	Среднетяжелый (абс. число и в %)				Тяжелый (абс. число и в %)			
	Основная группа			Контрольная группа	Основная группа			Контрольная группа
	генет. вариант	SAPS	всего		генет. вариант	SAPS	всего	
n=8	n=28	n=36	n=59	n=3	n=13	n=16	n=39	
Количество гнойных осложнений (%)	0	1 (3,6)	1* (2,8)	12* (26,3)	0	6 (42,6)	6* (37,5)	28* (71,8)
Удельный вес «открытых» операций (%)	0	1 (3,6)	1* (2,8)	11* (18,6)	0	3 (23,1)	3* (18,8)	34* (87,2)
Летальность (%)	0	1 (3,6)	1* (2,8)	12* (26,3)	0	3 (23,1)	3 (18,8)	12 (30,8)

Примечание: * – достоверные результаты ($p \leq 0,05$).

Таким образом, использование усовершенствованного алгоритма диагностики течения ОП с учетом генетических полиморфизмов генов ФНО α , лимфотоксина α , рецепторов ФНО 1 и ФНО 2 типов как предикторов индивидуальных особенностей течения заболевания позволило выявить категорию больных, состояние которых на основании клинико-диагностических признаков в начале заболевания не соответствовало дальнейшему течению. С их учетом был углублен диагностический поиск и проведено лечение, согласно прогнозируемому течению ОП (среднетяжелому и тяжелому), что отразилось на таких важных показателях, как уменьшение количества гнойных осложнений, перераспределение характера оперативных вмешательств в сторону мининвазивных и снижение летальности. Это позволяет рекомендовать предложенный алгоритм в практической работе лечения хирургических стационаров.

ВЫВОДЫ

1. На основании известных интегральных прогностических шкал в дебюте заболевания с части пациентов трудно прогнозировать дальнейшее течение заболевания. В частности, среди больных с тяжелой формой ОП при поступлении по шкале SAPS только в 56,4% случаев прогнозировалось тяжелое течение, тогда как у 43,6% в дебюте заболевания органичные дисфункции не соответствовали тяжелому панкреатиту.

2. Генетические полиморфизмы ФНО, лимфотоксина, рецепторов ФНО 1 и 2 типа влияют на клинические и лабораторные признаки острого панкреатита. В реактивную фазу острого панкреатита маркерами более выраженной гипертермии являются генотипы +250 GG и +250 AG Lta, а повышенный уровень амилазы (в 1,5 раза) связан с генетическими вариантами +36 GG и +36 AG TNFR1, +250 GG и +250 AG Lta. Генотипы -308 AA и -308 GA TNF α ассоциированы с

поздним наступлением реактивной фазы. В фазе секвестрации более выраженные гипертермия и лейкоцитоз ассоциированы с генотипом +36 AA TNFR1. Повышенный уровень амилазы (в 2 раза) маркируется генетическими полиморфизмами +36 GG и +36 AG TNFR1. Доказана связь генетических полиморфизмов цитокинов и их рецепторов с развитием гнойно-септических осложнений ОДП. У больных с острым панкреатитом с генетическими факторами +250 GG и +250 AG Lta парапанкреатический абсцесс в фазе секвестрации формируется на 3,5 суток раньше по сравнению с пациентами, имеющими генотип +250 AA Lta (14,5 и 18 сутки соответственно; $p=0,02$).

3. Установлена статистически значимая роль комбинаций генетических полиморфизмов ФНО, лимфотоксина, рецепторов ФНО 1 и ФНО 2 типов в формировании тяжести ОП. Сочетание генетических вариантов -308G TNF α , +250A Lta, +36A TNFR1 и +1663A TNFR2 ассоциировано с развитием острого панкреатита легкой степени тяжести (OR=1,65). С развитием панкреатита средней степени тяжести связаны генетические комбинации -308GA TNF α , +250G Lta и +36 G TNFR1 (OR=5,22); -308GA TNF α , +250G Lta и +1663A TNFR2 (OR=5,62); -308GA TNF α +250G Lta (OR=3,41); +250A Lta, +36GG TNFR1 и +1663A TNFR2 (OR=2,44). Генетическими факторами риска формирования тяжелой формы острого панкреатита являются комбинации -308A TNF α , +250G Lta и +36A TNFR1 (OR=3,79); -308A TNF α , +250G Lta и +36G TNFR1, +1663 G TNFR2 (OR=4,98).

4. Разработан эффективный алгоритм диагностики, который на основании выявленных генетических маркеров позволяет достоверно у 15,7% больных с острым панкреатитом прогнозировать среднетяжелое течение и у 9,7% со среднетяжелым панкреатитом прогнозировать тяжелое его течение.

5. Определена новая лечебная тактика, согласно которой больные с установленными генетическими вариантами среднетяжелого и тяжелого течения острого панкреатита незамедлительно переводятся в палату интенсивной терапии (реанимации) для проведения суточного мониторинга витальных функций, лабораторных исследований, УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства. При наличии показаний выполняется оперативное лечение. Проведение ранней «обрывающей» терапии позволяет достоверно снизить количество «открытых» операций в основной группе больных со среднетяжелым панкреатитом по сравнению с контрольной группой: 1 (2,8%) и 11(18,6%) соответственно ($p=0,05$). У больных с тяжелым панкреатитом установлено снижение сочетанных (мининвазивных и открытых вмешательств), открытых и этапных некрсеквестрэктомий в 2,3 раза ($p=0,04$).

6. Применение разработанного диагностико-лечебного алгоритма позволило достоверно снизить частоту гнойно-септических осложнений в основной группе по сравнению с контрольной группой: при среднетяжелой форме ОП с 26,3% до 2,8% соответственно ($\chi^2 =4,45$; $p=0,035$) и при тяжелой форме с 71,8% до 37,5% ($\chi^2 =3,72$; $p=0,05$). Связанные с улучшением качества диагностики изменения хирургической тактики привели к достоверному снижению летальности: при среднетяжелом панкреатите с 26,3% до 2,8% случаев ($\chi^2 =3,72$; $p=0,05$), а при тяжелом панкреатите с 30,8% до 18,8%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным с острым панкреатитом при поступлении в стационар наряду с клиническими, лабораторно-инструментальными методами обследования необходимо проводить исследование генетических полиморфизмов факторов некроза опухолей и их рецепторов с целью раннего прогнозирования неблагоприятного течения ОП.

2. При обследовании больных с острым панкреатитом в качестве маркеров раннего развития гнойно-септических осложнений необходимо использовать генетические варианты +250GG Lta и +250AG Lta. У больных, имеющих данные генотипы, парапанкреатический абсцесс в фазе секвестрации формируется на 3,5 суток раньше по сравнению с пациентами, имеющими генотип +250 AA Lta (14,5 и 18 сутки соответственно; $p=0,02$). У пациентов с генотипами, предрасполагающими к раннему формированию парапанкреатических абсцессов, в указанные сроки при обнаружении жидкостных образований должна проводиться тонкоигольная пункция под УЗИ-контролем с бактериоскопией.

3. Больных с клинико-диагностическими критериями легкого ОП при выявлении у них генетических комбинаций -308GA TNF α , +250G Lta и +36 G TNFR1 ; -308GA TNF α , +250G Lta и +1663A TNFR2 ; -308GA TNF α +250G Lta ; +250A Lta, +36GG TNFR1 и +1663A TNFR2 следует относить к категории среднетяжелого течения ОП. Они должны госпитализироваться в палату интенсивной терапии для проведения суточного мониторинга витальных функций, ежедневного контроля лабораторных показателей, интенсивной инфузионной, антибактериальной, дезинтоксикационной терапии, форсированного диуреза, введения сандостатина (окреотид), иммуномодулирующей терапии, а при наличии показаний для использования элементов «малой» хирургии (лапароскопия, пункционные вмешательства под УЗИ-контролем).

4. Больных с клинико-диагностическими критериями легкого и среднетяжелого течения ОП при выявлении генетических факторов риска формирования тяжелой формы ОП, комбинациями которого являются к -308A TNF α , +250G Lta и +36A TNFR1 ; -308A TNF α , +250G Lta и +36G TNFR1, +1663 G TNFR2, следует госпитализировать в реанимационное отделение, где им проводится лечение, аналогичное среднетяжелому панкреатиту, дополненное эпидуральным блоком; экстракорпоральными методами детоксикации; ежедневным лабораторным контролем и УЗИ-мониторингом брюшной полости и забрюшинного пространства. При наличии показаний – оперативное лечение.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Белоусов В.А. Острый панкреатит: клинические и молекулярно-генетические данные / В.А. Белоусов // Медицинский Академический журнал. – 2010. – Т.10. – № 5. – С.115.

2. Ярош А.Л., Солошенко А.В., Карпачев А.А., Сергеев О.С., Белоусов В.А., Зорбасов М. А., Герасименко Д.В. Острый панкреатит при вклиненном конкременте большого сосочка двенадцатиперстной кишки // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 9. – С.575-578.

3. Парфенов И.П., Белоусов В.А., Ярош А.Л., Карпачев А.А., Солошенко А.В. Современные представления о роли цитокинов в патогенезе острого панкреатита // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия «Медицина. Фармация». – 2011. – № 16 (111), вып. 15.

4. Парфенов И.П., Ярош А.Л., Солошенко А.В., Карпачев А.А., Сергеев О.С., Белоусов В.А., Герасименко Д.В. Диагностика и лечение билиарного панкреатита // Российский медицинский журнал. – 2012. – № 1. – С. 19-21.

5. Белоусов В.А. Влияние сроков госпитализации на развитие деструктивных осложнений острого панкреатита / В.А. Белоусов, И.П. Парфенов // Актуальные вопросы хирургии: материалы научно-практической конференции хирургов Центрального федерального округа Российской Федерации. – Орел, 2009. – С.18-19.

6. Белоусов В.А. Некоторые результаты молекулярно-генетического исследования больных острым панкреатитом / В.А. Белоусов, И.П. Парфенов, М.И. Чурносов // Инновационные технологии в биологии и медицине: материалы X Международного конгресса «Здоровье и образование в XXI веке». – 2009. – С.933-934.

7. Белоусов В.А. Изучение роли полиморфного генетического маркера -308G/A TNF α в формировании острого панкреатита / В.А. Белоусов, И.П. Парфенов, М.И. Чурносов // Актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов: материалы межрегиональной научно-практической конференции. – Белгород, 2009. – С.7.

8. Белоусов В.А. Клинико-генетическое исследование острого панкреатита / В.А. Белоусов, И.П. Парфенов, М.И. Чурносов: материалы IV Международной конференции молодых ученых-медиков. – Курск, 2010. Т.1. – С.92-94.

9. Белоусов В.А. О роли генетического разнообразия по локусам 308G/A TNF α и 250 G/A Lta в формировании острого панкреатита / В.А. Белоусов: материалы IX Всероссийской университетской научно-практической конференции молодых ученых по медицине. – Тула, 2010. – С.23-24.

10. Белоусов В.А. Полиморфизм -308G/A TNF α как маркер характера клинического проявления острого панкреатита / В.А. Белоусов, И.П. Парфенов, М.И. Чурносов: материалы VI Съезда Российского общества генетиков. – Ростов-на-Дону, 2010. – С. 22.

11. Парфенов И.П., Белоусов В.А., Чурносов М.И. Анализ дифференцированной хирургической тактики при остром деструктивном панкреатите // Актуальные вопросы хирургии: материалы научно-практической конференции хирургов Центрального федерального округа Российской Федерации. – Белгород, 2010. – С. 248-249.

12. Парфенов И.П., Белоусов В.А., Чурносов М.И. Сравнительный анализ течения реактивной фазы острого деструктивного панкреатита у жителей Белгородской области // Актуальные вопросы хирургии: материалы научно-практической конференции хирургов Центрального федерального округа Российской Федерации. – Белгород, 2010. – С. 250-252.

СПИСОК ПАТЕНТОВ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Способ прогнозирования течения острого панкреатита.

Решение о выдаче патента на изобретение / Авторы Парфенов И.П., Чурносов М.И., Белоусов В.А. – заявка № 2012140521/15(065468); заявл.21.09.12

2. Способ прогнозирования сроков формирования абсцессов при остром панкреатите.

Решение о выдаче патента на изобретение / Авторы Парфенов И.П., Чурносов М.И., Белоусов В.А. – заявка № 2012143160/15(069303); заявл.10.10.12

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

L α , ЛТ α – лимфотоксин α

ФНО, TNF α – фактор некроза опухоли α

TNF β – фактор некроза опухоли β

TNFR1 – рецептор фактора некроза опухоли первого типа

TNFR2 – рецептор фактора некроза опухоли второго типа

ОДП – острый деструктивный панкреатит

ОП – острый панкреатит

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЭПСТ – эндоскопическая папиллисфинктеротомия

Подписано в печать 13.03.2014. Times New Roman.
Формат 60×84/16. Усл. п. л. 1,0. Тираж 100 экз. Заказ 46.
Оригинал-макет подготовлен и тиражирован в ИД «Белгород» НИУ «БелГУ»
308015, г. Белгород, ул. Победы, 85.