

На правах рукописи

Полянский Максим Борисович

**ПРИМЕНЕНИЕ РОНКОЛЕЙКИНА ПРИ МУКОКЛАЗИИ ЖЕЛЧНОГО
ПУЗЫРЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ И У ПАЦИЕНТОВ
СТАРШЕЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЫ
(экспериментально-клиническое исследование)**

14.01.17 – Хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Курск – 2018

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор **Назаренко Дмитрий Петрович**;

кандидат медицинских наук, доцент **Ишунина Татьяна Александровна**.

Официальные оппоненты:

Глухов Александр Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой общей хирургии.

Ярош Андрей Леонидович – доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Министерства образования и науки Российской Федерации, кафедра госпитальной хирургии, профессор кафедры.

Ведущая организация:

Институт усовершенствования врачей федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «___» _____ 20__ г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.039.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (305041, г. Курск, ул. Карла Маркса, 3).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России:

<http://www.kurskmed.com/diss2/load/uploads/cfe942e.pdf>

Автореферат разослан «___» _____ 20__ г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

Маль Галина Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

В настоящее время заболеваемость желчекаменной болезнью (ЖКБ) имеет отчетливую тенденцию к росту. По данным эпидемиологических исследований, заболеваемость ЖКБ в России составляет от 5 до 25% в различных регионах страны. Так как холецистолитиаз является основным этиопатогенетическим компонентом развития острого холецистита, заболеваемость ЖКБ и острым холециститом имеют прямую взаимосвязь. Пик заболеваемости приходится на 60 лет (Башилов В.П. и соавт., 2011; Григорьева Н.И. и соавт., 2011; Дадвани С.А. и соавт., 2009; Стойко Ю.М. и соавт., 2008; Ярош А.Л. и соавт., 2016; Loozen C.S. et al., 2017).

Больные старших возрастных групп с наличием сопутствующей патологии представляют собой группу с повышенным операционно-анестезиологическим риском и составляют от 26,4 до 66,0% от общего количества больных острым холециститом. Минимизировать летальность у больных с высоким операционно-анестезиологическим риском можно, применив дренирующие желчный пузырь операции (Глухов А.А. и соавт., 2015; Гурцкой Л.З., 2017; Затевахин И.И., Кириенко А.И., Кубышкина В.А., 2016; Жигаев Г.Ф., Кривигина Е.В., Николаев С.М., 2012). Применяя «традиционную» холецистостомию с последующей мукоклазией желчного пузыря, можно добиться облитерации полости желчного пузыря, тем самым достичь эффекта равному холецистэктомии (Волков Д.В., Горелик С.Г., 2012; Канищев Ю.В. и соавт., 2009; Карташов А.В., Мейлах Б.А., Прудков М.И., 2017). У лиц пожилого и старческого возраста происходит закономерное снижение иммунной реактивности. В связи с этим возможность использования иммуностимуляторов у пациентов старших возрастных групп при остром холецистите представляет немалый интерес и во многом предопределила цель и задачи настоящего исследования.

Степень разработанности темы исследования. Многообразие предложенных методов мукоклазии указывает на нерешенность данной проблемы, так как при неполном удалении слизистой оболочки возможно образование кистоподобных полостей, реканализация устья пузырного протока с последующим рецидивом острого холецистита. В связи с этим актуальной темой при хирургическом лечении острого холецистита является использование стимуляторов роста соединительной ткани после мукоклазии с целью ускорения облитерации полости желчного пузыря. Экспериментальное исследование с целью применения препарата «Ронколейкин» после термической мукоклазии желчного пузыря для стимуляции роста соединительной ткани и ускорения процесса облитерации его полости не проводились. Изучение возрастных особенностей течения острого холецистита и морфологических изменений в стенке желчного пузыря при остром холецистите в возрастном контексте не выполнялось. Препарат «Ронколейкин» для иммунокоррекции и

одновременной стимуляции роста соединительной ткани в стенке желчного пузыря после термической мукоклазии не применялся.

Цель. В эксперименте изучить и оценить влияние препарата Ронколейкин на иммунный статус и рост соединительной ткани после термической мукоклазии желчного пузыря и сопоставить результаты экспериментальных исследований с клиническими наблюдениями при облитерации желчного пузыря у холецистостомированных больных.

Задачи исследования:

1. Изучить в эксперименте на животных влияние препарата Ронколейкин на иммунный статус и течение воспалительных и репаративных процессов в стенке желчного пузыря после термической мукоклазии.

2. Провести комплексный анализ гематологических и биохимических показателей крови у больных острым холециститом четырех возрастных групп согласно классификации ВОЗ (молодые, средний возраст, пожилые, старческий возраст), изучить морфологические изменения в стенке желчного пузыря у пациентов с острым холециститом вышеназванных четырех возрастных групп.

3. Разработать шкалу оценки тяжести состояния больных острым холециститом старших возрастных групп и на ее основе обосновать показания к различным методам дренирующих желчный пузырь операций.

4. Изучить особенности иммунного статуса больных старших возрастных групп с острым холециститом до «традиционной» холецистостомии с последующей термической мукоклазией и после нее.

5. Анализ эффективности применения ронколейкина у пациентов пожилого и старческого возраста после термической мукоклазии желчного пузыря в клинике.

Научная новизна. Впервые проведено комплексное изучение влияния Ронколейкина на гематологические показатели, состояние органов иммунной системы и развитие соединительной ткани в экспериментальной модели термической мукоклазии желчного пузыря. Впервые проведен комплексный анализ данных лабораторных и инструментальных методов исследования пациентов с острым холециститом различных возрастных групп. Впервые проведено морфологическое исследование стенки желчного пузыря при остром холецистите у пациентов различных возрастных групп периодизации ВОЗ. Разработана балльная шкала оценки тяжести состояния больных острым холециститом и высоким операционно-анестезиологическим риском старшей возрастной группы для выбора метода дренирующей желчный пузырь операции. Обоснована целесообразность и дана оценка эффективности коррекции иммунного статуса больных острым холециститом пожилого и старческого возраста. Впервые изучено влияние Ронколейкина на иммунный статус и рост

соединительной ткани, а также скорость облитерации желчного пузыря после термической мукоклазии у холецистостомированных больных старшей возрастной группы с высоким операционно-анестезиологическим риском.

Теоретическая и практическая значимость работы. На основании проведенного экспериментального исследования предложен ускоренный способ облитерации желчного пузыря после предварительной термической мукоклазии, применение которого позволяет улучшить результаты лечения холецистостомированных больных с высокой степенью операционно-анестезиологического риска. Достоверно установлено стимулирующее влияние препарата Ронколейкин на рост и созревание соединительной ткани.

Течение острого холецистита и морфологические изменения в стенке желчного пузыря при остром холецистите неодинаковы в различных возрастных группах. Пациентам старших возрастных групп требуется коррекция вторичной иммунной недостаточности. Доказано, что включение Ронколейкина в протокол лечения холецистостомированных больных способствует коррекции иммунного статуса, а также более быстрой облитерации полости желчного пузыря после термической мукоклазии.

Предложенная балльная шкала оценки тяжести состояния больных острым холециститом старшей возрастной группы для выбора метода дренирующей желчный пузырь операции проста, специфична, включает легко определяемые параметры, удобна при использовании в ургентной хирургии.

Применение «традиционной» холецистостомии по обоснованным показаниям у больных острым холециститом с высоким операционно-анестезиологическим риском с последующей термической мукоклазией по эффекту сопоставимо с холецистэктомией.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. В условиях экспериментальной модели термической мукоклазии желчного пузыря применение препарата Ронколейкин позволяет добиться ускорения облитерации его полости за счет прямой и опосредованной стимуляции процессов репарации и регенерации, а также скорректировать нарушения показателей иммунного статуса.

2. Острый холецистит неодинаково протекает у пациентов различных возрастных групп, морфологические изменения в стенке желчного пузыря при остром холецистите характеризуются возрастными особенностями.

3. Иммунный статус пожилых пациентов с острым холециститом должен корректироваться, так как у данной категории больных выявляется вторичная иммунологическая недостаточность вследствие возрастных особенностей иммунной системы и наличия воспалительного процесса в брюшной полости. Препарат Ронколейкин стимулирует Т-клеточное звено иммунитета и развитие соединительной ткани в желчном

пузыре после термической мукоклазии в экспериментальной модели и у пациентов в клинике.

4. «Традиционная» холецистостомия с последующей мукоклазией желчного пузыря и облитерацией его полости должна быть операцией выбора у больных с оправданным операционно-анестезиологическим риском, так как позволяет добиться эффекта, сопоставимого с холецистэктомией и тем самым улучшить качество жизни больных.

5. Назначение пациентам препарата Ронколейкин после термической мукоклазии желчного пузыря в клинической практике позволяет ускорить процесс облитерации полости желчного пузыря.

6. Предложена шкала оценки тяжести физического состояния больных острым холециститом.

Личный вклад автора. Автором составлен план работы по теме диссертации, проведен детальный анализ современных источников литературы как отечественных, так и зарубежных. Выполнено экспериментальное исследование на лабораторных животных, проведено гистологическое и морфометрическое исследование гистологических препаратов, исследование структуры соединительной ткани с последующим анализом полученных результатов.

Автор лично участвовал в большинстве операций у больных с острым холециститом, выполнял холецистостомию с последующей термической мукоклазией желчного пузыря. Производил сбор, анализ и изложение полученных результатов, самостоятельно определил основные положения диссертации.

Степень достоверности и апробация результатов. Результаты, полученные в ходе данного научного исследования, были представлены на 79-й Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Молодежная наука и современность», посвященной 79-летию Курского государственного медицинского университета, Курск, 2014; Международной научно-практической конференции «Университетская наука: взгляд в будущее», посвященной 81-летию Курского государственного медицинского университета и 50-летию фармацевтического факультета, Курск, 2016; седьмой международной дистанционной научной конференции «Инновации в медицине», посвященной 82-летию Курского государственного медицинского университета, Курск, 2016; 43-й научной сессии ЦНИИГ: «От традиций к инновациям», Москва, 2017; Национальном хирургическом конгрессе совместно с XX юбилейным съездом РОЭХ, Москва, 2017; Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Молодежная наука и современность», посвященной 82-летию КГМУ, Курск, 2017; XIV конференции иммунологов Урала, Челябинск, 2017;

Международной научно-практической конференции «Университетская наука: взгляд в будущее», посвященной 83-летию Курского государственного медицинского университета Курск, 2018.

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, в том числе 4 работы в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для опубликования результатов диссертационных исследований. Получено положительное решение по заявке № 2017107478/14(012956) на патент РФ. Основные результаты работы доложены и обсуждены на межкафедральном заседании ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава РФ 15 декабря 2017 г.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 170 страницах машинописного текста; состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы (199 литературных источников: 143 – отечественные, 56 – зарубежные). Текст содержит 37 таблиц и 45 рисунков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальная часть исследования была выполнена на 31 кролике породы «шиншилла» весом $2,5 \pm 0,15$ кг. Исследование на лабораторных животных проводилось в полном соответствии с Конвенцией Совета Европы от 1986 г. (Страсбург). Животные были разделены на четыре группы по 7 особей соответственно срокам выведения из эксперимента, каждая группа в свою очередь была разделена на две подгруппы: контрольную (3 особи) и опытную (4 особи).

Исследование гематологического статуса экспериментальных животных проводилось за день перед операцией и в день выведения из эксперимента. Забор крови проводили из ушных вен при помощи шприца 3 мл и инсулиновой иглы, с последующим исследованием на гематологическом анализаторе Abacus vet-10 (Австрия).

Методика и объем оперативного вмешательства во всех подгруппах были одинаковыми. С целью премедикации перед операцией внутримышечно вводили раствор седативного, анальгезирующего и миорелаксирующего средства – ксилы, из расчета 0,15 мл на 1 кг массы тела животного. Затем фиксировали животное на операционном столе, выполняли обработку операционного поля йодпироном или 70% раствором спирта, проводили инфильтрационную анестезию области правого подреберья 0,25% раствором новокаина, после чего выполняли лапаротомию в правом подреберье косым разрезом. В рану выводили долю печени с желчным пузырем. Под визуальным контролем, с осторожностью, лигировали место перехода шейки желчного пузыря в пузырьный проток, добиваясь тем самым отключения желчного пузыря от протоковой системы. В дальнейшем выполняли

пункцию области дна желчного пузыря, аспирировали желчь. Не вынимая иглы, чтобы не создавать дополнительных проколов, заполняли желчный пузырь предварительно нагретым до 70⁰С раствором фурацилина на 3 мин. Раствор фурацилина меняли каждую минуту. После аспирации раствора желчный пузырь сморщивался. Затем производили послойное ушивание брюшной полости и накладывали асептическую повязку. Животным, находившимся в опытных подгруппах, подкожно вводился препарат Ронколейкин в дозе 25 000 МЕ на 1-е, 3-и и 5-е сутки после оперативного вмешательства. Животные контрольных подгрупп препарат не получали. Животные выводились из эксперимента на 7-е, 14-е, 17-е и 21-е сутки после операции.

На указанных сроках после передозировки эфирного наркоза выполнялось иссечение участка желчного пузыря с прилежащим участком печеночной паренхимы, отдаленный от зоны операции участок печени, участок тимуса, лимфатические узлы брюшной полости. Полученные фрагменты фиксировали в 10% растворе формалина. Материал заключали в парафин. Срезы толщиной 7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Для изучения соединительной ткани стенки желчного пузыря использовалась окраска по Ван-Гизон.

Гистологические срезы изучали под световым микроскопом Leica (Германия) и фотографировали цифровой фотокамерой Olympus SP350. С помощью компьютерной программы ImageJ определяли толщину коркового и мозгового вещества долек тимуса, ширину корковой зоны лимфатических узлов брюшной полости и толщину стенки желчного пузыря при увеличении x40. Площадь гепатоцитов и их ядер, плотность расположения различных клеток соединительной ткани стенки желчного пузыря (фибробластов, лимфоцитов, макрофагов) на площади 50 x 50 мкм определяли при увеличении x400.

Клиническая часть исследования выполнена на 130 больных острым холециститом: у 60 пациентов изучены возрастные особенности реактивности организма; у 24 пациентов изучены морфологические особенности течения острого холецистита; у 46 пациентов старших возрастных групп проанализированы результаты дренирующих операций.

С целью определения возрастных особенностей реактивности организма проанализированы данные 60 историй болезней больных острым холециститом четырех возрастных групп по 15 пациентов согласно классификации ВОЗ: 1) молодой возраст (18-44 года); 2) средний возраст (45-59 лет); 3) пожилой возраст (60-74 года); 4) старческий возраст (75-90 лет), которые поступили в экстренном порядке, проходили обследование и стационарное лечение в отделении гнойной хирургии и хирургическом отделении БМУ «КОКБ» в период с 2012 по 2015 годы включительно. В качестве критериев для отбора пациентов использованы следующие данные: 1) возраст от 18 до 90 лет; 2) установленный и подтвержденный диагноз – ЖКБ. Острый холецистит; 3) оперативное лечение.

Проанализированы показатели красной крови (концентрация эритроцитов и уровень гемоглобина), лейкоцитарной формулы (концентрация лейкоцитов, процентное содержание сегментоядерных и палочкоядерных нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов) и биохимического анализа крови (уровень билирубина, АСТ, АЛТ, амилазы мочевины, креатинина и общего белка) до оперативного вмешательства и на 1-е и 5-е сутки после него.

Морфологические изменения оценивали на биопсийном материале желчного пузыря, взятого во время операции у 24 пациентов, поступивших с диагнозом острого флегмонозного холецистита в хирургическое отделение КГКБ № 4 г. Курска (г. Курск). Пациенты были разделены на четыре группы по 6 человек в каждой согласно возрастной классификации ВОЗ. Препараты заливали в парафин по стандартной методике и окрашивали гематоксилином и эозином. Под микроскопом с увеличением в 600 раз подсчитывали плотность расположения фибробластов, лимфоцитов, макрофагов, нейтрофилов, эозинофилов и моноцитов в соединительной ткани слизистой оболочки и наружной соединительнотканной основы (адвентиции) на площади 0,25 см². С помощью компьютерной программы ImageJ определяли размеры ядер покровного эпителия желчного пузыря и ядер гладкомышечных клеток мышечной оболочки. Посредством полуколичественного анализа устанавливали различия в степени выраженности: 1) атрофии слизистой оболочки, 2) разобщенности гладких миоцитов и их пучков в мышечной оболочке вследствие атрофических и дистрофических изменений и разрастания соединительной ткани и 3) фиброзных изменений в наружной соединительнотканной оболочке. Степень выраженности каждого критерия оценивалась по шкале баллов: 1 – изменения незначительны, 2 – выражены умеренно, 3 – выражены значительно, 4 – максимальная степень выраженности.

46 пациентам в возрасте от 61 до 88 лет с высокой степенью операционно-анестезиологического риска проведено оперативное лечение острого холецистита с использованием разных типов дренирующих операций и применением Ронколейкина в хирургическом отделении КГКБ № 4 г. Курска за 2015-2017 гг. Больные были разделены на 2 группы (I группа – 20 пациентов, которым была выполнена ЧЧМХС; II группа – 26 пациентов, которым выполнена «традиционная» холецистостомия с последующей термической мукоклазией желчного пузыря). Пациенты II группы были разделены на две подгруппы: контрольную – 14 пациентов и основную – 12 пациентов, которым помимо мукоклазии в раннем послеоперационном периоде подкожно вводили иммуностимулятор Ронколейкин в дозе 500 000 МЕ (0,5 мг) на 1-е и 3-и сутки для активизации иммуногенеза и стимуляции роста соединительной ткани с целью более быстрой облитерации желчного пузыря. Критериями включения больных в исследование являлись: возраст от 60 до 90 лет;

установленный (клинически и лабораторно-инструментально) диагноз – ЖКБ. Острый холецистит; оперативное лечение. В исследовании не участвовали пациенты с наличием: положительных анализов на ВИЧ, гепатиты, МР; подтвержденной онкологической патологией. Лабораторные показатели рассматривались в динамике до оперативного вмешательства и на 1-е и 5-е сутки после него. Выполнялись рентгеноскопия органов брюшной и грудной полости, ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ) (печени и желчных путей, поджелудочной железы), ЭКГ, проводились консультации специалистов. Всем пациентам при поступлении выполнялась ФГДС с осмотром БСДК с использованием дуоденоскопа фирмы Olympus GF type 1 T-30. Особое внимание уделяли сонографическим признакам деструкции желчного пузыря и патологии желчевыводящих путей. Исследования выполнялись ультразвуковым сканером Aloka Prosound ALPHA 6 (Япония).

Статистическая обработка полученных данных. Статистический анализ полученных данных осуществлялся с определением среднего арифметического (M), среднеквадратической (стандартной) ошибки среднего арифметического (m). Достоверность различий среди изучаемых групп оценивали с помощью параметрических тестов и критерия Манна-Уитни. Для определения корреляционной зависимости между изучаемыми параметрами и возрастом использовали коэффициент Пирсона (r).

РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Гематологические показатели экспериментальных животных

Концентрация лейкоцитов у опытных животных на 7-е сутки после операции достоверно (в 2,29 раза, $p=0,01$) увеличивается по сравнению с дооперационным уровнем и достоверно превышает значения контрольных животных (в 2,24 раза, $p=0,05$) (рисунок 1). Такие же изменения отмечены и для лимфоцитов. Их концентрация у животных опытной группы значительно (в 2,47 раза, $p=0,04$) выше, чем до операции и по сравнению с контрольными животными (в 2,36 раза, $p=0,05$). На 14-е сутки после операции содержание лейкоцитов у животных опытной подгруппы выше в 2,35 раза ($p=0,001$), а лимфоцитов – в 2,85 раза ($p<0,0001$) по сравнению с контрольной группой (рисунок 2). На 17-е и 21-е сутки достоверных различий для абсолютных и относительных значений лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов между опытной и контрольной подгруппами установлено не было.

Таким образом, при использовании препарата Ронколейкин наблюдается почти двукратное увеличение числа лейкоцитов за счет популяции лимфоцитов. Об этом

свидетельствуют их синергичные изменения, достигающие максимальных значений на 7-е и 14-е сутки после мукоклазии.

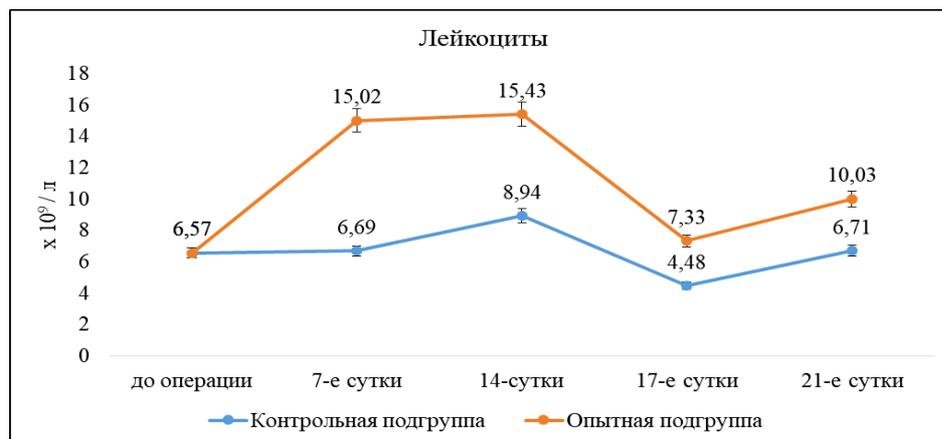


Рисунок 1 – Динамика изменений концентрации лейкоцитов в крови экспериментальных животных

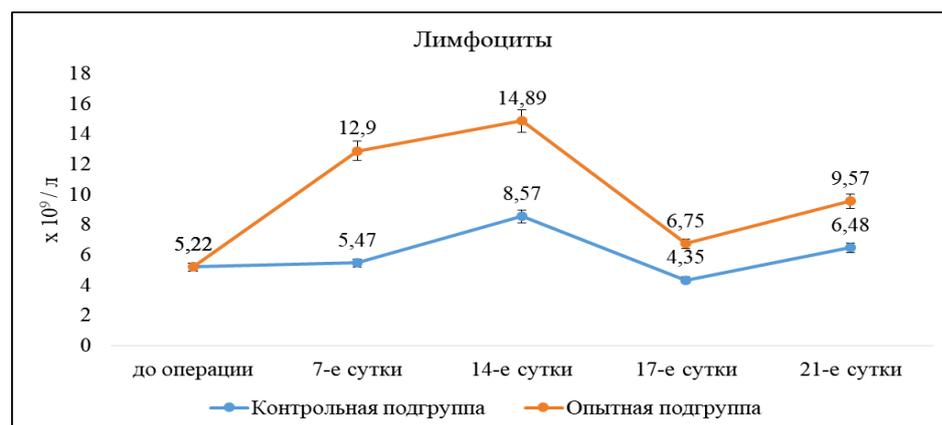


Рисунок 2 – Динамика изменений концентрации лимфоцитов в крови экспериментальных животных

Влияние препарата Ронколейкин на иммунокомпетентные органы экспериментальных животных

Для оценки влияния препарата Ронколейкин на иммунную систему экспериментальных животных проведено морфометрическое исследование 1) долек тимуса, являющегося центральным органом иммунной системы и специализирующегося на антиген-независимой пролиферации и дифференцировке Т-лимфоцитов, и 2) коркового вещества лимфоузлов брюшной полости, представляющих периферические лимфоидные органы, в которых иммунокомпетентные Т- и В-лимфоциты проходят антигензависимую дифференцировку при возникновении очагов воспаления.

Толщина коркового вещества тимуса опытных животных на фоне применения препарата Ронколейкин достоверно превышала таковой показатель контрольных животных на всех сроках наблюдения: на 7-е сутки в 1,53 раза ($p=0,044$), на 17-е сутки в 1,30 раза ($p=0,037$), на 21-е сутки в 1,52 раза ($p=0,0008$). Причем на 21-е сутки у животных, получавших Ронколейкин, значительно ($p=0,002$) увеличивалась и толщина мозгового вещества тимуса по сравнению с контрольной группой. Динамика этих изменений представлена на рисунке 3.

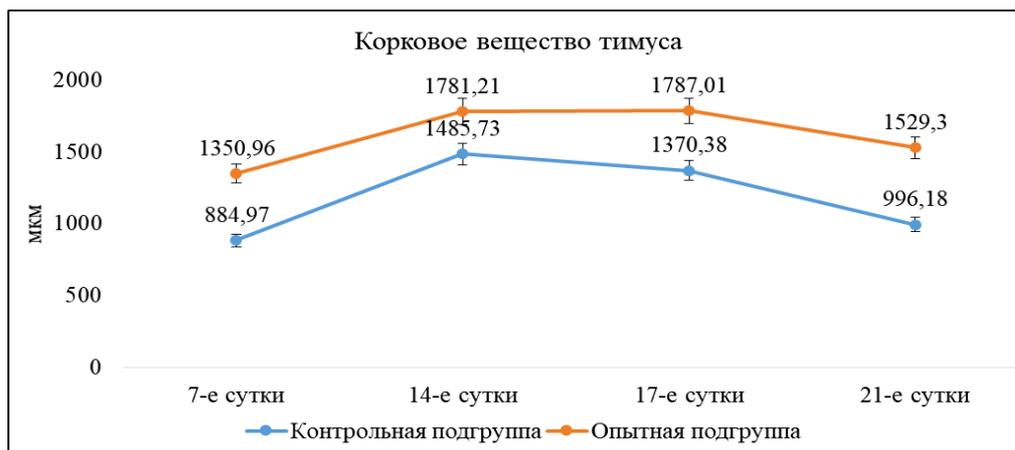


Рисунок 3 – Изменение толщины коркового вещества тимуса экспериментальных и контрольных животных

Таким образом, при использовании препарата Ронколейкин после термической мукоклазии желчного пузыря у экспериментальных животных наблюдается увеличение коркового вещества долек тимуса, свидетельствующее о стимуляции пролиферации и дифференцировки Т-лимфоцитов.

Толщина коркового вещества лимфатических узлов брюшной полости у животных опытной и контрольной подгрупп, выведенных из эксперимента на 7-е сутки, достоверно не отличалась. На 14-е сутки этот показатель увеличивался ($p=0,0065$ по сравнению со значениями на 7-е сутки) у животных, получавших Ронколейкин, и был в 2,40 раза больше, чем у контрольных животных ($p=0,0040$). На 17-е сутки толщина коркового вещества лимфатических узлов у животных опытной подгруппы снижалась и была меньше, чем на 7-е ($p=0,036$) и 14-е ($p=0,021$) сутки и меньше, чем в контрольной подгруппе ($p=0,018$). В то же время у контрольных животных наблюдалось увеличение этого показателя по сравнению со значениями на 7-е ($p=0,038$) и 14-е ($p=0,028$) сутки. На 21-е сутки у животных, получавших Ронколейкин, отмечено уменьшение толщины корковой зоны лимфоузлов по сравнению с 14-ми ($p=0,0048$) и 17-ми сутками ($p=0,015$), однако этот показатель у них выше, чем в контрольной подгруппе ($p=0,042$).

Таким образом, при применении препарата Ронколейкин после мукоклазии желчного пузыря у экспериментальных животных происходит стимуляция пролиферации и антиген-зависимой дифференцировки лимфоцитов брюшных лимфоузлов к 14-м суткам. Сначала активизируется пролиферация и дифференцировка Т-лимфоцитов в тимусе, что занимает приблизительно 7 дней. Затем в течение следующей недели расширенный пул лимфоцитов стимулируется под воздействием воспалительного процесса уже в брюшных лимфоузлах. На фоне применения Ронколейкина это происходит на 3 дня раньше.

Гистологические изменения в стенке желчного пузыря экспериментальных животных

Толщина стенки желчного пузыря у животных опытной подгруппы, получавших Ронколейкин, на всех сроках эксперимента была достоверно больше ($p=0,041$, 7-е сутки; $p=0,014$, 14-е сутки; $p=0,05$, 21-е сутки), чем у контрольных животных. Количество и плотность расположения коллагеновых волокон в соединительной ткани желчного пузыря при применении Ронколейкина также значительно превышали таковые показатели контрольных животных на всех экспериментальных сроках (таблица 1).

На 7-е сутки количество фибробластов в стенке желчного пузыря у животных опытной и контрольной подгрупп практически не отличалось. К 14-м суткам количество фибробластов в экспериментальной группе достоверно увеличивалось и было в 1,87 раза больше ($p=0,01$), чем в контрольной группе. Количество фибробластов в экспериментальной группе оставалось повышенным и на 17-е сутки (в 1,78 раза, $p=0,032$), и на 21-е сутки (в 1,71 раза, $p=0,0005$). Количество макрофагов у животных, получавших Ронколейкин после мукоклазии желчного пузыря, было достоверно больше, чем у контрольных животных, на всех сроках наблюдения (в 2,54 раза ($p=0,042$) на 7-е сутки; в 2,43 раза ($p=0,007$) на 14-е сутки; в 1,24 раза на 17-е сутки и в 2,25 раза ($p=0,007$) на 21-е сутки. Количество лимфоцитов в экспериментальной группе также было повышено на всех сроках наблюдения (в 1,54 раза ($p=0,034$) после операции; в 1,95 раза ($p=0,013$) на 14-е сутки; в 1,53 раза ($p=0,034$) на 17-е сутки и в 2,54 раза ($p=0,002$) на 21-е сутки (таблица 2).

Таблица 1 – Толщина стенки желчного пузыря экспериментальных животных

| Срок после операции | | Толщина стенки желчного пузыря, (M) ± (m), мкм |
|-----------------------|-----------------------|--|
| I группа (7-е сут.) | Контрольная подгруппа | 2892,04±719,49 ¹ |
| | Основная подгруппа | 6126,62±1559,68 ¹ |
| II группа (14-е сут.) | Контрольная подгруппа | 2899,55±1048,85 ² |
| | Основная подгруппа | 7273,69±1220,25 ² |

| | | |
|------------------------|-----------------------|------------------------------|
| III группа (17-е сут.) | Контрольная подгруппа | 5118,15±2580,51 |
| | Основная подгруппа | 8108,28±901,46 |
| IV группа (21-е сут.) | Контрольная подгруппа | 3784,52±348,73 ³ |
| | Основная подгруппа | 6132,29±1035,99 ³ |

Примечание: 1 – p=0,041; 2 – p=0,014; 3 – p=0,05.

В контрольной подгруппе значимое увеличение количества фибробластов наблюдалось к 21-е суткам (p = 0,04 по сравнению с животными на 14-е сутки). У животных опытной подгруппы, получавших Ронколейкин, происходило постепенное увеличение количества фибробластов, достигавшее максимума на 21-е сутки. Так, по сравнению с животными, выведенными на 7-е сутки, фибробластов было достоверно больше на 14-е (p=0,024), 17-е (p=0,026) и 21-е сутки (p=0,000002).

Содержание макрофагов в стенке желчного пузыря у контрольных животных в целом имело тенденцию к повышению. Этот параметр на 21-сутки у них был выше, чем на 7-е (p=0,021) и на 14-е (p=0,047). В опытной подгруппе количество макрофагов резко увеличивалось на 21-е сутки, когда это значение было достоверно выше, чем 14-е (p=0,05) и 17-е (0,044) сутки после операции (таблица 2).

Таблица 2 – Клеточный состав стенки желчного пузыря экспериментальных животных

| Сутки после операции | | Клеточный состав, количество клеток на 4,5 мм ² | | | |
|----------------------------|------------------|--|------------------------|-------------------------|------------------|
| | | Фибро - бласты | Лимфо - циты | Макро - фаги | Эозино - филы |
| 7-е сутки (I группа) | Контр. подгруппа | 11,07±1,36 | 2,29±0,41 ¹ | 1,40±0,32 ² | 1,0±0,0 |
| | Опытн. подгруппа | 14,45±0,97 | 3,53±0,34 ¹ | 3,55±0,40 ² | 1,0±0,0 |
| 14-е сутки (II группа) | Контр. подгруппа | 8,47±0,85 ³ | 1,46±0,15 ⁴ | 1,50±0,24 ⁵ | 1,0±0,0 |
| | Опытн. подгруппа | 15,85±1,02 ³ | 2,85±0,28 ⁴ | 3,65±0,34 ⁵ | 1,30±0,16 |
| 17-е сутки (III группа) | Контр. подгруппа | 9,73±1,39 ⁶ | 1,90±0,37 ⁷ | 2,58±0,61 | 1,25±0,29 |
| | Опытн. подгруппа | 17,30±1,29 ⁶ | 2,90±0,35 ⁷ | 3,35±0,44 | 1,00±0,0 |
| 21-е сутки (IV группа) | Контр. подгруппа | 16,00±1,23 ⁸ | 1,79±0,25 ⁹ | 2,15±0,23 ¹⁰ | 1,00±0,0 |
| | Опытн. подгруппа | 27,40±1,35 ⁸ | 4,55±0,36 ⁹ | 4,85±0,45 ¹⁰ | 1,14±0,15 |

Примечание: 1 – p=0,034; 2 – p=0,042; 3 – p=0,01; 4 – p=0,013; 5 – p=0,007; 6 – p=0,032; 7 – p=0,034; 8 – p=0,0005; 9 – p=0,002; 10 – p=0,007.

Количество лимфоцитов в контрольной подгруппе имело четкую тенденцию к снижению. На 7-е сутки этот показатель был самым высоким и превышал значения, полученные на 14-е сутки (p=0,003), на 17-е сутки (p=0,013) и на 21-е сутки (p=0,005). В опытной подгруппе наблюдалась обратная зависимость. Концентрация лимфоцитов

увеличивалась на 21-е сутки после мукоклазии и превышала значения, полученные на 7-е ($p = 0,003$) и 17-е ($p = 0,017$) сутки (таблица 2).

В совокупности данные проведенного гистологического исследования свидетельствуют о стимулирующем влиянии Ронколейкина на развитие соединительной ткани. Процесс облитерации полости желчного пузыря в опытной подгруппе наблюдения происходит на 17-е сутки после проведения термической мукоклазии, что в 1,24 раза быстрее, чем без применения иммуностимулятора. Облитерация полости желчного пузыря в контрольной подгруппе наблюдается к 21-м суткам после проведения мукоклазии.

Возрастные особенности реактивности организма при остром холецистите

Наименьшие значения концентрации лейкоцитов на всех сроках госпитализации отмечены у пожилых людей. В старческом возрасте острый холецистит протекает на фоне более выраженного лейкоцитоза. На 1-е сутки после оперативного лечения достоверное увеличение (почти на 50%) лейкоцитов наблюдали у пациентов молодого ($p=0,002$) и среднего ($p=0,023$) возраста, тогда как у лиц пожилого и старческого возраста этот показатель изменялся незначительно (в пределах 10%). На 5-е сутки после операции количество лейкоцитов достоверно уменьшается у пациентов всех изучаемых групп ($p<0,02$), но более резкое падение этого показателя происходит у людей молодого и среднего возраста ($p<0,002$). Различия и колебания количества лейкоцитов в некоторой степени похожи на изменения со стороны сегментоядерных нейтрофилов (СЯН). Доля СЯН до оперативного вмешательства у людей старческого возраста была достоверно выше по сравнению с данным показателем у пациентов других групп ($p\leq 0,05$). Наиболее низкие значения СЯН отмечены у пожилых пациентов, что ярче всего проявляется на 5-е сутки после операции ($p<0,004$). В пожилом и старческом возрасте изменения СЯН на разных сроках госпитализации, связанные с оперативным лечением, отсутствуют. В молодом и среднем возрасте прослеживается тенденция к увеличению доли СЯН с момента поступления больного в стационар и до его выписки.

В этих возрастных группах наблюдается отчетливая динамика и в отношении процента палочкоядерных нейтрофилов (ПЯН), количество которых возрастает почти в 2 раза на 1-е сутки после операции ($p=0,067$; $p=0,04$) и также резко (в 2 раза) снижается на 5-е сутки ($p=0,015$; $p=0,0057$). Значительное увеличение количества ПЯН после оперативного вмешательства происходит и у людей пожилого возраста ($p=0,013$), однако уменьшается этот показатель на 5-е сутки не так резко ($p=0,024$). В старческом возрасте увеличение количества ПЯН после операции выражено наименее значительно ($p=0,137$).

Наименьшее содержание лимфоцитов отмечено у людей старческого возраста. Достоверные различия между группами выявлены только при сравнении показателей

пациентов пожилого и старческого возраста ($p=0,03$). На 1-е сутки после операции у пациентов всех групп наблюдается снижение количества лимфоцитов, которое в наименьшей степени выражено у лиц старческого возраста.

У пациентов старческого возраста концентрация эритроцитов ($p\leq 0,013$) и уровень гемоглобина ($p\leq 0,01$) на всех сроках госпитализации были достоверно ниже, чем в других возрастных группах. Наиболее выраженное (двухкратное) увеличение активности фермента АСТ выявлено у пациентов пожилого и старческого возраста. На всех сроках госпитализации уровень АСТ значительно ниже у молодых по сравнению с людьми среднего, пожилого и старческого возраста (до операции $p=0,004$, $p=0,024$, $p=0,00012$, на 1-е сутки $p=0,002$, $p=0,007$ и $p=0,0001$, на 5-е сутки $p=0,0005$, $p=0,004$ и $p=0,0005$ соответственно). Похожие изменения характерны и для АЛТ.

Морфологические изменения в желчном пузыре при остром холецистите у пациентов четырех возрастных групп

Степень фиброза наружной соединительнотканной оболочки, оцениваемая по количеству и плотности коллагеновых волокон, положительно коррелировала с возрастом ($r = 0,400$). У пациентов до 50 лет разрастание плотной соединительной ткани было выражено в меньшей степени, чем у пациентов после 50 лет ($p = 0,028$). Данная особенность связана с тем, что у пациентов старше 50 лет острое воспаление чаще развивается на фоне хронического течения холецистита с характерными периодами обострения и ремиссии. При сравнении по группам, в группе молодых больных фиброзные изменения были выражены в меньшей степени, чем у трех остальных групп среднего, пожилого и старческого возраста, взятых вместе ($p = 0,018$) или по отдельности ($p < 0,05$). При анализе клеточного состава этой оболочки у пациенток до 50 лет лимфоцитов было меньше, чем у женщин старше 50 лет ($p = 0,045$), что было хорошо заметно при микроскопическом исследовании, продемонстрировавшим более высокую степень лимфоцитарной инфильтрации у женщин пожилого и старческого возраста. В слизистой оболочке наблюдалась такая же тенденция. Наибольшее количество макрофагов зафиксировано в наружной адвентициальной оболочке пациентов средней возрастной группы, где их было значительно больше, чем у молодых больных ($p = 0,03$) и по сравнению с пациентами пожилой и старческой групп ($p = 0,015$). В слизистой оболочке наблюдалась обратная тенденция. Следует отметить более высокую частоту встречаемости нейтрофилов в соединительной ткани желчного пузыря у пациентов молодого и, особенно, среднего возраста.

Таким образом, в среднем возрасте наблюдаются признаки более выраженного острого характера воспаления, проявляющиеся большим количеством макрофагов и нейтрофилов. У пациентов старше 50 лет значительно более высокая степень

лимфоцитарной инфильтрации и фиброза наружной соединительнотканной оболочки, свидетельствующие о более длительном хроническом течении холецистита.

Изучение клинической эффективности препарата Ронколейкин при мукоклазии желчного пузыря у пациентов пожилого и старческого возраста

Результаты лечения II (основной) подгруппы пациентов показали стимулирующее влияние Ронколейкина на иммунный статус наблюдаемых больных. Достоверно (на 24,16%, $p=0,001$) увеличивалось абсолютное общее количество лимфоцитов. В контрольной группе без Ронколейкина этот показатель после операции, напротив, уменьшался на 23,0%. Это может быть связано с тем, что операционная травма без иммуностропной поддержки приводит к угнетению иммунной системы. Послеоперационный уровень CD3+Т-лимфоцитов во II группе был достоверно (на 29,42%, $p=0,004$) выше такового в I подгруппе (рисунок 4). Следует отметить, что тенденция к повышению наблюдалась для всех субпопуляций лимфоцитов на фоне применения Ронколейкина. Так, субпопуляция CD3+CD4+ Т-хелперов после оперативного вмешательства в основной группе на 27,87% больше, чем в контрольной ($p=0,004$) (рисунок 5). Послеоперационная концентрация CD3+CD8+ (Т-цитотоксических лимфоцитов) во II подгруппе на 36,65% выше, чем в I ($p=0,008$). На фоне применения иммуномодулятора в основной подгруппе произошло повышение ИРИ (CD3+CD4/CD3+CD8+) на 46,78% ($p=0,007$), в то время как в контрольной подгруппе данный показатель увеличился лишь на 4,6%. Содержание CD3+HLA-DR+(зрелых, активированных лимфоцитов) и CD3-HLA-DR+ активированных NK ($p=0,008$ и $p=0,04$ соответственно) выше в подгруппе, где применялся Ронколейкин. На субпопуляцию CD3-CD19+ В-лимфоцитов влияние Ронколейкина было не столь значительно.

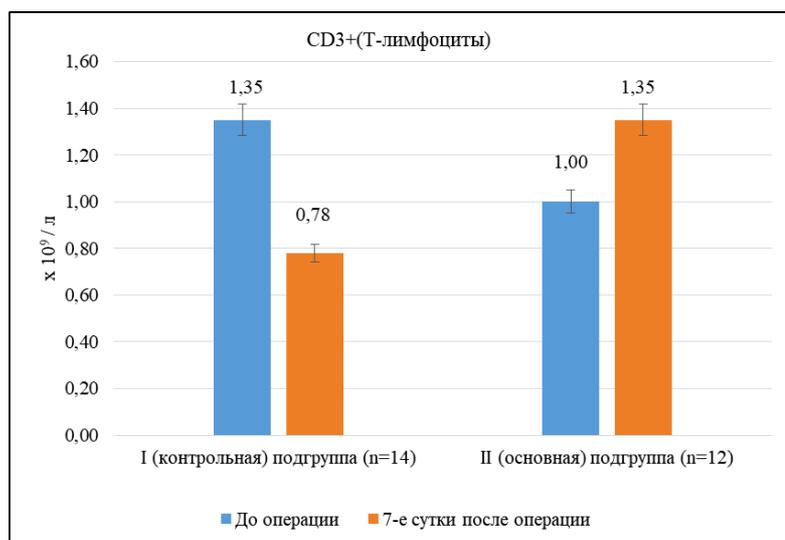


Рисунок 4 – Содержание CD3+ (Т-лимфоциты) у пациентов на разных сроках госпитализации

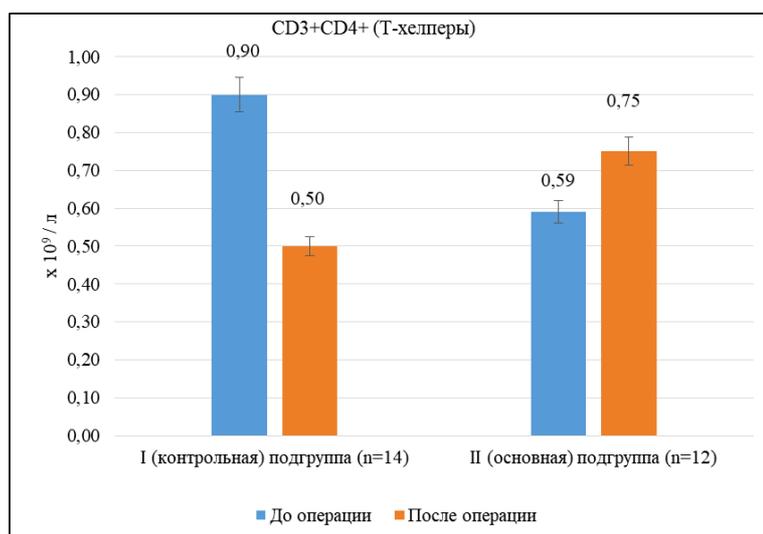


Рисунок 5 – Содержание CD3+CD4+ (Т-хелперы) у пациентов на разных сроках госпитализации

Фагоцитарный показатель ($p=0,0009$), фагоцитарное число ($p=0,004$) и фагоцитарная емкость крови были выше у пациентов, которые получали Ронколейкин в послеоперационном периоде. На фоне применения этого иммуномодулятора происходило существенное повышение фагоцитарного показателя в основной группе на 13,58%, тогда как в контрольной подгруппе этот показатель снижался на 11,6%.

У пациентов II подгруппы концентрация основных классов иммуноглобулинов после операции была выше чем у пациентов, не получавших Ронколейкин ($p<0,02$).

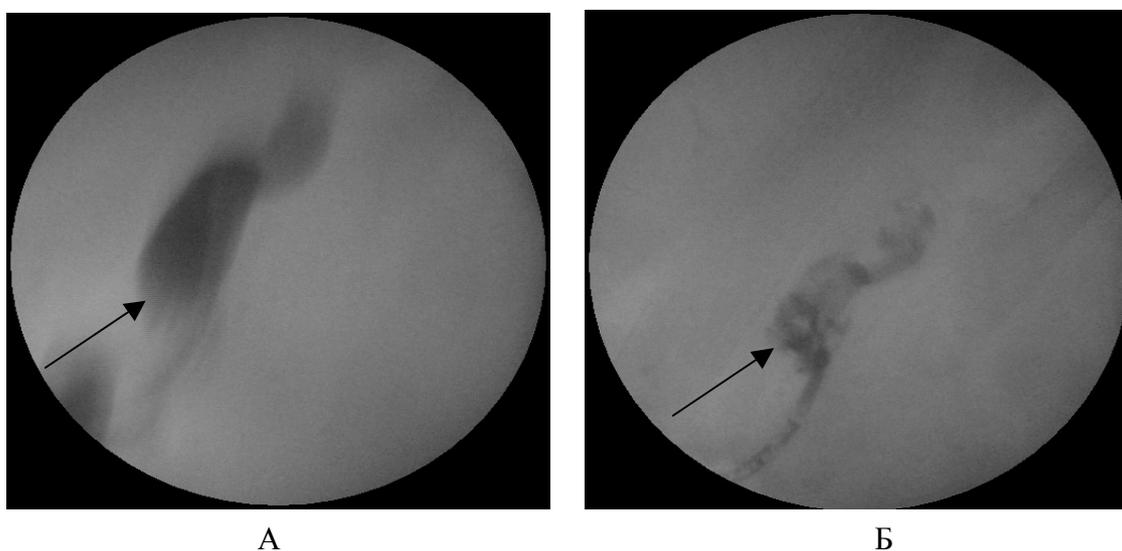


Рисунок 6 – (А) Фистулограмма желчного пузыря на 10-е сутки после «традиционной» холецистостомии, литоэкстракции и термической мукоклазии (стрелкой указана остаточная полость желчного пузыря). (Б) Фистулограмма желчного пузыря на 9-е сутки после «традиционной» холецистостомии и термической мукоклазии с применением в послеоперационном периоде Ронколейкина (стрелкой указана остаточная полость желчного пузыря).

Облитерация полости желчного пузыря у пациентов I подгруппы происходила на $21,17 \pm 0,22$ сутки после проведения термической мукоклазии желчного пузыря, у пациентов II подгруппы – на $17,12 \pm 0,16$.

Таким образом, при применении Ронколейкина у пациентов основной подгруппы удалось добиться коррекции иммунного статуса. Благодаря опосредованной стимуляции процессов регенерации Ронколейкин способствовал более быстрой облитерации полости желчного пузыря после ее демукотизации.

ВЫВОДЫ

1. Применение препарата Ронколейкин в экспериментальной модели термической мукоклазии желчного пузыря вызывает двукратное увеличение числа лейкоцитов периферической крови за счет субпопуляции лимфоцитов. У животных опытной подгруппы корковое вещество тимуса достоверно ($p \leq 0,03$) больше, чем у животных контрольной подгруппы на всех сроках наблюдения. Толщина стенки желчного пузыря после проведения термической мукоклазии достоверно ($p \leq 0,04$) больше у животных, получавших Ронколейкин, после операции на всех сроках эксперимента.

2. Использование препарата Ронколейкин стимулирует развитие соединительной ткани в стенке желчного пузыря после его термической мукоклазии, что проявляется достоверным (в 1,7-1,8 раза) увеличением количества основных соединительнотканых клеток – фибробластов у животных опытной подгруппы по сравнению с контрольной и плотности расположения коллагеновых волокон. При применении препарата Ронколейкин облитерация полости желчного пузыря после его термической мукоклазии происходит к 17-м суткам наблюдения.

3. В группе пациентов старческого возраста острый холецистит протекает на фоне сниженного количества эритроцитов, гемоглобина и связанных с ними низкими значениями общего белка крови. Значительное повышение билирубина, АСТ, АЛТ и мочевины в этой группе больных свидетельствует о высоком риске развития печеночно-почечной недостаточности. Динамика СЯН и ПЯН в зависимости от сроков оперативного лечения наиболее выражена в молодом и среднем возрасте. В пожилом и старческом возрасте изменения СЯН на разных сроках госпитализации, связанные с оперативным лечением, отсутствуют. В старческом возрасте увеличение количества ПЯН после операции выражено наименее значительно, что может быть связано со снижением резервных возможностей и возрастными изменениями иммунной системы.

4. Морфологические изменения в стенке желчного пузыря при остром холецистите характеризуются возрастными особенностями. В среднем возрасте наблюдаются признаки более выраженного острого характера воспаления, проявляющиеся большим количеством

макрофагов и нейтрофилов. У пациентов старше 50 лет отмечена более высокая степень лимфоцитарной инфильтрации и фиброза наружной соединительнотканной оболочки, что свидетельствует о более длительном хроническом течении холецистита.

5. У больных острым холециститом старших возрастных групп до операции выявлено снижение общего количества Т-лимфоцитов и увеличение фагоцитарной емкости крови. После операции изменения показателей Т-клеточного звена иммунитета усугубляются двукратным снижением общего числа Т-лимфоцитов и основных популяций Т-хелперов и Т-киллеров, что свидетельствует о необходимости коррекции Т-клеточного звена иммунитета.

6. Выбор способа дренирующей желчный пузырь операции определяется с помощью прогностической шкалы оценки тяжести больных острым холециститом с высоким операционно-анестезиологическим риском и данных УЗИ. При сумме баллов 53 и выше, толщине передней брюшной стенки более 6,5 см, а также «внутрипеченочном» расположении желчного пузыря показано выполнение ЧЧМХС. В остальных случаях предпочтение следует отдавать «традиционной» холецистостомии с последующей термической мукоклазией желчного пузыря.

7. Использование препарата Ронколейкин после термической мукоклазии у больных острым холециститом пожилого и старческого возраста позволяет увеличить общее количество лимфоцитов, абсолютное и относительное количество Т-лимфоцитов, иммунорегуляторный индекс $CD3+CD4/CD3+CD8$ на фоне достоверного снижения θ -лимфоцитов и повышения содержания зрелых, активированных лимфоцитов $CD3+HLA-DR+$, что позволяет рекомендовать Ронколейкин для коррекции вторичного иммунодефицита и ускорения облитерации полости желчного пузыря у этой группы больных.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных старшей возрастной группы при наличии противопоказаний к радикальному лечению острого холецистита и при крайней степени операционно-анестезиологического риска и неблагоприятном топографо-анатомическом положении желчного пузыря показано выполнение ЧЧМХС, в остальных случаях показано выполнение «традиционной» холецистостомии с последующей термической мукоклазией желчного пузыря.

2. У больных острым холециститом старших возрастных групп целесообразно исследование иммунного статуса для выявления нарушений в системе иммунитета с целью дальнейшей иммунокоррекции.

3. Препарат Ронколейкин может быть рекомендован для включения в схему лечения больных старшей возрастной группы с целью коррекции вторичного иммунодефицита и

стимуляции развития соединительной ткани в стенке желчного пузыря для более быстрой облитерации его полости после термической мукоклазии желчного пузыря.

4. Теоретические и практические основы диссертационного исследования могут быть использованы на практических занятиях и в лекционном курсе для студентов медицинских вузов при изучении дисциплин «хирургия», «гистология» и «иммунология».

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Экспериментальное обоснование применения ронколейкина для лечения осложненных форм холецистита у пожилых больных / Полянский М.Б., Ишунина Т.А., Назаренко Д.П. // Университетская наука: взгляд в будущее: материалы международной научно-практической конференции, посвященной 81-летию Курского государственного медицинского университета и 50-летию фармацевтического факультета (4-5 февраля 2016 года). – Курск: Из-во КГМУ, 2016. – Т. 1. – С. 305-307.
2. Клиническое обоснование целесообразности использования иммуномодулирующих препаратов у больных пожилого и старческого возраста с острым холециститом / Полянский М.Б. // Инновации в медицине: материалы седьмой международной дистанционной научной конференции, посвященной 82-летию Курского государственного медицинского университета / КГМУ, Центр.-Чернозем. науч. центр РАМН, Общерос. общест. организация «Рос. союз молодых ученых». – Курск: Из-во КГМУ, 2016. – С. 94-97.
3. Особенности острого холецистита у людей пожилого и старческого возраста / Полянский М.Б., Назаренко Д.П., Бондарев Г.А., Ишунина Т.А. // «От традиций к инновациям»: материалы 43-й научной сессии ЦНИИГ. – Москва, 2017. – С. 75.
4. Острый калькулезный холецистит у людей различных возрастных групп / Полянский М.Б., Назаренко Д.П., Ишунина Т.А. // Национальный хирургический конгресс совместно с XX юбилейным съездом РОЭХ (4-7 апреля 2017 г.) – URL: http://2012.aversa.ru/tezis/tezis_nhk.php?action=viewform&id=133.
5. Иммунный статус больных пожилого и старческого возраста с острым холециститом / Полянский М.Б. // Материалы 82-й Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Молодежная наука и современность», посвящённой 82-летию КГМУ. – Курск: Из-во КГМУ, 2017. – Т. 1. – С. 180.
6. **Возрастные особенности течения острого холецистита / Полянский М.Б., Назаренко Д.П., Ишунина Т.А. // Успехи геронтологии, 2017. – Т. 30. – № 2. – С. 291-297.**
7. **Применение ронколейкина для коррекции вторичного иммунодефицита пациентов пожилого и старческого возраста с острым холециститом / Полянский М.Б.,**

- Назаренко П.М., Ишунина Т.А., Назаренко Д.П., Тарасов О.Н. // **Российский иммунологический журнал.** – Т. 11 (20). – № 3. – С. 470-471.
8. Сравнительная оценка качества жизни больных после чрескожной-чреспеченочной холецистостомии и «традиционной» холецистостомии с термической мукоклазией желчного пузыря / Полянский М.Б., Назаренко Д.П., Ишунина Т.А., Колмыков Д.И. // **Вестник экспериментальной и клинической хирургии.** – 2017. – Т. 10. – № 3. – С. 90-94.
 9. Возрастные аспекты морфологических изменений при остром холецистите / Полянский М.Б., Назаренко Д.П., Ишунина Т.А. // **Морфологические ведомости.** – 2017. – Т. 25, № 3. – С. 52-54.
 10. Дифференцированный подход к выбору дренирующей желчный пузырь операции у больных высокого операционно-анестезиологического риска / Назаренко Д.П., Назаренко П.М., Полянский М.Б., Ишунина Т.А., Маслова Я.В., Тарасов О.Н. // **Университетская наука: взгляд в будущее: материалы международной научно-практической конференции, посвященной 83-летию Курского государственного медицинского университета (2 февраля 2018 года).** – Курск: Из-во КГМУ, 2018. – Т. 1. – С. 276-280.
 11. Результаты лечения больных острым холециститом по разработанному нами лечебно-диагностическому алгоритму / Назаренко П.М., Назаренко Д.П., Канищев Ю.В., Локтионов А.Л., Самгина Т.А., Маслова Я.В., Полянский М.Б. // **Университетская наука: взгляд в будущее: материалы международной научно-практической конференции, посвященной 83-летию Курского государственного медицинского университета (2 февраля 2018 года).** – Курск: Из-во КГМУ, 2018. – Т. 1. – С. 280-284.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспаратаминотрансфераза

БМУ КОКБ – бюджетное муниципальное учреждение Курская областная клиническая больница

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ЖКБ – желчекаменная болезнь

КГКБ – Курская городская клиническая больница

МЕ – международные единицы

ФГДС – фиброгастродуоденоскопия

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЧЧМХС – чрескожная чреспеченочная микрохолецистостомия

ЭКГ – электрокардиография

Лицензия ЛР № 020862 от 30.04.99 г.

Сдано в набор 26.03.2018 г. Подписано в печать 27.03.2018 г.

Формат 30x42¹/₈. Бумага офсетная. Гарнитура Times New Rom.

Печать офсетная. Усл. печ. л. 1,0.

Тираж 100 экз. Заказ № «А».

Издательство Курского государственного медицинского университета

305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3

