

*На правах рукописи*

**АЛЬ-КУБАЙСИ ШЕЙХ-АХМЕД СААД МОХАММЕД**

**ФАКТОРЫ РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ  
ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА И РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ**

14.01.17 – Хирургия

Автореферат

диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Саранск – 2018

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева»

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор **Власов Алексей Петрович**

**Научный консультант:**

доктор биологических наук, профессор **Трофимов Владимир Александрович**

Официальные оппоненты:

**Горский Виктор Александрович** – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой экспериментальной и клинической хирургии медико-биологического факультета

**Смолькина Антонина Васильевна** – доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ульяновский государственный университет», заведующий кафедрой общей и оперативной хирургии с топографической анатомией и курсом стоматологии медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 года в «\_\_» часов на заседании диссертационного совета Д 208.084.04 при ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, 9).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (390026, г. Рязань, ул. Шевченко, 34) и на сайте [www.rzgmu.ru](http://www.rzgmu.ru)

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
кандидат медицинских наук, доцент

Песков О.Д

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность работы**

Острый панкреатит (ОП) является актуальной проблемой не только в России, но и в большинстве развитых странах мира. Актуальность ОП складывается из многофакторной этиологии, высокой встречаемости, развития жизненно-опасных осложнений (Тарасенко С.В. и др., 2016; Фирсова В.Г. и др., 2018; Wang J.I. et al., 2017).

ОП в независимости от этиологического фактора начинается внутриклеточной активацией панкреатических ферментов, что приводит к развитию воспаления поджелудочной железы, сосудистому повреждению и даже клеточной смерти (Горский В.А. и др., 2017; Chavan R., 2018).

Деструктивные процессы возникают не только в поджелудочной железе, но и парапанкреатических тканях, вызывая различные локальные осложнения, такие, как инфильтрат, секвестры, кровотечения, псевдокисты и др. Местное воспаление может активировать общий воспалительный ответ и приводить к сепсису, прогрессированию ОП и развитию токсемии и полиорганной недостаточности (Островский В.К. и др., 2015; Макаров С.В. и др., 2018).

Одним из факторов, снижающих эффективность лечения ОП, особенно его деструктивных форм, является недостаточная изученность агентов, приводящих к прогрессированию болезни и развитию осложнений (Таха Х.Д. и др., 2016; Смолькина А.В. и др., 2016). Фундаментальные работы школы академика В.С. Савельева показали, что ОП, являющийся асептическим воспалением, характеризуется ферментной аутоагрессией, некробиозом панкреатоцитов, дистрофией железы, развитием вторичной гнойной инфекции, эндогенной интоксикации и полиорганной недостаточности. Не вызывает сомнений факт, что работа в этом направлении должна быть продолжена, что позволит разработать новые схемы патогенетической терапии (Бебуришвили А.Г. и др., 2017; Дарвин В.В. и др., 2018).

## **Цель исследования**

У больных острым панкреатитом определить роль ряда факторов в прогрессировании заболевания и развития осложнений в ассоциации с полиморфизмом гена эндотелиальной NO-синтазы.

## **Задачи исследования**

1. У больных острым панкреатитом различной тяжести определить выраженность оксидативного стресса и активность фосфолипаз, установить сопряженность изменений с аллельными вариантами гена *eNOS C774C, C774T* и *T774T*.

2. Установить связь нарушений микроциркуляции и расстройств в системе гемостаза с прогрессированием острого панкреатита. Определить их ассоциацию с полиморфными генотипами гена эндотелиальной NO-синтазы.

3. При остром панкреатите различной тяжести по тесту лактулоза-маннитол в динамике изучить состояние барьерной функции кишечника и установить ее связь с синдромом эндогенной интоксикации, а также полиморфными аллелями гена *eNOS C774C, C774T* и *T774T*.

4. На основе полученных данных выделить клинические группы больных с различной степенью вероятности прогрессирования острого панкреатита и развития осложнений в зависимости от полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы.

5. Определить эффективность гепатопротектора ремаксолола в лечении острого тяжелого панкреатита и установить его результативность в зависимости от аллельного варианта гена *eNOS (C774T)*.

## **Научная новизна**

У больных острым панкреатитом разной степени тяжести изучен ряд основных патогенетических факторов (оксидативный стресс, дисмикроциркуляторные явления, гемостатические расстройства, нарушение энтерогематического барьера, эндогенная интоксикация, гипоксия) в связи с полиморфизмом гена эндотелиальной NO-синтазы (*C774T*).

Выявлено, что прогрессирующее течение острого панкреатита вплоть до развития тяжелых форм чаще всего возникает у больных с полиморфизмом гена *eNOS* типа *C774T* и *T774T*, и сопряжено со значительным ростом оксидативных явлений, резким ухудшением микроциркуляции, расстройствами в системе гемостаза, развитием гипоксии, быстрым нарушением барьерной функции кишечника.

Установлено, что у больных с регрессивным течением острого панкреатита выраженность указанных факторов на инициальных этапах патологии выражена в меньшей степени с превалированием в этой группе полиморфного генотипа *C774C* гена *eNOS*.

Доказано, что включение ремаксола в терапию больных острым панкреатитом тяжелой степени приводит к сравнительно быстрому восстановлению исследованных показателей гомеостаза, что существенно улучшает течение болезни и уменьшает риск развития осложнений (на 27,7 %). Особенно значимый положительный клинико-лабораторный эффект препарата отмечен у больных с мутантным генотипом *T774T* гена *eNOS*, у которых проведение хирургических вмешательств по поводу различных осложнений острого панкреатита потребовалось меньше на 38,9 %.

Всесторонним анализом полученных данных определен оптимальный диагностический и лечебный алгоритм, позволяющий своевременно прогнозировать группы риска прогрессирования острого панкреатита и развития осложнений в их связи с аллельными генотипами *C774C*, *C774T* и *T774T* гена синтазы оксида азота *eNOS*.

### **Теоретическая и практическая ценность работы**

Определен ряд факторов риска (активация процессов перекисного окисления липидов, изменение микроциркуляции, расстройства системы гемостаз, энтеральная недостаточность, эндогенная интоксикация, гипоксия) в ассоциации с генетическим полиморфизмом гена синтазы оксида азота *eNOS* (*C774T*) в прогрессировании острого панкреатита и развития осложнений.

Установлен положительный эффект ремаксола в депрессии окислительного стресса, коррекции микроциркуляторных расстройств, ряда показателей гомеостаза, восстановлении энтеральной недостаточности, уменьшении эндотоксикоза и гипоксии при тяжелой степени острого панкреатита, что зачастую предотвращает прогрессирование болезни и развитие осложнений.

В целом полученные данные расширяют познания в патогенезе острого панкреатита, что представляет не только академический интерес, но и первооснову для осмысленных практических действий.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Прогрессирование острого панкреатита и развитие осложнений сопряжено с рядом патогенетических факторов (активацией процессов перекисного окисления липидов, расстройствами микроциркуляции и состоянием системы гемостаза, энтеральной недостаточностью, эндогенной интоксикацией, гипоксией) во взаимосвязи с генетическим полиморфизмом гена эндотелиальной синтазы оксида азота (*eNOS C774T*).

2. При легкой и среднетяжелой степени тяжести больных острым панкреатитом с превалированием генотипа *eNOS C774C* большинство указанных патогенетических факторов на фоне традиционной стандартной терапии купируются в течение первых 6 суток, что предотвращает прогрессирование заболевания и развитие осложнений. У пациентов с тяжелой формой заболевания с преобладанием мутантных генотипов *eNOS C774T* и *T774T* негативное их действие пролонгируется, что существенно осложняет течение болезни, что проявляется в развитии забрюшинного инфильтрата у 26,0 %, жидкостных скоплений – у 30,0 % больных.

3. Применение ремаксола в ранние сроки у больных острым панкреатитом тяжелой степени, особенно с полиморфными вариантами гена *eNOS C774T* и *T774T*, приводит к заметному клинико-лабораторному эффекту, в частности к купированию перекисного окисления липидов, улучшению микроциркуляции,

коррекции системы гемостаза, восстановлению энтерогематического барьера, стабилизации эндотоксикоза, и, как следствие, к уменьшению вероятности прогрессирования заболевания и развитию осложнений.

### **Внедрение в практику**

Разработанные диссертационные положения внедрены в практическую деятельность хирургических отделений государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Мордовия «Республиканская клиническая больница им. С.В. Каткова», включены в программу и используются при обучении студентов на кафедре факультетской хирургии Медицинского института Национального исследовательского Мордовского государственного университета.

### **Степень достоверности результатов проведенного исследования**

Степень достоверности результатов, выводов и практических рекомендаций базируются на достаточном объеме клинических, лабораторных и инструментальных материалов, современности принимаемой программы, аргументированности и логичности проведенных анализов. Результаты исследования обработаны с помощью программ «Statistica 7.0» с расчетом критерий  $t$  Стьюдента, хи-квадрата и  $Z$  Колмогорова-Смирнова, величины отношения шансов.

### **Апробация работы**

Основные результаты и выводы диссертационного исследования были представлены и обсуждены на научных конференциях молодых ученых Мордовского государственного университета (Саранск, 2015-2017), научно-практической конференции врачей России с Международным участием «Успенские чтения» (Тверь, 2015), научно-практической конференции студентов и молодых ученых с Международным участием (Минск, 2015), Первом и Втором съездах хирургов ПФО (с Международным участием) (Н. Новгород, 2016, 2018); Первом съезде хирургов ЦФО (Рязань, 2017), на Огаревских чтениях – научно-практической конференции Мордовского

государственного университета (Саранск, 2017, 2018), 80-й Медицинском конгрессе «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины» (Москва, 2018).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, 4 из них – в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

### **Структура и объем диссертации**

Работа диссертации изложена на 136 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 6 глав (описания материалов, методов исследования и собственных исследований), обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 22 таблицами, 20 рисунками. Список литературы содержит 205 источника, в том числе, 83 – отечественных и 122 – зарубежных.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

В основу работы положены материалы клинико-лабораторных исследований у 185 больных острым панкреатитом различной степени тяжести, которые были разделены на 4 группы. Первая (I) – в данную группу были включены пациенты острым панкреатитом легкой степени тяжести ( $n = 50$ ); вторая (II) – группа больных острым панкреатитом средней степени ( $n = 50$ ); в третью группу (III) входили больные острым панкреатитом тяжелой степени ( $n = 50$ ). В четвертой группе (IV) обследованы пациенты острым панкреатитом тяжелой степени, которым дополнительно к основному лечению назначен ремаксол ( $n = 35$ ). Для получения данных, которые приняты за физиологическую норму, проведены соответствующие исследования у 45 здоровых индивидуумов обоего пола.

Вид клинического исследования является проспективным проведенного методом сплошной выборки. Рандомизированный отбор больных в



клинические группы выполнялся по полу, возрасту, характеру повреждений, общепринятым лабораторным и инструментальным показателям. Пациенты были осведомлены о целях, дизайне и ожидаемых результатах обследования и предоставили письменное согласие на участие в соответствии с международными этическими запросами ВОЗ (правила GCP – Good Clinical Practice), предъявляемым к медицинским исследованиям с участием человека. Оценка тяжести острого панкреатита проведена по шкале APACHE-II. У больных первой группы (I) средний балл составил  $3,12 \pm 0,30$ , второй группы (II) –  $8,17 \pm 1,39$ , третьей (III) –  $13,33 \pm 1,87$ , четвертой (IV) –  $13,69 \pm 2,65$ . Согласно известным данным, при количестве баллов 1–4 заболевание относят к легкой степени тяжести, при 5–8 – к среднетяжелой, а выше 9 – тяжелой степени (Литвин А.А. и др., 2018). Обследование больных в группах проводилось при поступлении в клинику и на протяжении 6 суток терапии. Этот срок выбран потому, что у больных острым панкреатитом развитие некротических изменений в тканях поджелудочной железы происходит в первые трое суток (Винник Ю.С. и др., 2015). Наблюдение за больными проведено и в последующие сроки вплоть до выписки из стационара или смерти, что позволило оценить значимость исследованных факторов на течение болезни и развития осложнений.

Критерии включения в исследование: наличие письменного информированного согласия; наличие клинико-лабораторно-инструментальных данных, позволяющих достоверно верифицировать диагноз «острый панкреатит»; возраст от 20 до 60 лет; продолжительность болезни менее трех суток; отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний. Критерии исключения: добровольный отказ от участия в исследовании; возраст моложе 20 и старше 60 лет; продолжительность болезни более трех суток; наличие тяжелых сопутствующих заболеваний; непереносимость препаратов, входящих в режимы лечения; использование цитостатиков, иммунодепрессантов и

кортикостероидов; серьезное нарушение протокола исследования; конфликтные ситуации; низкая комплаентность пациента.

После установления диагноза больным проводилось лечение. Пациентам первой, второй и третьей групп применена базисная комплексная терапия, которая содержала: инфузионный, антибактериальный, обезболивающий, десенсибилизирующий и др. компоненты. В четвертой группе больным дополнительно проводили вливания ремаксолола – ежедневно внутривенно капельно по 400,0 мл, при этом общий объем инфузий уменьшали на 400,0 мл.

Больным исследованы: общие и биохимические показатели крови и мочи; биохимические показатели, характеризующие выраженность эндотоксикоза, энтеральной недостаточности (по тесту лактулоза/маннитол), гипоксии, оценено состояние микроциркуляции (аппарат LAKK-02 (НПП «Лазма», Россия), полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтазы (CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System, США), интенсивность перекисного окисления липидов, фосфолипазная активность.

Для статистической обработки цифровых данных использовали программу «Statistica 7.0». Определяли: t-критерий Стьюдента, критерии Z Колмогорова-Смирнова, Харди-Вайнберга, производили расчет величины отношения шансов (OR). Текст графики и таблицы исполнены с помощью Microsoft Word (2013).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Обнаружено, что содержание диеновых конъюгатов (ДК) в плазме крови у больных первых трех групп при поступлении в клинику было выше нормы на 95,23, 123,8 и 142,85 % ( $p < 0,05$ ) соответственно (табл. 1).

У пациентов I, II и III групп отмечена повышенная активность фосфолипазы A<sub>2</sub> (ФЛА<sub>2</sub>) в плазме крови на 221,1, 336,6 и 466,6 % ( $p < 0,05$ ) соответственно, и снижение активности супероксиддисмутазы на 32,24, 41,83 и 60,61 % ( $p < 0,05$ ) соответственно (табл. 1).

Таблица 1 – Лабораторно-биохимические показатели и данные микроциркуляции у больных острым панкреатитом (M±m)

Показатель	Норма (n=45)	Группы исследования	Период наблюдение, сутки					
			1-е	2-е	3-е	4-е	5-е	6-е
ДК, у.е./мг липидов	0,21 ±0,03	I (n=50)	<b>0,41</b> ±0,01	<b>0,34</b> ±0,01	0,28 ±0,01	0,22 ±0,01	0,21 ±0,01	0,21 ±0,01
		II (n=50)	<b>0,47</b> ±0,02 <sup>1</sup>	<b>0,40</b> ±0,02 <sup>1</sup>	<b>0,35</b> ±0,01 <sup>1</sup>	<b>0,31</b> ±0,01 <sup>1</sup>	0,24 ±0,01	0,22 ±0,01 <sup>1</sup>
		III (n=50)	<b>0,51</b> ±0,03 <sup>1,2</sup>	<b>0,47</b> ±0,01 <sup>1,2</sup>	<b>0,45</b> ±0,02 <sup>1,2</sup>	<b>0,39</b> ±0,01 <sup>1,2</sup>	<b>0,34</b> ±0,01 <sup>1,2</sup>	<b>0,29</b> ±0,01 <sup>1,2</sup>
		IV (n=35)	<b>0,48</b> ±0,01 <sup>1,2,3</sup>	<b>0,44</b> ±0,01 <sup>1,2,3</sup>	<b>0,39</b> ±0,01 <sup>1,2,3</sup>	<b>0,33</b> ±0,01 <sup>1,2,3</sup>	0,28 ±0,01 <sup>1,2,3</sup>	0,22 ±0,01 <sup>1,3</sup>
ФЛ A <sub>2</sub> , мкмоль/с/г белка	0,09 ±0,01	I (n=50)	<b>0,28</b> ±0,01	<b>0,22</b> ±0,01	<b>0,17</b> ±0,01	0,12 ±0,01	0,09 ±0,01	0,09 ±0,01
		II (n=50)	<b>0,42</b> ±0,02 <sup>1</sup>	<b>0,33</b> ±0,01 <sup>1</sup>	<b>0,25</b> ±0,02 <sup>1</sup>	<b>0,14</b> ±0,01 <sup>1</sup>	0,10 ±0,01 <sup>1</sup>	0,09 ±0,01
		III (n=50)	<b>0,51</b> ±0,04 <sup>1,2</sup>	<b>0,43</b> ±0,02 <sup>1,2</sup>	<b>0,34</b> ±0,01 <sup>1,2</sup>	<b>0,28</b> ±0,01 <sup>1,2</sup>	<b>0,24</b> ±0,01 <sup>1,2</sup>	<b>0,14</b> ±0,01 <sup>1,2</sup>
		IV (n=35)	<b>0,44</b> ±0,01 <sup>1,2,3</sup>	<b>0,35</b> ±0,01 <sup>1,2,3</sup>	<b>0,27</b> ±0,01 <sup>1,2,3</sup>	<b>0,15</b> ±0,01 <sup>1,2,3</sup>	0,11 ±0,01 <sup>1,2,3</sup>	0,09 ±0,01 <sup>3</sup>
M, пф. ед.	6,95 ±0,37	I (n=50)	<b>4,83</b> ±0,05	<b>5,71</b> ±0,03	6,32 ±0,11	6,89 ±0,16	6,91 ±0,02	6,93 ±0,09
		II (n=50)	<b>3,12</b> ±0,09 <sup>1</sup>	<b>3,87</b> ±0,05 <sup>1</sup>	<b>4,64</b> ±0,05 <sup>1</sup>	<b>5,34</b> ±0,09 <sup>1</sup>	6,25 ±0,13 <sup>1</sup>	6,91 ±0,13
		III (n=50)	<b>2,03</b> ±0,01 <sup>1,2</sup>	<b>2,74</b> ±0,02 <sup>1,2</sup>	<b>3,35</b> ±0,03 <sup>1,2</sup>	<b>4,19</b> ±0,04 <sup>1,2</sup>	<b>5,03</b> ±0,05 <sup>1,2</sup>	<b>5,98</b> ±0,14 <sup>1,2</sup>
		IV (n=35)	<b>2,53</b> ±0,07 <sup>1,2,3</sup>	<b>3,24</b> ±0,11 <sup>1,2,3</sup>	<b>4,25</b> ±0,10 <sup>1,2,3</sup>	<b>5,09</b> ±0,42 <sup>1,3</sup>	<b>5,90</b> ±0,15 <sup>1,3</sup>	6,88 ±0,12 <sup>3</sup>
КГ, у.е	10,72 ±0,75	I (n=50)	<b>12,65</b> ±0,23	12,18 ±0,49	11,52 ±0,25	11,12 ±0,24	10,88 ±0,41	10,69 ±0,33
		II (n=50)	<b>13,85</b> ±0,38 <sup>1</sup>	<b>13,06</b> ±0,32	12,14 ±0,29	11,21 ±0,44	11,09 ±0,31	10,71 ±0,43
		III (n=50)	<b>17,92</b> ±0,28 <sup>1,2</sup>	<b>15,23</b> ±0,51 <sup>1,2</sup>	<b>13,75</b> ±0,41 <sup>1,2</sup>	<b>13,05</b> ±0,20 <sup>1,2</sup>	<b>12,84</b> ±0,27 <sup>1,2</sup>	12,11 ±0,19 <sup>1,2</sup>
		IV (n=35)	<b>15,06</b> ±0,27 <sup>1,2,3</sup>	<b>14,11</b> ±0,38 <sup>1</sup>	<b>12,98</b> ±0,41 <sup>1</sup>	11,87 ±0,25	11,43 ±0,29	10,88 ±0,47
Оценка ЭН по тесту лактулоза / маннитол	0,02 ±0,01	I (n=50)	<b>0,048</b> ±0,005	0,038 ±0,01	0,031 ±0,01	0,022 ±0,01	0,020 ±0,01	0,016 ±0,01
		II (n=50)	<b>0,087</b> ±0,01 <sup>1</sup>	<b>0,070</b> ±0,01 <sup>1</sup>	0,053 ±0,01	0,035 ±0,01	0,027 ±0,01	0,021 ±0,01
		III (n=50)	<b>0,156</b> ±0,01 <sup>1</sup>	<b>0,107</b> ±0,01 <sup>1</sup>	<b>0,094</b> ±0,01 <sup>1,2</sup>	<b>0,071</b> ±0,01 <sup>1,2</sup>	0,052 ±0,01	0,036 ±0,01
		IV (n=35)	<b>0,106</b> ±0,01 <sup>1,2,3</sup>	<b>0,097</b> ±0,01 <sup>1,3</sup>	<b>0,064</b> ±0,01	0,059 ±0,01	0,034 ±0,01	0,028 ±0,01

Примечание: здесь и далее: жирный шрифт – достоверность отличия от данных нормы при p<0,05; <sup>1</sup> – достоверность отличия от первой группы при p<0,05; <sup>2</sup> – достоверность отличия от второй группы при p<0,05; <sup>3</sup> – достоверность отличия от третьей группы при p<0,05

Нами выявлено, что ранний период больных острым панкреатитом сопровождается значительным снижением параметра микроциркуляции (М) у пациентов 1-3 групп на 31,44, 54,78 и 60,28 % ( $p<0,05$ ) соответственно, и значения параметра ИЭМ – на 23,26, 57,92 и 29,5 % ( $p<0,05$ ) соответственно.

Показатель энтеральной недостаточности по тесту лактулоза/маннитол у лиц первой, второй и третьей групп исследования при госпитализации достоверно был выше нормы на 140,0, 335,0 и 650,0 % ( $p<0,05$ ) соответственно.

О дефекте энтерогематического барьера также свидетельствует повышенное содержание молекул средней массы (МСМ) ( $\lambda=254$  нм) в ранние сроки относительно нормы на 52,8, 79,9 и 101,7 % соответственно (табл. 1).

Установлено, что количество молочной кислоты достоверно превышало норму на 109,09, 153,63 и 222,7 % ( $p<0,05$ ) соответственно, а пировиноградной кислоты – на 60,83, 93,3 и 161,6 ( $p<0,05$ ) соответственно.

С другой стороны, коэффициент гипоксии (КГ) превосходил значения нормы на 18,22, 29,43 и 39,43 % ( $p<0,05$ ) соответственно (табл. 1).

По ходу исследования был изучен полиморфизм гена эндотелиальной синтазы оксида азота *eNOS* (C774T), его роль в патогенезе заболевания в ассоциации с другими факторами (табл. 2).

Выявлено, что частота генотипов C/C, C/T и T/T у здоровых лиц составила 62,2, 31,1 и 6,6 %, соответственно. У пациентов острым панкреатитом легкой степени они равнялись 48,0, 38,0 и 14,0 %, у пациентов среднетяжелой формой ПО – 32,0, 50,0 и 18,0 %, а с тяжелой – 30,0, 46,0 и 24,0 %. У больных 4-й группы частоты полиморфных генотипов гена *eNOS* C/C, C/T и T/T составили 31,4, 42,8 и 25,8 % соответственно (табл. 2).

Генетическими исследованиями полиморфизма гена *eNOS* (C774T) установлено, что отличие в частоте встречаемости аллелей у доноров и у больных острым панкреатитом легкой степени было незначительным при  $\chi^2 = 2,74$  и  $p = 0,1$ . Кроме того, не выявлено достоверных отличий в распределении

генотипов *C/C*, *C/T* и *T/T* между группой сравнения и группой с легкой формой ОП при  $\chi^2 = 2,41$  и  $p = 0,3$  соответственно (табл. 2).

Таблица 2 – Распределение полиморфизма *eNOS (C774T)*  
у больных острым панкреатитом (M±m)

Исследуемые группы	Генотип и его частота, (n, %)			Аллель и его частота, (n, %)	
	<i>C/C</i>	<i>C/T</i>	<i>T/T</i>	<i>C</i>	<i>T</i>
Норма (n=45)	28 (62,2)	14 (31,1)	3 (6,6)	35 (77,8)	10 (22,2)
I (n=50)	24 (48,0)	19 (38,0)	7 (14,0)	33,5 (67,0)	16,5 (33,0)
II (n=50)	16 (32,0)	25 (50,0)	9 (18,0)	28,5 (57,0)	21,5 (43,0)
III (n=50)	15 (30,0)	23 (46,0)	12 (24,0)	26,5 (53,0)	23,5 (47,0)
IV (n=35)	11 (31,4)	15 (42,8 %)	9 (25,8 %)	18,5 (52,9)	16,5 (47,1)

Таблица 3 – Распределение полиморфизма *eNOS (C774T)*  
у больных острым панкреатитом

Генотипы	Случаи	Норма	$\chi^2$	<i>p</i>	<i>OR</i>	
	n = 50	n = 45			Знач.	95% CI
<b>I группа</b>						
Генотип <i>C/C</i>	0,480	0,622	2,41	0,3	0,56	0,25 – 1,27
Генотип <i>C/T</i>	0,380	0,311			1,36	0,58 – 3,18
Генотип <i>T/T</i>	0,140	0,067			2,28	0,55 – 9,41
Аллель <i>C</i>	0,670	0,778	2,74	0,1	0,58	0,30 – 1,11
Аллель <i>T</i>	0,330	0,222			1,72	0,90 – 3,30
<b>II группа</b>						
Генотип <i>C/C</i>	0,320	0,622	9,14	0,01	0,29	0,12 – 0,67
Генотип <i>C/T</i>	0,500	0,311			2,21	0,96 – 5,13
Генотип <i>T/T</i>	0,180	0,067			3,07	0,78 – 12,16
Аллель <i>C</i>	0,570	0,778	9,23	0,002	0,38	0,20 – 0,71
Аллель <i>T</i>	0,430	0,222			2,64	1,40 – 4,98
<b>III группа</b>						
Генотип <i>C/C</i>	0,300	0,622	11,29	0,004	0,26	0,11 – 0,61
Генотип <i>C/T</i>	0,460	0,311			1,89	0,81 – 4,37
Генотип <i>T/T</i>	0,240	0,067			4,42	1,16 – 16,87
Аллель <i>C</i>	0,530	0,778	12,74	0,0004	0,32	0,17 – 0,61
Аллель <i>T</i>	0,470	0,222			3,10	1,65 – 5,85
<b>IV группа</b>						
Генотип <i>C/C</i>	0,314	0,622	9,34	0,009	0,28	0,11 – 0,71
Генотип <i>C/T</i>	0,429	0,311			1,66	0,66 – 4,17
Генотип <i>T/T</i>	0,257	0,067			4,85	1,20 – 19,56
Аллель <i>C</i>	0,529	0,778	11,04	0,0009	0,32	0,16 – 0,63
Аллель <i>T</i>	0,471	0,222			3,12	1,58 – 6,18

Генетическими исследованиями доказано, что у пациентов II группы частота аллелей *C* и *T* достоверно различаются от частоты доноров ( $\chi^2=9,14$ ,  $p=0,01$ ). При этом установлена ассоциация как аллеля *T* (OR=2,64, 95% CI (1,4 – 4,98)), так и генотипа *C/T* и *T/T* гена *eNOS* ( $(\chi^2=11,29$ ,  $p=0,004)$ , (OR=1,89, 95% CI (0,81–4,37)) и (OR=4,42, 95% CI (11,6–16,87))) с риском развития панкреонекроза (табл. 3).

Подтверждено, что больные 3-й группы имели ассоциацию аллеля *T* ( $(\chi^2=12,74$ ,  $p=0,0004)$ , (OR=3,1, 95% CI (1,65–5,85))) и генотипов *C/T* и *T/T* ( $(\chi^2=11,29$ ,  $p=0,004)$ , (OR = 1,89, 95% CI (0,81–4,37)) и (OR=4,42, 95% CI (11,6–16,87)) с риском прогрессирования заболевания (табл. 3).

Отметим весьма интересные факты, полученные при статистическом анализе полученных результатов, по установлению взаимосвязи расстройств гомеостаза с полиморфизмом *C774T* гена *eNOS* (табл. 4).

Во-первых, установлена ассоциация молекулярно-генетического маркера *C774T* гена *eNOS* с уровнем амилазы: у пациентов I, II и III групп с генотипом *T/T* гена *eNOS* ( $M \pm m = 981,00$ ;  $579,28$ ; и  $445,69$  соответственно) наблюдается статистически достоверный более высокий уровень амилазы в крови по сравнению с обследуемыми с генотипами *C/C* и *C/T* гена *eNOS*.

Во-вторых, выявлено, что у пациентов острым панкреатитом с генотипом *T/T* гена *eNOS* в крови более высокий уровень фибриногена ( $M \pm m = 4,6$ ;  $6,72$ ;  $8,25$  соответственно) и низкий показатель АЧТВ ( $M \pm m = 21,16$ ;  $17,32$ ;  $12,51$  ( $p < 0,05$ ) соответственно) по сравнению с пациентами, имеющими аллели *C/C* и *C/T* гена *eNOS* (табл. 4).

В-третьих, при исследовании процессов ПОЛ у больных первой, второй и третьей групп с генотипом *T774T* гена *eNOS* достоверно установлена ассоциация с расстройствами ПОЛ. Выявлено что пациенты первой, второй и третьей групп с генотипом *T774T* гена *eNOS* имеют более высокие значения активности фосфолипазы  $A_2$  ( $M \pm m = 0,35$ ;  $0,48$ ;  $0,58$  ( $p < 0,05$ ) по сравнению с больными с вариантами *C774C* и *C774T* гена *eNOS* (табл. 4).

Таблица 4 – Лабораторно-биохимически-генетическая ассоциация у больных острым панкреатитом (M±m)

Полиморфизм (C774T) гена <i>eNOS</i>	1-я группа (n=50)	2-я группа (n=50)	3-я группа (n=50)	4-я группа (n=35)	Критерия Колмогорова-Смирнова			
					1 гр.	2 гр.	3 гр.	4 гр.
АЧТВ								
<i>C/C</i>	24,50 ±0,76	22,41 ±0,51	15,83 ±1,13 <sup>1,2</sup>	14,98 ±1,21 <sup>1,2</sup>	0,12	0,23	0,19	0,21
<i>C/T</i>	23,44 ±0,63	19,39 ±0,46 <sup>1</sup>	14,72 ±0,95 <sup>1,2</sup>	15,64 ±1,11 <sup>1,2</sup>	0,11	0,18	0,15	0,18
<i>T/T</i>	21,16 ±0,35	17,32 ±0,59 <sup>1</sup>	12,51 ±1,01 <sup>1,2</sup>	13,02 ±0,99 <sup>1,2</sup>	0,22	0,13	0,14	0,16
Диеновые конъюгаты								
<i>C/C</i>	0,37 ±0,01	0,43 ±0,01 <sup>1</sup>	0,48 ±0,01 <sup>1,2</sup>	0,47 ±0,01 <sup>1,2</sup>	0,12	0,13	0,10	0,16
<i>C/T</i>	0,40 ±0,01	0,46 ±0,01	0,52 ±0,01 <sup>1,2</sup>	0,53 ±0,01 <sup>1,2</sup>	0,22	0,18	0,14	0,16
<i>T/T</i>	0,44 ±0,01	0,49 ±0,01	0,54 ±0,01 <sup>1,2</sup>	0,53 ±0,01 <sup>1,2</sup>	0,12	0,22	0,16	0,19
Фосфолипаза А <sub>2</sub>								
<i>C/C</i>	0,22 ±0,03	0,37 ±0,01 <sup>1</sup>	0,48 ±0,01 <sup>1,2</sup>	0,46 ±0,01 <sup>1,2</sup>	0,21	0,15	0,15	0,16
<i>C/T</i>	0,26 ±0,02	0,43 ±0,01 <sup>1</sup>	0,53 ±0,01 <sup>1,2</sup>	0,51 ±0,01 <sup>1,2</sup>	0,18	0,18	0,21	0,24
<i>T/T</i>	0,35 ±0,02	0,48 ±0,01 <sup>1</sup>	0,58 ±0,01 <sup>1,2</sup>	0,56 ±0,01 <sup>1,2</sup>	0,20	0,18	0,23	0,19
Коэффициент гипоксии								
<i>C/C</i>	12,07 ±0,18	13,04 ±0,13	15,89 ±0,19 <sup>1,2</sup>	13,55 ±0,16 <sup>1,3</sup>	0,21	0,23	0,10	0,19
<i>C/T</i>	12,82 ±0,11	13,71 ±0,15	17,21 ±0,18 <sup>1,2</sup>	14,13 ±0,23 <sup>1,3</sup>	0,11	0,16	0,17	0,21
<i>T/T</i>	13,01 ±0,15	14,11 ±0,19	19,22 ±0,27 <sup>1,2</sup>	16,17 ±0,23 <sup>1,2,3</sup>	0,16	0,12	0,22	0,23
Показатели микроциркуляции								
<i>C/C</i>	5,26 ±0,23 <sup>1</sup>	3,87 ±0,09 <sup>1</sup>	2,70 0,06 <sup>1,2</sup>	2,65 ±,02 <sup>1,2</sup>	0,17	0,14	0,15	0,19
<i>C/T</i>	4,64 ±0,14 <sup>1</sup>	3,45 ±0,09 <sup>1</sup>	2,38 ±0,08 <sup>1,2</sup>	2,24 ±0,1 <sup>1,2</sup>	0,17	0,15	0,14	0,16
<i>T/T</i>	4,18 ±0,24 <sup>1</sup>	2,58 ±0,10 <sup>1</sup>	1,84 ±0,06 <sup>1,2</sup>	1,97 ±0,03 <sup>1,2</sup>	0,18	0,13	0,19	0,15
Показатели энтеральной недостаточности (по тесту лактулоза/маннитол)								
<i>C/C</i>	0,034 ±0,01	0,079 ±0,01 <sup>1</sup>	0,106 ±0,01 <sup>1,2</sup>	0,110 ±0,01 <sup>1,2</sup>	0,19	0,17	0,26	0,22
<i>C/T</i>	0,041 ±0,01	0,082 ±0,01 <sup>1</sup>	0,133 ±0,01 <sup>1,2</sup>	0,124 ±0,01 <sup>1,2</sup>	0,23	0,15	0,17	0,19
<i>T/T</i>	0,049 ±0,01	0,087 ±0,01 <sup>1</sup>	0,208 ±0,01 <sup>1,2</sup>	0,119 ±0,01 <sup>1,2</sup>	0,20	0,12	0,10	0,14

В-четвертых, у больных 1-4-й групп исследования с полиморфным маркером *T774T* гена *eNOS* регистрировалась статистически достоверная ассоциация с высоким уровнем параметров гипоксии ( $(M \pm m$  молочной кислоты = 2,45; 2,92; 3,8; 3,02 ( $p < 0,05$ ) соответственно, ( $M \pm m$  коэффициента гипоксии = 13,01; 14,1; 19,2; 16,1 ( $p < 0,05$ ) соответственно) (табл. 4).

В-пятых, обнаружена ассоциация молекулярно-генетического маркера *T774T eNOS* с показателем микроциркуляции – М. Выявлено статистически значимое снижение М у больных 1, 2 и 3 групп исследования с генотипом *T774T* гена *eNOS* ( $M \pm m = 4,18; 2,58; 1,84$  ( $p < 0,05$ ) соответственно), по сравнению с исследуемыми с аллелями *C/C* и *C/T* гена *eNOS* (табл. 5).

В-шестых, установлено, что больные 1, 2, 3 групп с гетерозиготными генотипами *T774T* гена *eNOS* имели достоверную ассоциацию с уровнем ЭН по тесту лактулоза/маннитол ( $M \pm m = 0,049; 0,087; 0,208$  ( $p < 0,05$ ) соответственно) по сравнению с пациентами, имеющими генотипы *C774C* и *C774T* гена *eNOS* (табл. 5).

Итак, нами установлен ряд закономерностей связи тяжести острого панкреатита с исследованными триггерными механизмами патологии в ассоциации с полиморфизмом *T774T* гена *eNOS*, которые во многом определяли эффективность стандартной терапии.

При определении выраженности процессов липоперекисления, фосфолипазной активности и гипоксии у пациентов 1-й и 2-й групп исследования выявлено, что такие показатели как диеновые конъюгаты, фосфолипаза  $A_2$ , СОД, молочная кислота, коэффициент гипоксии приближались к норме на 4-е и 5-е сутки наблюдения, в то же время, у больных второй группы – к 5-м и 6-м суткам (табл. 1).

Измерение параметров микроциркуляции у больных первой и второй групп на фоне стандартной терапии показало, что параметры микроциркуляции (М, ИЭМ) в первой группе в основном были в пределах нормы на 2-3-и сутки



исследования, а у больных второй группы – на 4-5-е сутки периода наблюдения (табл. 1).

Нами установлено, что показатель энтеральной недостаточности по тесту лактулоза/маннитол у лиц первой группы был в пределах нормы на 4-е и 5-е сутки исследования, а у больных второй группы – к 6-м суткам исследования (табл. 2).

У больных острым панкреатитом тяжелой степени расстройства исследованных компонентов гомеостаза и изменения микроциркуляции, по сравнению с первыми двумя группами, были более выраженными. Их количественные характеристики укажем ниже в сравнительном аспекте с данными группы больных тяжелой формой ОП, которым в терапию был включен ремаксол (четвертая группа).

Включение ремаксолола дополнительно в традиционную терапию снижало выраженность эндотоксикоза, в отличие от 3-й группы, где явления синдрома эндогенной интоксикации сохранялись на всех этапах периода наблюдения (содержание МСМ ( $\lambda=254$  нм) было выше нормы на 188,8–56,5 %). У больных 4-й группы к 6-м суткам их уровень приближался к норме.

При диагностике выраженности процессов липоперекисления, фосфолипазной активности у больных 3-й группы выявлено значительные изменения показателей на всех этапах наблюдения за больными, а в 4-й же группе существенные отклонения показателей отмечены до 5-и суток, а к 6-м суткам они вплотную приближались к значениям нормы (табл. 1).

Выявлено, Уровень молочной кислоты у больных 4-й группы превышал норму в течение первых 4-х суток на 122,41–27,58 % ( $p<0,05$ ), а на 5-е и 6-е сутки содержание лактата было в пределах нормы. Коэффициент гипоксии в первые 4 суток у больных четвертой группы превосходил норму на 30,59–10,52 % ( $p<0,05$ ), а к 5-м и 6-м суткам приближался к значениям нормы.

При изучении состояния микроциркуляции при остром тяжелом панкреатите (3-я группа) выявлено, что показатели М и ИЭМ на фоне

традиционной терапии по отношению к норме были существенно изменены на всех контрольных этапах периода наблюдения. Включение в комплексную терапию ремаксола больным 4-й группы приводило к тому, что исследуемые параметры микроциркуляции улучшились с первых суток, а к 6-м суткам исследования приближались к норме (табл. 1).

Исследования энтеральной недостаточности по тесту лактулоза/маннитол в 3-й группе показали повышенный ее уровень в течение всего периода исследования в 2-4 раза ( $p < 0,05$ ), тогда как в 4-й группе в первых 5-ть суток она была выше нормы от 40,0 до 180,0 % ( $p < 0,05$ ), а к 6-м суткам – в пределах нормы (табл. 2).

Клинически отмечено, что к 6-м суткам исследования пациенты 3-й группы имели следующие осложнения: парапанкреатический инфильтрат – у 17 (34,0 %), забрюшинный инфильтрат – у 13 (26,0 %), кистозные образования ПЖЖ – у 15 (30,0 %) и явления механической желтухи – у 6 (12,0 %). Среди пациентов четвертой группы на 6-е сутки наблюдения выявлены следующие осложнения: парапанкреатический инфильтрат – у 12 (34,28 %), забрюшинный инфильтрат – у 6 (17,15 %), кистозные образования ПЖЖ – у 5 (14,28 %), механической желтухи – у 3 (8,57 %).

Срок пребывания в клинике больных 3-й группы составил  $27,1 \pm 3,8$ , тогда как в 4-й –  $22,7 \pm 3,1$  койко-дня (табл. 6).

Эффективное консервативное лечение в третьей группе отмечено у 33 (66,0 %) больных, при этом у двух пациентов (16,6 %) – с генотипом *T774T* гена *eNOS*, у 18 (78,3 %) – с генотипом *C774T*, и у 13 (86,6 %) – с генотипом *C774C*. В четвертой группе консервативная терапия была эффективна у 26 (74,3 %) больных, вместе с тем у 5 (55,5 %) из них имелся полиморфный генотип *T774T*, у 11 (73,3 %) – *C774T* и у 10 (90,9 %) – *C774C* гена *eNOS*.

Оперативное вмешательство проведено 17 (34,0 %) больным 3-й группы (10 (83,3 %) с генотипом *T774T* гена *eNOS*; 5 (21,7 %) – с *C774T* гена *eNOS*), 2 (13,0 %) – с *C774C* гена *eNOS*). Операции в 4-й группе выполнены у 9 (25,8 %)

больных: 4 (44,4 %) больных были с гомозиготным генотипом *T774T* гена *eNOS*; 4 (26,7 %) – с *C/T 774* гена *eNOS* и 1 (9,1 %) больной – с *C774T* гена *eNOS* (табл. 5).

Частота летального исхода среди пациентов третьей группы составила 8 (16,0 %) больных, а в 4-й группе – 4 (11,4 %) пациентов (табл. 5).

Таблица 5 – Сравнения клинических показателей у больных острым панкреатитом тяжелой степени соответственно полиморфизму гена *eNOS (C774T)*

Показатель	Группы исследования					
	Тип полиморфизма гена <i>eNOS</i> в III группе, (n=50)			Тип полиморфизма гена <i>eNOS</i> в IV группе, (n=35)		
	<i>C/C</i>	<i>C/T</i>	<i>T/T</i>	<i>C/C</i>	<i>C/T</i>	<i>T/T</i>
Количество больных	15 (30,0)	23 (46,0 %)	12 (24,0 %)	11 (31,4)	15 (42,8 %)	9 (25,8 %)
Эффективность стандартной терапия	13 (86,6 %)	18 (78,3 %)	2 (16,6 %)	10 (90,9 %)	11 (73,3 %)	5 (55,5 %)
Эффективность стандартной терапия (общая)	33 (66,0 %)			26 (74,3 %)		
Проведение хирургических операций	2 (13,0 %)	5 (21,7)	10 (83,3 %)	1 (9,1 %)	4 (26,7 %)	4 (44,4 %)
	17 (34,0 %)			9 (25,7 %)		
Летальность послеоперационная	1 (6,7 %)	1 (4,3 %)	6 (50,0 %)	0	2 (13,3 %)	2 (22,2 %)
Летальность послеоперационная (общая)	8 (47,1 %)			4 (44,4 %)		
Летальность общая	8 (16,0 %)			4 (11,4 %)		
Пребывание больных в клинике (койко-день)	17,6±2,3	26,3±3,1	33,4±3,7	18,1±1,8	20,1±2,4	26,2±2,5

Отметим генетическую роль полиморфизма *T774T* гена *eNOS* в патогенезе ОП и развитии разных осложнений. Оказалось, что 12 (24,0 %) пациентов третьей группы имели генотип *T774T* гена *eNOS*, из них 10 (83,3 %) были оперированы (летальный исход – 6 (50,0 %) пациентов). У пациентов IV группы с генотипами *T774T* гена *eNOS* четверо пациентов были оперированы, двое (22,2 %) умерли после операции, а остальным больным хирургическое вмешательство не потребовалось (табл. 5).

С целью оптимизации эффективности терапии больных острым панкреатитом на основе оценки полиморфных маркеров гена *eNOS* (*C774T*) нами разработан алгоритм. В частности, показано, что у больных с полиморфизмом генотипа в виде *C774T* и *T774T* вне зависимости от тяжести болезни в схему комплексной терапии следует включать ремаксол.

## ВЫВОДЫ

1. Интенсификация процессов перекисного окисления липидов и активизация фосфолипаз (содержание ДК повышается на 157,1 %, активность ФЛА<sub>2</sub> – на 544,4 %) на ранних этапах у больных острым панкреатитом тяжелой степени сопряжены с мутантным генотипом *T774T* гена *eNOS* и являются важным фактором его прогрессирования и развития осложнений, которые в 83,3 % нуждаются в хирургическом лечении. У больных легкой и среднетяжелой формами острого панкреатита процессы липопероксидации и активизация фосфолипаз, протекающие умеренно, успешно купируются (к 5-6 суткам) на фоне традиционной терапии.

2. Значимым фактором прогрессирования острого панкреатита и развития осложнений является изменение микроциркуляции, особо у больных с полиморфным маркером *T774T* гена *eNOS* (показатель микроциркуляции снижается на 73,5 %). Восстановление микроциркуляции у больных острым панкреатитом легкой и средней степени тяжести наступает в первые 5 суток, при тяжелой – регистрируется стойкое сохранение дисмикроциркуляторных явлений.

3. В патогенезе утяжеления острого панкреатита одним из ведущих компонентов выступает нарушение системы гемостаза в виде гиперкоагуляции. Особенно выраженными и стойкими они регистрируются у больных острым панкреатитом тяжелой степени с аллельным генотипом *T774T* гена *eNOS* (показатель АЧТВ укорачивается на 51,5 %, уровень фибриноген повышается на 66,1 %).

4. Прогрессирующее течение острого панкреатита и развитие осложнений сопряжено с возникновением и стойким сохранением энтеральной недостаточности, которая ассоциирована с полиморфным аллелем *T774T* гена *eNOS* (показатель ЭН повышается более чем в 5 раз). У больных острым панкреатитом легкой и средней степеней тяжести энтеральная недостаточность на фоне традиционной терапии купируется к 5-6 суткам, у больных острым панкреатитом тяжелой тяжести – сохраняется на протяжении всего периода наблюдения.

5. Прогрессирование острого панкреатита и развитие осложнений сопряжено с синдромом эндогенной интоксикации и гипоксией, их большая выраженность регистрируется у больных острым панкреатитом тяжелой степени с мутантным маркером *T774T* гена *eNOS*. Данные гомеостатические проявления у пациентов острым панкреатитом легкой и средней степеней тяжести сравнительно быстро купируются на фоне стандартного лечения, а при тяжелых формах – сохраняются.

6. Применение ремаксолола у больных острым панкреатитом тяжелой степени на ранних стадиях позволяет сравнительно быстро и целенаправленно воздействовать на патогенетически значимые компоненты гомеостаза, что улучшает течение заболевания. Особенно значимый положительный клинико-лабораторный эффект препарата отмечен у больных острым панкреатитом тяжелой степени с полиморфными генотипами *T774T* и *C774T* гена *eNOS*. На фоне применения препарата у этой категории больных количество осложнений уменьшается на 27,7 %, потребность в хирургическом лечении – на 9,6 %, пребывание больных в стационаре сокращается на 6,7 койко-дней.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При госпитализации пациентов острым панкреатитом наряду с рутинными клиническими, лабораторными и инструментальными обследованиями следует проводить оценку выраженности процессов перекисного окисления липидов, микроциркуляции, состояния гемостаза и

энтеральной недостаточности, а также генетическое исследование полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота *eNOS* (C774T), что позволит более аргументировано определить степень тяжести заболевания, прогнозировать развития осложнений и успех терапии.

2. При тяжелых формах острого панкреатита показано своевременное (в первые двое суток) применение антигипоксанта/антиоксидантной терапии: ежедневные внутривенные вливания 400,0 мл ремаксоло (согласно инструкции), что позволит существенно уменьшить гомеостатические расстройства и, как следствие, будет препятствовать прогрессированию патологии. Особенно показан препарат больным с мутантным генотипом гена эндотелиальной синтазы оксида азота *eNOS* (C774T).

#### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Влияние ремаксоло на состояние гуморального компонента системы гемостаза в ранние сроки острого панкреатита [Текст] / А.П. Власов [и др.] // **Экспериментальная и клиническая фармакология.** – 2015. – Т. 78, № 9. – С. 13-16. – (Соавт.: А.Е. Кормишкин, О.Ю. Рубцов, Т.И. Власова, Т.А. Муратова, Д.Г. Крючков, **Ш-А.С. Аль-Кубайси**).

2. Казаков, Р.Р. Сонографическая диапевтика жидкостных образований печени и поджелудочной железы [Текст] / Р.Р. Казаков, **Ш-А.С. Аль-Кубайси**, Т.Н. Маршакова // Современные решения актуальных научных проблем в медицине. – 2015. – № 1. – С. 15. – (Содерж. журн.: Материалы II Всероссийской, XIII Межрегиональной с Международным участием научной сессии молодых ученых и студентов).

3. Миллер, А.А. Ультразвуковая диапевтика кистозных образований печени и поджелудочной железы [Текст] / А.А. Миллер, **Ш-А.С. Аль-Кубайси**, Р.Р. Казаков // Науково-практична конференція з Міжнародною участю, присвячена 85-річчю з дня заснування Студентського наукового товариства ОНМедУ. – Одесса, 2015. – С. 73.

4. Новый подход в коррекции расстройств в системе гемостаза при эндогенной интоксикации [Текст] / А.П. Власов [и др.] // Актуальные вопросы хирургии: материалы Всерос. науч.-практ. конф. с Междунар. участием, посвященной 85-летию НУЗ «Отделенческая клиническая больница на станции Пенза ОАО «РЖД» [Электронный ресурс]. – Пенза, 2015. – С. 113-116. – (Соавт.: П.А. Власов, А.Е. Кормишкин, **Ш-А.С. Аль-Кубайси**, Т.В. Ганина).

5. Оптимизация коррекции гомеостатических показателей при хирургическом эндотоксикозе [Текст] / П.А. Власов [и др.] // Успенские чтения: материалы науч.-практ. конф. врачей России с Междунар. участием. – Тверь: ООО «Изд-во Триада», 2015. – Выпуск. 8. – С. 102-103. – (Соавт.: Т.А. Муратова, В.А. Болотских, **Ш-А.С. Аль-Кубайси**, Е.М. Чаматкина, Т.В. Ганина).

6. Патогенетическое обоснование новых подходов в повышении энтерогематического барьера при панкреонекрозе [Текст] / А.П. Власов [и др.] // **Фундаментальные исследования.** – 2015. – № 1 (ч. 2). – С. 235-239. – (Соавт.: М.А. Логинов, Т.И. Власова, Э.И. Полозова, П.А. Власов, Т.А. Муратова, **Ш-А.С. Аль-Кубайси**).

7. Фармакокоррекция эндотоксикоза [Текст] / П.А. Власов [и др.] // Актуальные проблемы современной медицины и фармации – 2015: сборник тезисов докладов 69-й науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых с Междунар. участием. – Минск: БГМУ, 2015. – С. 836. – (Соавт.: М.М. Морозова, **Ш-А.С. Аль-Кубайси**, А.В. Мелешкин).

8. Фармакологические возможности коррекции эндотоксикоза [Текст] / А.П. Власов [и др.] // Альманах института хирургии имени А.В. Вишневского. –2015. – С. 816-817. – (Соавт.: А.Е. Кормишкин, Н.А. Власова, Т.А. Кочеткова, М.М. Морозова, **Ш-А.С. Аль-Кубайси**, А.В. Мелешкин). – (Содерж. журн.: Тезисы XII Съезда хирургов России. – Ростов н/Д., 2015).

9. **Аль-Кубайси, Ш-А.С.** Молекулярно-метаболические основы прогрессирования острого панкреатита [Текст] / **Ш-А.С. Аль-Кубайси**,

М.М. Морозова, О.Ю. Рубцов // Тезисы XX науч.-практ. конф. молодых ученых, аспирантов и студентов национального исследовательского Мордовского государственного университета. – Саранск, 2016. – С. 45.

10. Полиморфизм некоторых генов системы гемостаза при остром панкреатите различной тяжести [Текст] / В.А. Трофимов [и др.] // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. – 2017. – №3. – С.141-142. – (Соавт.: Т.И. Власова, **Ш-А.С. Аль-Кубайси**, А.П. Власов, А.В. Трофимов, Н.А. Мышкина). – (Содерж. журн.: Тезисы Второго Съезда хирургов Урала).

11. Системные маркеры тяжести острого панкреатита в асептическую фазу [Текст] / А.П. Власов [и др.] // **Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки.** – 2017. – № 1. – С. 5-17. – (Соавт.: Т.И. Власова, Т.А. Муратова, **Ш.С. Аль-Кубайси**, О.В. Кирдяшкина).

12. Энтеропротекторная терапия при тяжелом панкреатите [Текст] / Т.А. Муратова [и др.] // Альманах Института хирургии имени А.В. Вишневского. – 2017. – № 1. – С. 234-235. – (Соавт.: А.П. Власов, С.В. Катков, Т.И. Власова, **Ш-А.С. Аль-Кубайси**). – (Содерж. журн.: Тезисы национального хирургического конгресса совместно с XX юбилейным съездом РОЭХ).

13. Ситдииков, И.И. Этиопатогенетические механизмы тромбогеморрагических расстройств при остром панкреатите и их коррекция [Текст] / И.И. Ситдииков, **Ш-А.С. Аль-Кубайси**, А.В. Москалева // Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины: тезисы сборника материалов 80-го Медицинского Конгресса. – М., 2018. – С. 14-15.

14. Факторы прогрессирования острого панкреатита [Текст] / А.П. Власов [и др.] // **Современные проблемы науки и образования.** – 2018. – № 5. – (Соавт.: В.А. Трофимов, **Ш-А.С. Аль-Кубайси**, С.Г. Анаскин, О.С. Малахова, М.М. Морозова, Т.А. Муратова, В.В. Васильев, Т.И. Власова, А.Н. Кузьмин). – Электрон. дан. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28045>