

На правах рукописи

ВОСКАНЯН Сергей Эдуардович

**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ И КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ
ОСТРОГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПАНКРЕАТИТА**

14.01.17 – хирургия,
03.03.01 – физиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва, 2013

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Государственный научный центр Российской Федерации - Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И.Бурназяна Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И.Бурназяна ФМБА России»)

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор
Оноприев Владимир Иванович

доктор биологических наук, профессор
Коротько Геннадий Феодосьевич.

Официальные оппоненты:

Гальперин Эдуард Израилевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий курсом хирургической гепатологии и панкреатологии при кафедре хирургии ФППОВ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России»;

Шаповальянц Сергей Георгиевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии №2 лечебного факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России»;

Дегтярев Виталий Прокофьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет Минздрава России»

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

Защита состоится « 04 » апреля 2013 г. в 14:00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.124.01 при ФГБУ «Институт хирургии им. А.В.Вишневского Минздрава России» (117997, Москва, ул. Б. Серпуховская, д. 27)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Институт хирургии им. А.В.Вишневского Минздрава России».

Автореферат разослан « ____ » _____ 2013 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук

Шаробаро В.И.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Острый послеоперационный панкреатит (ОПП) является одним из наиболее тяжелых и часто встречающихся осложнений в хирургической гастроэнтерологии (Е.С.Катанов, 2000; Ю.С.Полушин и соавт., 2003; В.А.Кубышкин и соавт., 2004; Ю.А.Нестеренко и соавт., 2004; С.Г.Афанасьев и соавт., 2011; Д.В.Вычужанин и соавт., 2012; А.Г.Кригер и соавт., 2012; T.Aimodo et al., 2008). Так, по данным разных авторов, операции на желудке по поводу рака или язвенной болезни осложняются ОПП в 10,6-58,3% случаев (В.Н.Чернышев, В.И.Белоконев, 1996; А.Ф.Черноусов и соавт., 2004; Ю.И.Патютко, А.Г.Котельников, 2007; А.А.Чернявский и соавт., 2009; С.Г.Афанасьев и соавт., 2011; Д.В.Вычужанин и соавт., 2012), хирургические вмешательства на печени, внепеченочных желчных путях провоцируют острые воспалительные поражения поджелудочной железы (ПЖ) в раннем послеоперационном периоде у 16,5-51,3% больных (Е.С.Катанов, 2000; Ю.С.Полушин и соавт., 2003; В.В.Шабанов, 2007; Д.В.Вычужанин и соавт., 2012). Наиболее часто ОПП возникает после прямых операций на ПЖ и составляет, по данным разных авторов – 23-100% (Е.С.Катанов, 2000; В.Д.Федоров и соавт., 2000; Ю.С.Полушин и соавт., 2003; В.А.Кубышкин и соавт., 2001; В.В.Шабанов, 2007; Д.В.Вычужанин и соавт., 2012; А.Г.Кригер и соавт., 2012; G.Benassai et al., 2000). ОПП является достаточно частым осложнением ретроградной холангиопанкреатографии и составляет 0,5-52% (Д.П.Коченков и соавт., 2000; Д.В.Вычужанин и соавт., 2012; P.V.Cottonetal., 2009; S.Arata et al., 2009; Y.W.Joo et al., 2009; K.Ito et al., 2011; V.J.Elmunzer et al., 2012; S.Li et al., 2012).

Развитие ОПП существенно осложняет течение послеоперационного периода на органах брюшной полости и является одной из частых причин госпитальной летальности, которая составляет от 10-30% при легкой форме ОПП до 50-100% при тяжелой форме (Е.С.Катанов, 2000; А.Л.Костюченко, В.И.Филин, 2000; Ю.С.Полушин и соавт., 2003; В.Л.Полуэктов и соавт., 2009; С.Г.Афанасьев и соавт., 2011; А.Г.Кригер и соавт., 2012; В.А.Кубышкин и соавт., 2012; E.Servín-Torres et al., 2009; I.Gukovsky, A.S.Gukovskaya, 2010; U.Kutluana et al., 2010).

Как это неоднократно подчеркивалось, развитие ОПП влечет за собой манифестацию целого ряда других осложнений – несостоятельности анастомозов, паралитической кишечной непроходимости, внутрибрюшных ограниченных и распространенных инфекционно-воспалительных осложнений, плевропульмональных осложнений, внутрибрюшных кровотечений и пр. (С.А. Касумьян и соавт., 2001; Ю.С.Полушин и соавт., 2003; В.А.Кубышкин и соавт., 2004; А.Г.Кригер и соавт., 2012; M.W.Buchler et al., 2001; S.Bank et al., 2002).

Некоторые ключевые вопросы физиологии ПЖ и панкреатической секреции остаются не раскрытыми. В частности, окончательно не исследованы механизмы, условия реализации и функциональные различия вариантов обратного торможения экзосекреции ПЖ ее ферментами с двенадцатиперстной кишки (ДПК), как ведущего компонента саморегуляции панкреатической секреции (Г.Ф. Коротько и соавт., 2001; C.Owyang et al., 1996). До настоящего времени убедительно не обоснованы причины

параллельной секреции ПЖ ферментов и механизмы срочной адаптивной реакции ферментовыделения в начальной фазе постпрандиальной секреции ПЖ (Г.Ф.Коротко, 2000). Дуктальная стадия панкреатической секреции до сих пор рассматривается как процесс неконтролируемого и нерегулируемого движения секрета от люминальных клеточных мембран до просвета ДПК (R.M.Case, 1998). Тем не менее, это противоречит ряду известных феноменов гидростатики и кинетики панкреатического секрета, не укладывающихся в известные физические законы гидродинамики трубчатых структур, что позволило предположить наличие некоего гипотетического звена регуляции панкреатической секреции на дуктальном уровне (А.К.Макаров и соавт., 1996; С.Р.Armstrong et al., 1985; E.S.Klein et al., 1983). Крайне скудны и сведения о морфологической организации протоковой системы ПЖ, как предполагаемого места локализации данных структур. Очевидно, что неисследованность целого ряда весьма актуальных вопросов фундаментальной панкреатологии в существенной мере сдерживает прогресс некоторых прикладных направлений, а именно методов управления и коррекции экзосекреции панкреатических ферментов, гидростатического интрадуктального давления, оптимизации трансдуктальной элиминации секрета. Кроме того, этим в значительной степени ограничивается диапазон исследований патогенеза ОПП.

Современное состояние проблемы прогнозирования и профилактики ОПП в абдоминальной хирургии остается неутешительным – частота ОПП по-прежнему крайне высока и не имеет тенденции к снижению, предложенные прогностические тесты и критерии показали свою невысокую информативность при проспективном исследовании (Б.А.Сотниченко, 1995; Е.С.Катанов, 2000; В.Ј.Еlmunzer et al., 2012; S.Li et al., 2012). И это – несмотря на внедрение в клиническую практику ряда патогенетически обоснованных и перспективных методов превентивной терапии, в частности широкое использование аналогов соматостатина (Б.С.Брискин и соавт., 2001; Д.В.Вычужанин и соавт., 2012; А.Г.Кригер и соавт., 2012; М.Тsuji et al., 1999).

В целом проведение комплексного исследования закономерностей структурно-функциональной организации панкреатической секреции, развернутое изучение этиопатогенеза ОПП, обобщающие исследования клинических особенностей данного осложнения, разработка и совершенствование принципов прогнозирования, профилактики и лечения ОПП в хирургической гастроэнтерологии представляется актуальным для фундаментальной и прикладной панкреатологии.

Цель исследования: Снижение частоты и тяжести острого послеоперационного панкреатита, а также обусловленной им летальности в хирургической гастроэнтерологии путем оптимизации методов его прогнозирования и профилактики, базирующихся на новых данных о морфофизиологии поджелудочной железы в норме и патологии.

Задачи исследования:

1. Исследовать закономерности и варианты морфологической организации протоковой системы ПЖ на основе концепции наличия интрадуктальных структур регуляции панкреатической секреции.

2. Разработать в эксперименте методологию исследования дуктальных механизмов регуляции панкреатической секреции. В зависимости от условий моделирования секреторного процесса исследовать регуляцию внутрипротокового секреторного давления, кинетики панкреатического секрета на дуктальном уровне, обосновать роль клапанного аппарата протоков в регуляции данных физиологических процессов и определить возможные пути управления его функциональным состоянием.

3. Исследовать закономерности панкреатической секреции в различных секреторных регионах ПЖ, установить назначение клапанов протоков в обеспечении неэквивалентности разных регионов железы в формировании ферментного спектра секрета. Изучить механизмы регуляции функционального состояния клапанного аппарата панкреатических протоков и механизмы сопряжения секреторного и секретотранспортного процессов в ПЖ.

4. Выявить трансформации функционального состояния клапанного аппарата протоков при остром панкреатите в эксперименте и определить роль клапанов в механизмах развития острого панкреатита. Изучить патологические трансформации морфофункционального состояния дуктального клапанного аппарата у пациентов с заболеваниями панкреатобилиодуоденального комплекса, выявить их связь с особенностями кинетики панкреатического секрета, экзосекреции его компонентов и частотой ОПП.

5. На основании ретро- и проспективного анализа непосредственных результатов хирургического лечения заболеваний органов брюшной полости и забрюшинного пространства определить роль ОПП в осложненном течении послеоперационного периода, изучить его влияние на непосредственные и отдаленные результаты операций.

6. Определить прогностически значимые факторы риска развития ОПП, с помощью которых разработать систему этапного прогнозирования данного осложнения на основе до- и интраоперационного мониторинга.

7. С помощью оптимизированных диагностических критериев ранжировать ОПП по степени тяжести.

8. Разработать способы минимизации влияния операционной травмы и острого воспаления поджелудочной железы на функциональное состояние клапанного аппарата панкреатических протоков.

9. Разработать оптимизированную систему профилактики ОПП в хирургической гастроэнтерологии с учетом риска развития данного осложнения.

10. Провести сравнительный анализ клинической эффективности оптимизированной системы профилактики ОПП.

Положения, выносимые на защиту:

1. Протоковая система ПЖ содержит активные и пассивные клапанные структуры и микродепо секрета, играющих ключевую роль в регуляции интрадуктальной кинетики панкреатического секрета.

2. Клапанный аппарат протоковой системы ПЖ участвует в срочной субстратферментной адаптации панкреатической секреции, является морфологическим субстратом разобщения различных секреторных регионов ПЖ и перемежающейся функциональной гетерогенности панкреатической секреции.

3. Нарушение оттока панкреатического секрета, обусловленное дисфункцией клапанного аппарата, является ведущим триггерным механизмом развития ОПП, а в последующем – основным патогенетическим фактором в прогрессировании осложнения.

4. Применение методов, устраняющих нарушения внутрипротоковой кинетики панкреатического секрета, обусловленной дисфункцией клапанного аппарата, способствует снижению частоты и выраженности ОПП.

5. В стратификации риска развития ОПП важным является комплексная оценка морфофункционального состояния ПЖ, главного панкреатического протока, большого дуоденального сосочка, особенностей заболевания и хирургического вмешательства.

6. Профилактика ОПП, основанная на стратифицированной оценке риска и предусматривающая использование методов оптимизации внутрипротоковой кинетики панкреатического секрета, позволяет значительно уменьшить частоту и тяжесть панкреатита, количество послеоперационных осложнений, госпитальную летальность, сократить длительность послеоперационного пребывания больных в стационаре.

Новизна результатов исследования:

1. Впервые в структуре панкреатических протоков человека и животных выявлены активные и пассивные клапаны, установлены закономерности их морфологической организации по протяжению протоковой системы ПЖ.

2. Впервые были выявлены механизмы регуляции функционального состояния дуктального клапанного аппарата, показана ключевая роль клапанов в регуляции внутрипротоковой кинетики панкреатического секрета, обеспечении срочной адаптации ферментного состава панкреатического секрета, регуляции инкреции панкреатических ферментов в кровеносное русло.

3. Впервые было выявлено явление перемежающейся функциональной гетерогенности секреторных регионов ПЖ, установлено ведущее значение клапанного аппарата в ее реализации, показана ее основная роль в обеспечении срочной адаптации ферментного состава панкреатического секрета.

4. Впервые была показана обусловленная дисфункцией клапанного аппарата трансформация внутрипротоковой кинетики секрета и экзосекреции ПЖ при остром панкреатите и операционной травме ПЖ. Установлена ее патогенетическая значимость.

5. Впервые показаны возможности устранения нарушений дуктальной стадии секреторного процесса при остром панкреатите различного генеза, позволившие разработать новые способы профилактики ОПП.

6. Предложена новая система оценки степени тяжести ОПП, отражающая особенности клинического течения осложнения.

7. Были выявлены новые до- и интраоперационные факторы риска развития ОПП после внутрибрюшных операций, впервые предложена система прогнозирования развития ОПП, показана ее высокая эффективность.

8. Впервые выявлены морфофункциональные трансформации дуктального клапанного аппарата у больных с патологией ПЖ, установлена их связь с частотой и тяжестью ОПП после внутрибрюшных операций.

9. Разработаны и внедрены в клиническую практику новые способы профилактики ОПП в хирургической гастроэнтерологии, показана их клиническая эффективность.

10. Предложена система комплексной профилактики ОПП, базирующаяся на периоперационной оценке риска развития осложнения, позволяющая существенно улучшить непосредственные результаты внутрибрюшных операций.

Теоретическая значимость исследования

1. В составе протоковой системы поджелудочной железы обнаружены новые структуры – активные и пассивные клапаны и микродепо секрета, установлена их ключевая роль в организации секреторного процесса, регуляции и срочной адаптации панкреатической экзосекреции. На основании этих данных была сформулирована концепция модульной морфофункциональной организации панкреатической экзосекреции.

2. Установлено важное значение нарушения функционирования клапанного аппарата в патогенезе острого панкреатита.

Практическая значимость исследования

1. Установлены особенности течения и диагностики ОПП и влияние его развития на непосредственные и отдаленные функциональные результаты внутрибрюшных операций, предложена система оценки тяжести ОПП.

2. Выявлены до- и интраоперационные факторы риска развития ОПП после внутрибрюшных операций, на основании которых разработана система периоперационного прогнозирования развития осложнения.

3. Разработаны новые способы профилактики острого панкреатита после внутрибрюшных операций, основанные на полученных новых данных о механизмах регуляции кинетики панкреатического секрета и патофизиологии ОПП.

4. Предложен алгоритм дифференцированной комплексной профилактики ОПП в хирургической гастроэнтерологии, применение которого позволило существенно снизить частоту и тяжесть осложнения, значимо улучшить непосредственные результаты внутрибрюшных операций.

Внедрение в практику

Результаты диссертационной работы используются в практической деятельности ГБУ «Городская клиническая больница №50» Департамента здравоохранения города Москвы (127206, г. Москва, ул. Вучетича, 21), в МБУ «Городская клиническая больница №14» Управления здравоохранения Администрации города Екатеринбурга (620141, г. Екатеринбург, ул. Медицинская, 2), и в ФГБУ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И.Бурназяна ФМБА России» (123098, Москва, ул. Маршала Новикова, 23). Основные положения диссертационного исследования используются в учебном процессе на кафедре неотложной и общей хирургии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования Минздравсоцразвития России» (123995, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1 стр. 1) и на кафедре хирургических болезней ФПК и ПП ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России» (620109, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3), кафедре хирургии с курсами онкологии, эндоскопии и хирургической патологии Института профессионального последипломного образования ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России».

Публикации. По теме диссертации опубликованы 173 научные работы, в том числе 20 статей в ведущих рецензируемых журналах, получено 11 патентов Российской Федерации на изобретения, сделано одно научное открытие (диплом №256, от 10.09.2004, рег. №309).

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 536 страницах машинописного текста, состоит из введения, 11 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографии (91 источник на русском и 484 на иностранных языках), приложений. Работа содержит 152 таблицы, иллюстрирована 103 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика материала и методов экспериментального исследования

Исследование выполнено на 363 беспородных собаках (табл. 1). Экспериментальное исследование выполнено при поддержке РФФИ (грант №02-04-48018).

В эксперименте разработана и стандартизирована оригинальная модель изучения дуктальных механизмов регуляции панкреатической секреции и функциональной гетерогенности различных регионов ПЖ, заключающаяся в формировании протоковых бассейнов ПЖ, которые изолируются друг от друга на уровне главного панкреатического протока железы (рис. 1).

Одновременно во всех дуктальных бассейнах ПЖ исследовались основные параметры кинетики панкреатического секрета: объем выделяемого секрета, внутрипротоковое давление секрета и латентный период секреции. При этом все указанные параметры кинетики секрета анализировались отдельно из проксимальной и дистальной частей дуктального бассейна. Внутрипротоковое давление секрета исследовалось по методике А.С.Зарзар (1968). Латентный период секреции определяли временем от окончания введения стимуляторов панкреатической

секреции до начала движения столба жидкости в градуированной катетере, установленном в проток ПЖ.

Таблица 1

Распределение животных по сериям экспериментов и группам в зависимости от задач исследования

Серии и группы животных	Задачи исследования	Количество животных
1 серия	Разработка и стандартизация методики исследования кинетики панкреатического секрета и экзосекреции различных регионов ПЖ, изолированных на уровне главного панкреатического протока.	15
2 серия	Исследование количественных и качественных параметров панкреатической секреции изолированных дуктальных бассейнов ПЖ с последующим анализом роли клапанного аппарата протоков в условиях:	55
Группа 2.1	комбинированной пептидергической и холиномиметической стимуляции секреции;	35
Группа 2.2	стимуляции панкреатической секреции интрадуоденальным введением подкисленного гидролизата белка с последующим селективным и генерализованным обратным торможением секреции ПЖ интрадуоденальным введением трипсина;	20
3 серия	Исследование механизмов регуляции функционального состояния клапанного аппарата протоков ПЖ.	66
Группа 3.1	Исследование эффектов регионарно введенных миолитиков на параметры кинетики панкреатического секрета в изолированных дуктальных бассейнах;	6
Группа 3.2	Исследование эффектов регионарно введенных миотоников на параметры кинетики панкреатического секрета в изолированных дуктальных бассейнах;	6
Группа 3.3	Исследование эффектов изолированной нутритивной стимуляции (ощелоченный гидролизат белка) на параметры кинетики панкреатического секрета в изолированных дуктальных бассейнах;	6
Группа 3.4	Исследование эффектов изолированной пептидергической стимуляции (секретин) на параметры кинетики панкреатического секрета в изолированных дуктальных бассейнах;	10
Группа 3.5	Исследование эффектов комбинированной нутритивной стимуляции (гидролизат белка) и пептидергической стимуляции (секретин) на параметры кинетики панкреатического секрета в изолированных дуктальных бассейнах;	10
Группа 3.6	Исследование эффектов комбинированной нутритивной стимуляции (гидролизат белка) и пептидергической стимуляции (секретин) в сочетании с блокадой ССК-рецепторов на параметры кинетики панкреатического секрета в изолированных дуктальных бассейнах;	10
Группа 3.7	Исследование функционального сопряжения клапанного аппарата протоков ПЖ и панкреатического дуоденального сосочка в обеспечении кинетических характеристик панкреатического секрета;	6
Группа 3.8	Изучение влияния медикаментозной автономизации различных регионов ПЖ на параметры кинетики панкреатического секрета в модели изолированных дуктальных бассейнов ПЖ.	12
4 серия	Исследование особенностей интрапанкреатической микроциркуляции в изолированных дуктальных бассейнах ПЖ.	10

Таблица 1 (продолжение)

Серии и группы животных	Задачи исследования	Количество животных
5 серия	Исследование механизмов функционально гетерогенной секреторной деятельности ПЖ при экспериментальном остром панкреатите и роли их нарушений в развитии острого панкреатита.	124
Группа 5.1	Изучение трансформаций параметров секреции изолированными дуктальными бассейнами ПЖ в условиях моделирования острого панкреатита;	30
Группа 5.2	Изучение трансформаций параметров секреции изолированными дуктальными бассейнами ПЖ в условиях моделирования операционной травмы ПЖ;	8
Группа 5.3	Изучение роли клапанного аппарата протоков ПЖ в реализации дуктальных механизмов развития острого панкреатита;	20
Группа 5.4	Изучение частоты развития острого панкреатита после прямых операций на поджелудочной железе при использовании различных миотропных средств;	45
Группа 5.5	Изучение влияния парапанкреатической инфильтрации местных анестетиков на параметры кинетики секрета изолированными дуктальными бассейнами ПЖ в условиях прямой операционной травмы ПЖ;	16
Группа 5.6	Изучение влияния интрадуктального введения местных анестетиков на параметры кинетики секрета в изолированных дуктальных бассейнах ПЖ в условиях экспериментального острого панкреатита;	10
Группа 5.7	Изучение влияния внутривенного введения синтетического аналога соматостатина – октреотида на параметры кинетики панкреатического секрета в условиях экспериментального острого панкреатита.	10
Группа 5.8	Изучение частоты ОП после резекции левой доли ПЖ.	20
Группа 5.9	Изучение влияния интрадуктального введения местных анестетиков на частоту развития острого панкреатита после операций на ПЖ.	10
Группа 5.10	Изучение влияния подкожного введения октреотида на частоту развития острого панкреатита после операций на ПЖ.	20
Группа 5.11	Изучение влияния внутривенного введения октреотида на частоту развития острого панкреатита после операций на ПЖ.	20
6 серия	Исследование морфологических характеристик клапанов панкреатических протоков собак.	8
<i>ИТОГО</i>		<i>363</i>

Стимуляцию панкреатической секреции осуществляли секретинном (0,15 мкг/кг/ч, внутривенно) и пилокарпина (0,15 мкг/кг/ч, внутривенно), а также интрадуоденальным введением подкисленного соляной кислотой до рН 2,0 гидролизата животного белка – гидролизина (1 мл/кг/30мин). Обратное торможение панкреатической секреции вызывалось интрадуоденальным введением трипсина в дозах 0,01 мг/кг и 0,1 мг/кг массы тела животного.

С использованием унифицированных биохимических методик в секрете ПЖ исследовалось содержание и активность: общего белка, общей протеолитической активности, триптической, амилалитической, липолитической активности, рассчитывались их дебиты.

Осуществляли регионарное введение в селезеночную артерию миотоника окситоцина (0,006 Ед/кг) и миолитика дротаверина (0,1 мг/кг). Анализировались параметры кинетики секрета отдельно в бассейнах, получающих кровоснабжение из системы селезеночной артерии и панкреатодуоденальных артерий. Данные эксперименты выполнялись на фоне стимуляции секреции секретинном (0,15 мг/кг/ч,

внутривенно) и пилокарпином (0,15 мкг/кг/ч, внутривенно). Проведено изучение кинетики панкреатического секрета в дуктальных бассейнах ПЖ после интрадуоденального введения ошелаченного до рН 8,5 гидролизата животного белка (3 мл/кг/30мин). У ряда животных осуществлялась комбинированная нутритивная (гидролизин) и пептидергическая (секретин) стимуляция панкреатической секреции.

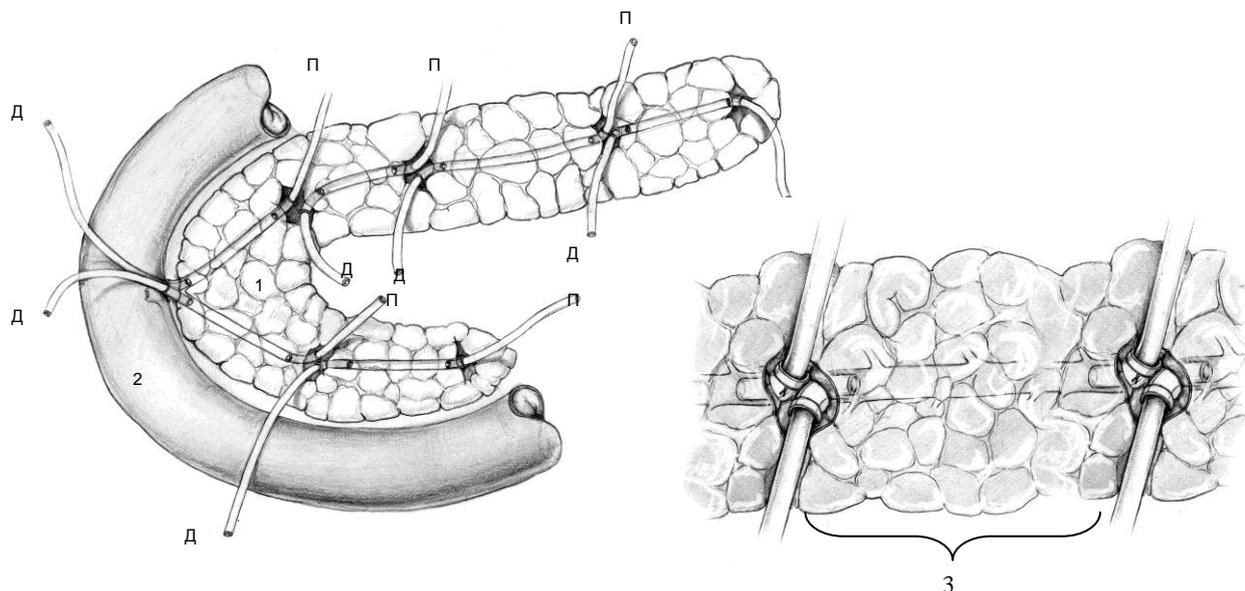


Рисунок 1. Методика формирования изолированных дуктальных бассейнов поджелудочной железы. 1 – поджелудочная железа, разделенная на изолированные дуктальные бассейны на уровне главного панкреатического протока; 2 – двенадцатиперстная кишка; 3 – изолированный дуктальный бассейн. П – проксимальные и Д - дистальные катетеры каждого из изолированных дуктальных бассейнов.

В группе 3.6 осуществлялась внутривенная инфузия антагониста ССК-А рецепторов лорглиюмида (2,0 мг/кг). Введение гидролизина, секретина и лорглиюмида при этом осуществлялось одновременно.

Для изучения функционального сопряжения клапанного аппарата протоков ПЖ и панкреатического дуоденального сосочка использовалась оригинальная модель эксперимента (рис. 2).

При помощи катетеров в правом и левом главных панкреатических протоках (ГПП), а также катетера, расположенного на выходе из протоковой системы ПЖ (дистальнее панкреатического дуоденального сосочка) регистрировались объем секреции и гидростатическое давление секрета до и после последовательного введения окситоцина и дротаверина. При этом панкреатический секрет правой и левой долей ПЖ отводился наружу. В группу 3.7 включены только те животные, у которых при постмортальном исследовании в одном из отделов (переднем или заднем) тела железы, чьи протоки с учетом техники эксперимента катетеризировались отдельно, были обнаружены клапанные элементы главного протока, а в другом таковые не были выявлены.

Исследование влияния медикаментозной автономизации секреторных регионов ПЖ на кинетику панкреатического секрета в изолированных дуктальных бассейнах осуществлялась путем глубокой инфильтрации левой полуокружности чревного и

краниального брыжеечного сплетений, а также всего интеристмального пространства, левой полуокружности аорты от средней трети левой ножки диафрагмы до устья левой почечной артерии, влагалища селезеночной артерии и вены вплоть до ворот селезенки, области конfluence селезеночной и краниальной брыжеечной вен, желудочно-селезеночной связки 2% раствором лидокаина, при этом общая доза вводимого лидокаина составляла 10 мг.

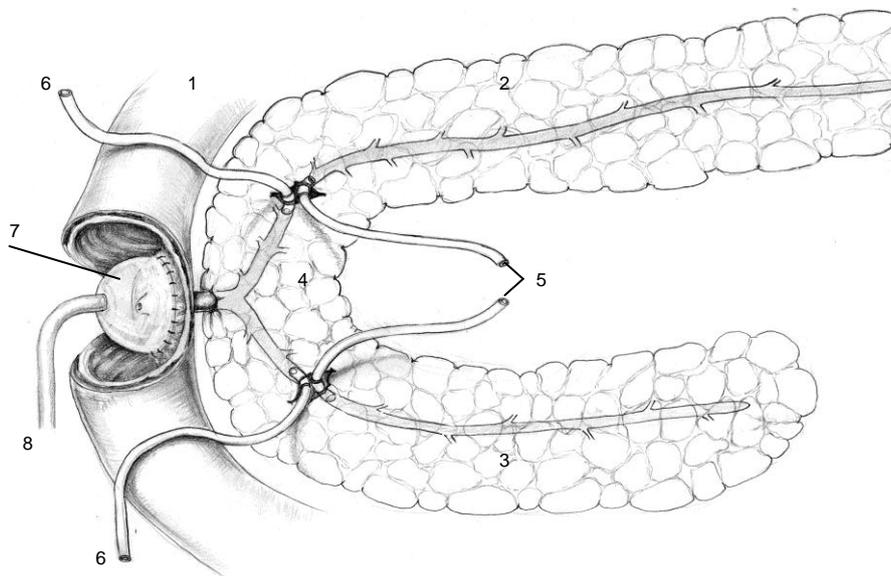


Рисунок 2. Методика исследования функционального сопряжения клапанного аппарата протоков поджелудочной железы и панкреатического дуоденального сосочка.
 1 – двенадцатиперстная кишка; 2 – левая доля ПЖ; 3 – правая доля ПЖ; 4 – тело ПЖ; 5 – катетеры, установленные в главный проток правой и левой доли ПЖ для отведения из них панкреатического сока; 6 – проксимальные катетеры для изучения кинетики секрета в главном протоке тела железы; 7 – латексный резервуар для сбора сока, выделяющегося из панкреатического сосочка; 8 – катетер, герметично укрепленный в латексном резервуаре.

Напряженность эндосекреции ферментов ПЖ оценивалась по амилолитической активности сыворотки крови.

Интрапанкреатическая микроциркуляция исследовалась методом полярографии по водороду.

Моделирование острого панкреатита (ОП) в 5 серии экспериментов осуществлялось двумя способами: ретроградным введением в протоковую системы изолированных дуктальных бассейнов смеси аутожелчи и трипсина в равных соотношениях под давлением 120 мм вод. ст. общим объемом не более 0,5 мл с последующим отжатием дистального катетера на 30 минут (Патент РФ №2174259); внутривенным введением церулеина в дозе 5мкг/кг массы тела животного. Операционная травма ПЖ моделировалась резекцией левой доли железы вместе с селезенкой. В исследование включались животные с развившимся ОП умеренной степени тяжести, установленного на основании прижизненного морфометрического исследования биоптата ПЖ (определение карио-цитоплазматического индекса и индекса полиморфно-клеточной инфильтрации). Дуктальные механизмы развития ОП при этом исследовались путем воздействия на клапанный аппарат протоков железы миотропными средствами (дротаверин и окситоцин, схема описана выше).

Парапанкреатическая микроиригация (ППМИ) моделировалась инфильтрацией околопанкреатических листков брюшины, а также области чревного ствола и краниальной брыжеечной артерии 2% раствором лидокаина (7 мг/кг массы тела животного) перед резекцией левой доли ПЖ с селезенкой. В группе животных 5.6 через 4 часа после индукции экспериментального ОП осуществляли введение лидокаина в дуктальные бассейны через проксимальный протоковый катетер в дозе 0,5 мг на каждый бассейн. В группе животных 5.9 после выполнения резекции левой доли ПЖ ретроградно в ГПП вводили лидокаин в дозе 1мг.

В условиях церулеиновой модели острого панкреатита проводили внутривенное введение октреотида в дозе 50 мкг однократно.

Клинический материал и методы исследования

Изучены результаты хирургического лечения 2968 больных с патологией органов пищеварения. Клинический материал исследования и его распределение на группы представлен в таблице 2.

Таблица 2

Клинический материал исследования и его распределение на группы

Нозология	Вид оперативного вмешательства	Группы больных		
		Контрольная, n	Основная, n	Всего
Осложненная язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	Изолированная и комбинированная РДП	940	224	1164
Осложненная язвенная болезнь желудка	РГП или резекция желудка	228	108	336
Рак желудка	Гастрэктомия	109	82	191
	ПРЖ	30	25	55
	Дистальная резекция желудка	88	80	168
	Комбинированные операции	42	45	87
Проксимальный рак поджелудочной железы и периампулярной области	ПДР	162	146	308
Дистальный рак поджелудочной железы	ДРПЖ	32	33	65
Рак толстой и прямой кишки	ЛГКЭ	125	132	257
	ПГКЭ	66	60	126
	ВБРПК (БАР или ЭПК)	42	45	87
Постгастрорезекционные синдромы	Реконструктивные операции	70	54	124
ВСЕГО		1934	1034	2968

Примечание: РДП – радикальная дуоденопластика; РГП – радикальная гастропластика; ПРЖ – проксимальная резекция желудка; ПДР – панкреатодуоденальная резекция; ДРПЖ – дистальная резекция поджелудочной железы; ЛГКЭ и ПГКЭ – соответственно лево- и правосторонняя гемиколэктомия; ВБРПК – внутрибрюшная резекция прямой кишки; БАР и ЭПК – брюшно-анальная резекция и экстирпация прямой кишки.

Прогностическая значимость вероятных факторов риска развития ОПП после внутрибрюшных операций ретро- и проспективно исследована у 1934 больных контрольной группы. Исследована значимость анамнестических, клинических, конституциональных, лабораторных, эндоскопических, ультразвуковых, рентгенологических критериев (в общей сложности 152 различных факторов).

Прогностическая значимость определялась на основании достоверно более высокой встречаемости признака у больных манифестированным ОПП по критерию χ^2 при уровне значимости $p < 0,05$. Факторы риска ранжировались по степени значимости на основании расчета показателя относительного риска (ПОР) для каждого из выявленных факторов с указанием границ 95% доверительного интервала.

В зависимости от степени относительного риска того или иного критерия последние стратифицировались на факторы высокого (ПОР – 2,5 и более) и умеренного (ПОР – от 1,3 до 2,4) риска.

На основании значений показателя относительного риска каждого факторов устанавливался балльный эквивалент, который использовался в системе прогнозирования ОПП. Для определения степени риска развития ОПП на предоперационном этапе предложена формула:

$$R = \frac{\sum f}{n} + (\sqrt{n})^h ,$$

где R – числовой эквивалент степени риска развития острого послеоперационного панкреатита, f – значимость фактора риска (в баллах), n – количество выявленных факторов риска, h – количество выявленных факторов высокого риска.

На дооперационном этапе среди пациентов выделялись три группы: высокого (R более 5), умеренного (R от 2,1 до 5,0) и низкого (R от 0 до 2,0) риска развития ОПП, а в группах больных, подвергнутых прямым операциям на ПЖ группы высокого (R более 5) и умеренного (R 5 и менее) риска развития осложнения.

Стратификация пациентов на группы риска окончательно подвергалась коррекции на основании выявления прогностически значимых интраоперационных факторов риска, которые были выявлены на основании исследования значимости в общей сложности 124 различных критериев трех типов: лабораторных, анатомических (патоморфологических) и технических.

Была изучена чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов, прогностическая точность, прогностическая эффективность предложенной системы периоперационного прогнозирования ОПП в сравнении с системой прогнозирования осложнения, предложенной Ю.С.Полушиным и соавт. (2003).

Клинические варианты структурирования клапанного аппарата панкреатической дуктальной системы изучены у 175 больных контрольной и основной групп, подвергнутых операциям на ПЖ (102 больных с проксимальным раком ПЖ и периапулярной области, 32 пациента с дистальным раком ПЖ) в результате морфологического исследования протоковой системы (ПС) ПЖ по линии резекции и сопоставления с клиническими результатами. У 29 больных, подвергнутых ПСПДР изучен экзосекреторный потенциал культи ПЖ в зависимости от варианта структурирования клапанного аппарата протоков ПЖ. При этом осуществлялась орошением слизистой культи ДПК 20 мл подкисленного раствора гидролизина каждые 30 минут, а торможение секреции проводили интрадуоденальным введением

трипсина в дозах 0,01 и 0,1 мг/кг массы тела пациента. Исследования проводились на 12-16 сутки послеоперационного периода в случае неосложненного его течения.

Морфологическому исследованию подвергнуты 56 ПЖ людей обоего пола и различных возрастных групп. В исследование не включались все случаи выявленной патологии ПЖ, а также ее травматического повреждения. ПЖ забирались полностью не позднее 3-х часов после наступления смерти. Приготовленные гистологические и гистотопографические препараты подвергались общим и гистохимическим методикам окраски. Морфометрические исследования выполнялись с использованием окулярной сетки и линейки, применялась методика случайного отбора полей зрения.

Новые технологии профилактики острого панкреатита после внутрибрюшных операций

Внутривенная постоянная инфузия октреотида. Больным с умеренной и высокой степенью риска развития ОПП октреотид вводился: первые 3 суток при умеренном риске развития осложнения в дозе 0,2 мкг/кг/ч, при высоком риске в дозе 0,4 мкг/кг/ч внутривенно в виде постоянной инфузии. В дальнейшем, при неосложненном течении послеоперационного периода, переходили на подкожное введение препарата в дозе 100 мкг 2 раза в сутки, на протяжении 5 суток послеоперационного периода.

Дуоденальная энзимоингибция. Осуществлялась путем интрадуоденального введения трипсина в дозе 0,2 мг/кг массы тела больного на одно введение с интервалом в 6 часов через интраоперационно установленный дуоденальный зонд (Патенты РФ №2181599 и №2191595), в течение 3 суток после операции.

Парапанкреатическая микроирригация. Заключалась в орошении околопанкреатических клетчаточных пространств лекарственными коктейлями через интраоперационно установленные микроирригаторы. Рабочие части катетеров устанавливались в пред-, над- и инфрапанкреатической клетчатке, доступ к которой получали через малый сальник, правые отделы панкреатического листка мезоколон выше панкреатопортодуоденального треугольника и левые отделы брыжейки тонкой кишки над дуоденоюнальным переходом (Заявка на изобретение №2009116528 от 29.04.2009). Установка катетеров облегчалась использованием специального инструмента (Патент РФ на полезную модель №83921). Использовался лекарственный коктейль на основе 6% раствора полиглюкина (100 мл), включавший в себя 4,0 мг лидокаина и 1,0 мг даларгина. Коктейль вводился 2 раза в сутки в объеме 40-50 мл на каждый катетер в течение первых трех суток послеоперационного периода. В случае выявления ОПП дальнейшее применение метода ППМИ прекращали.

Интрадуоденальная реверсия панкреатического секрета. Способ использовался для профилактики ОПП при выполнении пилоросохраняющей панкреатодуоденальной резекции (ПДР) и заключался в автоматизированном интрадуоденальном возврате полученного трансдренажно панкреатического секрета на протяжении 7 суток раннего послеоперационного периода при помощи разработанного устройства для депонирования и порционного возврата аутосекрета.

Технология дренирования главного панкреатического протока при панкреатодуоденальной резекции. Среди пациентов основной группы, которым выполнялась ПДР при диаметре ГПП от 3 мм применялась оригинальная методика наружного дренирования протока культи ПЖ (Патент РФ №2329766), которая заключалась в применении коаксиальной дренажной системой, состоящей из полиперфорированной внутренней трубки, располагавшей по всей длине ГПП и неперфорированной наружной трубки, фиксированной к срезу ГПП культи ПЖ.

Интрадуктальное введение лидокаина. Больным основной группы, перенесшим ПДР по поводу рака головки ПЖ и периампулярной области интраоперационно, после выполнения наружного дренирования ГПП, в дренаж вводили 2% раствор лидокаина в объеме 0,5-1,5 мл в зависимости от диаметра ГПП. Введение лидокаина осуществлялось на протяжении трех суток после операции через каждые 12 часов.

Профилактика ОПП в хирургии «низких» околососочковых осложненных язв двенадцатиперстной кишки. В основной группе больных «низкими» околососочковыми язвами ДПК профилактику ОПП осуществляли путем наружного трансанального дренирования ГПП (Патент РФ №2340289).

Профилактика острого послеоперационного панкреатита в контрольной группе больных

Показаниями для профилактики ОПП в контрольной группе больных служили: операции на ПЖ, пенетрация язвы в ПЖ, околососочковые язвы ДПК, интраоперационная травма ПЖ, дооперационная гиперамилаземия (увеличение амилалитической активности сыворотки крови в 1,5 раза и более от нормальных значений), послеоперационная гиперамилаземия (увеличение амилалитической активности сыворотки крови в 1,5 раза и более от нормальных значений).

Профилактику ОПП в контрольной группе больных осуществляли следующим образом.

Всем больным, оперированным на ПЖ профилактику ОПП проводили послеоперационным применением октреотида в дозе 100 мкг подкожно через каждые 8 часов, а также апротинин в дозе 30 тыс. ЕД в сутки (в пересчете на контрикал) в течение трех суток послеоперационного периода. Дренирования ГПП либо не проводилось, либо осуществлялось в варианте внутреннего «скрытого» дренирования. Другой специфической профилактики ОПП не проводилось.

Всем пациентам с пенетрацией язвы в ПЖ, околососочковыми язвами ДПК, интраоперационной травмой ПЖ, до- и послеоперационной гиперамилаземией осуществляли профилактику ОПП следующим образом: в первые – третьи сутки после операции проводили подкожное введение октреотида в дозе 100 мкг два раза в сутки в сочетании с апротинином внутривенно (контрикал в дозе 30 тыс. ЕД в сутки). У всех остальных больных контрольной группы специфической профилактики ОПП после внутрибрюшных операций не проводилось.

Профилактика острого послеоперационного панкреатита в основной группе больных

Схемы профилактики ОПП у пациентов основной группы были стратифицированы согласно степени риска (табл. 3 и 4).

Таблица 3

Схема дифференцированной комплексной профилактики ОПП в основной группе больных в зависимости от степени риска развития осложнения после внутрибрюшных операций (за исключением операций на поджелудочной железе)

Этапы профилактики ОПП	Степень риска развития ОПП		
	Низкая	Умеренная	Высокая
<i>Дооперационный</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Исключение энтерального питания за 12 часов до операции; • Включение в премедикацию даларгина (1,0 мг, внутримышечно). 	<ul style="list-style-type: none"> • Исключение энтерального питания за 12 часов до операции; • Включение в премедикацию даларгина (1,0 мг, внутримышечно); • Включение в премедикацию октреотида (100 мкг, подкожно). 	<ul style="list-style-type: none"> • Исключение энтерального питания за 12 часов до операции; • Включение в премедикацию даларгина (1,0 мг, внутримышечно); • Включение в премедикацию октреотида (100 мкг, подкожно).
<i>Интраоперационный</i>	Не нуждается	<ul style="list-style-type: none"> • Даларгин (внутривенно, 0,25 мг/ч); • Октреотид (100 мкг, внутривенно каждые 4 часа операции). 	<ul style="list-style-type: none"> • Даларгин (внутривенно, 0,5 мг/ч); • Октреотид (100 мкг, внутривенно каждые 2 часа операции); • Наружное дренирование панкреатического и желчного протоков¹
<i>Послеоперационный</i>	<ul style="list-style-type: none"> • По мере возобновления энтерального питания – панкреатин (Креон 10000 ЕД, до 3 капсул в сутки). 	<ul style="list-style-type: none"> • Даларгин (внутримышечно, 2,0 мг через 6 часов после операции однократно); • Октреотид (0,2 мкг/кг/ч, внутривенно в виде постоянной инфузии в течение 3 суток с последующим переходом на подкожное введение); • По мере возобновления энтерального питания – панкреатин (Креон 10000 ЕД, до 3 капсул в сутки). 	<ul style="list-style-type: none"> • Даларгин (внутримышечно, 4,0 мг через 6 часов после операции однократно); • Октреотид (0,4 мкг/кг/ч внутривенно в виде постоянной инфузии в течение 3 суток с последующим переходом на подкожное введение); • ДЭИ трипсином (0,2 мг/кг, каждые 6 часов в течение трех суток после операции); • ППМИ на протяжении трех суток после операции²; • По мере возобновления энтерального питания – панкреатин (Креон 10000 ЕД, до 6 капсул в сутки).

Примечание: ¹ – для пациентов с низкими околососочковыми язвами ДПК; ² – пациенты с осложненной язвенной болезнью ДПК; ДЭИ – дуоденальная энзимоингибция; ППМИ – парапанкреатическая микроирригация.

Таблица 4

Схема дифференцированной комплексной профилактики ОПП в основной группе больных в зависимости от степени риска развития осложнения в хирургической панкреатологии

Этапы профилактики ОПП	Степень риска развития ОПП	
	Умеренная	Высокая
<i>Дооперационный</i>	<ul style="list-style-type: none"> Исключение энтерального питания за 12 часов до операции; Включение в премедикацию даларгина (1,0 мг, внутримышечно); Включение в премедикацию октреотида (100 мкг, подкожно). 	<ul style="list-style-type: none"> Исключение энтерального питания за 12 часов до операции; Включение в премедикацию даларгина (1,0 мг, внутримышечно); Включение в премедикацию октреотида (100 мкг, подкожно).
<i>Интраоперационный</i>	<ul style="list-style-type: none"> Даларгин (внутривенно, 0,25 мг/ч); Октреотид (100 мкг, внутривенно каждые 4 часа операции); Наружное дренирование панкреатического протока¹. 	<ul style="list-style-type: none"> Даларгин (внутривенно, 0,5 мг/ч); Октреотид (100 мкг, внутривенно каждые 2 часа операции); Наружное дренирование панкреатического протока¹.
<i>Послеоперационный</i>	<ul style="list-style-type: none"> Даларгин (внутримышечно, 2,0 мг через 6 часов после операции однократно); Октреотид (0,2 мкг/кг/ч, внутривенно в виде постоянной инфузии в течение 3 суток с последующим переходом на подкожное введение); По мере возобновления энтерального питания – панкреатин (Креон 10000 ЕД, до 3 капсул в сутки). 	<ul style="list-style-type: none"> Даларгин (внутримышечно, 4,0 мг через 6 часов после операции однократно); Октреотид (0,4 мкг/кг/ч внутривенно в виде постоянной инфузии в течение 5 суток с последующим переходом на подкожное введение); ДЭИ трипсином (0,2 мг/кг, каждые 8 часов в течение трех суток после операции)²; Реверсия панкреатического секрета в ДПК²; Интрадуктальное введение лидокаина; По мере возобновления энтерального питания – панкреатин (Креон 10000 ЕД, до 6 капсул в сутки).

Примечание: ¹ – для пациентов, подвергнутых ПДР; ² – пациенты, подвергнутые ПСПДР; ДЭИ – дуоденальная энзимоингибция; ДПК – двенадцатиперстная кишка.

Оценка эффективности профилактики ОПП после внутрибрюшных операций осуществлялась по следующим критериям: частоте и тяжести ОПП, общей частоте послеоперационных осложнений, частоте сателлитных осложнений, показателям числа осложнений на одного больного и числа инфекционно-воспалительных осложнений на одного больного, госпитальной летальности, длительности послеоперационного пребывания больного в стационаре.

Оценка тяжести послеоперационных осложнений проводилась согласно классификации хирургических осложнений по D. Dindo et al. (2004), в модификации M.L. DeOliveira (2006).

Статистическая обработка результатов исследования проведена при помощи пакета прикладных программ “Statistica 6.0” (“StatSoft inc.”, США) и статистической программы для Windows “Primer of Biostatistics 4.03 by Stanton A. Glantz, 1998 McGraw-Hill”.

Описание количественных признаков проводилось в виде средней и ее стандартной ошибки, а описание качественных признаков – в виде процентов с

указанием границ 95%-доверительного интервала. В ряде случаев при динамическом анализе показатели экзосекреции ПЖ стандартизировались относительно соответствующих значений в первый получас (час) секреции, которые принимались за 100%. Для оценки статистической значимости различий количественных признаков в независимых выборках использовался однофакторный дисперсионный анализ с расчетом критериев Стьюдента (2 выборки), Ньюмена-Кейлса (множественные сравнения), дисперсионный анализ повторных измерений (критерий F). Для малых выборок (менее 30 в любой из групп) в работе использованы непараметрические критерии сравнения: Манна-Уитни, Крускала-Уоллиса, Фридмана, непараметрический вариант критерия Ньюмена-Кейлса. Для множественного сравнения повторных измерений с контролем применялся непараметрический критерий Данна. Для попарного сравнения связанных групп использовали непараметрический критерий Уилкоксона. Для оценки статистической значимости различий двух качественных признаков применялись критерии χ^2 и Фишера (при общем числе наблюдений до 100). Множественное сравнение качественных признаков проводилось путем построения таблиц сопряженности с последующим расчетом критерия χ^2 . Анализ повторных измерений качественных признаков осуществлялся путем вычисления критерия Мак-Нимара. Оценку прогностической значимости факторов риска развития ОПП проводили путем расчета критерия для многопольных таблиц χ^2 .

Корреляцию двух количественных или порядковых признаков оценивали путем расчета коэффициента ранговой корреляции Спирмена, с последующей оценкой силы связи по шкале Чеддока. Для оценки корреляции двух качественных признаков рассчитывали коэффициент сопряженности. Многомерную корреляционную связь оценивали при помощи коэффициентов множественной и парциальной корреляции. Различия считались статистически значимыми при уровне справедливости нулевой гипотезы $p < 0,05$. Оценка эффективности диагностических методов и прогнозирования развития ОПП производилась путем расчета чувствительности (Se), специфичности (Sp), прогностической ценности положительного (ПЦП) и отрицательного (ПЦО) результатов с указанием 95% доверительного интервала. Для интегральной оценки метода нами применены 2 показателя: диагностическая точность (ДТ) и прогностическая эффективность (ПЭ). Клиническая эффективность отдельных способов и комплексной схемы профилактики ОПП оценивалась по критерию ЧБНЛ (число больных, которым необходимо провести профилактические мероприятия для предупреждения 1 случая ОПП; NNT – number needed to treat).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате морфологического исследования протоковой системы (ПС) ПЖ было установлено наличие в ее составе постоянно встречающихся клапанного аппарата и дуктальных микродепо секрета. Обнаруженные пространственные характеристики, места типичной локализации, наличие гладкомышечных элементов, особенности гистологического строения позволили выделить несколько типов протоковых клапанных структур: створчатые, угловые, полипообразные клапаны и

мышечно-эластические подушки (рис. 3). Они выявлены во всех отделах ПСПЖ, за исключением вставочных протоков.

Створчатые клапаны встречаются только во внутридольковых протоках, гладкомышечных элементов не содержат (пассивные клапаны), имеют в своем составе большое количество ретикулярных и эластических волокон, принимают участие в формировании внутрипротоковых микрорезервуаров секрета, располагаются преимущественно по протяжению протоков, но нередко выявляются также в местах впадения внутридольковых протоков в междольковые или в участках сообщения протоков-сателлитов с несущим их магистральным протоком.

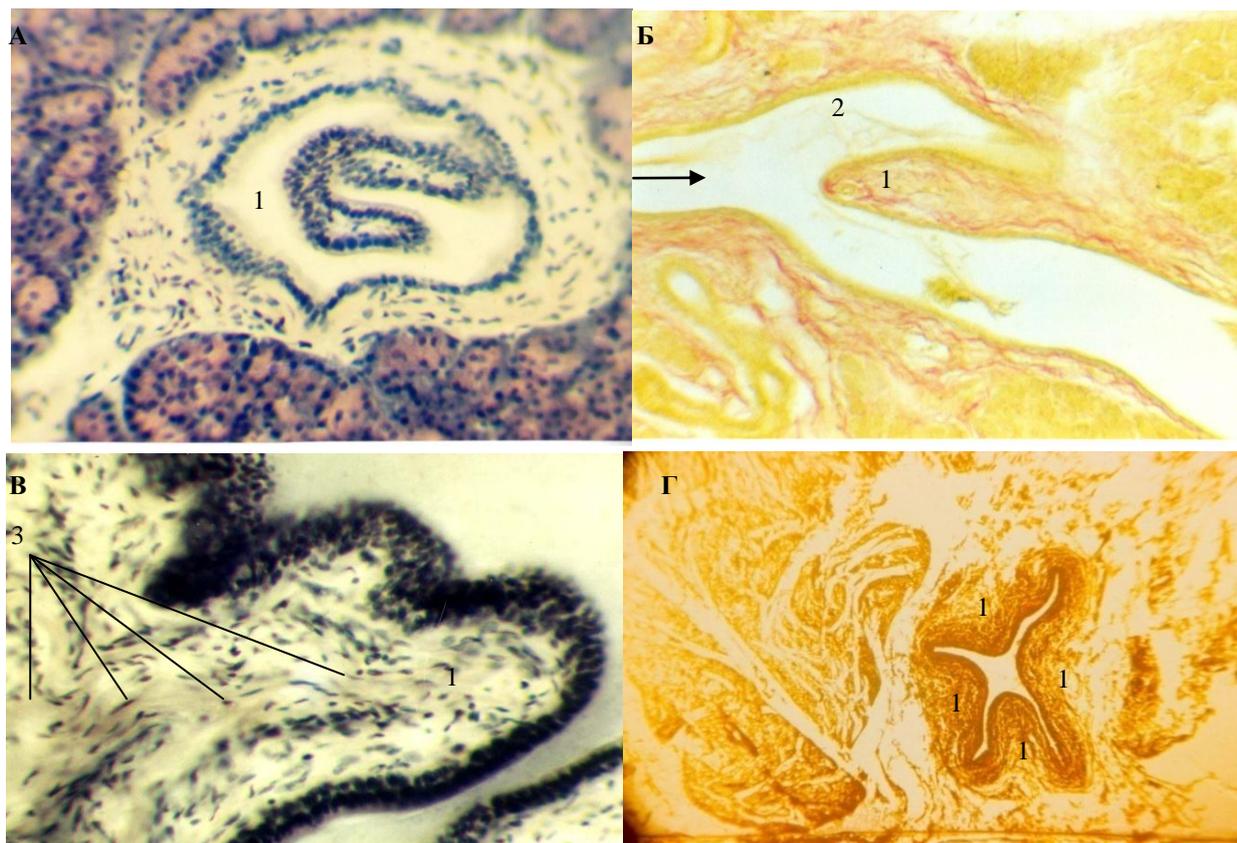


Рисунок 3. Типы клапанов протоковой системы поджелудочной железы. А – створчатый (окраска гематоксилином и эозином, x200), Б – полипообразный (окраска пикрофуксином по ван Гизону, x150), В – угловой (импрегнация азотно-кислым серебром по Карупу, x200) клапаны, Г – мышечно-эластические подушки (импрегнация азотно-кислым серебром по Карупу, x50,4). 1 – клапаны; 2 – микрорезервуар секрета; 3 – гладкомышечные элементы клапана. Стрелкой показано направление потока секрета.

Угловые клапаны располагаются в местах ветвления протоков разного порядка, содержат значительное количество гладкомышечных элементов, обладают выраженным коллагеново-эластическим остовом, участия в формировании микрорезервуаров секрета не принимают.

Полипообразные клапаны обнаруживаются во внутридольковых, междольковых и междольковых протоках, содержат гладкомышечные элементы, среди всех клапанов имеют наибольшее значение в формировании дуктальных микродепо секрета, в основном располагаются по протяжению протоков, но могут выявляться и в местах

впадения протоков мелкого калибра в более крупные, в области слияния нескольких протоков и формирования протока следующего порядка (рис. 4).

Мышечно-эластические подушки встречаются исключительно по протяжению главного и добавочного выводных протоков ПЖ, в их составе обнаружено большое количество гладкомышечных элементов, в соединительнотканном остове данных клапанов преобладают эластические и коллагеновые волокна, микрорезервуаров секрета не образуют.

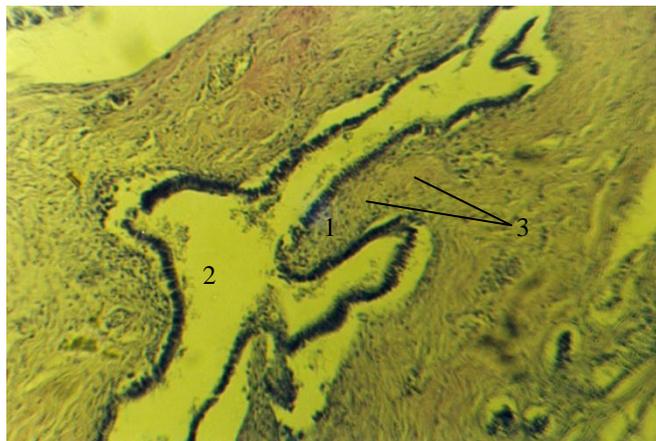


Рисунок 4. Полипообразный клапан (1) междолевого протока поджелудочной железы. Микрорезервуар секрета (2) перед локализацией клапана. Гладкомышечные элементы клапана (3). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 50,4$.

Специфичная ориентация гладкомышечных структур и эластических волокон в структуре клапанов свидетельствуют о проявлении барьерных свойств при расслабленном состоянии гладкомышечных элементов клапанов (собственно клапанная функция), в то время как сокращение активных структур клапанов приводит к открытию просвета протока, содействуя движению секрета по градиенту давления.

Дуктальные микрорезервуары панкреатического секрета обнаружены во всех отделах ПС, за исключением вставочных, главного и добавочного выводных протоков. Микродепо секрета располагаются непосредственно перед клапанами, при этом в их формировании участвуют полипообразные и створчатые клапаны. Относительная емкость микрорезервуаров секрета уменьшается по мере порядкового роста и увеличения диаметра протоков. Микродепо секрета зачастую непосредственно контактируют с перидуктальными барорецепторами или безмиелиновыми нервными волокнами, имеющими механорецепторные афференты.

Дуктальная стенка в участках локализации микрорезервуаров секрета отличается существенно меньшей толщиной стенки, высоты эпителиальной выстилки и наличия в ней большого числа фенестраций, преобладанием эластических волокон. В связи с этим протоковые микрорезервуары секрета могут являться вероятным местом трансдуктального транспорта основных компонентов панкреатического секрета в лимфатическую и кровеносную системы ПЖ в физиологических условиях.

Выявлены существенные различия динамики секрета в бассейнах, содержащих дуктальные клапаны и лишенных клапанов. В клапаносодержащих бассейнах

обнаружены существенные различия латентного периода секреции, объема выделения и гидростатического давления секрета между проксимальной и дистальной частями бассейнов, в то время как в бесклапанных бассейнах существенных различий в динамике секрета между проксимальной и дистальной частями бассейна не отмечено (рис. 5).

Обнаружена существенная вариабельность во времени объема выделения секрета клапаносодержащими бассейнами, практически отсутствующая в бесклапанных. При этом вклад каждого клапаносодержащего бассейна в общий объем секреции ПЖ также существенно менялся в различные периоды регистрации секреции.

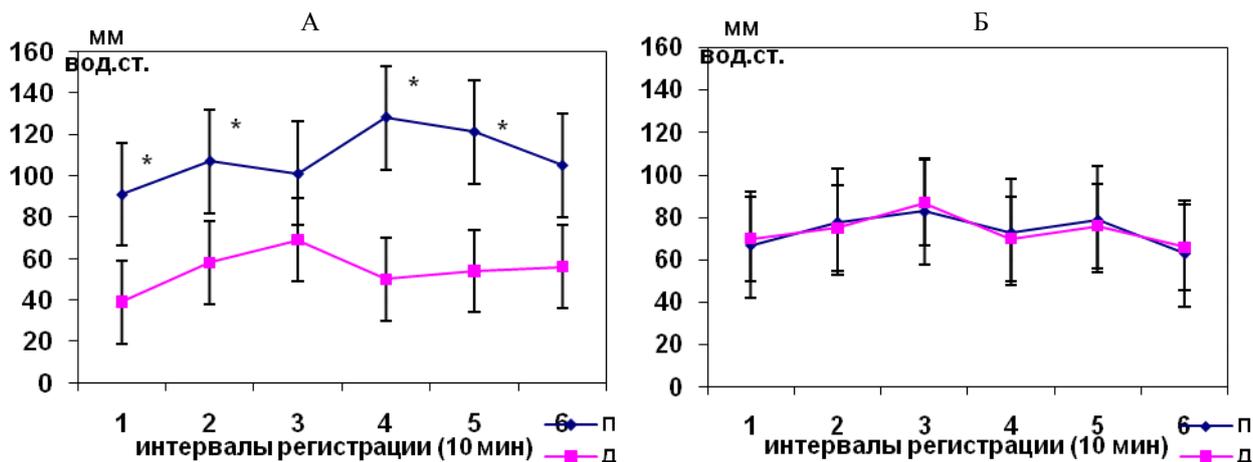


Рисунок 5. Средние показатели гидростатического давления секрета в проксимальной и дистальной частях изолированных дуктальных бассейнов ПЖ, содержащих (А) и не содержащих (Б) клапаны в ГПП (n=35). 1-6 – десятиминутные периоды регистрации; П – проксимальная и Д – дистальная части дуктальных бассейнов; * - различия статистически значимы ($p < 0,05$) между проксимальными и дистальными частями дуктальных бассейнов (критерий Фридмана, непараметрический критерий Ньюмена-Кейлса).

Выявлены существенные различия качественного состава панкреатического секрета, полученного от разных клапаносодержащих бассейнов, а также значимые различия в качественном составе секрета, полученного от каждого клапаносодержащего бассейна в различные периоды наблюдения, при этом, в бесклапанных бассейнах указанные различия были существенно менее выраженными или отсутствовали вовсе.

Сила корреляционной зависимости в выделении панкреатического секрета между регионами без клапанов была наиболее высока и существенно превосходила таковую между бассейнами, имевшими клапанный аппарат в выводном протоке. Кроме того, были отмечены выраженные различия в силе связи между дуктальными бассейнами в секреции ими разных компонентов панкреатического секрета. При этом корреляция между регионами, не имевшими клапанного аппарата в ГПП, была значительно сильнее, чем между клапаносодержащими бассейнами (рис. 6).

Обнаружены существенные отличия между различными клапаносодержащими бассейнами в выраженности селективного угнетения секреции протеиназ, индуцированного дуоденальным введением трипсина, в то же время, дуоденальное введение трипсина в дозе 0,1 мг/кг массы тела животного, вызывающее

генерализованное торможение панкреатической экзосекреции, приводило к равномерному угнетению экзосекреторной активности всех бассейнов.

Введение миотоников существенно увеличивало объем и гидростатическое давление секрета как в бесклапанных, так и в клапаносодержащих бассейнах. Введение миолитика, напротив, приводило к существенному уменьшению объема секрета и падению внутрипротокового давления.

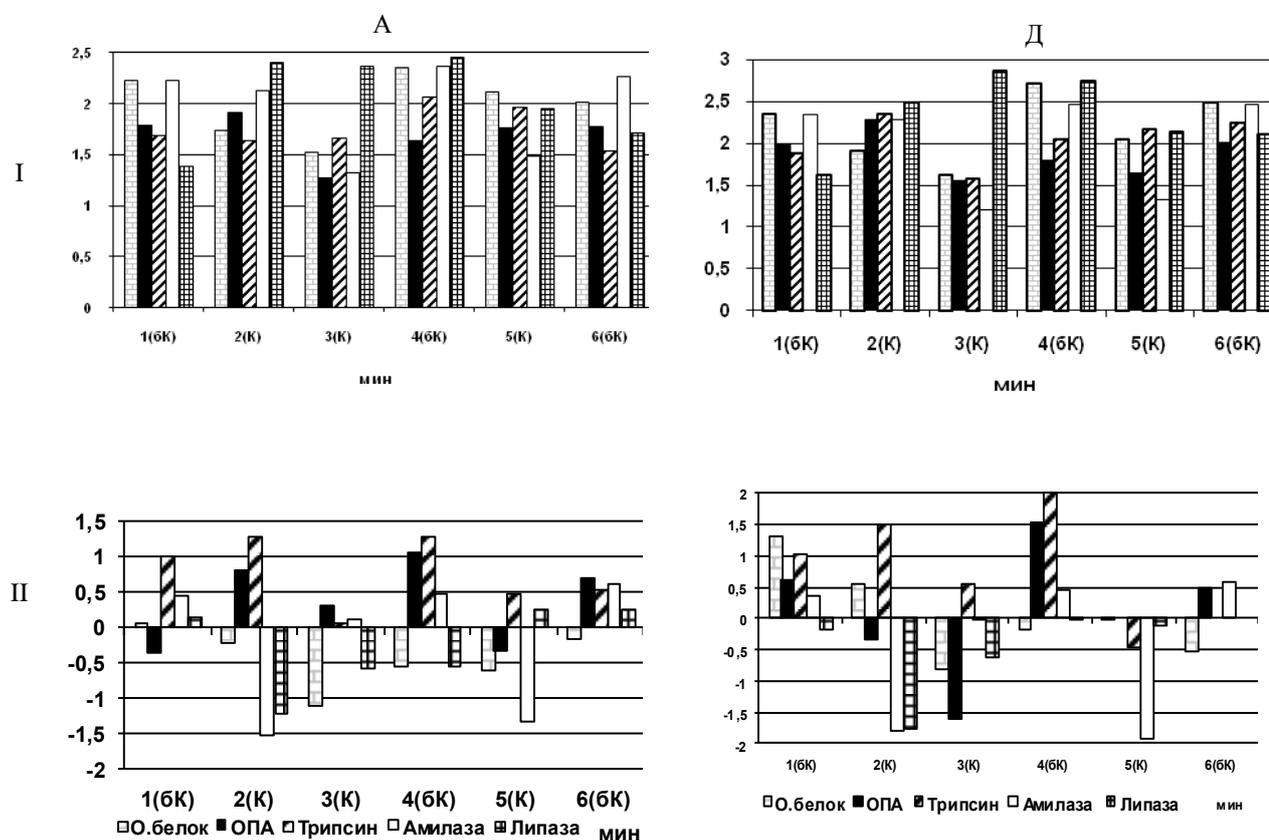


Рисунок 6. Динамика показателя общей скоррелированности (Σr) изолированных дуктальных бассейнов (1-6) по секреции ими компонентов панкреатического секрета. А – активность, концентрация; Д – дебит. I – первый и II – второй получасы секреции. К-наличие клапанов в главном протоке, бК- без клапанов.

В условиях пережатия проксимальных катетеров на фоне введения миолитика отмечено существенное повышение амилалитической активности сыворотки крови. Пережатие проксимальных катетеров на фоне инфузии миотоников приводило к увеличению объема секрета, получаемого из дистальных катетеров во всех бассейнах, при этом не наблюдалось значимых изменений амилалитической активности сыворотки крови.

Изучение функциональной сопряженности дуктальных клапанов и панкреатического сосочка показало обратно пропорциональные влияния миотропных средств на параметры трансдуктальной и транспапиллярной кинетики секрета (рис. 7). Это свидетельствовало о принципиальных различиях морфофункциональной организации активных клапанов и сфинктерного аппарата панкреатического сосочка.

Дуоденальное введение ошелаченного гидролизата животного белка выражено повышало исследуемые параметры панкреатической экзосекреции при исследовании в дистальной части бассейна. Напротив, в клапаносодержащих бассейнах, наблюдалось снижение исследованных показателей секреции, при этом, указанные изменения блокировались введением антагониста ХЦК-А рецепторов лорглиумидом. Стимуляция секретином приводила к увеличению исследованных показателей секреции как в бассейнах, содержащих клапаны, так и в бесклапанных.

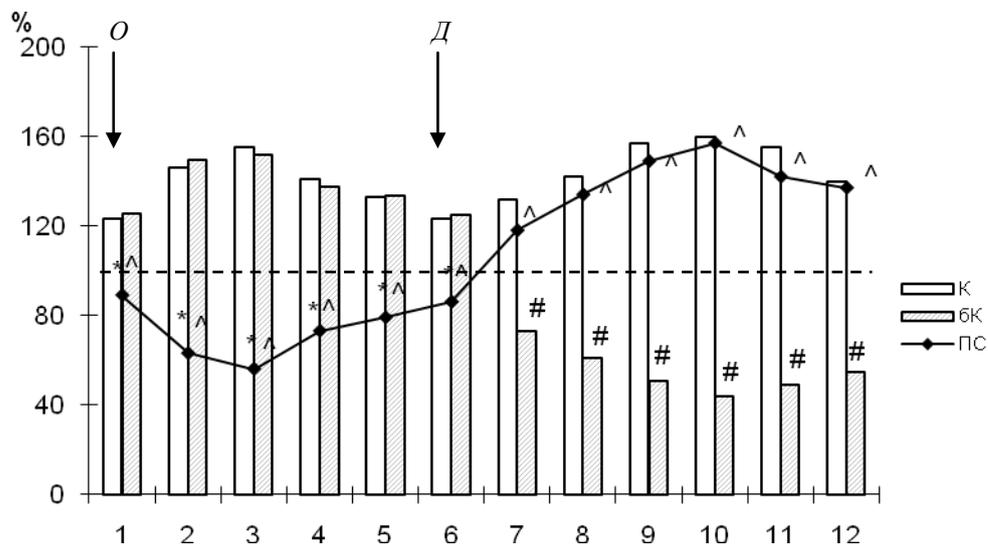


Рисунок 7. Влияние последовательного внутривенного введения окситоцина и дротаверина (показано стрелками) на объем секрета, выделяемого клапаносодержащими и бесклапанными бассейнами тела ПЖ по пути ретроградного оттока секрета (через проксимальный катетер) и истекающего через панкреатический сосочек (стимуляция секреции пилокарпином и секретином). К, бК и ПС – динамика объема секрета, выделяющегося соответственно через проксимальный катетер клапаносодержащего и бесклапанного дуктальных бассейнов и через панкреатический сосочек; О и Д – введение окситоцина и дротаверина; 1-12 – десятиминутные периоды регистрации. Прерывистая линия – уровень показателя до введения окситоцина (показатели стандартизованы и исходный уровень каждого из них принят за 100%); *, ^, # - различия статистически значимы ($p < 0,05$) между ПС и К, ПС и бК, К и бК в каждый из периодов регистрации параметров секреции соответственно (критерий Ньюмена-Кейлса).

Сочетанная стимуляция секретином и ошелаченным гидролизатом также приводила к увеличению показателей панкреатической экзосекреции, более выраженном в клапаносодержащих бассейнах.

Выявлена неравномерность удельного тканевого кровотока в секреторных регионах ПЖ, соответствующих клапаносодержащим бассейнам на фоне стимуляции панкреатической экзосекреции, при этом напряженность тканевого кровотока коррелировала с напряженностью секреторной активности региона. При этом секреторные регионы, дренируемые бесклапанными бассейнами демонстрировали относительно стабильные показатели удельного тканевого кровотока.

Индукция ОП путем интрадуктального введения аутожелчи и трипсина вызывала значительное снижение гидростатического давления и объема выделения секрета из проксимальных и дистальных катетеров как клапаносодержащих, так и бесклапанных

бассейнов, с утратой проксимодистального градиента секреции в клапаносодержащих бассейнах. При индукции ОП путем системного введения церулеина наблюдалось более краткосрочное снижение показателей панкреатической экзосекреции с более значительным его последующим ростом, а также преимущественное выделение секрета через проксимальный катетер в клапаносодержащих бассейнах.

В условиях ОП выявлена утрата влияния клапанного аппарата панкреатических протоков на выделение компонентов секрета, исчезновение феномена перемежающейся асинхронности различных секреторных регионов ПЖ. Развитие указанных нарушений не зависело от использованной модели экспериментального ОП. Индукция ОП церулеином приводила к утрате селективного обратного торможения ацинарной секреции дуоденальным введением трипсина при сохранении генерализованного торможения экзосекреции ПЖ.

Операционная травма ПЖ вызывала трансформации экзосекреторной активности ПЖ, в целом, сходные с наблюдавшимися при индукции ОП церулеином.

Введение миолитика дротаверина, приводящее к «закрытию» активных дуктальных клапанов, вызывало существенное снижение объема секрета и гидростатического давления у собак, подвергнутых индукции ОП церулеином, как в клапаносодержащих, так и в бесклапанных бассейнах, кроме того, в клапаносодержащих бассейнах преобладало выделение секрета через проксимальный катетер, более выраженное в сравнении с группой животных с ОП, которым дротаверин не вводился.

Введение миотоника окситоцина, напротив, приводило к преимущественному выделению секрета и повышению гидростатического давления на дистальном конце клапаносодержащих бассейнов. Наблюдалось существенное повышение суммарного объема выделения секрета как в клапаносодержащих, так и бесклапанных бассейнах.

Введение дротаверина приводило к увеличению амилолитической активности сыворотки крови у животных, подвергнутых индукции ОП, в то время как использование окситоцина, напротив, снижало уровень амилаземии.

Введение дротаверина значимо ($p < 0,05$) увеличивало частоту развития и тяжесть ОП после резекции левой доли ПЖ в эксперименте, в то время, как введение окситоцина значимо ($p < 0,05$) снижало их по сравнению с контрольной группой.

Предварительная инфильтрация парапанкреатических тканей, чревного и краниального брыжеечного сплетений местными анестетиками приводила к снижению выраженности нарушений кинетики секрета, уклонения панкреатических ферментов в кровь и морфометрических и морфологических признаков ОП после резекции левой доли ПЖ.

Интрадуктальное введение лидокаина приводило к снижению выделения секрета через проксимальную часть клапаносодержащих дуктальных бассейнов при симультанном увеличении объема секреции через их дистальную часть и значимо ($p < 0,05$) снижало частоту ОП после резекции ПЖ.

Внутривенное введение октреотида выражено тормозило секреторную активность ПЖ в условиях ее острого воспаления, индуцированного церулеином, и подавляло

характерные для ОП нарушения кинетики панкреатического секрета в клапаносодержащих бассейнах. Внутривенное введение октреотида приводило к существенному уменьшению частоты ОП после резекции ПЖ, причем оно было значимо ($p < 0,05$) более эффективным, чем подкожное введение.

Установлено, что ОПП является ведущей причиной осложненного течения послеоперационного периода внутрибрюшных операций, при этом частота развития некоторых осложнений имеет четко выраженную связь с развитием ОПП, что позволило выделить группу «сателлитных» осложнений: неинфицированные жидкостные скопления, внутрибрюшные абсцессы, парапанкреатические, парадуоденальные инфильтраты, гнойный оментобурсит, анастомозит, длительно некупируемый гастродуоденостаз и парез кишечника, лимфорей, желудочно-кишечное кровотечение, подтекание панкреатического секрета (после операций на ПЖ), панкреатический свищ, ферментативный и разлитой гнойной перитонит, сепсис, несостоятельность панкреатоэнтероанастомоза или культы ПЖ, плевропультмональные осложнения, энцефалопатия. Установлено негативное влияние ОПП на отдаленные функциональные результаты оперативного лечения.

Анализ особенностей течения ОПП позволил установить специфические для абдоминальной хирургии критерии диагноза ОПП, при этом ряд предложенных критериев специфичен для хирургической панкреатологии. К критериям диагноза ОПП после операций на органах брюшной полости отнесены: гиперферментемия и гиперферментурия, необычная выраженность и стойкость болевого синдрома, увеличение длительности и выраженности послеоперационных нарушений двигательной активности желудочно-кишечного тракта, обнаружение сателлитных осложнений, УЗ-признаки ОП, повышение активности панкреатических ферментов в перитонеальном и плевральном трансудатах, а также характерные только для ОП после операций на ПЖ трансдренажное выделение панкреатического секрета, парапанкреатическая локализация неинфицированных и инфицированных жидкостных скоплений.

Предложена система оценки тяжести ОПП, которая может быть использована для оценки эффективности способов и схем профилактики ОПП. Выделены доклиническая форма осложнения – транзиторная гиперферментемия, три формы собственно ОПП: легкая, средне-тяжелая и тяжелая.

В результате проведенного исследования прогностической значимости дооперационных и интраоперационных критериев были установлены факторы риска развития ОПП, обладающие прогностической значимостью для большинства больных (табл. 5).

При этом выделены два типа больных с повышенным риском развития ОПП на основании выявленных факторов риска развития осложнения, отражающих морфофункциональное состояние ПЖ на дооперационном этапе.

Практически для всех групп больных, за исключением пациентов с проксимальным раком ПЖ и периапулярной области были характерны факторы

риска развития ОПП, свидетельствовавшие о наличии воспалительных изменений в ПЖ той или иной степени выраженности.

Напротив, в группе больных проксимальным раком ПЖ и ПО риск развития ОПП значимо увеличивало нормальное морфофункциональное состояние ПЖ до операции.

Таблица 5

Факторы риска развития острого послеоперационного панкреатита, характеризующие морфофункциональное состояние поджелудочной железы в различных группах больных

Состояние ПЖ до операции	Характерные факторы риска	Группы больных
Признаки воспаления ПЖ	Абдоминальный болевой синдром	ОЯБДПК; ЯБЖ; РЖ; ДРПЖ; РТиПК
	Гиперамилаземия	
	Гиперамилазурия	
	Повышенная трибутиразная активность сыворотки крови	
	Сниженная общая трипсинингибирующая активность сыворотки крови	
	Резко сниженная эхогенность панкреатической ткани (УЗИ)	
	Неоднородная эхоструктура панкреатической ткани (УЗИ)	
	Секвестрация жидкости в парапанкреатической клетчатке (УЗИ)	
	Жидкость в сальниковой сумке (УЗИ)	
	Денситометрическая плотность поджелудочной железы снижена (КТ)	
	Размеры поджелудочной железы увеличены (КТ)	
Нормальное морфофункциональное состояние ПЖ	Уровень амилаземии не повышен	ПРПЖиПО; ДРПЖ
	Уровень амилазурии не повышен	
	Трибутиразная активность сыворотки крови не повышена	
	Нормальная эхогенность панкреатической ткани (УЗИ)	
	Однородная или относительно однородная эхоструктура панкреатической ткани (УЗИ)	
	Структура парапанкреатической клетчатки не изменена (УЗИ)	
	Денситометрическая плотность поджелудочной железы не изменена (КТ)	
	Размеры поджелудочной железы в пределах нормы (КТ)	
	Плотность парапанкреатических тканей не изменена (КТ)	

Примечание: УЗИ – ультразвуковое исследование, КТ – компьютерная томография; ОЯБДПК – осложненная язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, ЯБЖ – язвенная болезнь желудка, РЖ – рак желудка, ДРПЖ – дистальный рак поджелудочной железы, РТиПК – рак толстой и прямой кишки.

Группа больных дистальным раком ПЖ занимала в этом отношении промежуточное положение – для нее было характерным наличие факторов риска ОП, свидетельствовавших как о воспалительных изменениях в ПЖ, так и об их отсутствии. Важное значение имели также факторы риска, характеризующие состояние ГПП до операции (табл. 6).

Для пациентов с периапулярными опухолями, а также дистальным раком ПЖ незначительное расширение диаметра ГПП до 5 мм было фактором умеренного риска

развития ОПП. Отсутствие дилатации ГПП было высоко значимым ($p < 0,01$) фактором риска развития ОП для групп больных, в которых выполнялись основные виды прямых операций на ПЖ. При этом дилатация ГПП, особенно значительная была характерным фактором риска развития ОПП в большей мере у больных, которых проводились операции, не связанные с прямыми вмешательствами на ПЖ.

Таблица 6

Представительство факторов риска развития острого послеоперационного панкреатита, характеризующих состояние главного панкреатического протока в различных группах больных

Состояние главного панкреатического протока до операции	Характерные факторы риска	Группы больных
Дилатация главного панкреатического протока	Диаметр вирсунгова протока 3-4,9 мм	ПРПЖиПО; ДРПЖ
	Диаметр вирсунгова протока 5-7 мм	ОЯБДПК; ЯБЖ; РЖ; ДРПЖ; РТиПК; ПГРС
	Диаметр вирсунгова протока более 7 мм	ОЯБДПК; ЯБЖ
Отсутствие расширения главного панкреатического протока	Вирсунгов проток не определяется	ПРПЖиПО
	Диаметр вирсунгова протока менее 3 мм	ПРПЖиПО; ДРПЖ
	Отсутствие дилатации главного панкреатического протока	ПРПЖиПО

Примечание: УЗИ – ультразвуковое исследование, ПРПЖиПО – проксимальный рак поджелудочной железы и периапулярной области; ДРПЖ – дистальный рак поджелудочной железы; ОЯБДПК – осложненная язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, ЯБЖ – язвенная болезнь желудка, РЖ – рак желудка, РТиПК – рак толстой и прямой кишки, ПГРС – постгастрорезекционные синдромы.

Установлено, что патологические изменения большого дуоденального сосочка являлись прогностически значимым факторами риска развития ОПП во всех исследованных группах больных, за исключением пациентов, у которых предполагалось удаление ДПК вместе с фатеровым сосочком.

Принадлежность больного к соответствующей группе риска развития ОПП окончательно определялась на основании результатов предоперационного прогнозирования осложнения и значений показателя относительного риска выявленных интраоперационных факторов. Среди интраоперационных факторов риска наибольшей специфичностью обладала динамика уровня амилаземии в течение операции (более чем в 1,5 раза от исходных значений).

В ряде групп больных выявлена прогностическая значимость анатомических и технических факторов риска, отражающих интраоперационные особенности патологического очага или состояния панкреатической ткани, а также технические особенности выполнения операции. Выявлена высокая прогностическая значимость наличия пенетрации язвы в ПЖ, больших, гигантских и околососочковых язв ДПК или желудка, опухолевой инвазии ПЖ у больных раком желудка, «неадаптированной» культы ПЖ и диаметра ее ГПП менее 3 мм при выполнении панкреатодуоденальной резекции или дистальной резекции ПЖ.

В хирургии ПЖ большое значение имел выбор способа обработки культы ПЖ. Высокая прогностическая значимость развития ОПП отмечена при отказе от формирования панкреатоэнтероанастомоза в пользу глухого ушивания культы ПЖ

или панкреатостомии, а также при формировании панкреатоэнтероанастомоза без временного наружного дренирования ГПП культи ПЖ, а также при использовании методики ушивания культи ПЖ без прицельного прошивания ее ГПП при выполнении дистальной резекции ПЖ.

Отмечены высокие значения чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результатов, прогностической точности данной системы прогнозирования. Интегральный показатель, характеризующий ее суммарную прогностическую эффективность, составил в среднем 89,5% (табл. 7).

Таблица 7

Прогностические характеристики предложенной системы периоперационного прогнозирования острого послеоперационного панкреатита (изучено для контрольных групп больных)

Группы больных	Критерии эффективности											
	Se, %		Sp, %		ПЦП, %		ПЦО, %		ПТ, %		ПЭ, %	
	ДП	ПП	ДП	ПП	ДП	ПП	ДП	ПП	ДП	ПП	ДП	ПП
Средние значения для всех групп	67,6	90,6	84,8	88,4	73,0	83,1	80,4	95,5	80,0	91,0	76,2	89,5

Примечание: Se – чувствительность, Sp – специфичность, ПЦП – прогностическая ценность положительного результата, ПЦО – прогностическая ценность отрицательного результата, ПТ – прогностическая точность, ПЭ – прогностическая эффективность; ДП – дооперационное прогнозирование, ПП – периоперационное (до- и интраоперационное) прогнозирование.

Средняя вероятность развития ОПП у больных с высокой и умеренной степенями риска развития осложнения составила 90,5% и 29,6% соответственно.

При сравнении предлагаемой системы прогнозирования ОПП с известной выявлена более высокая эффективность предлагаемой системы по всем оцениваемым критериям (табл. 8).

Таблица 8

Сравнительная эффективность предложенной и известной систем периоперационного прогнозирования острого послеоперационного панкреатита (изучено для контрольной группы больных осложненной дуоденальной язвой, n=50)

Группы больных	Критерии эффективности					
	Se, %	Sp, %	ПЦП, %	ПЦО, %	ПТ, %	ПЭ, %
Основная	95,24	93,10	90,91	96,43	94,00	94,17
Контрольная	76,19	77,27	57,14	77,27	66,00	76,73

Примечание: Se – чувствительность, Sp – специфичность, ПЦП – прогностическая ценность положительного результата, ПЦО – прогностическая ценность отрицательного результата, ПТ – прогностическая точность, ПЭ – прогностическая эффективность.

В клинических условиях выделены три варианта структурирования дуктального клапанного аппарата ПЖ, имеющие характерные морфологические особенности: функциональный, фиброзно-дегенеративный и фиброзно-гипертрофический. Функциональный вариант морфологии клапанов структурно соответствовал параметрам нормального клапанного аппарата, выявленных у людей, не имевших патологии ПЖ с характерным физиологическим ответом ПЖ на интрадуоденальную

стимуляцию и ингибицию панкреатической секреции. Фиброзно-дегенеративный вариант структурирования клапанного аппарата наряду с его выраженными фиброзными изменениями отличался резким несоответствием пространственных характеристик клапанов диаметру и профилю просвета протоков, выраженной гипотрофией клапанов, нередко отсутствием гладкомышечных элементов в составе клапанов, а также значительным уменьшением количества клапанов в различных отделах ПС. Фиброзно-гипертрофический вариант морфологии клапанов характеризовался выраженным превышением пространственных размеров клапанов размерам, несущих их протоков, значительному преобладанию в их составе грубоволокнистой соединительной ткани, существенному снижению содержания гладкомышечных элементов в составе клапанов. Последние варианты структурирования клапанного аппарата характеризовались выраженным снижением объема стимулированной секреции, содержания и активности компонентов секрета и их дебитов, отсутствовало селективное обратное торможение панкреатической секреции, являющееся маркером сохранности срочных адаптированных секреторных реакций ПЖ. Тем не менее, механизмы, обеспечивающие генерализованное торможение экзосекреции ПЖ оказались резистентными.

У больных с разными вариантами структурирования дуктального клапанного аппарата были выявлены существенные различия в частоте ОПП, что является свидетельством вовлеченности клапанов в патогенез осложнения (рис. 8 А).

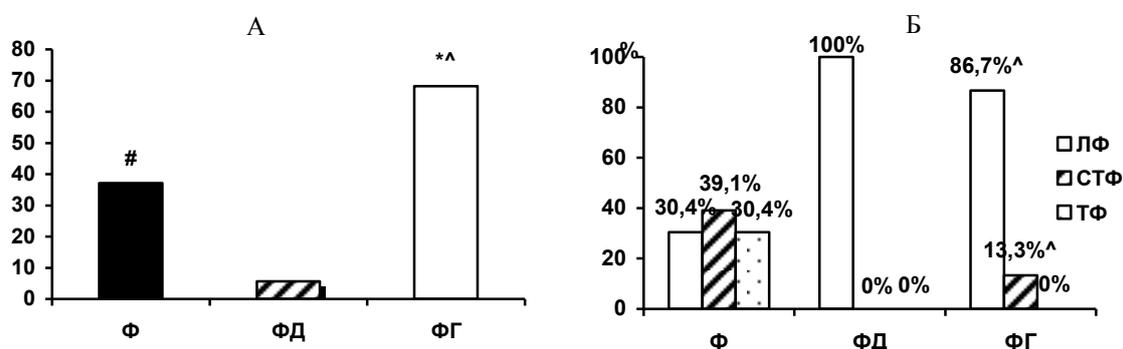


Рисунок 8. Частота (А) и тяжесть (Б) ОПП у больных проксимальным раком ПЖ и периапулярной области, перенесших панкреатодуоденальную резекцию в зависимости от морфологии клапанного аппарата культи ПЖ. Ф, ФД и ФГ – соответственно функциональный, фиброзно-дегенеративный и фиброзно-гипертрофический варианты структурирования клапанного аппарата панкреатических протоков; ЛФ, СТФ и ТФ – соответственно легкая, средне-тяжелая и тяжелая формы ОПП; *, ^ и # - различия статистически значимы ($p < 0,05$) между группами Ф и ФГ, ФД и ФГ, Ф и ФД соответственно (точный критерий Фишера).

Установлена зависимость частоты развития и тяжести течения ОПП от варианта структурирования клапанного аппарата панкреатических протоков (рис. 8 Б). Фиброзно-дегенеративный вариант морфологии клапанов отличался не только низкой вероятностью ОПП, но и в случае его развития он всегда протекал в легкой форме. Фиброзно-гипертрофический вариант отличался высокой частотой ОПП, но в его структуре также преобладали легкие формы.

Несмотря на отсутствие существенных морфологических изменений дуктального клапанного аппарата при функциональном варианте его структурирования, значительная часть ОПП у этих больных протекала в тяжелой и средне-тяжелой формах.

Установлены большая эффективность внутривенного пути введения октреотида по сравнению с подкожным, эффективности дуоденального введения ферментных препаратов, ПМИ, наружного трансназального дренирования ГПП, возврата панкреатического секрета в ДПК при наружном дренировании ГПП, а также внутрипротокового введения лидокаина в профилактике ОП после внутрибрюшных оперативных вмешательств.

Применение предложенной схемы профилактики ОПП позволило значимо снизить частоту развития осложнения во всех изученных группах больных (табл. 9). В структуре ОПП отмечено существенное увеличение частоты легкой формы ($p < 0,01$) при одновременном статистически значимом уменьшении частоты средне-тяжелой и тяжелой форм осложнения ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно) по сравнению с контрольной группой.

Таблица 9

Сравнительная эффективность профилактики острого послеоперационного панкреатита после внутрибрюшных операций в основной и контрольной группах больных

Группы больных	Частота ОПП		Градация ОПП								
			ЛФ			СТФ			ТФ		
	Абс.	%	Абс.	% ¹	% ²	Абс.	% ¹	% ²	Абс.	% ¹	% ²
Основная (n=1034)	126	12,2 ^{^^}	86	68,3 ^{^^}	8,3 ^{^^}	28	22,2 [^]	2,7 ^{^^}	12	9,5 ^{^^}	0,9 ^{^^}
Контрольная (n=1934)	714	36,9	325	45,5	16,8	211	29,5	10,9	178	24,9	9,2

Примечание: ОПП – острый послеоперационный панкреатит; ЛФ, СТФ и ТФ – соответственно легкая, средне-тяжелая и тяжелая формы ОПП; %¹ – распределение различных форм ОПП среди пациентов с манифестированным осложнением; %² – частота различных форм ОПП в группах; ^ - различия статистически значимы ($p < 0,05$) между группами больных (критерий χ^2), ^^ - различия статистически значимы ($p < 0,01$) между группами больных (критерий χ^2).

Применение предложенной схемы профилактики ОПП показало свою клиническую эффективность по сравнению с контрольной группой (табл. 10).

Таблица 10

Сравнительная эффективность профилактики острого послеоперационного панкреатита после внутрибрюшных операций в основной и контрольной группах больных

Группы больных	ОЧО, %	ГЛ, %	СПОКД, М±m
Основная (n=1034)	13,6*	1,6*	12,1±0,4 [^]
Контрольная (n=1934)	25,1	3,5	16,7±0,6

Примечание: ОЧО – общая частота осложнений; ГЛ – госпитальная летальность; СПОКД – средний послеоперационный койко-день; *, ^ - различия статистически значимы ($p < 0,05$) между группами больных (соответственно критерий χ^2 и U-критерий Манна-Уитни).

Оптимизация периоперационной профилактики ОПП способствовала существенному уменьшению числа фатальных и тяжелых послеоперационных осложнений по классификации D.Dindo и соавт. (2004) в модификации M.L.DeOliveira и соавт. (2006) в основной группе больных по сравнению с соответствующим контролем в различных группах пациентов (табл. 11).

Таблица 11

Распределение послеоперационных осложнений в основной и контрольной группах больных по их тяжести после различных внутрибрюшных операций (использована градация послеоперационных осложнений по D.Dindo и соавт., 2004 в модификации M.L.DeOliveira и соавт., 2006)

Группы больных		Градация послеоперационных осложнений						
		I	II	III		IV		V
				IIIa	IIIb	IVa	IVb	
1	О (n=224)	2 (0,9)*	2 (0,9)*	2 (0,9)*	0*	0*	0*	1 (0,45)*
	К (n=940)	81 (8,6)	46 (4,9)	37 (3,9)	6 (0,6)	2 (0,2)	1 (0,1)	7 (0,69)
2	О (n=108)	2 (1,8)	2 (1,8)	2 (1,8)*	1 (0,9)*	0*	0	1 (0,9)*
	К (n=228)	3 (1,3)	5 (2,2)	10 (4,4)	4 (1,7)	1 (0,4)	0	5 (2,2)
3	О (n=232)	2 (0,9)*	2 (0,9)*	10 (4,3)*	6 (2,6)*	1 (0,4)*	1 (0,4)*	5 (2,1)*
	К (n=269)	4 (1,5)	7 (2,6)	28 (10,4)	11 (4,1)	4 (1,5)	3 (1,1)	17 (6,3)
4	О (n=146)	6 (4,1)*	8 (5,5)*	18 (12,3)*	8 (5,5)*	2 (1,4)*	0*	5 (3,4)*
	К (n=162)	2 (1,2)	5 (3,1)	34 (21,0)	19 (11,7)	6 (3,7)	2 (1,2)	23 (14,2)
5	О (n=33)	1 (3,0)	2 (6,1)	5 (15,1)*	0*	1 (3,0)*	0*	1 (3,0)*
	К (n=32)	1 (3,1)	2 (6,2)	8 (25,0)	3 (9,4)	2 (6,2)	1 (3,1)	4 (12,5)
6	О (n=237)	5 (2,1)*	4 (1,7)*	16 (6,7)*	6 (2,5)*	2 (0,8)*	1 (0,4)*	3 (1,3)*
	К (n=233)	9 (3,9)	13 (5,6)	30 (12,9)	11 (4,7)	5 (2,1)	3 (1,3)	7 (3,0)
7	О (n=54)	2 (3,7)	1 (1,8)*	3 (5,6)*	0*	1 (1,8)*	0	1 (1,8)*
	К (n=70)	2 (2,9)	3 (4,3)	11 (15,7)	2 (2,9)	3 (4,3)	0	5 (7,1)

Примечание: О и К – соответственно основная и контрольная группы больных; в скобках приведено относительное количество осложнения соответствующей градации; * - различия статистически значимы ($p < 0,05$) между группами больных (критерий χ^2).

В общей выборке больных основной группы выявлено статистически значимое уменьшение частоты всех типов послеоперационных осложнений по градации D.Dindo-M.L.DeOliveira (табл. 12).

Таблица 12

Распределение послеоперационных осложнений по их тяжести в основной и контрольной группах больных (использована градация послеоперационных осложнений по D.Dindo и соавт., 2004 в модификации M.L.DeOliveira и соавт., 2006)

Группы больных	Градация послеоперационных осложнений						
	I	II	III		IV		V
			IIIa	IIIb	IVa	IVb	
Основная (n=1034)	20 (1,9)*	21 (2,0)*	56 (5,4)*	21 (2,0)*	7 (0,7)*	2 (0,2)*	17 (1,6)*
Контрольная (n=1934)	102 (5,3)	81 (4,2)	158 (8,2)	56 (2,9)	23 (1,2)	10 (0,5)	68 (3,5)

Примечание: в скобках приведено относительное количество осложнения соответствующей градации; * - различия статистически значимы ($p < 0,05$) между группами больных (критерий χ^2).

Клиническая эффективность предложенных подходов к периоперационному прогнозированию и профилактике ОПП на основании показателя ЧБНЛ в различных группах больных существенно различалась (табл. 13).

Таблица 13

Клиническая эффективность профилактики острого послеоперационного панкреатита после внутрибрюшных операций (на основании ЧБНЛ)

Группы больных	Показатель ЧБНЛ
Осложненная язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	3,2
Осложненная язвенная болезнь желудка	8,3
Рак желудка	6,6
Проксимальный рак поджелудочной железы и периампулярной области	3,3
Дистальный рак поджелудочной железы	2,4
Рак толстой и прямой кишки	5,4
Постгастрорезекционные синдромы	3,3
ВСЕГО	3,5

Примечание: ЧБНЛ (NNT) – число больных, которым необходимо проводить профилактику ОПП, чтобы предотвратить развитие осложнения у одного больного (number needed to treat).

Наиболее высокая клиническая эффективность выявлена в группах больных дистальным раком ПЖ, осложненной дуоденальной язвой, проксимальным раком ПЖ и периампулярной области, а также постгастрорезекционными синдромами.

В целом, ЧБНЛ составил 3,5, что свидетельствовало о высокой эффективности предложенных схем профилактики ОПП.

ВЫВОДЫ

1. Протоковая система поджелудочной железы имеет в своей структуре активные и пассивные клапаны, а также микродепо секрета. Активные клапаны содержат гладкомышечные элементы и бывают четырех типов: створчатые, угловые, полипообразные и мышечно-эластические подушки.

2. Основными функциями клапанного аппарата поджелудочной железы являются регуляция внутрипротоковой кинетики и качественного состава панкреатического секрета, интенсивности уклонения панкреатических ферментов в лимфенозное русло.

3. Клапанный аппарат протоков поджелудочной железы является местом приложения влияний нейрогуморальных регуляторов панкреатической экзосекреции, обеспечивает сопряжение секреторного и секретотранспортного процессов в поджелудочной железе, перемежающуюся функциональную гетерогенность секреторных регионов поджелудочной железы и является эффекторным механизмом срочной адаптации панкреатической экзосекреции.

4. Независимо от причины развитие и прогрессирование острого панкреатита связаны с нарушением функции клапанного аппарата и внутрипротоковой кинетики панкреатического секрета.

5. Традиционное ведение больных, перенесших обширные внутрибрюшные операции, сопровождается вероятностью развития острого послеоперационного панкреатита 36,9% с общей летальностью 3,5% и частотой осложнений 25,1%. Особенности течения и клинической манифестации острого послеоперационного панкреатита зависят от вида оперативного вмешательства, что определяет необходимость дифференцированного подхода к его ранней диагностике и профилактике.

6. Предложенная система прогнозирования острого панкреатита после операций на органах брюшной полости, основанная на оценке периоперационных факторов риска, отличается чувствительностью 95,2%, специфичностью 93,1%. Среди критериев прогноза развития острого послеоперационного панкреатита наибольшее значение имеют морфофункциональное состояние поджелудочной железы, главного панкреатического протока и большого дуоденального сосочка.

7. Предложенные в работе клинико-лабораторные критерии позволяют выделить три степени тяжести острого послеоперационного панкреатита: легкую (летальность 1,0%), средне-тяжелую (летальность 4,9%) и тяжелую (летальность 16,4%).

8. В эксперименте доказано, что устранение нарушений функционирования клапанного аппарата снижает частоту острого послеоперационного панкреатита при резекции поджелудочной железы: при внутривенном введении миотоников (окситоцин) с 60,0% до 13,3%; при внутривенном введении октреотида с 60,0% до 20,0% (при подкожном введении - до 45,0%), при инфильтрации парапанкреатической клетчатки лидокаином – с 60,0% до 25,0%, а при его внутрипротоковом введении с 60,0% до 30,0%.

9. Клиническое применение предложенных методов подтвердило их эффективность в хирургии панкреатодуоденальной зоны: внутривенное введение октреотида у больных с постбульбарными дуоденальными язвами привело к снижению острого послеоперационного панкреатита с 80,6% до 58,6% (ЧБНЛ=4,55); инфильтрация парапанкреатической клетчатки лидокаином у больных осложненной дуоденальной язвой с высоким риском развития осложнения с 65,6% до 40,9% (ЧБНЛ=4,0); дуоденальная энзимоингибция в этой же группе пациентов уменьшила частоту острого послеоперационного панкреатита с 65,6% до 37,5% (ЧБНЛ=3,5), а при умеренном риске – с 37,3% до 16,2% (ЧБНЛ=4,8).

10. У пациентов перенесших панкреатодуоденальную резекцию наружное дренирование главного панкреатического протока, снижает частоту развития острого послеоперационного панкреатита с 42,0% до 25,6% (ЧБНЛ=6,1), а дополненное возвратом панкреатического секрета в культю двенадцатиперстной кишки при пилоросохраняющей панкреатодуоденальной резекции – до 17,5% (ЧБНЛ=4,1), дополненное внутрипротоковым лидокаином – до 5,8% (ЧБНЛ=5,1).

11. Комплексная профилактика острого послеоперационного панкреатита, основанная на периоперационной оценке риска развития осложнения, характера основной патологии и вида хирургического вмешательства позволяет уменьшить его частоту с 34,5% до 10,9%, летальность с 3,5% до 1,6%, общую частоту осложнений с 25,1% до 13,6% за счет снижения вероятности развития тяжелой (с 8,4% до 0,9%) и средне-тяжелой форм (с 10,5% до 2,4%), сократить длительность послеоперационного пребывания больных с 16,7 до 12,1 суток (в 1,4 раза). Клиническая эффективность комплексной профилактики острого послеоперационного панкреатита наибольшая у пациентов, перенесших прямые операции на поджелудочной железе, вмешательства по поводу осложненных дуоденальных язв и постгастрорезекционных синдромов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Модель изолированных дуктальных бассейнов поджелудочной железы является наиболее адекватной для изучения интрадуктальной кинетики панкреатического секрета и роли протоковых клапанов в обеспечении внутрипротоковой секретодинамики.

2. Для оценки риска развития острого панкреатита после внутрибрюшных операций эффективным и безопасным является использование системы прогнозирования, основанной на периоперационной оценке таких факторов риска, как морфофункциональное состояние поджелудочной железы, большого дуоденального сосочка, других органов билиопанкреатодуоденального комплекса, особенности основного патологического процесса, характер и объем хирургического вмешательства с последующей интегральной оценкой риска развития ОПП. Периоперационное прогнозирование позволяет выделить пациентов с высоким (вероятность развития осложнения – 90,5%), средним (вероятность развития осложнения – 29,6%) и низким риском развития острого панкреатита.

3. Диагностика острого панкреатита после внутрибрюшных операций должна базироваться на динамическом исследовании ферментативной активности биологических жидкостей (кровь, моча), регистрации нестандартного течения послеоперационного периода, сателлитных осложнений, ликэджа панкреатического секрета и градиента амилолитической активности сыворотки крови и отделяемого по дренажам.

4. Оценку тяжести течения острого послеоперационного панкреатита целесообразно проводить с использованием предложенных клинико-лабораторных критериев градации тяжести острого послеоперационного панкреатита с выделением легкой, средне-тяжелой и тяжелой форм осложнения.

5. Профилактику острого послеоперационного панкреатита после внутрибрюшных операций целесообразно проводить с учетом степени риска развития осложнения на до-, интра- и послеоперационном этапах.

6. Для пациентов с низким риском острого панкреатита специальные профилактические мероприятия не требуются. Для больных с умеренным риском острого панкреатита для его предупреждения рекомендуется использовать

постоянную внутривенную инфузию октреотида, а также дуоденальную энзимоингибицию.

7. Для пациентов, имеющих высокий риск развития острого панкреатита внутривенное введение октреотида и дуоденальную энзимоингибицию рекомендуется дополнять парапанкреатической ирригацией лекарственных коктейлей, наружным дренированием главного панкреатического протока (для больных низкими постбульбарными язвами и периампулярными опухолями), интрадуктальным введением лидокаина, интрадуоденальной реверсией панкреатического секрета (для больных, подвергнутых панкреатодуоденальной резекции).

8. Среди всех вариантов панкреатодигестивных соустьев рекомендуется шире использовать анастомозы, предполагающие изолированное вшивание главного панкреатического протока по типу «mucosa to mucosa», дополненные временным наружным дренированием протока, дающие наиболее низкую частоту ОПП и сателлитных осложнений.

9. В клинической практике рекомендуется использовать различный объем профилактических мероприятий для пациентов, оперированных на поджелудочной железе и на других органах брюшной полости.

СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Клиническое значение выявления резервуарного обеспечения некоторых экскреторных желез человека / А.К.Макаров, С.Э.Восканян, Т.М.Сенькова и др. // Материалы Всероссийской конференции хирургов, посвященной 50-летию научного хирургического общества на КМВ. – Кисловодск, 1996. – С. 143-144.

2. Восканян, С.Э. Новые аспекты патогенеза острых и хронических заболеваний поджелудочной железы / А.К.Макаров, Т.М.Макарова, С.Э.Восканян // Материалы Всероссийской конференции хирургов. – Пятигорск, 1997. – С.193-196.

3. Восканян, С.Э. Несостоятельность адаптационно-регуляторных структур как фактор актуализации дуктопатологии крупных пищеварительных желез / А.К.Макаров, Т.М.Макарова, С.Э.Восканян // Материалы Всероссийской конференции хирургов. – Пятигорск, 1997. – С. 241-243.

4. Восканян, С.Э. Морфологическое обоснование механизмов регуляции пассажа и резервации секрета дуктальными системами больших пищеварительных желез человека / А.К.Макаров, Т.М.Сенькова, С.Э.Восканян // Материалы XVI(I) Российской научной конференции «Физиология и патология пищеварения». – Краснодар, 1997. – С. 82-84.

5. Восканян, С.Э. Гистотопографические особенности пространственных взаимоотношений протоков и сосудисто-нервных образований поджелудочной железы / А.К.Макаров, С.Э.Восканян, Т.М.Макарова // Материалы юбилейной научной конференции, посвященной 90-летию со дня рождения проф. М.С.Макарова. – Ставрополь, 1998. – С. 47-49.

6. Восканян, С.Э. Взаимосвязь структуры и функции по протяжению протоковой системы поджелудочной железы / А.К.Макаров, Т.М.Макарова, С.Э.Восканян //

Материалы юбилейной научной конференции, посвященной 90-летию со дня рождения проф. М.С.Макарова. – Ставрополь, 1998. – С. 49-52.

7. Восканян, С.Э. Морфологический субстрат элиминационных и антирефлюксных свойств протоковой системы поджелудочной железы / А.К.Макаров, Т.М.Макарова, С.Э.Восканян // Материалы юбилейной научной конференции, посвященной 90-летию со дня рождения проф. М.С.Макарова. – Ставрополь, 1998. – С. 52-56.

8. Восканян, С.Э. Практическая значимость конкретизации структурно-функциональных преобразований поджелудочной железы для хирургической панкреатологии / А.К.Макаров, С.Э.Восканян // Сборник научных трудов Всероссийской научной конференции «Актуальные проблемы хирургии», посвященной 130-летию со дня рождения проф. Напалкова Н.И. – Ростов-на-Дону, 1998. – С. 195-196.

9. Структурные основы и варианты организации резервуарно-эвакуаторной функции протоковой системы некоторых пищеварительных желез / А.К.Макаров, М.Р.Сапин, Т.М.Макарова, С.Э.Восканян // Тезисы докладов Международной конференции «Механизмы функционирования висцеральных систем», посвященной 150-летию акад. И.П.Павлова. – Санкт-Петербург, 1999. – С. 228-229.

10. Восканян, С.Э. Происхождение, течение, исходы острого панкреатита и структурно-функциональная изменчивость поджелудочной железы (фундаментально-клинические параллели) / С.Э.Восканян, Т.М.Макарова // Материалы Всероссийской конференции хирургов «Актуальные вопросы хирургии поджелудочной железы и брюшной аорты». – Пятигорск, 1999. – С. 8-9.

11. Эффективность различных способов применения октреотида при остром панкреатите (экспериментальное исследование) / С.Э.Восканян, О.Г.Кузнецов, И.П.Конюхов, М.Д.Байрамкулов // Материалы Всероссийской конференции хирургов «Актуальные вопросы хирургии поджелудочной железы и брюшной аорты». – Пятигорск, 1999. – С. 31-32.

12. Восканян, С.Э. Феноменологические аспекты резервуарно-эвакуаторного обеспечения протоковой системы крупных слюнных и поджелудочной желез человека / Т.М.Макарова, С.Э.Восканян, Н.С.Сеньков // Материалы Всероссийской конференции хирургов «Актуальные вопросы хирургии поджелудочной железы и брюшной аорты». – Пятигорск, 1999. – С. 89-90.

13. Восканян, С.Э. Механизмы ауторегуляции экзокринной деятельности поджелудочной железы на дуктальном уровне (основы морфологической детерминации элиминационных и антирефлюксных свойств протоковой системы) / С.Э.Восканян, Т.М.Макарова // Материалы Всероссийской конференции хирургов «Актуальные вопросы хирургии поджелудочной железы и брюшной аорты». – Пятигорск, 1999. – С. 91-92.

14. Дуоденальная энзимокоррекция панкреатической секреции в раннем послеоперационном периоде у больных, перенесших прямые операции на

поджелудочной железе / С.Э.Восканян, Г.Ф.Коротько, В.И.Оноприев, М.Л.Рогаль // Вестник интенсивной терапии. – 2000. - № 5-6. – С. 131-135.

15. Восканян, С.Э. Альтернативные способы торможения секреторной активности поджелудочной железы при остром панкреатите (от фундаментального базиса к клинической практике) / В.И.Оноприев, Г.Ф.Коротько, С.Э.Восканян // Материалы IX Всероссийского съезда хирургов. – Волгоград, 2000. – С. 91.

16. К вопросу о профилактике постинтервенционного панкреатита при прямых операциях на поджелудочной железе / В.И.Оноприев, Г.Ф.Коротько, С.Э.Восканян, М.Л.Рогаль // Материалы IX Всероссийского съезда хирургов. – Волгоград, 2000. – С. 92.

17. Восканян, С.Э. Экспериментально-клиническое обоснование применения обратного торможения секреции поджелудочной железы при остром панкреатите / С.Э.Восканян, Г.Ф.Коротько, В.И.Оноприев // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Материалы VI Российской гастроэнтерологической недели. – Москва, 2000. – Т.10., №5 (прил. 11). – С. 63.

18. Интрадуоденальная моноэнзимоингибция панкреатической секреции в интенсивной терапии оперированных на поджелудочной железе больных / С.Э.Восканян, Г.Ф.Коротько, В.И.Оноприев, М.Л.Рогаль // Тезисы докладов IV Международного конгресса «Парентеральное и энтеральное питание». – Москва, 2000. – С. 13.

19. Морфологическое обоснование генеза дуктогенной патологии крупных пищеварительных желез / А.К.Макаров, М.Р.Сапин, Т.М.Макарова и др. // Материалы всероссийской научно-практической конференции патологоанатомов ветеринарной медицины. – Омск, 2000. – С. 237-239.

20. Восканян, С.Э. Новые методы ингибции панкреатической секреции в лечении и профилактике острого панкреатита / С.Э.Восканян // Тезисы докладов Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины - 2000». – Минск, 2000. – С. 117-118.

21. Восканян, С.Э. Давление секрета в протоковой системе поджелудочной железы как компонент ее саморегуляторной реализации с двенадцатиперстной кишки / С.Э.Восканян // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Физиологические науки – клинической гастроэнтерологии». – Ессентуки, 2001. – С. 26.

22. Морфофункциональные детерминанты внутрипротоковой регуляции секреции слюнных и поджелудочной желез / Т.М.Макарова, С.Э.Восканян, Г.Ф.Коротько, М.Р.Сапин // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Физиологические науки – клинической гастроэнтерологии». – Ессентуки, 2001. – С. 83.

23. Место энзимоингибции секреции поджелудочной железы в лечении и профилактике острого панкреатита / В.И.Оноприев, Г.Ф.Коротько, С.Э.Восканян и др. // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Органосохраняющие принципы в urgentной хирургии». – Ейск, 2001. – С. 140-141.

24. Морфологическое обоснование резервуарно-эвакуаторной функции протоковой системы и патологии дуктулярного генеза крупных экскреторных пищеварительных желез / Т.М.Макарова, М.Р.Сапин, С.Э.Восканян и др. // Сборник научных трудов «Здоровье (проблемы теории и практики)». – Ставрополь, 2001. – С. 229-234.
25. Морфофункциональная организация протоковой системы поджелудочной и крупных слюнных желез / С.Э.Восканян, Г.Ф.Коротько, Т.М.Макарова, М.Р.Сапин // Тезисы докладов XVIII съезда физиологического общества им. И.П.Павлова. – Казань, 2001. – С. 321.
26. Восканян, С.Э. Индивидуализированный подход к интраоперационной профилактике острого послеоперационного панкреатита в хирургической гастроэнтерологии / В.И.Оноприев, С.Э.Восканян, А.А.Скопец // Материалы Всероссийской научно-практической конференции. – Пятигорск, 2001. – С. 217-218.
27. Интрадуоденальная реверсия панкреатического секрета как компонент интенсивной терапии больных после пилоросохраняющей панкреатодуоденальной резекции / С.Э.Восканян, Г.Ф.Коротько, В.И.Оноприев и др. // Материалы Всероссийской научно-практической конференции. – Пятигорск, 2001. – С. 218.
28. Принципы дуоденальной энзимоингибиции панкреатической секреции в функциональной хирургии осложненной язвы двенадцатиперстной кишки / С.Э.Восканян, Г.Ф.Коротько, В.И.Оноприев и др. // Материалы V Международного конгресса «Парентеральное и энтеральное питание». – Москва, 2001. – С. 33-34.
29. Минимизация функциональной активности поджелудочной железы в хирургической гастроэнтерологии / С.Э.Восканян, Г.Ф.Коротько, В.И.Оноприев и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Материалы VII Российской гастроэнтерологической недели. – Москва, 2001. – Т.11, № 5 (прил. №15). – С. 142.
30. Восканян, С.Э. Генерализованное и селективное обратное торможение секреции панкреатических ферментов / Г.Ф.Коротько, С.Э.Восканян // Российский физиологический журнал им. И.М.Сеченова. – 2001. – Т. 87, №7. – С. 982-994.
31. Восканян, С.Э. Регуляция и саморегуляция секреции поджелудочной железы / Г.Ф.Коротько, С.Э.Восканян // Успехи физиологических наук. – 2001. – Т. 32, №4. – С. 36-59.
32. Восканян, С.Э. Экзосекреция поджелудочной железы при остром панкреатите (экспериментальное исследование) / Г.Ф.Коротько, С.Э.Восканян // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. Приложение 2. – 2001. – С. 73-77.
33. Новый подход к профилактике острого послеоперационного панкреатита в хирургии поджелудочной железы / В.И.Оноприев, Г.Ф.Коротько, С.Э.Восканян и др. // Материалы III научно-практической конференции хирургов Северо-Запада России и XXIV хирургов Республики Карелия. – Санкт-Петербург, 2001, том II (Новые хирургические технологии и избранные вопросы клинической хирургии). – С. 150-151.

34. Пути оптимизации интенсивной терапии больных после радикальной дуоденопластики / В.И.Оноприев, Г.Ф.Коротько, С.Э.Восканян, И.Н.Корсаков // Вестник интенсивной терапии. – 2002. - №5, приложение. – С. 6-7.
35. Периоперационная профилактика осложнений панкреатодуоденальной резекции / В.И.Оноприев, Г.Ф.Коротько, С.Э.Восканян и др. // Материалы Международного конгресса хирургов. – Петрозаводск, 2002, том I. – С. 68-70.
36. Острый послеоперационный панкреатит – современный взгляд на проблему / В.И.Оноприев, Г.Ф.Коротько, С.Э.Восканян и др. // Труды X Юбилейной Международной конференции «Новые информационные технологии в медицине и экологии». – Ялта-Гурзуф, Украина, 2002. – С. 101-104.
37. Острый послеоперационный панкреатит в функциональной хирургии осложненной дуоденальной язвы / В.И.Оноприев, Г.Ф.Коротько, С.Э.Восканян и др. // Материалы 18 Всероссийской научной конференции с международным участием «Физиология и патология пищеварения». – Краснодар, 2002. – С. 36-37.
38. Принципы профилактики острого панкреатита в хирургии поджелудочной железы / В.И.Оноприев, Г.Ф.Коротько, С.Э.Восканян и др. // Материалы 18 Всероссийской научной конференции с международным участием «Физиология и патология пищеварения». – Краснодар, 2002. – С. 37-38.
39. Функциональное назначение клапанно-резервуарных структур протоковой системы поджелудочной железы / Г.Ф.Коротько, Т.М.Макарова, С.Э.Восканян, В.А.Булгакова // Материалы 18 Всероссийской научной конференции с международным участием «Физиология и патология пищеварения». – Краснодар, 2002. – С. 96-97.
40. Интрадуоденальная энзимоингибция панкреатической секреции в лечении и профилактике острого панкреатита (показания, техника, оценка эффективности). Пособие для врачей / В.И.Оноприев, Г.Ф.Коротько, С.Э.Восканян, М.Л.Рогаль – Краснодар, 2002. – 14 с.
41. О функциональных различиях секреторных бассейнов поджелудочной железы и участия ее протоковой системы в формировании свойств панкреатического секрета / Г.Ф.Коротько, С.Э.Восканян, Е.Ю.Гладкий и др. // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2002. – Т. 88., № 8. – С. 1036-1048.
42. Острые воспалительные поражения поджелудочной железы после радикальной дуоденопластики / В.И.Оноприев, Г.Ф.Коротько, С.Э.Восканян и др. // Материалы 4-го Российского научного форума с международным участием «Санкт-Петербург – Гастро-2002». – Санкт-Петербург, 2002. – С. 37.
43. Восканян, С.Э. Дуктальные микромоторные механизмы транспорта панкреатического секрета / Г.Ф.Коротько, С.Э.Восканян, Т.М.Макарова // Материалы VI Международного конгресса «Парентеральное и энтеральное питание». – Москва, 2002. – С. 28-29.
44. Принципы панкреатопротекции в органосохраняющей хирургии осложненной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / С.Э.Восканян, В.И.Оноприев, Г.Ф.Коротько и др. // Российский журнал гастроэнтерологии,

гепатологии, колопроктологии. Материалы VIII Российской гастроэнтерологической недели. – Москва, 2002. – Т.12, № 5 (прил. №17). – С. 45.

45. Оптимизация профилактики культевых панкреатитов в хирургии поджелудочной железы / В.И.Оноприев, С.Э.Восканян, Г.Ф.Коротько и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Материалы VIII Российской гастроэнтерологической недели. – Москва, 2002. – Т.12, № 5 (прил. №17). – С. 68.

46. Новые данные о морфофункциональной организации экзокреторного аппарата поджелудочной железы / С.Э.Восканян, Г.Ф.Коротько, Т.М.Макарова, В.А.Булгакова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Материалы VIII Российской гастроэнтерологической недели. – Москва, 2002. – Т.12, № 5 (прил. №17). – С. 125.

47. Восканян, С.Э. Структурно-функциональные модули больших слюнных и поджелудочной желез / Т.М.Макарова, Г.Ф.Коротько, С.Э.Восканян // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Материалы VIII Российской гастроэнтерологической недели. – Москва, 2002. – Т.12, № 5 (прил. №17). – С. 125.

48. Основы профилактики острого панкреатита после радикальной дуоденопластики / В.И.Оноприев, С.Э.Восканян, Г.Ф.Коротько и др. // Материалы XX съезда хирургов Украины. – Тернополь, 2002. – Т. 2. – С. 718-720.

49. Meaninig and principles of pancreatoprotection in surgical gastroenterology / V.I.Onopriev, G.F.Korot'ko, S.E.Voskanyan, I.N.Korsakov // Asian journal of surgery. – 2003. – Vol. 26, №1 (supplement). Abstracts of 18th world congress of digestive surgery, 2002, Hong Kong, China. – P. 120.

50. Восканян, С.Э. Модульная морфофункциональная организация секреторной деятельности поджелудочной железы / Г.Ф.Коротько, С.Э.Восканян // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2003. - №1. – С. 150.

51. Механизмы развития острого послеоперационного панкреатита / С.Э.Восканян, Г.Ф.Коротько, В.И.Оноприев и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2003. - №1. – С. 174.

52. Экономические аспекты профилактики острого послеоперационного панкреатита в хирургии осложненных дуоденальных язв / В.И.Оноприев, С.Э.Восканян, Г.Ф.Коротько, И.Н.Корсаков // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2003. - №1. – С. 174-175.

53. Восканян, С.Э. Послеоперационный панкреатит и инфекционные осложнения в хирургической гастроэнтерологии – клинико-патогенетические параллели / В.И.Оноприев, С.Э.Восканян // Труды Международного хирургического конгресса «Актуальные проблемы современной хирургии». – Москва, 2003. – С. 95.

54. Оптимизация результатов панкреатодуоденальной резекции / В.И.Оноприев, А.М.Мануйлов, М.Л.Рогаль и др. // Кубанский научный медицинский вестник. – 2003. – Т. 62-63, №1-2. – С. 27-30.

55. Тактико-технические аспекты обработки культи поджелудочной железы при панкреатодуоденальной резекции / В.И.Оноприев, С.Э.Восканян, М.Л.Рогаль, В.Г.Гурин // Материалы Всероссийской научно-практической конференции хирургов, посвященной 200-летию КМВ «Новые технологии в лечении желчнокаменной болезни. Диагностика и показания к хирургическому лечению аневризм брюшной аорты». – Кисловодск, 2003. – С. 144.
56. Непосредственные результаты панкреатодуоденальной резекции с использованием концептлевого панкреатоэнтероанастомоза / В.И.Оноприев, А.М.Мануйлов, М.Л.Рогаль, С.Э.Восканян // Хирургия. – 2003. - №5. – С. 24-30.
57. Восканян, С.Э. Механизмы формирования свойств панкреатического секрета / Г.Ф.Коротько, С.Э.Восканян // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2003. – Т.14, №4 (Прил. №20). – С. 16-25.
58. Восканян, С.Э. Перемежающаяся функциональная гетерогенность изолированных секреторных регионов поджелудочной железы / С.Э.Восканян, Г.Ф.Коротько // Вестник интенсивной терапии. – 2003. - №5. – С. 51-54.
59. Принципы панкреатопротекции в хирургической гастроэнтерологии / В.И.Оноприев, С.Э.Восканян, Г.Ф.Коротько и др. // Материалы научно-практической конференции Ассоциации врачей хирургического профиля Ставропольского края, посвященной 60-летию кафедры госпитальной хирургии СГМА. – Ставрополь, 2003. – С. 65-72.
60. Восканян, С.Э. Структурные основы функционирования клапанного аппарата протоков поджелудочной железы / С.Э.Восканян, Т.М.Макарова, Г.Ф.Коротько // Тезисы докладов III Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 175-летию со дня рождения Ф.В.Овсянникова «Механизмы функционирования висцеральных систем». – Санкт-Петербург, 2003. – С. 63-64.
61. Восканян, С.Э. Секреторно-транспортные модули - как основа морфофункциональной организации панкреатической секреции / Г.Ф.Коротько, С.Э.Восканян // Тезисы докладов III Всероссийской конф. с международным участием, посвященной 175-летию со дня рождения Ф.В.Овсянникова «Механизмы функционирования висцеральных систем». – Санкт-Петербург, 2003. – С. 155-156.
62. Voskanyan, S.E. Modular formation of properties of a pancreatic secret / G.F.Korot`ko, S.E.Voskanyan // International conference “Neuro-hormonal and cellular regulatory mechanisms of digestion processes”. Abstracts. – Lviv, Ukraine, 2003. – P. 22-23.
63. Experience with end-to-loop pancreaticoenteroanastomosis in pancreaticoduodenectomy / V.Onopriev, A.Manuilov, M.Rogal, S.Voskanyan // Hepato-Gastroenterology. – 2003. – Vol. 50. – P. 1650-1654.
64. Пути улучшения непосредственных результатов панкреатодуоденальной резекции при «неадаптированной» культе поджелудочной железы / В.И.Оноприев, С.Э.Восканян, М.Л.Рогаль, В.Г.Гурин // Анналы хирургической гепатологии. Мат. X Юбилейной межд. конф. хирургов-гепатологов России и стран СНГ. – Москва, 2003. – Т.8, №2. – С. 213-214.

65. Восканян, С.Э. Морфофункциональная организация секреторной деятельности поджелудочной железы (новая парадигма) / Г.Ф.Коротько, С.Э.Восканян // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2003. - №3. – С. 43-46.
66. Внешняя секреция поджелудочной железы при экспериментальном остром послеоперационном панкреатите / С.Э.Восканян, Г.Ф.Коротько, В.И.Оноприев, А.Г.Марченко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2003. - №3. – С. 86-90.
67. Интрапанкреатическая микроциркуляция на этапах выполнения панкреатодуоденальной резекции / В.И.Оноприев, С.Э.Восканян, Г.Ф.Коротько, В.Г.Гурин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Материалы IX Российской гастроэнтерологической недели. – Москва, 2003. – Т.13, №5 (Прил. №21). – С. 72.
68. Восканян, С.Э. Дуктальный компонент регуляции панкреатической секреции – клинические аспекты / Г.Ф.Коротько, С.Э.Восканян // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2004. - №1 – С. 110-111.
69. Восканян, С.Э. Функциональная организация секреции поджелудочной железы / Г.Ф.Коротько, С.Э.Восканян // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2004. - №1 – С. 113.
70. Восканян, С.Э. Принципы регуляции и саморегуляции секреции поджелудочной железы / Г.Ф.Коротько, С.Э.Восканян // Успехи современного естествознания. – 2004. - №6, приложение 1, Т.2. – С. 91-94.
71. Восканян, С.Э. Фундаментальные и клинические аспекты модульной организации секреторной деятельности поджелудочной железы / Г.Ф.Коротько, С.Э.Восканян // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. Мат. 6-го Международного Славяно-Балтийского научного форума – Санкт-Петербург, 2004. - №2-3. – С. 66.
72. Восканян, С.Э. Профилактика острого послеоперационного панкреатита в функциональной хирургии осложненной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / С.Э.Восканян // В кн. «Осложненные формы язвенной болезни двенадцатиперстной кишки», 2-е изд. / Под ред. В.И.Оноприева, Г.Ф.Коротько, Н.В.Корочанской. – Краснодар: Изд-во КГМА, 2004. – С. 217-231.
73. Восканян, С.Э. Модульная организация панкреатической секреции в клиничко-физиологическом ракурсе / С.Э.Восканян, Г.Ф.Коротько // Материалы 19 Всероссийской научной конференции с международным участием «Физиология и патология пищеварения». – Сочи, 2004. – С. 68.
74. Восканян, С.Э. Дуктальный компонент регуляции панкреатической экзосекреции / Г.Ф.Коротько, Т.М.Макарова, С.Э.Восканян // Материалы 19 Всероссийской научной конференции с международным участием «Физиология и патология пищеварения». – Сочи, 2004. – С. 70-71.
75. Основы панкреатопротекции в хирургии осложненных дуоденальных язв / В.И.Оноприев, С.Э.Восканян, Г.Ф.Коротько и др. // Анналы хирургической

гепатологии (Материалы XI международной конференции хирургов-гепатологов России и стран СНГ). – Омск, 2004. – Т.9, №2. – С. 235-236.

76. Восканян, С.Э. Клинико-физиологические аспекты модульной организации панкреатической секреции / Г.Ф.Коротько, С.Э.Восканян // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова (Тезисы докладов XIX Съезда физиологического общества им. И.П. Павлова, часть 2). – Екатеринбург, 2004. – Т.90, №8. – С. 6.

77. Панкреатодуоденальная резекция (аспекты хирургической техники, функциональные последствия) / В.И.Оноприев, Г.Ф.Коротько, М.Л.Рогаль, С.Э.Восканян – Краснодар, Изд-во Кубанской государственной медицинской академии. – 2005. – 135 с. (ISBN 5-88301-082-2).

78. Восканян, С.Э. Дуоденальная энзимоингибция панкреатической секреции при хирургических заболеваниях / С.Э.Восканян // В кн. Секрция поджелудочной железы, 2-е дополн. издание / Г.Ф.Коротько. – Краснодар, Изд-во Кубанского государственного медицинского университета, 2005, 312 с. (ISBN 5-88301-078-4). – С. 288-307.

79. Восканян, С.Э. Непосредственные результаты панкреатодуоденальной резекции в хирургии рака желудка / И.Б.Уваров, В.И.Оноприев, С.Э.Восканян // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2005. – Т.10, №2. – С. 154.

80. Восканян, С.Э. Модульный принцип морфофункциональной организации секреторной деятельности поджелудочной железы / Г.Ф.Коротько, С.Э.Восканян // *Научные труды I Съезда физиологов СНГ, Сочи, Дагомыс*. – 2005. – Т. 1. – С. 70.

81. Восканян, С.Э. Регуляторные контуры коррекции секреции поджелудочной железы / Г.Ф.Коротько, С.Э.Восканян // *Успехи физиологических наук*. – 2005. – Т.36, №3. – С. 45-55.

82. Voskanyan, S.E. Surgical anatomy of complicated duodenal ulcer and radical duodenoplasty / V.I.Onopriev, S.E.Voskanyan, O.N.Ponkina – Krasnodar: ВК “Gruppa B”. – 2006. – 224 p.: il. (ISBN 5-98315-009-X). – 224 с.

83. The new radical plastic technique in the surgery of complicated low peripapillary duodenal ulcers / V.Onopriev, S.Voskanyan, A.Pakhilina et al. // *Hepatogastroenterology*. – 2006. – Vol. 53. – Suppl. 1. – P. 143.

84. Восканян, С.Э. Результаты применения парапанкреатической микроиригации в комплексной профилактике острого послеоперационного панкреатита после радикальной дуоденопластики / В.И.Оноприев, С.Э.Восканян, Е.В.Найденов // *Материалы Выездного пленума Проблемных комиссий «Неотложная хирургия» и «Инфекция в хирургии» Межведомственного научного Совета по хирургии РАМН и Российской научно-практической конференции «Актуальные вопросы неотложной хирургии (острый панкреатит, гнойно-септические осложнения острого панкреатита)»*. – Москва-Ставрополь, 2006. – С. 61-63.

85. Восканян, С.Э. Прогнозирование и профилактика острого послеоперационного панкреатита в хирургии желудочных язв / С.Э.Восканян // *«Язвенная болезнь желудка»* / Под ред. В.И.Оноприева, Г.Ф.Коротько,

Н.В.Корочанской, С.Н.Сериковой. – Краснодар, ООО БК «Группа Б». – 2006. – С. 325-350.

86. Восканян, С.Э. Хирургическая анатомия связочного аппарата двенадцатиперстной кишки. Хирургическое лечение компрессионных форм хронической дуоденальной непроходимости / В.И.Оноприев, С.Э.Восканян, А.И.Артемьев – Краснодар, ООО БК «Группа Б». – 2006. – 117 с.

87. Восканян, С.Э. Профилактика острого послеоперационного панкреатита после радикальной дуоденопластики / В.И.Оноприев, С.Э.Восканян, И.Н.Корсаков // Кубанский научный медицинский вестник. – 2006. - №7-8 (88-89). – С. 107-115.

88. Восканян, С.Э. Хирургическая гистотопография осложненных дуоденальных язв / В.И.Оноприев, С.Э.Восканян, О.Н.Понкина – Краснодар: ООО БК «Группа Б». – 2006. – 297 с.

89. Восканян, С.Э. Влияние парапанкреатической микроирригации на частоту развития и тяжесть течения острого послеоперационного панкреатита после радикальной дуоденопластики / В.И.Оноприев, С.Э.Восканян, Е.В.Найденов // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2006. - №1. – С. 122.

90. Восканян, С.Э. Результаты применения парапанкреатической микроирригации в комплексной профилактике острого послеоперационного панкреатита после радикальной дуоденопластики / В.И.Оноприев, С.Э.Восканян, Е.В.Найденов // Анналы хирургической гепатологии. – 2006. – Т.11, №3. – С. 221.

91. Комбинированная панкреатодуоденальная резекция при первичном и вторичном периампулярном раке / В.И.Оноприев, С.Э.Восканян, Н.А.Никольская, А.И.Артемьев // Анналы хирургической гепатологии. – 2006. – Т.11, №3. – С. 221.

92. Восканян, С.Э. Дуоденальная энзимоингибция панкреатической секреции при хирургических заболеваниях. Учебно-методическое пособие / С.Э.Восканян, Г.Ф.Коротько. – Москва, изд-во ГОУ ВУНМЦ МЗ и СР РФ. – 2006. – 30 с.

93. Voskanyan, S. The parapancreatic microirrigation in the complex prophylaxis of acute pancreatitis after radical duodenoplasty / V.Onopriev, S.Voskanyan, E.Naydyonov // Hepatogastroenterology. – 2007. – Vol. 54., Suppl. 1. – P. 215.

94. Восканян, С.Э. Механизмы действия и клиническая эффективность парапанкреатической микроирригации в комплексной профилактике острого панкреатита после радикальной дуоденопластики / В.И.Оноприев, С.Э.Восканян, Е.В.Найденов // Анналы хирургической гепатологии. – 2007. – Т. 12, №3. – С. 217.

95. Восканян, С.Э. Влияние применения парапанкреатической микроирригации на течение послеоперационного периода после радикальной дуоденопластики / В.И.Оноприев, С.Э.Восканян, Е.В.Найденов // Вестник хирургической гастроэнтерологии. - 2007. - №3. – С. 123.

96. Восканян, С.Э. Травма дуоденальной стенки как причина развития острого панкреатита / И.Н.Корсаков, С.Э.Восканян, Г.Ф.Коротько // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2007. - №6. – С. 84-87.

97. Восканян, С.Э. Влияние парапанкреатической микроирригации на морфофункциональное состояние поджелудочной железы (экспериментальное исследование) / Е.В.Найденов, С.Э.Восканян // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2008. - №4. – С. 94-95.
98. Восканян, С.Э. Непосредственные результаты применения парапанкреатической микроирригации после радикальной дуоденопластики / Е.В.Найденов, С.Э.Восканян // Анналы хирургической гепатологии . – 2008. – Т. 13, №3. – С. 249.
99. Восканян, С.Э. Результаты применения парапанкреатической микроирригации после радикальной дуоденопластики у больных с различной степенью риска развития острого послеоперационного панкреатита / С.Э.Восканян, Е.В.Найденов // Высокотехнологичные и инновационные методы диагностики и лечения социально значимых заболеваний в гастроэнтерологии: Второй конгресс врачей ЮФО с международным участием. Сборник научных статей. – Ростов-на-Дону, 2009. – С. 163-168.
100. Восканян, С.Э. Анализ результатов 110 последовательно выполненных панкреатодуоденальных резекций при локализованных формах периампулярного рака / С.Э.Восканян, Ю.Г.Трофименко, А.И.Артемьев и др. // Материалы Второго Съезда хирургов Южного Федерального Округа с международным участием. – Пятигорск, 2009. – С. 101.
101. Восканян, С.Э. Принципы профилактики острого послеоперационного панкреатита в хирургии осложненных дуоденальных язв / С.Э.Восканян, Е.В.Найденов // Второй съезд хирургов Южного федерального округа с международным участием. Материалы съезда (8-9 октября 2009 г., Пятигорск). – Ростов-на-Дону, 2009. – С. 139-140.
102. Восканян, С.Э. Непосредственные результаты 125 последовательных панкреатодуоденальных резекций при локализованных формах периампулярного рака / С.Э.Восканян, К.В.Котенко, Ю.Г.Трофименко и др. // Онкохирургия. Прил. 1. Мат. Международного онкологического научно-образовательного форума «В будущее через новые технологии». – Москва, 2010. – С. 102.
103. Восканян, С.Э. Влияние парапанкреатической микроирригации на микроциркуляцию в поджелудочной железе после клиновидной резекции дуоденальной стенки / Е.В.Найденов, С.Э.Восканян // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. - №3-4. – С. 143-148.
104. Профилактика острых эрозий, язв и острого панкреатита после обширных внутрибрюшных операций / С.Э.Восканян, Д.А.Тимашков, П.В.Снигур, Ю.В.Восканян // Врач. – 2010. - №10. – С. 65-69.
105. Восканян, С.Э. Парапанкреатическая микроирригация после радикальной дуоденопластики у больных с высокой степенью риска развития острого послеоперационного панкреатита / Е.В.Найденов, С.Э.Восканян // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. - №7. – С. 118-121.

106. Восканян, С.Э. Функциональное состояние поджелудочной железы после клиновидной резекции дуоденальной стенки и парапанкреатической микроиригации / С.Э.Восканян, Е.В.Найденов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. - №7. – С. 32-40.

107. Voskanyan, S.E. Modern methods of prevention of acute postoperative pancreatitis / S.E.Voskanyan, I.N.Korsakov, E.V.Naydenov // Hepato-gastroenterology. – Supplement 1. – Vol. 58, 2011. – p. 198.

108. Voskanyan, S.E. Parapancreatic microirrigation in prevention of acute postoperative pancreatitis / S.E.Voskanyan, E.V.Naydenov // Hepato-gastroenterology. – Supplement 1. – Vol. 58, 2011. – p. 200.

109. Восканян, С.Э. Основы панкреатопротекции в хирургической гастроэнтерологии / С.Э.Восканян, И.Н.Корсаков, Е.В.Найденов // Альманах Института хирургии имени А.В.Вишневского – Т.6 - № 2. – 2011. – С. 164-165.

110. Voskanyan, S. New methods of prophylaxis of acute postoperative pancreatitis and its clinical efficacy / S.Voskanyan, I.Korsakov, E.Naydenov // 21st World Congress of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists. Program and Abstracts. – Tokyo, Japan, 2011. – P. 270.

111. Modern methods of prevention of acute pancreatitis after intraabdominal operations / S.E.Voskanyan, K.V.Kotenko, I.N.Korsakov, E.V.Naydenov // Hepato-gastroenterology. – Supplement 1. – 2012. – Vol. 59. – P. 66.

ПАТЕНТЫ НА ИЗОБРЕТЕНИЯ

112. Восканян С.Э. Способ моделирования острого панкреатита. Патент №2174259 РФ (8 с.). – Приоритет от 27.04.2000. – Оpubл. 27.09.2001. – Бюл. №27.

113. Восканян С.Э., Вафин А.З., Байчоров Э.Х., Восканян Э.А., Кузнецов О.Г. Способ регуляции секреторной активности поджелудочной железы при экспериментальном остром панкреатите, способ регуляции секреторной активности поджелудочной железы после оперативных вмешательств на органах гастрогепатопанкреатодуоденальной зоны в эксперименте. Патент №2181599 РФ (17 с.). – Приоритет от 11.03.99. – Оpubл. 27.04.02г. – Бюл. №12.

114. Восканян С.Э., Коротько Г.Ф., Оноприев В.И., Рогаль М.Л. Способ профилактики острого панкреатита после прямых операций на поджелудочной железе. Патент №2191595 РФ (16 с.). – Приоритет от 27.04.2000. – Оpubл. 27.10.2002. – Бюл. №30.

115. Восканян С.Э., Коротько Г.Ф., Оноприев В.И. Способ лечения острого панкреатита. Патент №2198680 РФ (14 с.). – Приоритет от 27.04.2000. – Оpubл. 20.02.2003. – Бюл. №5.

116. Корсаков И.Н., Восканян С.Э., Оноприев В.И., Коротько Г.Ф. Способ профилактики развития острого панкреатита после операций на двенадцатиперстной кишке. Патент №2317081 РФ (5 с.). – Приоритет от 26.10.2006. – Оpubл. 20.02.2008. – Бюл. №5.

117. Корсаков И.Н., Восканян С.Э., Оноприев В.И., Коротько Г.Ф. Способ профилактики развития острого панкреатита после операций на двенадцатиперстной

кишке. Патент № 2329825 РФ (7 с.). – Приоритет от 26.10.2006. – Оpubл. 27.07.2008. – Бюл. №21.

118. Корсаков И.Н., Восканян С.Э., Оноприев В.И., Коротько Г.Ф. Способ профилактики развития острого панкреатита после операций на двенадцатиперстной кишке. Патент № 2329808 РФ (6 с.). – Приоритет от 26.10.2006. – Оpubл. 27.07.2008. – Бюл. №21.

119. Оноприев В.И., Восканян С.Э., Гурин В.Г., Артемьев А.И. Способ дренирования культи поджелудочной железы при панкреатодуоденальной резекции. Патент №2329766 РФ (12 с.). – Приоритет от 26.10.2006. – Оpubл. 27.07.2008. – Бюл. №21.

120. Корсаков И.Н., Восканян С.Э., Оноприев В.И., Коротько Г.Ф. Способ профилактики развития острого панкреатита после операций на двенадцатиперстной кишке. Патент №2330647 РФ (6 с.). – Приоритет от 26.10.2006. – Оpubл. 10.08.2008. – Бюл. №22.

121. Оноприев В.И., Восканян С.Э., Бальян А.С., Артемьев А.И., Найденов Е.В. Способ профилактики острого панкреатита после радикальной дуоденопластики по поводу осложненных околососочковых язв двенадцатиперстной кишки. Патент №2340289 РФ (9 с.). – Приоритет от 26.10.2006. – Оpubл. 10.12.2008. – Бюл. №34.

122. Восканян С.Э., Найденов Е.В. Инструмент для интраоперационной микроирригации забрюшинного пространства. – Патент на полезную модель №83921 (2 стр.). – Оpubл. 27.06.09. – Бюл. №18

НАУЧНОЕ ОТКРЫТИЕ

123. Оноприев В.И., Коротько Г.Ф., Восканян С.Э., Макарова Т.М. Закономерность морфофункциональной модульной организации секреторной деятельности поджелудочной железы. – Диплом на открытие №256 от 10.09.2004. – рег. №309. – 75 с.