

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Национальный исследовательский Мордовский государственный  
университет им. Н.П. Огарева»

*На правах рукописи*

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

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

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

14.01.17 – Хирургия

Научный руководитель:

д.м.н., профессор **А.П. Власов**

Научный консультант:

д.б.н., профессор **В.А. Трофимов**

Саранск – 2018

## СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
1.1. Интенсивность процессов перекисного окисления липидов при остром панкреатите.....	14
1.2. Изменения микроциркуляции и системы гемостаза при остром панкреатите.....	21
1.3. Эндотоксемия при остром панкреатите.....	22
1.4. Энтеральная дисфункция при остром панкреатите.....	24
1.5. Роль оксида азота в патогенезе различных патологий.....	26
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	29
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ.....	38
3.1. Клинико-лабораторная характеристика больных острым панкреатитом при поступлении.....	38
3.2. Клинико-лабораторная характеристика больных острым панкреатитом в процессе лечения.....	47
ГЛАВА 4. ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ, ГИПОКСИИ, МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И ЭНТЕРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ...	52
4.1. Показатели процессов перекисного окисления липидов у больных острым панкреатитом.....	52
4.2. Показатели гипоксии у больных острым панкреатитом.....	55
4.3. Показатели микроциркуляции у больных острым панкреатитом...	57
4.4. Показатели энтеральной недостаточности у больных острым панкреатитом.....	61
ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ.....	67

5.1. Полиморфный маркер гена эндотелиальной синтазы оксида азота <i>eNOS</i> (C774T) у больных острым панкреатитом.....	67
5.2. Ассоциация генетического полиморфизма гена <i>eNOS</i> (C774T) с лабораторно-биохимическими показателями и данными микроциркуляции у больных острым панкреатитом.....	70
ГЛАВА 6. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ.....	79
6.1. Результаты лечения больных острым панкреатитом.....	79
6.2. Клинико-лабораторная эффективность ремаксола у больных острым панкреатитом тяжелой степени.....	82
6.3. Эффекты влияния ремаксола на процессы перекисного окисления липидов больных острым панкреатитом тяжелой степени.....	85
6.4. Эффекты влияния ремаксола на показатели гипоксии больных острым панкреатитом тяжелой степени.....	87
6.5. Эффекты влияния ремаксола на показатели микроциркуляции больных острым панкреатитом тяжелой степени.....	88
6.6. Эффекты влияния ремаксола на энтеральную недостаточность больных острым панкреатитом тяжелой степени.....	90
6.7. Эффективность ремаксола больных острым панкреатитом тяжелой степени в зависимости от полиморфизма гена <i>eNOS</i> (C774T).....	93
6.8. Диагностико-лечебный алгоритм больных острым панкреатитом...	96
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	98
ВЫВОДЫ.....	110
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	112
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	113
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	115

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность исследования**

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 [23, 101].

ОП в независимости от этиологического фактора начинается внутриклеточной активацией панкреатических ферментов, что приводит к развитию воспаления поджелудочной железы, сосудистому повреждению и даже клеточной смерти [56, 68]. 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 [58, 63, 75].

Одним из факторов, снижающих эффективность лечения ОП, особенно его деструктивных форм, является недостаточная изученность агентов, приводящих к прогрессированию болезни и развитию осложнений [11, 62]. 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 [40, 87, 92].

### **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 ремаксолола 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 ремаксолола 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 ремаксолола 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 при Минобрнауки России, подана заявка на изобретение № 2017144253, приоритет от 18.12.2017.

### **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, 21 рисунком. Список литературы содержит 205 источника, в том числе 83 отечественных и 122 зарубежных.

Диссертация была выполнена соответственно плану научных работ по тематике МГУ Н.П. Огарева «Новые методы интенсивной терапии и реанимации в хирургии и эксперименте» (номер государственной регистрации 019900117470).

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В последние десятилетия острый панкреатит (ОП) является актуальной проблемой среди хирургических патологий [3]. В настоящее время отмечается тенденция роста заболеваемости ОП. При этом вопросы этиопатогенеза, диагностики и лечения ОП остаются затруднительными [15].

Лечение острого панкреатита, особенно тяжелой формы, относят к одной из труднейших задач в современной хирургии [49]. Диагностика данного заболевания также бывает сложной, что в ряде случаев связано с неспецифичностью клинических проявлений, при которой лидирующее место занимают расстройства со стороны других органов [102].

Результаты диагностики и лечения заболевания на современном этапе нельзя считать достаточными. Это связано со сложностью патогенеза, затруднительностью диагностики и лечения и его развивающимися осложнениями [137].

В данное время главенствуют два мнения связи этиологии и патогенеза заболевания. Соответственно первому, острый панкреатит представляет собой полиэтиологическое и монопатогенетическое заболевание [9]. Согласно другому, каждая причина ОП имеет типичный патогенетический механизм лишь для нее [60].

По данным литературы, отмечено, что панкреатические ферменты играют основную роль в патогенезе ОП [121]. При этом полиэтиологическое заболевание патогенетически характеризуется воздействием метаболических, токсико-аллергических, сосудистых, нервно-трофических и травматических факторов, приводящих к повреждению ацинозных клеток поджелудочной железы (ПЖЖ) и нарушению их секреторной активации [168]. Далее происходит накопление большое количество панкреатических энзимов в интерстициальном пространстве железы и их проникновение в кровеносное русло и лимфу [148].

По современным представлениям о патогенезе ОП, процесс активации панкреатических энзимов происходит с помощью разных цитокиназ, которые превращают химотрипсиноген в химотрипсин, а трипсиноген в трипсин [10]. В то же время, интенсивное кровообращение ускоряет процесс образования панкреатических проферментов ацинозными клетками. Липолитические ферменты ПЖЖ фосфолипаза  $A_2$  и липаза, превращающиеся в активную форму, участвуют в повреждении железы. Активизация данных энзимов осуществляется продуктами распада, образованными в некротических очагах, вызванных трипсином и химотрипсином [146].

Согласно данным литературы, отмечено, что калликреин–кининовая система (ККС) играет важную роль в патогенезе ОП. Калликреин, активированный под влиянием трипсина, инициирует пептиды – кинины (брадикинин), приводящие к расширению сосудов, понижению кровяного давления, и повышению проницаемости сосудистой стенки [5].

Указано, что распространенность и тяжесть воспалительного процесса при остром панкреатите зависят от комбинации патогенетических факторов, состояния ацинозных клеток, количества активированных панкреатических ферментов ПЖЖ и выделенной цитокиназы [73]. Активированные панкреатические ферменты, биогенные амины, токсические полипептиды, калликреин-кининовая, тромбиновая и плазминовая системы крови вызывают тяжелую эндотоксемию и выраженные микроциркуляторные расстройства крови. Данные изменения приводят к развитию синдрома полиорганной недостаточности (ПОН) [158].

Согласно разным литературным обзорам, выявлено, что частота органных осложнений при остром панкреатите достигает 60,8–96,5 % [8].

Плюривисцеральная патология, обусловленная панкреатогенным эндотоксикозом, выступает в виде клинических вариантов острого деструктивного панкреатита, различных его осложнений или оказывается причиной смерти [32]. Именно ранние осложнения, сопровождающиеся нарушением функций сердечно-сосудистой системы, легких, печени и почек

представляют наибольшую опасность и являются причиной высокой летальности [176]. В частности, выделяются абдоминальный, или печечно-поджелудочный, панкреато-кардиоваскулярный, панкреато-ренальный, панкреато-супраренальный и панкреато-церебральный клинические синдромы и др., сопровождающиеся функциональной недостаточностью соответствующих органов [13]. Однако в первую очередь необходимо отметить панкреатогенный ферментативный шок и коллапс, а также печеночную, сердечно-сосудистую, почечную, надпочечниковую, острую легочную недостаточность, энцефалопатию с неврологическими и психическими расстройствами [35].

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) является одним из грозных осложнений острого панкреатита. Данный синдром при ОП в первые семь дней составляет 20,2 % и дает до 60,0 % летальных исходов [175]. Патогенез ОРДС заключается в повышении проницаемости микроциркуляторных сосудов, миграции и альтерации нейтрофилов в легочную паренхиму и активации процессов перекисного окисления липидов [134].

В ряде патоморфологических исследований головного мозга, миокарда, печени, тонкой кишки, щитовидной железы, почек и надпочечников у умерших больных отмечено, что острый панкреатит сопровождается выраженными микроциркуляторными расстройствами, нарушением системы гемостаза, дистрофическими и некротическими процессами, обусловленными панкреатогенным эндотоксикозом, вторичной инфекцией [193].

В результате нарастающей эндогенной интоксикации и прямого воздействия токсинов на паренхиму органа, на ранних стадиях микрогемодициркуляторные нарушения в печени представлены снижением линейной скорости кровотока в капиллярах, ухудшением реологических свойств крови вследствие развития сладж-феномена форменных элементов и тромбоцитов в микрососудах и, в конечном счете, развитием циркуляторной,

а затем и смешанной циркуляторно-метаболической гипоксии с активацией процессов ПОЛ [103]. Необходимо подчеркнуть, что срыв компенсаторных способностей антиоксидантной системы (АОС) в результате развития дистрофических изменений печени приводит к развитию некротических процессов органа и острой печеночной недостаточности (ОПН) [179]. Следует отметить, рассматривая патологические изменения в печени при развитии печеночной недостаточности, осложняющей течение ОП с позиции некомпенсированного усиления ПОЛ и срыва антиоксидантной системы организма, ясно видна необходимость медикаментозной коррекции этих взаимосвязанных процессов [19].

Согласно данным литературы, панкреатогенная токсемия вызывает достоверное увеличение активности ферментов, содержания глюкозы, азота, мочевины и билирубина. При этом отмечено достоверное снижение уровня общего холестерина, общего белка, альбумина и триглицеридов [66]. Одновременно, образование альбумин-токсинного комплекса способствует понижению токсических свойств транспортируемых веществ и транспорта токсичных веществ к органам естественной детоксикации, а также препятствует распространению процесса эндотоксикоза [93].

Ряд авторов показали, что ОП сопровождается морфологическими изменениями в почках в виде мезангиально-пролиферативного диффузного гломерулита и отложения фибрина между базальной мембраной и эндотелием [190]. Клиническими исследованиями показано, что снижение диуреза (олигурия до 700-500 мл/сутки) отмечено у 75% больных ОП, а полная анурия в особо тяжелых случаях составляет 12,5% [71]. Также у всех пациентов характерны циркуляторные расстройства в виде понижения артериального давления до 90/50 мм рт.ст. и ниже. При этом время восстановления суточного диуреза соответствовало длительности болевого синдрома и скорости его купирования [78].

Следовательно, данные исследований приводят нас к заключению, что патологический процесс при ОП не ограничивается лишь поражением железы, а сопровождается системным воспалительным ответом с повреждением ряда органов и систем организма [83]. При этом их степень выраженности зависит от продолжительности нервно-рефлекторного раздражения и выраженности интоксикационного синдрома [41].

### **1.1. Интенсивность процессов перекисного окисления липидов при остром панкреатите**

Окислительно-восстановительные процессы, протекающие внутри организма, являются важными компонентами клеточного метаболизма [125]. Они играют ключевую роль в процессорегуляции проницаемости клеточных мембран, стабильности их липопротеинового состава, скорости процессов клеточного деления, реакции окислительного фосфорилирования и синтеза фагоцитоза и простагландинов [188].

Процессы ПОЛ протекают по реакции радикального присоединения с участием реактивных форм кислорода и образования продуктов липопероксидации, обладающих чрезвычайной агрессивностью [1]. При этом основными интермедиаторами кислорода являются пероксид водорода, супероксид (супероксидный радикал ( $O_2^{\cdot-}$ )) и синглетный кислород ( $O_2$ ) [182].

Свободные радикалы образуются двумя путями: первый – в результате утери электронов из дыхательной цепи, а второй – как побочные продукты обмена арахидоновой кислоты [90].

Постоянный контроль за содержанием свободных радикалов, активных форм кислорода и гидропероксидов четко регламентируется в реакции ПОЛ [104]. Срыв такого контроля при воздействии какой-либо причины приводит к гиперактивации процессов ПОЛ и накоплению промежуточных продуктов липопероксидации в организме [22]. Эти продукты, обладающие высокой активностью, оказывают системное повреждение как на клетку, ослабляя ее

барьерную функцию, повышая ее проницаемость, так и на белки, тиоловые соединения, ДНК, нуклеотидфосфаты [186].

Эндогенная антиоксидантная система играет главную роль в регуляции процессов ПОЛ, и предотвращении накопления высокотоксичных продуктов в организме при разных патологиях [52]. В процессе биологической эволюции аэробные организмы приобрели сбалансированные механизмы, которые нейтрализуют окислительное действие кислорода и его интермедиаторов [147]. Этим механизмам принадлежит целый ряд биологических продуктов, ферментов, которые сбалансировали действия свободных радикалов и снизили их повреждающий эффект [172].

К ферментативным компонентам АОС относят супероксиддисмутазу (СОД), глутатион-пероксидазу (ГПО) и каталазу, глутатион-S-трансферазу (GST) [138]. Основными представителями неферментативного звена АОС являются липофильные перехватчики радикалов, такие, как токоферолы, каротиноиды, флавоноиды, билирубин и водорастворимые органические вещества – аскорбат, восстановленный глутатион (GSH), тиолы [64].

В АОС входят антиоксидантные белки (альбумин, церулоплазмин, трансферрин, ферритин, лактоферрин) и ферменты (глутатионредуктаза, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа), которые, с одной стороны, восстанавливают окисленные низкомолекулярные биоантиоксиданты, а с другой – сохраняют внутриклеточный уровень восстановительных эквивалентов [53].

Существуют два типа АОС – клеточный и неклеточный [39]. Первый тип АОС представлен ферментами (СОД, GST, ГПО, каталазой, глутатионредуктазой) и низкомолекулярными биоантиоксидантами (аскорбиновая кислота, восстановленный глутатион, каротиноиды и токоферолы) [144]. К неклеточной АОС относятся внеклеточные ферменты – СОД, ГПО и каталаза, церулоплазмин, альбумины, лактоферрин, трансферрин, гаптоглобин, ферритин и гемопексин и не ферментативные

компоненты – билирубин, ураты, витамины А, Е, С поступающие в организм с пищей [93].

Вышеуказанные ферментативные и неферментативные компоненты АОС имеют тесное взаимодействие, как между собой, так и с АФК, осуществляя первично клеточную и тканевую защиту организма [25]. В защитный потенциал также входит репаративная система (вторичная АОС), которая активируется при окислительных повреждениях для удаления и восстановления поврежденных клеточных структур [185].

В состав репаративной системы входят липолитические ферменты (фосфолипазы, липазы), протеазы, ДНК-репазы, пептидазы, лигазы, эндо- и экзонуклеазы [180].

В процессах ПОЛ, активированных активными формами кислорода, происходит модификация фосфолипидов как плазматической, так и внутриклеточной мембран [24]. Показано, что фосфолипазы А<sub>1</sub>, А<sub>2</sub> и С участвуют в удалении поврежденных ацилов липидного компонента клеточной мембраны [100]. При этом процессы перекисного окисления липидов мембранных клеток могут стимулировать липолитическое действие фосфолипазы А<sub>2</sub>. Предпочтительными субстратами для него служат перекисные формы ФЛ [110]. Очевидно, это играет важную роль в процессах мембранной репарации, так как предоставляет дополнительную защиту клетке от ПОЛ [113].

Исследования показали, что протеолитические ферменты тоже имеют важное значение в процессах защиты клеток, поскольку осуществляют деградацию окисленных белков, препятствуя тем самым их накоплению [2].

Развитие окислительного стресса при ОП является результатом гиперактивации свободнорадикальных процессов и подавления естественных [14]. Гиперпродукция АФК и накопленные высокотоксические продукты, являющихся ключевыми факторами развития окислительного стресса, препятствуют АОС[31]. Функциональная недостаточность АОС вызывает нарушение равновесия перекисной и антиперекисной систем, что проявляется



повышением уровня продуктов ПОЛ – МДА, ДК, ОШ [143]. При этом снижается активность ферментного компонента АОЗ – ГП, СОД, ГР, каталазы [164].

В последнее десятилетие большое количество исследований проведено с целью определения роли свободнорадикального окисления (СРО) в патогенезе острого панкреатита [122].

Некоторые работы показали, что у больных острым панкреатитом происходит увеличение уровня малонового диальдегида и диеновых конъюгатов, снижение концентрации редуцированного глутатиона и витамина С в плазме крови [136]. Вопрос о том, что низкий уровень антиоксидантных веществ – следствие нарушения пищеварения или абсорбции, остается неясным [173].

В настоящее время первичные механизмы инициирования свободнорадикальных процессов в ПЖЖ при остром панкреатите до конца не выяснены [160]. Показано, что процессы окислительного стресса играют важную роль в появлении синдрома системной воспалительной реакции при ОП [198]. Разные исследования отмечают, что энзимная токсемия, микроциркуляторное нарушение, повышение уровня биогенных аминов и активация калликреин-кининовой системы являются пусковым фактором ОП [177]. Именно данный компонент обуславливает тяжесть больных острым деструктивным панкреатитом в ранний период [203].

Резкое снижение органного кровотока в ПЖЖ сопровождается критическими значениями параметров панкреатогенной токсемии и перекисного окисления липидов [151]. Наблюдалась значительная функциональная недостаточность АОС, проявляющаяся выраженным падением уровня восстановленного глутатиона и активности глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы и глутатион-S-трансферазы [81]. Микрогемодинамические нарушения вызывают разобщение электрон-транспортных цепей митохондрий и частичное восстановление кислорода, растворенного в липидном матриксе клеток

мембран, приводя к образованию гидроперекисных радикалов [84]. Последние запускают процесс ПОЛ, вызывая структурные нарушения клеточных мембран [67].

В условиях гипоксии при ОП происходит нарастание явлений эндотоксикоза, дальнейшая инициация процессов ПОЛ и критическое угнетение АОС [18]. Отмечено наличие прямой взаимосвязи между тканевой гипоксией и степенью функциональной недостаточности системы АОЗ [120].

В развитии эндотоксикоза при остром панкреатите участвуют продукты ПОЛ и среднемолекулярные соединения [184]. Гидроксил радикалы и супероксиданион сами по себе являются крайне токсичными [85].

В структурном нарушении клеточных мембран повреждающее действие оказывает ФЛ  $A_2$ , которая активирует перекисное окисление ненасыщенных жирных кислот. Ряд авторов показали наличие тесной взаимосвязи между активностью фосфолипаз и процессами ПОЛ [48]. Также отмечено, что неповрежденные клетки железы обладают существенной устойчивостью к влиянию токсических компонентов [99]. Видоизмененный лецитин-лизоцитин, образующийся под влиянием ФЛ  $A_2$  панкреатического сока из лецитина желчи, оказывает цитолитическое действие на ткань железы [105]. Далее, разрушение мембран ацинарных клеток и мелких протоков железы приводит к продукции цитокиназы – активатору панкреатических ферментов [30]. Следовательно, трипсиноген активирующийся в трипсин, действует на альбумин и изменяет его молекулярную структуру [114].

В целом, изменение активности ФЛ  $A_2$  при ЭОП может отражать как панкреатическое (специфическое), так и тканевое (неспецифическое) его происхождение [161].

Определение содержания ФЛ  $A_2$ , и другие показатели процессов ПОЛ помогают провести дифференциальный диагноз между разными стадиями ОП [189]. Ряд исследователей показали, что ФЛ  $A_2$  являющаяся специфическим панкреатическим токсином, играет важную роль в

механизмах развития ОП. Тут же отмечено, что высокие концентрации ФЛ  $A_2$  всегда сопровождаются развитием некроза ткани ПЖЖ [127].

В исследовании ЭОП, вызываемого церулеином, отмечено, что через 3 часа регистрировались инфильтрация тканей гранулоцитами, развитие отека, а через 12 часов отметилась миграция гранулоцитов в ткань железы. При этом концентрация амилазы и липазы увеличилась в 15 – 35 раз [20].

В другом подобном исследовании авторы отметили, что количество малонового диальдегида и конъюгатоввозрастало в плазме крови через 30 минс момента развития ЭОП и достигало максимума в течение 3,5 ч. Соответственно этому промежутку времени, уровень ФЛ  $A_2$  увеличивался в 3 раза [57]. В экспериментальной работе отмечено, что назначение каталазы и супероксиддисмутазы при ЭОП в значительной степени предотвращало инфильтрацию гранулоцитами, развитие некротических изменений и отека[197]. Однако концентрация ФЛ  $A_2$  оставалась высокой под влиянием проводимой терапии [132].

Значительные изменения процесса ПОЛ, антиоксидантной системы и маркерных ферментов были связаны с формами заболевания [204]. Наиболее существенные изменения содержания этих продуктов отмечены в течение 3 ч – отечно-геморрагическая фаза, а через 24-72 ч – некротическая [133]. В исследовании выявлено, при ЭОП активируются как ферментативные, так и не ферментативные компоненты ПОЛ, причем, последние в 4–10 раз по сравнению с контрольной группой [145]. Также показано, что интенсификация процессов ПОЛсопровождалась накоплением агрессивных токсических продуктовв плазме крови[44]. В работах с ЭОП показано, что наиболее чувствительными параметрами ПОЛ являются ДК и МДА, уровень которых, достоверно увеличивался на всех этапах исследования, особенно в геморрагической и некротической фазах [27]. Установлено, что возрастание концентрации цитоплазматических ферментов (урокиназа, гистидаза) в плазме крови животных, как в отечно-геморрагической, так и в

некротической фазе ЭОП подтверждало повреждение клеточных мембран и повышение ее проницаемости [139].

В клиническом исследовании показано наличие резкой инициации процессов ПОЛ при ОП с накоплением в плазме крови токсичных продуктов [169]. Пик липопероксидации у больных ОП регистрировался в деструктивной форме, причем, значительно повышались соответствующие данные при отечном панкреатите [201]. Высокая достоверность полученных результатов, свидетельствует о диагностической значимости определения уровня исследуемых параметров ПОЛ в плазме крови [91].

Соответственно, при отечном панкреатите происходит формирование адаптивного ответа на воздействие окислительного стресса. В результате, наблюдаемые в начале заболевания процессы активации липопероксидации, эффективно ингибируются благодаря активации собственной АОС [43].

Анализ литературных данных показывает, что при остром панкреатите имеет место гиперактивация свободнорадикального окисления липидов клеточных мембранах с накоплением агрессивных высокотоксических продуктов ПОЛ в крови, которые определяют тяжесть панкреатогенной интоксикации при значительном истощении АОС [187]. Высокий уровень продуктов ПОЛ и функциональная недостаточность защитной антиоксидантной системы вызывают развитие окислительного стресса, который во многом определяет исход заболевания [36].

Литературные данные отмечают, что неспецифические параметры системы ПОЛ могут служить маркерами, которые с одной стороны характеризуют тяжесть течения, форму заболевания и исход ОП, а с другой – позволяют оценить эффективность проводимого лечения [65].

Применение медикаментов с антиоксидантным эффектом дополнительно к основному лечению при ОП устраняет дисбаланс в системе ПОЛ–АОС, поскольку эти лекарственные средства подавляют гиперактивность процессов липопероксидации [192].

## **1.2.Изменения микроциркуляции и системы гемостазапри остром панкреатите**

По данным литературы отмечено, что острый панкреатит сопровождается макро – и микрогемодинамическими нарушениями в виде «циркуляторного шока», существенными расстройствами системы свертывания на всех сроках патологического процесса [55]. В ранние сроки острого панкреатита происходят микроциркулярные изменения спастического характера в микрососудистом русле артериолярного звена [195]. Следовательно, появляются очаги локальной ишемии и инициируется процесс распада клеток [162]. Далее из очага ишемии выделяются вазоактивные вещества (гистамин, серотонин, кинины) и активные формы кислорода, которые усугубляют гемореологические и микроциркуляторные нарушения [50]. Они обуславливают 2 фазы сосудистой реакции, первично в виде вазоконстрикции, а вторично – вазодилатации [61]. Эти изменения, прогрессирующие гемореологические расстройства, приобретают общесистемный характер и вызывают развитие микротромбообразования, массивных диапедезных кровоизлияний, характерных для геморрагического тяжелого панкреатита [4].

В поздние сроки ОП развивается полный паралич стенки сосудов, экссудация жидкости в серозные полости и в забрюшинную клетчатку, замедление линейной кровеносной скорости, стаз и агрегация форменных элементов крови, повышение сосудистой проницаемости, понижение органной микроциркуляции и расстройство водно-электролитного баланса [82].

Показано, что общее периферическое сопротивление у больных геморрагическим тяжелым панкреатитом в первые 3 суток было выше нормы на 68 % [72]. При этом в результате генерализованного воздействия биологически активных веществ при тяжелых формах ОП происходят

значительные нарушения кровообращения на тканевом, органном и системном уровнях [12].

В результате микроциркуляторного нарушения в ПЖЖ накапливаются метаболические продукты, увеличиваются гипоксия и ацидоз, концентрация панкреатических ферментов, и уровень вазоактивных веществ [37]. Следовательно, активируются процессы ПОЛ, подавляется антиоксидантная система, повреждается лизосомальная мембрана, активируются панкреатические ферменты внутри клеток ПЖЖ, что в свою очередь вызывает развитие деструктивных процессов как в поджелудочной железе, так и в других органах [51].

Микроциркуляторные расстройства, нарушение клеточного дыхания, возникновение гипоксии и метаболический ацидоз приводят к дестабилизации процессов обмена веществ и повышению органной потребности в кислороде [17]. С другой стороны, выраженный болевой синдром, понижение частоты дыхательных движений усиливают явления органной гемоперфузии [174]. Следовательно, в состоянии окислительного стресса (гипоксии) происходят повышение выработки реактивных форм кислорода и снижение активности антиоксидантной системы, что приводит к развитию замкнутого круга эндогенной интоксикации [76]. В ряде исследований показана прямая корреляция между степенью микроциркуляторных нарушений и выраженностью токсемии [135].

### **1.3. Эндотоксемия при остром панкреатите**

Данные исследований показали, что при ОП развивается тяжелая панкреатогенная интоксикация, затрагивающая все органы без исключения и обуславливающая тяжелое состояние пациентов и высокую летальность даже в ранние сроки заболевания [21]. Авторы отметили, что в развитии эндогенной интоксикации играют два ключевых фактора: панкреатогенный и энтерокологенный [47]. По данным исследований показано, что поступление

энзимов и токсичных продуктов из ПЖЖ в окружающую клетчатку способствует обширному некрозу тканей [95]. При этом тканевая интоксикация, панкреатогенная токсемия, центральные и периферические гемодинамические нарушения обуславливают ранние изменения в организме [142].

Панкреатогенный эндотоксикоз является результатом деструктивных изменений в ПЖЖ, содержания токсичного экссудата в парапанкреальной клетчатке, а также энтеральной недостаточности [88].

В развитии панкреатогенного эндотоксикоза участвуют продукты ПОЛ [183]. Отмечено, что при ОП уровень МДА превосходит норму в 2,6 раза и СМС – в 2,5 раза в плазме крови. При этом процессы ПОЛ наиболее выражены в период от 3 до 5 суток заболевания [141].

Отмечено, что в ранние сроки ОП стерильный панкреонекроз является основной формой заболевания [77]. Инфицированные формы ОП составляют 25 % на первой неделе, 30 % – на второй и 70 % – на третьей неделе ОП [33]. В сроки, более 3 недель заболевания, как правило, развиваются панкреатогенные абсцессы [45].

По данным некоторых авторов, частота летальности при неинфицированном панкреатите не превышает 10 %, а при инфицированном – до 30-70 % [128].

Ретроспективное исследование показало, что острый панкреатит коррелирует с тяжестью эндотоксического шока и развитием полиорганной недостаточности. При этом следует подчеркнуть, что тяжелые формы заболевания, развитие осложнений, его летальный исход и прогноз обусловлены комбинированным панкреатогенным эндотоксикозом. Установлено, что эндотоксический шок до оперативных вмешательств был диагностирован у 11,2% пациентов, причем, 88,9% из них умерли. В том же исследовании представлено, что явления дыхательной недостаточности наблюдались у 21,2%, сердечно-сосудистой недостаточности – у 23,1%, почечной – у 23,1% и печеночной – у 39,7% [157].

#### 1.4. Энтеральная дисфункция при остром панкреатите

Известно, что острый панкреатит сопровождается выраженным кишечным парезом в ранние сроки заболевания, даже до появления клинически значимых деструктивных процессов [109]. Другие исследования подтверждают, что кишечник играет ключевую роль в патофизиологии прогрессирования острого панкреатита в виде вторичной панкреатической инфекции и в развитии синдрома системного воспалительного ответа (SIRS), полиорганной недостаточности (MODS) [6].

По данным исследования L.A. Jacob (1960), было доказано, что тяжесть ОП зависит от микроорганизмов и токсинов, поступающих из кишечника в системное кровообращение [200]. В свою очередь Н. Wolochow et al. (1966) впервые ввели термин «бактериальная транслокация» и показали их роль при ОП [166]. Однако мало кто обратил внимание на их исследования [7]. В настоящее время нет сомнений в том, что происходит бактериальная транслокация при ОП, но остается неопределенность механизма развития SIRS и MODS [154]. По данным разных исследований, было показано, что кишечник играет роль в развитии геморрагического шока и сепсиса при ОП [196].

Отмечено, что при ОП происходит приток крови в жизненно-важные органы, что способствует забрюшинному отеку, гиповолемии и сосудистому шоку [29]. Повышенная симпатическая передача, сопровождающаяся сосудистый шок, вызывает вазоконстрикцию брыжеечных посткапиллярных вен и венулов через альфа-адренергические рецепторы [165]. Это вызывает «авто-трансфузию» 30% от общего объема циркулирующей крови, улучшая минутный объем сердца и перфузию жизненно важных органов. Также происходит вазоконстрикция брыжеечных афферентных артериол в результате активации ренин-ангиотензинной системы [46].



Ферментативный экссудат, поступающий в брюшной полости, способствует отеку стенки кишечника [194]. С другой стороны, паралитический парез кишечника приводит к нарушению эвакуации химуса, повышению газообразования и внутрипросветного давления, сдавлению венозных магистралей, отеку и увеличению проницаемости его стенки [28]. Следовательно, реализуется энтерокологенный фактор в развитии тяжелой эндогенной интоксикации [112].

Согласно данным литературы, отмечена гипотеза «gut starter или двухтактная модель MODS», которая фокусируется на роли нейтрофилов в развитии ПОН [152]. Нейтрофилы активируются при прохождении через брыжеечное кровообращение во время реперфузии кишечника на фоне его ишемии [167]. При этом они продолжают циркулировать в неактивном состоянии до тех пор, пока не будут спровоцированы воздействием эндотоксинов. Активирование нейтрофилов инициируется мезентериальной лимфой, портальной кровью, причем, липидная фракция, активированная фосфолипазой A<sub>2</sub>, играет ключевую роль в активации нейтрофилов [115]. В результате активированные нейтрофилы экспонируют повышенный окислительный взрыв, увеличивают высвобождение протеаз и цитокинов и уменьшают апоптоз, приводя к развитию ПОН [117].

Также имеется гипотеза «gut motor», основанная на роли кишечного барьера в развитии SIRS и MODS [124]. Когда этот барьер нарушается, просветное содержимое вторгается в портальные венозные и лимфатические системы [153]. Эта транслокация инициирует иммунные клетки в слизистой оболочке кишечника и в Peyer's patch, макрофаги в Lamina propria кишечника и брыжеечных лимфатических узлах, а также клетки Kupffer в печени [34]. Данные активированные иммунные клетки высвобождают воспалительные медиаторы, которые приводят к возникновению SIRS и MODS, хотя очаг инфекции может не проявляться [123].

Ишемия вызывает накопление гипоксантина и истощение аденозинтрифосфата вследствие недостаточного окислительного

фосфорилирования [155]. Кроме того, ксантиндегидрогеназа превращается в ксантинооксидазу. Когда восстанавливается кровоток, ксантинооксидаза превращает гипоксантин в ксантин с высвобождением иона супероксида [126]. Супероксидный ион приводит к образованию дополнительных свободных радикалов кислорода, которые повреждают клеточные мембраны путем перекисного окисления липидов [156]. Таким образом, энтеральная реперфузия вызывает дальнейшее повреждение кишечника за счет образования свободных радикалов кислорода и воспалительных медиаторов [163].

Показано, что эндотелиальные клетки, активированные цитокинами, свободными кислородными радикалами, комплементом или тромбином, секретируют молекулы адгезии, которые, в свою очередь, связывают инициированные нейтрофилы [79]. Эти агрегаты скапливаются в предкапиллярном сфинктере и ослабляют кровоток. Накопление тромбоцитов и коагуляционных продуктов вызывают ишемию кишечника и развитие тромбоза его сосудов [150].

Фосфолипаза  $A_2$ , обнаруженная в высокой концентрации в слизистой оболочке кишечника, играет важную роль при повреждении слизистой оболочки и транслокации [170]. ФЛ  $A_2$  генерирует провоспалительные медиаторы липидов, которые активируют нейтрофилы и эндотелиальные клетки, усиливая повреждение ткани [96]. Она также способствует образованию арахидоновой кислоты, высвобождающую эйкозаноиды, которые вызывают прямое повреждение тканей [74].

### **1.5. Роль оксида азота в патогенезе различных патологий**

В последние десятилетия уделяется внимание изучению патогенетической роли оксида азота в развитии разных патологий [26]. Оксид азота, являющийся важным медиатором ряда физиологических и патофизиологических процессов, образуется из L-аргинина [149].

В норме NO участвует в расслаблении гладких сосудистых мышц, регуляции (как нейромедиатор) программируемой пролиферации и гибели клеток, играет ключевую роль в репродуктивной и секреторной системе [202]. Оксид азота также обладает антиадгезивными и антиагрегационными эффектами, регулируя, тем самым, реологические свойства крови [108]. NO может оказывать как защитное – как сигнальная молекула, так и повреждающее действие – как токсин, в зависимости от его концентрации [116].

В небольших количествах NO осуществляет антиоксидантные, антитромботические и антиадгезивные эффекты, что обеспечивает нормальный кровоток [118]. Авторы показали, что при функциональной недостаточности оксида азота активируются тромботические, прооксидантные и другие неблагоприятные повреждающие эффекты [171].

С другой стороны, показано, что в избыточных концентрациях NO проявляет повреждающие (прооксидантные, цитотоксические, прокоагулянтные, провоспалительные) свойства [86].

Отмечено, что избыточные количества NO подавляют ферменты цикла Кребса, дыхательной цепи и синтеза ДНК. При этом если наномолярные концентрации NO приводят к обратимому ингибированию митохондриального дыхания, то микромолярные концентрации NO, вызывают необратимые ферментативные изменения дыхательной цепи при участии индуцибельной формы NO синтазы [131].

Авторы показали, что в процессе воздействия супероксиданиона с эндотелиальным оксидом азота образуется пероксинитрит, являющийся сильным окислителем [159]. Последний обладает повреждающим эффектом широкого спектра разных молекул в клетке, в том числе, белков и ДНК [89].

Показано повышение уровня нитритов и нитратов, являющихся стабильными метаболитами оксида азота, у больных деструктивным панкреатитом [111]. Авторы подтверждают, что гиперпродукция NO связана

с резким падением кровяного давления при септическом шоке на фоне ОП [181].

Установлено, что молекула оксида азота обладает чрезвычайно широким спектром действия, вплоть до воздействия на генетический аппарат [140]. По данным генетических исследований, проведенного на мышах, показано, что при разрушении eNOS увеличиваются факторы, связанные с повреждением ПЖЖ, в частности, уровень панкреатического трипсина [98]. Селективная деструкция eNOS в ранние сроки ЭОП приводит к повышению активности, как панкреатического трипсина, так и сывороточной липазы [178]. Авторы пришли к выводу, что NO активированный eNOS обладает протективным действием путем активирования эндотелиальных клеток, приводя к улучшению панкреатического кровотока [107].

Частые случаи тяжелых форм ОП наталкивает исследователей на поиск новых патогенетических механизмов развития ОП [129]. Одним из важнейших направлений сегодняшних исследований является генетическая предрасположенность [199]. В нашем исследовании мы изучаем влияние полиморфных генотипов гена эндотелиального оксида азота на прогрессирование и развитие разных осложнений у больных острым панкреатитом разных степеней тяжести [130].

Таким образом, анализ литературы показывает, что ОП сопровождается существенными расстройствами многих компонентов гомеостаза, проявления которых обусловлены рядом патофизиологических механизмов. Однако до настоящего времени нет достаточных сведений для выделения из них наиболее значимых, определяющих риск прогрессирования и развития осложнений. Этому вопросу и посвящена настоящая работа.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В научное исследование включены материалы клинико-лабораторных исследований. Работа выполнена на кафедре факультетской хирургии с курсами топографической анатомии и оперативной хирургии, урологии и детской хирургии (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор Власов А. П.) Национального исследовательского Мордовского государственного университета имени Н.П. Огарева на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Мордовия «Республиканская клиническая больница им. С.В. Каткова», г. Саранска (главный врач к.м.н. Маркин Олег Валентинович), где была проведена диагностика и лечение 185 больных, включенных в научное исследование в промежуток с 2014 по 2017 гг. Вид клинического исследования – проспективное исследование, проведенное методом сплошной выборки.

Больными было подписано добровольное информированное согласие на обработку их клинических, диагностико-лечебных данных за время наблюдения и лечения. Выбор больных был проведен соответственно клиническим, лабораторным и инструментальным параметрам. Распределение больных было выполнено только после установления диагноза с помощью стандартных клинических методов. Диагноз установили соответственно Российским клиническим протоколам по порядку проведения клинических, диагностических, лечебных и профилактических мер ОП. Добровольцы (n = 45) подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Условно здоровые индивидуумы были выбраны по полу, возрасту и не имели каких-либо заболеваний и/или факторов риска развития ОП.

Больные (n = 185) были сгруппированы: 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). Больные первых трех групп получали стандартное лечение. В четвертой группе (IV) обследованы пациенты острым панкреатитом тяжелой степени, которым дополнительно к основному лечению назначен ремаксол (n = 35).

Критерии включения в исследование: наличие письменного информированного согласия; наличие клиничко-лабораторно-инструментальных данных, позволяющих достоверно верифицировать диагноз «острый панкреатит»; возраст от 20 до 60 лет; продолжительность болезни менее трех суток; отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний; высокая комплаентность пациента.

Критерии исключения: добровольный отказ от участия в исследовании; возраст моложе 20 и старше 60 лет; продолжительность болезни более трех суток; наличие тяжелых сопутствующих заболеваний; острая психическая продуктивная симптоматика (психоз, бред, галлюцинации); подозрение на злокачественные новообразования; ВИЧ-инфекция; беременность и лактация; непереносимость препаратов, входящих в режимы лечения; использование цитостатиков, иммунодепрессантов и кортикостероидов; серьезное нарушение протокола исследования; конфликтные ситуации; низкая комплаентность пациента; ошибочное включение; появление у пациента критериев исключения во время проведения исследования; желание пациента выйти из исследования; пропуск более 1 процедуры.

Основополагающим разделами анализа являлись:

**1) Клиническая часть** – сбор данных жалоб (боль, интоксикационный синдром, тошнота, рвота, вздутие живота, запор и понос), анамнез заболевания (определение этиологии ОП, давность), история жизни (оценили факторы риска развития ОП), физикальное обследование пациентов (выявление основных симптомов при проведении общего и локального осмотра, пальпации и перкуссии живота).

**2) Лабораторная часть** – общий анализ крови (ОАК) (эритроциты, гемоглобин, тромбоциты, гематокрит, лейкоциты с его зернистыми ((нейтрофилы, эозинофилы и базофилы)) и незернистыми ((лимфоциты и моноциты)) видами и СОЭ), биохимический анализ крови (БАК) (общий белок, общий билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, амилаза, мочевины, креатинин, ЛДГ, рН, натрий, калий, кальций и гидрокарбонат), оцененных анализаторами «Automatic Analyzer 902» и «Automatic Analyzer 912» фирмы «Hitachi» (Япония) и «CR-10» фирмы «Amelung» (Германия) и «EsysLyte AVL-9180» фирмы «AVL» (США), общий анализ мочи (ОАМ) (диастаза) и анализ гемостаза ((АЧТВ, ПТИ, Фибриноген и МНО), оцененных анализатором «SYSMECH KX-21N» и «Roch» (Германия-Франция)).

**3) Инструментальная часть** – проведение рентгенографии органов грудной и брюшной полостей. Рентгенограмма позволяет оценить, с одной стороны, внутреннюю структуру объектов (объем, контуры, структура, форма, архитектоника и прозрачность), а с другой – наличие массивных образований, присутствие газа или жидкости. Фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) проведена по стандартной методике согласно разработанным техническим приемам с помощью гастрофиброскопа GIF type 2 T 160 фирмы “Olympus”. Данный метод применяли дополнительно для диагностики ОП путем выявления косвенных признаков заболевания. Нами было проведен анализ ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства (аппарат Voluson E8, Toshiba Xario ssa-660a). Оценивали результаты сканирования органов и отделов брюшной полости и забрюшинного пространства (печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, селезенки и почек) в продольной, поперечной и косой плоскостях.

После установления диагноза больным первой, второй и третьей групп проводилась лечение, в состав которого были включены:

- Инфузионная терапия (раствор глюкозы 5 % + инсулин при расчете 1 ЕД на 4 г сухого вещества глюкозы, раствор натрия хлорида 0,9 %, раствор Рингера и другие солевые растворы) в объеме не менее 1500-2500 мл.

- Антибиотикотерапия (при тяжелой тяжести и в ряде случаев среднетяжелой) (Цефазолин 2,0 г внутривенно на 200 мл раствор натрия хлорида 0,9 %).

- Обезболивающий компонент – ненаркотические (Анальгина 50 % – 2 ml внутримышечно, Кеторол 1,0 ml внутримышечно 2-3 раз в сутки) или наркотические (Промедол 2 % – 1 ml внутримышечно течение первых суток) анальгетики.

- Десенсибилизирующий компонент (Димедрол 1 % – 1 ml внутримышечно).

- Ферментативный компонент. У больных тяжелой формой ОП, а в некоторых случаях со среднетяжелой применяли синтетические аналоги соматостатина (Октреотид 0,01% - 1,0) дозой 100 мкг 2-3 раза в сутки в течение двух-трех дней.

- Противоязвенный компонент (Таб. Омепразол 20 мг через рот 2 раза в день).

В третьей группе больным в периоде исследования дополнительно проводили вливания ремаксоло (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», г. Санкт-Петербург) – ежедневно внутривенно капельно по 400,0 мл в сутки. У этих больных общий объем инфузий уменьшали на 400,0 мл.

В клиническом разделе использовались специальные следующие методы исследования:

**1. Определения вторичных продуктов ПОЛ при спонтанном и  $Fe^{2+}$  индуцированном ПОЛ.** Продукты ПОЛ определили путем накопления МД в реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой (ТБК). Далее в 1 мл плазмы крови были добавлены фосфорная кислота 3 мл 1%, 0,5 ммоль ЭДТА и 1 мл 0,5% раствора ТБК. Затем перемешали образцы и инкубировали их 45 мин при температуре 100 °С. Далее охлаждали эти пробирки и доливали в них 4



мл н-бутанола, непосредственно встряхивали и центрифугировали их 15 мин при 1500 g. Далее спектр поглощения был фиксирован в области 515-550 нм. Концентрацию ТБК-продуктов выражали в нмоль/г белка.

**2. Определение диеновых и триеновых конъюгатов.** Липиды экстрагировали из плазмы крови с помощью хлороформметанольной смеси. Дальше суммарный препарат засушивали досуха на роторном испарителе, при этом остаток липидов растворяли в гексане. Следовательно, спектр поглощения фиксировали при длинах волн 190-275 нм. Уровень ДК и ТК выражали в усл.ед./мг липидов.

**3. Определение активности фосфолипазы A<sub>2</sub>.** Активность ФЛ A<sub>2</sub> определена в среде, содержащей 150 ммоль тритон X-100, 10 ммоль трис-HCL-буфер, 10 ммоль CaCl<sub>2</sub> и 1,2 ммоль субстрата (лецитин яичного желтка). Для регистрации ферментативной деятельности использовали иономер ЭВ-74, ЭСЛ-43-07, микробюретку и ультра-термостат. Расчет выражали в мкмоль/с/г белка (Трофимов В.А., 1999).

**4. Определение активности каталазы.** 2 мл 0,03% перекиси приливали в 0,1 мл плазмы крови. Далее 0,1 мл дистиллированной воды добавляли в пробирки. Через 10 мин добавляли 1 мл 4% раствора молибдата аммония и центрифугировали образцы 40 мин при 8000 об/мин. Для измерения оптической плотности использовали спектрофотометр при длине 410 нм, при этом активность выражали в мг H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/мин/г белка.

**5. Определение активности супероксиддисмутазы.** 3 мл фосфатного буфера приливали в 500 мл плазмы крови. Далее образцы центрифугировали 15 мин при 5000 об/мин. Затем 0,5 мл супернатанта отбирали и вносили в пробирку, имеющую 1 мл хлороформно-спиртовой смеси. Далее охлаждали смесь, перемешивали и центрифугировали для удаления гемоглобина. В смесь добавляли несколько капель раствора KН<sub>2</sub>РO<sub>4</sub>. Параметр выражали в усл.ед./мг белка.

**6. Определение общей и эффективной концентрации альбумина.** Резерв связывания альбумина (РСА) и индекс токсичности плазмы (ИТ)

определили с помощью формул:  $РСА = ЭКА/ОКА$  и  $ИТ = ОКА/ЭКА - 1$  соответственно (Грызунов Ю.А., Добрецов Г.Е., 1994). Показатели выражали в усл. ед.

**7. Определение содержания молочной кислоты.** В 1 мл 5% трихлоруксусной кислоты выливали 0,02 мл исследуемого экстракта. Далее образцы центрифугировали и в них добавляли 1 мл смесь фосфорной кислоты и медного купороса и 2,5 мл серной кислоты. Дальше оставляли образцы на 3 мин в кипящую водяную баню, и их охлаждали в ледяной воде на 3 мин. Затем 1 каплю раствора параоксидифенила добавляли в диметилформамид. Образцы оставляли на 10 мин при комнатной температуре, затем – на 1 мин в кипящую водяную баню, охлаждали в воде и фотометрировали при длине волны 565 нм. Отдельно готовят холостой опыт, в который добавляют 5% раствор трихлоруксусной кислоты и калибровочные опыты, содержащие 0,2 мл 2-20 нмоль молочнокислого лития или молочной кислоты. Параметры выражали в ммоль/г белка.

**8. Определение содержания пировиноградной кислоты.** Готовят три пробирки, в две (контрольные) добавляют 1 мл воды, а в третью (опытная) – 1 мл тканевого экстракта. Далее приливают 1 мл 2,5% спиртового раствора во все пробирки, их перемешают 1 мин, в них добавляют 0,5 мл 0,1% раствора 2,4-динитрофенилгидразина и оставляют стоять 15 мин при комнатной температуре. Затем в пробирки добавляют пировиноговую кислоту соответственно 0,1; 0,2; 0,4; 0,6; 0,8 и 1 мл раствора, содержащего 50 мкг в 1 мл и доливают постепенно воды до 1мл. Далее в пробирки добавляют 1 мл 2,5% спиртового раствора, перемешивают 1 мин. Затем приливают в образцы раствор 2,4-динитрофенилгидразина 0,5 мл - 0,1%, перемешивают их и оставляют на 15 мин. Дальше проводится фотометрирование как контрольных, так и опытных пробирок с помощью фотоэлектроколориметра. Показатели выражали ммоль/г белка ( $\times 10^{-1}$ ).

**9. Определение коэффициента гипоксии:** коэффициента гипоксии был определен с помощью формулы –количество молочной кислоты/количество пировиноградной кислоты.

**10. Определение молекул средней массы.** В плазму крови добавляли 10% раствор трихлоруксусной кислоты (по соотношению 1:2), смешивали, и центрифугировали на 30 мин по 3000 об/мин. Дальше супернатант по 0,5 смешивали с мл дистиллированной водой (4,5 мл). Образцы были измерены на спектрофотометре СФ-46 при длине волны 250 и 280 нм. Показатели выражали в усл. ед. (Пикуза О.И., Шакирова Л.З., 1994).

**11. Тест «лактuloза/маннитол»** принимали для определения барьерной функцию слизистой оболочки кишечника (Generoso M.etal., 2003).

**12. Оценка микроциркуляции.** Проводилась с помощью аппарата ЛАКК-02 (НПП «Лазма», Россия). Исследование проводилось с соблюдением базовых требований методики доплеровской флоуметрии: для сеансов выбрано одно и то же время суток; за 30 минут до исследования испытуемые и контрольная группа не принимали продукты и напитки, способные изменить тонус и работу микрососудов, не курили; температура воздуха в помещении поддерживалась на уровне +21-24°C; в момент проведения процедуры и за 15 минут до ее начала исследуемые находились в спокойном положении лежа на спине. Измерение параметров микроциркуляции осуществлялось на протяжении 7-10 минут. В качестве точки для оценки параметров состояния сосудов микроциркуляторного русла были использованы точка Захарьина – Геда.

**13. Генетические исследования.** Генетическое исследование данной работы было проведено в научной лаборатории на кафедре генетики (заведующий кафедрой – д.б.н., профессор Трофимов В.А.) на базе факультета биотехнологии и биологии МГУ им. Н.П. Огарева, где было исследовано 185 образцов венозной крови больных и 45 здоровых индивидуумов.

Для этот принимали следующие методы:

**а. Выделение образцов ДНК больных.** Процедуру проводили согласно методу Laura-Lee Boodram, модернизированной сотрудниками кафедры генетики МГУ им. Н.П. Огарева.

В 1,5 мл полипропиленовой пробирке Эппендорф внести последовательно 700 мкл цельной крови, перемешать; в те же пробирки внести буфер TE 1 (10м М трис – HCL и 1м М ЭДТА) по 700 мл во все пробирки; перемешать пробирки на вортексе; центрифугировать по 8000 об/5 мин; супернатант осторожно удалить, осадок снова суспензировать в буфере TE.

К отмытому осадку добавить 300 мкл буфер TE 2(20м М-трис – HCL и 10м М-ЭДТА, PH – 7,4) и перемешать хорошо до измельчения осадка; в пробирки добавить раствор 10% SDS по 25 мкл; в пробирки добавить протеиназу К по 10 мкл; перемешать хорошо на вортексе, скорость убивать; инкубировать пробирки в термостате по 60 град/30 мин; отсудить пробирки во льду 1мин.

В пробирки добавить 250 мкл раствор 5,3М-NaCl; перемешать пробирки на вортексе до появления хлопьев; центрифугировать пробирки по 10000/5 мин; перенести супернатант в новые пробирки, не забирая осадок; в новые пробирки добавить раствор холодного изопропанола по 700 мкл; перемешать пробирки переворачиванием, до выпадения видимого осадка ДНК; центрифугировать пробирки по 11000/2 мин; удалить супернатант.

Впробирки добавить раствор 70% спирта по 1 мл; встряхнуть пробирки на вортексе; центрифугировать пробирки по 13000/1,5 мин; удалить супернатант, не забирая осадок; открытые пробирки подсушить на воздухе до испарения спирта; добавить в пробирки раствор 0,1М-трис – HCl, PH 8,5 по 100 мкл; прогреть пробирки термостатом при 65 град/5 мин, до растворения ДНК.

**б. Проведение полимеразной цепной реакции методом Real-time ПЦР.** Полимеразная цепная реакция (с помощью CFX96 Touch™ Real-TimePCRDetectionSystem, США) предусматривает инкубацию образцов при

трех температурах, соответствующих трем этапам цикла амплификации: денатурации ДНК, отжигу праймеров и пролонгации синтезируемой цепи. Обычно двуцепочечную ДНК денатурируют путем кратковременного нагрева образца до 90–96 °С, затем проводят отжиг, охлаждая образец до 40–65 °С, и далее нагревают до 70–75 °С, чтобы осуществить достройку ДНК, начиная с отожженных затравок с помощью Taq-полимеразы.

При проведении полимеразной цепной реакции для гена эндотелиальной синтазы оксида азота *eNOS* (C774T) использовался набор для проведения ПЦР в реальном времени (производитель ЗАО «Синтол»). Набор рассчитан на 100 реакций объемом 25 мкл (20 мкл + 5 мкл исследуемого образца) на наборе АНК–32.

О наличии аллельных вариантов гена *eNOS* судили по анализу кинетических кривых, полученных в ходе ПЦР-реакции. Аллелю T, меченному красителем FAM соответствует увеличение интенсивности свечения с использованием FAM-детектора. О наличии аллеля C, судили по увеличению интенсивности свечения с использованием детектора для HEX.

**Статистическая обработка результатов исследования.** Для статистической обработки данных научного исследования принимали программы «Statistica 7.0», сайт «ген эксперт» ([http://gen-exp.ru/calculator\\_or.php](http://gen-exp.ru/calculator_or.php)). Принимали T-критерий Стьюдента для сравнения средних величин больных всех групп исследования. Критерий  $\chi^2$  был применяем для проверки значимость расхождения наблюдаемых и ожидаемых частот. Также принимали расчет величины отношения шансов (OR) для определения клинической и генетической ассоциации больных исследования. Критерий Z-Колмогорова-Смирнова использован для определения характера распределения лабораторных параметров пациентов исследования при статистической значимости  $p > 0,05 - 0,001$ .

Использован текстовый процессор Microsoft Word 2013. Динамика параметров выражены на графиках, созданных с помощью электронных таблиц программы Microsoft Excel 2013.

## ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ

### 3.1. Клинико-лабораторная характеристика больных острым панкреатитом при поступлении

Оценка степени тяжести больных острым панкреатитом проведена при госпитализации с помощью шкалы APACHE-II. Сумма баллов у больных первой группы была равна  $3,12 \pm 0,31$ , второй –  $8,17 \pm 1,37$ , третьей и четвертой –  $14,33 \pm 1,87$  и  $14,69 \pm 2,65$  соответственно. Согласно данным литературы, если количество баллов по данной шкале составляет 1–4, то пациенты имеют легкую степень тяжести, 5–8 – среднетяжелую, а если 9 и больше – тяжелую степень [42].

Таблица 1–Оценка степени тяжести у больных острым панкреатитом ( $M \pm m$ )

Показатель	Первая группа (n=50)	Вторая группа (n=50)	Третья группа (n=50)	Четвертая группа (n=35)
1. Возраст, лет	$32,21 \pm 2,34$	$42,56 \pm 3,66$	$45,39 \pm 1,25$	$46,95 \pm 0,39$
2. Температура тела, °С	$37,2 \pm 0,19$	$37,6 \pm 0,31$	$38,1 \pm 0,39$	$37,9 \pm 0,85$
3. Пульс, уд/мин.	$84,11 \pm 0,26$	$97,88 \pm 0,37$	$78,97 \pm 0,56$	$79,33 \pm 0,17$
4. Систолическое артериальное давление, мм. рт. ст.	$138,32 \pm 0,59$	$135,24 \pm 0,65$	$122,87 \pm 0,36$	$129,67 \pm 1,16$
5. ЧДД, в мин.	$19,10 \pm 0,08$	$20,31 \pm 0,11$	$19,98 \pm 0,05$	$19,72 \pm 0,06$
6. ИВЛ (аб., %)	–	6 (12,0)	23 (46,0 %)	18 (51,42 %)
7. Баллы Глазко (аб., %)	–	6 (12,0 %)	19 (38,0 %)	16 (45,7 %)
8. Перитониальный синдром (аб., %)	–	6 (12,0 %)	18 (36,0 %)	14 (40,0 %)
9. Суточный диурез, (аб., %)	–	6 (12,0 %)	21 (45 %)	15 (46,8 %)
10. Гематокрит, (%)	$136,18 \pm 1,61$	$122,36 \pm 1,12$	$112,45 \pm 1,05$	$110,23 \pm 0,97$
11. Лейкоциты, $\cdot 10^9$ /л	$17,54 \pm 0,21$	$24,68 \pm 0,33$	$36,32 \pm 0,41$	$34,98 \pm 0,25$
12. Глюкоза крови, ммоль/л	$5,71 \pm 0,01$	$6,52 \pm 0,05$	$8,34 \pm 0,11$	$9,01 \pm 0,13$
13. Мочевина крови, ммоль/л	$6,54 \pm 0,02$	$11,35 \pm 0,18$	$17,44 \pm 0,15$	$22,13 \pm 0,21$
14. Амилаза крови, ЕД	$244,95 \pm 1,35$	$457,27 \pm 1,29$	$835,35 \pm 1,65$	$869,07 \pm 2,73$
15. Диастаза мочи, ЕД	$375,56 \pm 1,29$	$521,20 \pm 2,39$	$894,66 \pm 2,53$	$812,30 \pm 1,95$
16. Натрий, ммоль/л	$137,71 \pm 0,74$	$132,15 \pm 0,45$	$128,97 \pm 1,07$	$119,61 \pm 0,53$

Показатель	Первая группа (n=50)	Вторая группа (n=50)	Третья группа (n=50)	Четвертая группа (n=35)
17. Калий, ммоль/л	4,83±0,02	5,24±0,01	5,99±0,01	6,22±0,03
18. Гидрокарбонат, ммоль/л	25,08±0,23	23,58±0,19	21,27±0,13	20,17±0,24

Примечание: М±м – средняя величина

В зависимости от характера клинического течения патологического процесса и тяжести общего состояния больного, оцениваемого по интегральной системе АРАСНЕ–II и соответственно этому выделенным категориям тяжести, больные данного периода исследований распределились следующим образом (табл. 1).

Нами доказано, что у пациентов острым панкреатитом тяжелой степени клинические параметры, лабораторные показатели значительно нарушены, указывая на глубокое расстройство функции жизненно-важных органов (табл. 2).

Таблица 2–Распределение больных острым панкреатитом по баллам шкалы АРАСНЕ II

Баллы	Первая группа (n=50)	Вторая группа (n=50)	Третья группа (n=50)	Четвертая группа (n=35)
1-4	46 (92,0 %)	2 (4,0 %)	–	-
5-10	4 (8,0 %)	43 (86,0 %)	8 (16,0 %)	6 (17,14 %)
> 11	–	5 (10,0 %)	42 (84,0 %)	31 (88,57 %)
Всего	50 (100 %)	50 (100 %)	50 (100 %)	35 (100 %)

Пациенты были рандомизированы в группах по возрасту, полу, сроку госпитализации, физическим обследованиям, лабораторно-клиническим данным (табл. 3).

Возраст больных первой группы колебался от 20 до 45 лет, средние значения которых составили 32,24±0,34; во второй группе – от 22 до 55 лет, средние значения были 42,56±0,66; в третьей – от 25 до 65 лет, что в среднем было 45,39±1,25; а в 4-й – 46,95±0,39 (табл. 3).

Таблица 3–Клинические характеристики больных острым панкреатитом  
разной степени тяжести при госпитализации

Показатель	Первая группа (n=50)	Вторая группа (n=50)	Третья группа (n=50)	Четвертая группа (n=35)
<i>Возраст исследуемых пациентов</i>				
16-20 лет	1 (2,0%)	0	0	0
21-30 лет	29 (58,0%)	11 (22,00%)	10 (20,0%)	2 ( 5,8 %)
31-40 лет	16 (32,0 %)	24 (48,0 %)	12 (24,0 %)	14 ( 40,0 %)
41-50 лет	4 (8,0 %)	13 (26,0 %)	21 (42,0 %)	15 ( 42,8 %)
>50	0	2 (4,0 %)	7 (14,0 %)	4 ( 11,4 %)
<i>Пол исследуемых пациентов</i>				
Мужской	31 (62,0 %)	28 (56,0 %)	35 (70,0 %)	20 (57,1 %)
Женской	19 (38,0 %)	22 (44,0 %)	15 (30,0 %)	15 (42,9 %)
<i>Давность заболевания</i>				
24-48 часа	30 (60,0 %)	21 (42,0 %)	15 (30,0 %)	13 (37,14 %)
49-72 часа	20 (40,0 %)	29 (58,0 %)	35 (80,0 %)	22 (62,86 %)
<i>Причина заболевания</i>				
Алиментарная	18 (36,0 %)	16 (32,0 %)	26 (52,0 %)	20 (57,2 %)
Алкогольная	19 (38,0 %)	22 (44,0 %)	19 (38,0 %)	11 (31,4 %)
Биллиардная	8 (16,0 %)	10 (20,0 %)	5 (10,0 %)	4 (11,4 %)
Идиопатическая	5 (10,0 %)	2 (4,0 %)	0	0
<i>Виды лечения</i>				
Хирургическое	0	3 (6,0 %)	17 (34,0 %)	9 (25,8 %)
Консервативное	50 (100 %)	47 (94,0 %)	33 (66,0 %)	26 (74,2 %)
<i>Исход заболевания</i>				
Выздоровление	50 (100%)	49 (98,0 %)	42 (84,0 %)	32 (91,4 %)
Летальный	0	1 (2,0 %)	8 (16,0 %)	4 (11,4 %)
<i>Сопутствующие заболевания</i>				
Хронический гастрит	11 (22,0 %)	17 (34,0 %)	9 (18,0 %)	4 (11,4 %)
Желчнокаменная болезнь	8 (16,0 %)	10 (20,0 %)	5 (10,0 %)	6 (17,1 %)
Острый холецистит	6 (12,0 %)	7 (14,0 %)	5 (10,0 %)	5 (14,28 %)
Хронический бронхит	0	2 (4,0 %)	4 (8,0 %)	1 (2,9 %)
Ишемическая болезнь сердца	0	8 (16,0 %)	18 (36,0 %)	7 (20,0 %)
Гипертоническая болезнь	5 (10,0 %)	13 (26,0 %)	27 (54,0 %)	12 (34,2 %)
Хронический пиелонефрит	2 (4,0 %)	6 (12,0 %)	11 (22,0 %)	2 (5,8 %)
Механическая желтуха	0	10 (20,0 %)	4 (8,0 %)	4 (11,4 %)
<i>Осложнения при поступлении</i>				
Парапанкреатический инфильтрат	0	9 (18,0 %)	16 (32,0 %)	14 (40,0 %)
Забрюшинный инфильтрат	0	5 (10,0 %)	11 (22,0 %)	9 (25,8 %)
Жидкостные образования	0	4 (8,0 %)	9 (18,0 %)	7 (20,0 %)
Явления механической желтухи	0	10 (20,0 %)	4 (8,0 %)	5 (14,3 %)
<i>Осложнения на 6-е сутки исследования</i>				



Парапанкреатический инфильтрат	0	3 (6,0 %)	17 (34,0 %)	12 (34,28 %)	
Забрюшинный инфильтрат	0	1 (2,0 %)	13 (26,0 %)	6 (17,15 %)	
Жидкостные образования	0	4 (8,0 %)	15 (30,0 %)	5 (14,28 %)	
Явления механической желтухи	0	0	6 (12,0 %)	3 (8,57 %)	
<i>Жалобы пациентов</i>					
Показатель	Норма (n=45)	<b>Первая группа (n=50)</b>	<b>Вторая группа (n=50)</b>	<b>Третья группа (n=50)</b>	<b>Четвертая группа (n=35)</b>
Температура, °С	36,75 ±0,12	<b>37,2 ±0,19</b>	<b>37,6 ±0,31</b>	<b>38,1 ±0,39<sup>1</sup></b>	<b>37,9 ±0,85<sup>1</sup></b>
Артериальное давление, мм рт. ст.	128,14 ±0,96	<b>138,32 ±0,59</b>	<b>135,24 ±0,65<sup>1</sup></b>	<b>122,87 ±0,36<sup>1,2</sup></b>	129,67 ±1,16 <sup>1,2,3</sup>
Пульс, удар в минуту	72,25 ±1,45	<b>84,11 ±0,26</b>	<b>97,88 ±0,37<sup>1</sup></b>	<b>78,97 ±0,56<sup>1,2</sup></b>	<b>79,33 ±0,17<sup>1,2</sup></b>
Боль	Опоясывающая	46 (92,0 %)	47 (94,0 %)	45 (90,0 %)	35 (100,0 %)
	Эпигастральная	4 (8,0 %)	3 (6,0 %)	5 (10,0 %)	0
	Иррадиация в правое плечо	5 (10,0 %)	6 (12,0 %)	7 (14,0 %)	5 (14,2 %)
Рвота	Желчная	11 (22,0 %)	10 (20,0 %)	8 (16,0 %)	5 (14,2 %)
	Нежелчная	14 (28,0 %)	24 (48,0 %)	27 (54,0 %)	30 (85,8 %)
Вздутие живота		10 (20,0 %)	24 (48,0 %)	38 (76,0 %)	26 (74,2 %)
Запор		11 (2,0 %)	27 (54,0 %)	41 (82,0 %)	27 (77,1 %)
Желтушность		0	10 (20,0 %)	4 (8,0 %)	5 (14,2 %)
Бледность		3 (6,0 %)	31 (62,0 %)	42 (84,0 %)	5 (14,2 %)
Язык	Сухой	7 (14,0 %)	18 (36,0 %)	26 (52,0 %)	18 (51,4 %)
	С белым налетом	43 (86,0 %)	24 (48,0 %)	20 (40,0 %)	9 (25,7 %)
	Грязно-желтый	0	8 (16,0 %)	4 (8,0 %)	8 (22,9%)

Примечание: здесь и далее: жирный шрифт – достоверность отличия от нормы при  $p < 0,05$ .

<sup>1</sup> - достоверность отличия от данных первой группы при  $p < 0,05$ . <sup>2</sup> - достоверность отличия от данных второй группы при  $p < 0,05$ . <sup>3</sup> - достоверность отличия от данных третьей группы при  $p < 0,05$ .  $M \pm m$  – средняя величина

В таблице 3 показано, что у больных острым панкреатитом легкой степени тяжести не регистрировались осложнения. У пациентов острым панкреатитом средней степени развились следующие осложнения: у 9 (18,0

%) – парапанкреатический инфильтрат, 5 (10,0 %) – забрюшинный инфильтрат, жидкостные образования ПЖЖ – 4 (8,0 %) и явления механической желтухи – 10 (20,0 %). Осложнения в 2-й группе были купированы к 6-м суткам исследования на фоне стандартного лечения, однако оставались у 3 (6,0 %) – парапанкреатический инфильтрат, 1 (2,0 %) – забрюшинный инфильтрат, 4 (8,0 %) – кистозные образования ПЖЖ (рис. 1).

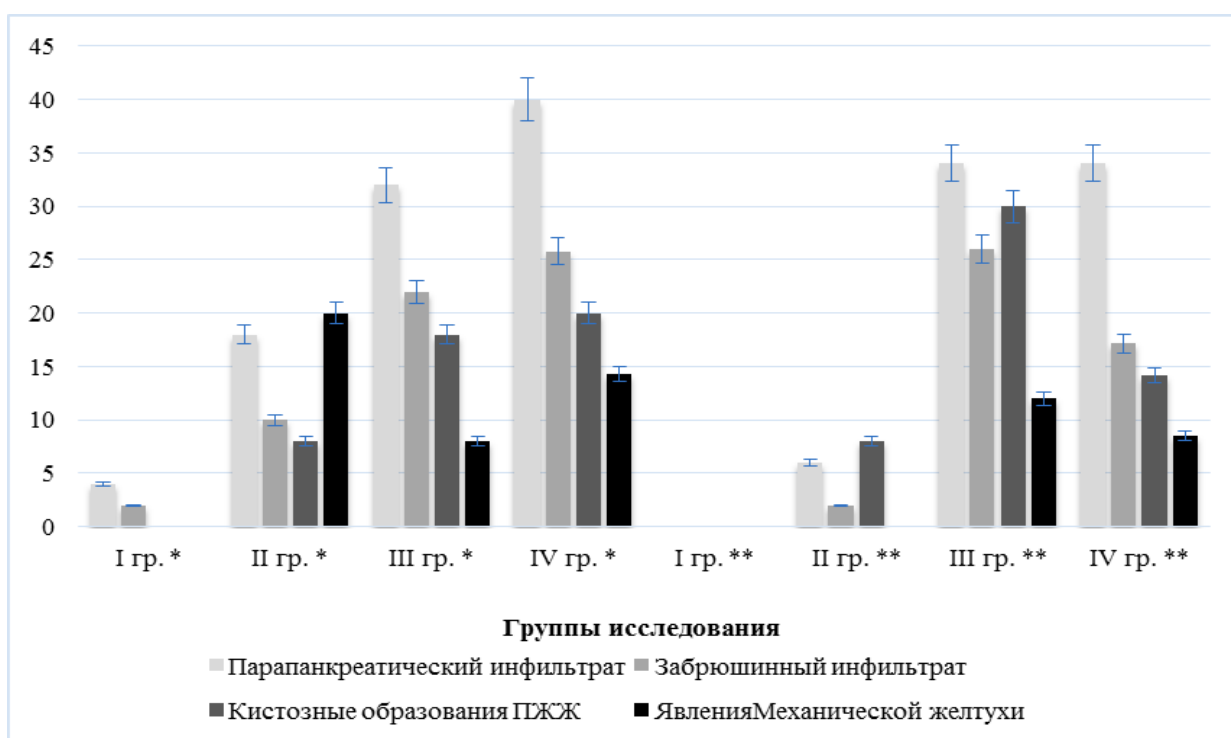


Рисунок 1– Распределение больных острым панкреатитом разной степени тяжести по осложнениям (\* – при поступлении, \*\* – на 6-е сутки исследования)

У больных 3-й группы выявлены во время наблюдения парапанкреатический инфильтрат – у 16 (32,0 %), забрюшинный инфильтрат – 11 (22,0 %), кистозные образования ПЖЖ – 9 (18,0 %), явления механической желтухи – 4 (8,0 %). На 6-е сутки наблюдения при проведении традиционной терапии больные третьей группы имели парапанкреатический инфильтрат – у 17 (34,0 %), забрюшинный инфильтрат – 13 (26,0 %),

кистозные образования ПЖЖ – 15 (30,0 %) и явления механической желтухи – 6 (12,0 %) (рис. 1).

Таблица 4–Лабораторные показатели у больных острым панкреатитом разной степени тяжести ( $M \pm m$ )

Показатель	Норма (n=45)	Первая группа (n=50)	Вторая группа (n=50)	Третья группа (n=50)	Четвертая группа (n=35)
<i>Общий анализ крови</i>					
Эритроциты, ( $10^{12}/л$ )	4,78 $\pm 0,03$	4,81 $\pm 0,07$	<b>4,12</b> $\pm 0,02^1$	<b>3,70</b> $\pm 0,01^{1,2}$	<b>3,99</b> $\pm 0,01^{1,2,3}$
Гемоглобин, г/л	145,54 $\pm 1,94$	<b>136,18</b> $\pm 1,61$	<b>122,36</b> $\pm 1,12^1$	<b>112,45</b> $\pm 1,05^{1,2}$	<b>119,23</b> $\pm 0,97^{1,3}$
Эозинофилы, %	3,40 $\pm 0,02$	<b>2,61</b> $\pm 0,02$	<b>2,10</b> $\pm 0,02^1$	<b>1,22</b> $\pm 0,01^{1,2}$	<b>1,35</b> $\pm 0,01^{1,2,3}$
Палочкоядерные, %	3,45 $\pm 0,03$	<b>6,35</b> $\pm 0,08$	<b>8,77</b> $\pm 0,10^1$	<b>11,24</b> $\pm 0,15^{1,2}$	<b>10,55</b> $\pm 0,19^{1,2,3}$
Сегментоядерные, %	55,76 $\pm 1,38$	<b>68,34</b> $\pm 0,91$	<b>79,112</b> $\pm 1,72^1$	<b>87,41</b> $\pm 2,83^1$	<b>86,17</b> $\pm 2,53^1$
Лимфоциты, %	28,91 $\pm 1,10$	<b>40,75</b> $\pm 2,04$	<b>20,12</b> $\pm 1,35^1$	<b>17,02</b> $\pm 1,21^1$	<b>19,12</b> $\pm 1,19^1$
Моноциты, %	4,15 $\pm 0,01$	<b>5,30</b> $\pm 0,01$	<b>6,92</b> $\pm 0,02^1$	<b>9,92</b> $\pm 0,08^{1,2}$	<b>8,01</b> $\pm 0,06^{1,2,3}$
Лейкоциты, ( $*10^9/л$ )	5,84 $\pm 0,06$	<b>17,54</b> $\pm 0,51$	<b>24,68</b> $\pm 1,13^1$	<b>36,32</b> $\pm 1,91^{1,2}$	<b>32,98</b> $\pm 2,25^{1,2}$
СОЭ, мм/ч	4,52 $\pm 0,03$	<b>19,02</b> $\pm 0,87$	<b>32,23</b> $\pm 1,24^1$	<b>48,11</b> $\pm 2,32^{1,2}$	<b>44,21</b> $\pm 2,48^{1,2}$
<i>Биохимический анализ крови</i>					
Общий билирубин, мкмоль/л	12,24 $\pm 0,57$	<b>20,96</b> $\pm 1,37$	<b>26,45</b> $\pm 1,94^1$	<b>37,62</b> $\pm 2,56^{1,2}$	<b>34,38</b> $\pm 2,83^{1,2}$
Прямой билирубин, мкмоль/л	1,84 $\pm 0,01$	<b>4,22</b> $\pm 0,15$	<b>6,09</b> $\pm 0,24^1$	<b>7,23</b> $\pm 0,37^{1,2}$	<b>7,16</b> $\pm 0,28^{1,2}$
Непрямой билирубин, мкмоль/л	11,46 $\pm 0,47$	<b>16,92</b> $\pm 1,13$	<b>19,92</b> $\pm 1,16$	<b>30,52</b> $\pm 2,21^{1,2}$	<b>27,31</b> $\pm 2,37^{1,2}$
ЛДГ, ед/л	274,12 $\pm 4,48$	<b>381,15</b> $\pm 14,29$	<b>433,69</b> $\pm 12,24^1$	<b>795,76</b> $\pm 15,71^{1,2}$	<b>764,19</b> $\pm 16,01^{1,2}$
Амилаза, ед/л	44,31 $\pm 0,44$	<b>244,95</b> $\pm 11,35$	<b>457,27</b> $\pm 13,29^1$	<b>835,35</b> $\pm 17,65^{1,2}$	<b>811,07</b> $\pm 18,73^{1,2}$
Диастаза, ед/л	35,51 $\pm 1,23$	<b>375,56</b> $\pm 13,29$	<b>521,20</b> $\pm 16,39^1$	<b>894,66</b> $\pm 15,53^{1,2}$	<b>822,30</b> $\pm 17,95^{1,2,3}$
Липаза, ед/л	29,24 $\pm 0,92$	<b>289,51</b> $\pm 10,86$	<b>497,96</b> $\pm 14,24^1$	<b>761,24</b> $\pm 16,36^{1,2}$	<b>709,51</b> $\pm 16,44^{1,2}$
Глюкоза, ммоль/л	4,89 $\pm 0,01$	<b>5,71</b> $\pm 0,01$	<b>6,52</b> $\pm 0,05^1$	<b>8,34</b> $\pm 0,11^{1,2}$	<b>7,81</b> $\pm 0,13^{1,2,3}$
АЛТ, ед/л	23,52 $\pm 0,87$	<b>49,21</b> $\pm 1,33$	<b>67,23</b> $\pm 1,26^1$	<b>86,26</b> $\pm 2,65^{1,2}$	<b>77,06</b> $\pm 1,57^{1,2,3}$
АСТ, ед/л	18,35 $\pm 0,85$	<b>40,17</b> $\pm 1,38$	<b>45,89</b> $\pm 2,58$	<b>75,25</b> $\pm 2,89^{1,2}$	<b>68,11</b> $\pm 1,64^{1,2}$
Щелочная фосфатаза, ед/л	85,02 $\pm 0,43$	<b>153,44</b> $\pm 3,25$	<b>225,72</b> $\pm 5,97^1$	<b>314,65</b> $\pm 9,21^{1,2}$	<b>300,21</b> $\pm 11,17^{1,2}$
Мочевина, ммоль/л	3,68	<b>6,54</b>	<b>11,35</b>	<b>17,44</b>	<b>16,13</b>

Показатель	Норма (n=45)	Первая группа (n=50)	Вторая группа (n=50)	Третья группа (n=50)	Четвертая группа (n=35)
	±0,02	±0,02	±0,18 <sup>1</sup>	±0,15 <sup>1,2</sup>	±0,21 <sup>1,2,3</sup>
Креатинин, мкмоль/л	56,18 ±0,25	<b>99,52</b> ±2,27	<b>114,08</b> ±3,08 <sup>1</sup>	<b>172,64</b> ±3,52 <sup>1,2</sup>	<b>164,04</b> ±2,42 <sup>1,2</sup>
pH	7,41 ±0,01	<b>7,36</b> ±0,01	<b>7,33</b> ±0,01 <sup>1</sup>	<b>7,30</b> ±0,01 <sup>1</sup>	<b>7,31</b> ±0,25
Натрий, ммоль/л	139,54 ±0,22	<b>137,71</b> ±0,74	<b>132,15</b> ±0,45 <sup>1</sup>	<b>128,97</b> ±1,07 <sup>1,2</sup>	<b>129,77</b> ±0,53 <sup>1,2</sup>
Калий, ммоль/л	4,21 ±0,01	<b>4,83</b> ±0,02	<b>5,24</b> ±0,01 <sup>1</sup>	<b>5,99</b> ±0,01 <sup>1,2</sup>	<b>5,81</b> ±0,03 <sup>1,2,3</sup>
Кальций, ммоль/л	1,95 ±0,01	<b>2,25</b> ±0,01	<b>1,72</b> ±0,01 <sup>1</sup>	<b>1,46</b> ±0,01 <sup>1,2</sup>	<b>1,59</b> ±0,01 <sup>1,2,3</sup>
Гидрокарбонат, ммоль/л	27,31 ±0,22	<b>25,08</b> ±0,23 <sup>1</sup>	<b>23,58</b> ±0,19 <sup>1</sup>	<b>21,27</b> ±0,13 <sup>1,2</sup>	<b>22,17</b> ±0,24 <sup>1,2,3</sup>
<i>Анализ гемостаза</i>					
АЧТВ, сек	25,82 ±0,22	22,54 ±2,26	<b>18,54</b> ±1,12	<b>13,24</b> ±1,18 <sup>1,2</sup>	<b>15,73</b> ±1,13 <sup>1</sup>
ПТИ, %	103,51 ±0,73	<b>86,36</b> ±3,43	<b>69,24</b> ±2,33 <sup>1</sup>	<b>60,37</b> ±3,21 <sup>1</sup>	<b>65,87</b> ±2,25 <sup>1</sup>
Фибриноген, г/л	3,10 ±0,01	<b>4,51</b> ±0,01	<b>6,17</b> ±0,05 <sup>1</sup>	<b>7,48</b> ±0,07 <sup>1,2</sup>	<b>6,72</b> ±0,05 <sup>1,2,3</sup>
Тромбоциты, тысяч Ед/мкл	365,24 ±5,34	<b>298,25</b> ±5,57	<b>257,36</b> ±8,52 <sup>1</sup>	<b>221,94</b> ±12,69 <sup>1</sup>	<b>234,05</b> ±10,12 <sup>1</sup>
Гематокрит, %	38,10 ±1,24	42,31 ±4,21	<b>48,67</b> ±3,25	<b>53,31</b> ±5,33	51,17 ±5,42

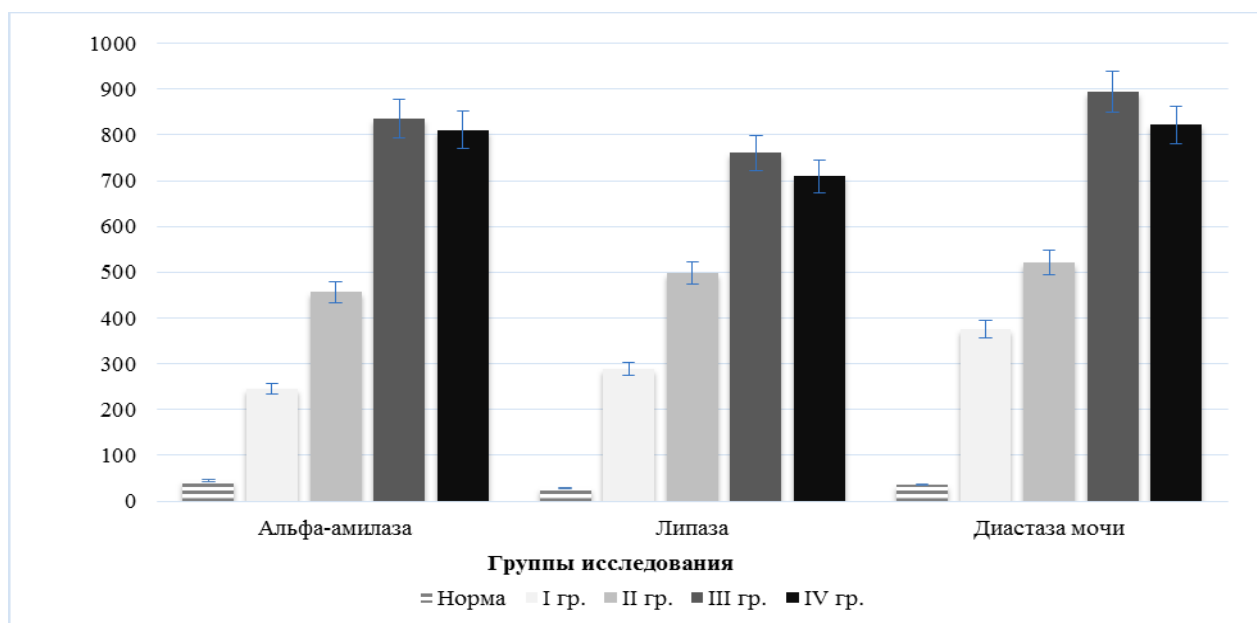


Рисунок 2– Уровень активности амилазы и липазы крови, и диастазы мочи у больных острым панкреатитом разной степени тяжести при поступлении

Для оценки активности воспалительного процесса у пациентов с острым панкреатитом были проведены лабораторные исследования.

Используемые показатели общего анализа крови, биохимии крови, анализа гемостаза и диастазы мочи отражены в следующей таблице (табл. 4, рис. 2 и 3).

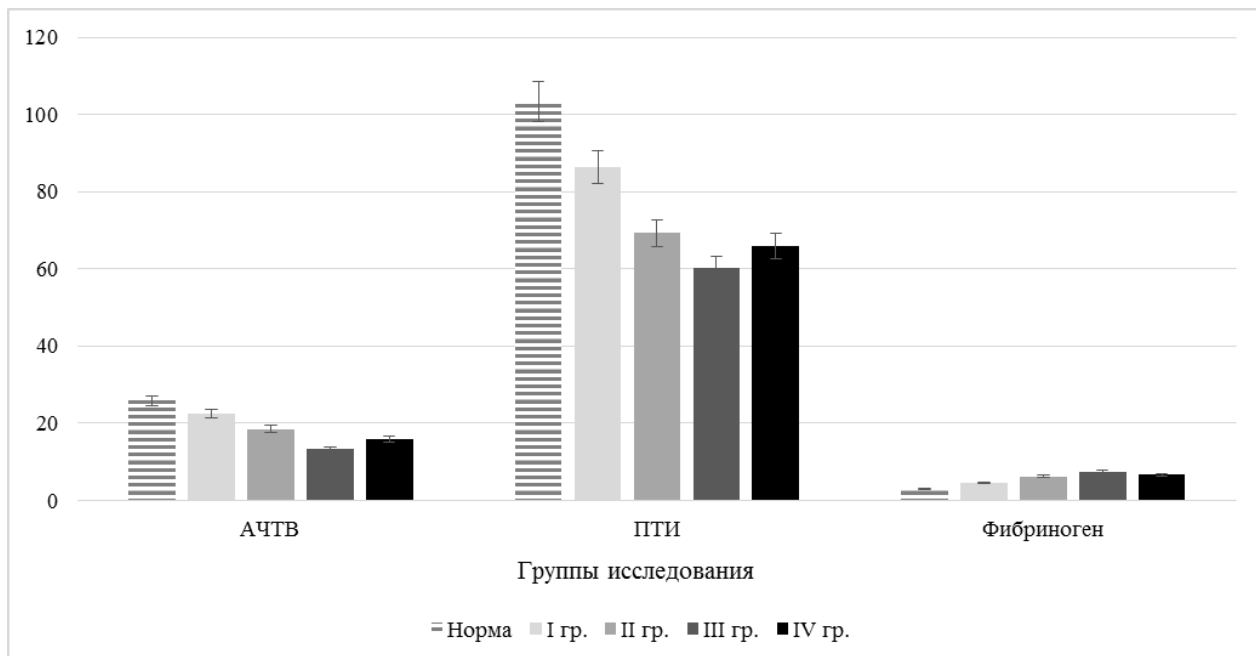


Рисунок 3– Уровень АСТВ, ПТИ и фибриногена в плазме крови больных острым панкреатитом разной степени тяжести при поступлении

Данные инструментальных методов у пациентов острым панкреатитом отражены в таблице 3. По рентгенологическим данным выявлено, что признаки кишечной непроходимости отмечены у 58,0 % больных острым панкреатитом легкой степени тяжести, 78,0 % – среднетяжелой и 92,0 % – тяжелой.

По данным УЗИ отмечено, что инфильтрат (парапанкреатический и забрюшинный) встретился у больных среднетяжелой и тяжелой формами ОП (табл. 5).

Таблица 5–Данные инструментальных исследований у больных острым панкреатитом разной степени тяжести

Показатель	Первая группа (n=50)	Вторая группа (n=50)	Третья группа (n=50)	Четвертая группа (n=35)	
<i>Фиброгастродуоденоскопия</i>					
Воспалительные признаки	14 (28,0 %)	21 (42,0 %)	13 (26,0 %)	10 (28,6 %)	
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	0	5 (10,0 %)	2 (4,0 %)	1 (2,9 %)	
Косвенные признаки панкреатита	29 (58,0 %)	35 (70,0 %)	46 (92,0 %)	31 (88,6 %)	
Нет патологии	11 (22,0 %)	6 (12,0 %)	2 (4,0 %)	1 (2,9 %)	
<i>Рентгенологические данные органов грудной и брюшной полости</i>					
Хронический бронхит	4 (8,0 %)	2 (4,0 %)	7 (14,0 %)	3 (8,6 %)	
Расширение сердца	6 (12,0 %)	3 (6,0 %)	9 (18,0 %)	6 (17,1 %)	
Парез кишечника	29 (58,0 %)	39 (78,0 %)	46 (92,0 %)	33 (94,2 %)	
Чаши Клойбера	26 (52,0 %)	35 (70,0 %)	45 (90,0 %)	33 (94,0 %)	
Высокое стояние левого купола диафрагмы	22 (44,0 %)	30 (60,0 %)	41 (82,0 %)	30 (85,8 %)	
ЖКБ	17 (34,0 %)	22 (44,0 %)	19 (38,0 %)	5 (14,2 %)	
Нет патологии	24 (48,0 %)	20 (40,0 %)	11 (22,0 %)	3 (8,6 %)	
<i>Ультразвуковое исследование(печень)</i>					
Неоднородная паренхима	Локальная	0	7 (14,0 %)	9 (18,0 %)	7 (20,0 %)
	Диффузная	3 (6,0 %)	10 (20,0 %)	14 (28,0 %)	4 (11,4 %)
Расширенные внутripеченочные протоки	0	10 (20,0 %)	4 (8,0 %)	5 (14,2 %)	
Неровные контуры	0	10 (20,0 %)	12 (24,0 %)	6 (17,14 %)	
Повышенная эхогенность	5 (10,0 %)	11 (22,0 %)	16 (32,0 %)	16 (45,8 %)	
Расширенный холедох	0	10 (20,0 %)	4 (8,0 %)	5 (14,2 %)	
Наличие образования	0	2 (4,0 %)	1 (2,0 %)	0	
Расширенная воротная вена	5 (10,0 %)	8 (16,0 %)	13 (26,0 %)	5 (14,2 %)	
<i>Ультразвуковое исследование(поджелудочная железа)</i>					
Уплотненная стена	7 (14,0 %)	13 (26,0 %)	17 (34,0 %)	19 (54,2 %)	
Неоднородное содержание	11 (22,0 %)	16 (32,0 %)	21 (42,0 %)	20 (57,1 %)	
Повышенная эхогенность	7 (14,0 %)	13 (26,0 %)	19 (38,0 %)	18 (51,4 %)	
Головка	Увеличенная	11 (22,0 %)	38 (76,0 %)	44 (88,0 %)	32 (91,4 %)
	Деформированная	4 (8,0 %)	13 (26,0 %)	16 (32,0 %)	3 (8,6 %)
Тело	Увеличенное	13 (26,0 %)	37 (74,0 %)	47 (94,0 %)	29 (82,9 %)
	Деформированное	4 (8,0 %)	8 (16,0 %)	18 (36,0 %)	4 (11,4 %)
Хвост	Увеличенный	12 (24,0 %)	40 (80,0 %)	45 (90,0 %)	30 (85,8 %)
	Деформированный	6 (12,0 %)	12 (24,0 %)	15 (30,0 %)	2 (5,8 %)
Инфильтрат	Парапанкреатический	0	14 (28,0 %)	16 (32,0 %)	14 (40,0 %)
	Забрюшинный	0	5 (10,0 %)	11 (22,0 %)	9 (25,8 %)

### 3.2. Клинико-лабораторная характеристика больных острым панкреатитом в процессе лечения

Для определения эффективности проведенного традиционного лечения исследуемым пациентам острым панкреатитом различной тяжести динамически исследовали некоторые лабораторные показатели общего анализа крови (гемоглобин, лейкоциты и СОЭ), биохимии крови (амилаза, диастаза, мочевины и креатинин) и коагулограммы (АЧТВ, ПТИ и фибриноген) (табл. 6).

Таблица 6 – Динамика лабораторных показателей у больных острым панкреатитом разной степени тяжести в процессе лечения ( $M \pm m$ )

Показатель	Норма (n=45)	Группы исследования	Период наблюдения, сутки					
			1-е	2-е	3-е	4-е	5-е	6-е
<i>Общий анализ крови</i>								
Гемоглобин, г/л	145,54 ±1,94	I (n=50)	<b>132,20</b> ±3,61	138,15 ±4,25	142,11 ±2,31	146,33 ±3,29	145,19 ±4,17	145,36 ±3,22
		II (n=50)	<b>120,32</b> ±5,12	<b>125±22</b> ±7,11	<b>132,41</b> ±4,21	136,05 ±4,18	142,18 ±3,16	146,17 ±5,22
		III (n=50)	<b>101,12</b> ±4,05 <sup>1,2</sup>	<b>115,33</b> ±3,16 <sup>1</sup>	<b>122,69</b> ±5,14 <sup>1</sup>	<b>126,01</b> ±4,11 <sup>1</sup>	<b>131,19</b> ±4,15	135,66 ±6,25
		IV (n=35)	<b>105,23</b> ±7,97 <sup>1</sup>	<b>123,56</b> ±8,48	<b>128,0</b> 0±6,78	<b>132,4</b> ±7,05	137,11 ±9,25	145,10 ±10,36
Лейкоциты, (*10 <sup>9</sup> /л)	5,84 ±0,06	I (n=50)	<b>17,54</b> ±0,31	<b>13,95</b> ±0,13	<b>10,32</b> ±0,04	<b>6,23</b> ±0,03	5,45 ±0,01	5,41 ±0,01
		II (n=50)	<b>24,68</b> ±0,53 <sup>1</sup>	<b>19,87</b> ±0,38 <sup>1</sup>	<b>15,36</b> ±0,11 <sup>1</sup>	<b>10,96</b> ±0,10 <sup>1</sup>	<b>6,52</b> ±0,02 <sup>1</sup>	5,80 ±0,01
		III (n=50)	<b>35,32</b> ±0,91 <sup>1,2</sup>	<b>27,57</b> ±0,67 <sup>1,2</sup>	<b>21,21</b> ±0,53 <sup>1,2</sup>	<b>15,11</b> ±0,36 <sup>1,2</sup>	<b>11,52</b> ±0,11 <sup>1,2</sup>	<b>7,69</b> ±0,14 <sup>1,2</sup>
		IV (n=35)	<b>33,98</b> ±0,75 <sup>1,2</sup>	<b>25,36</b> ±0,94 <sup>1,2</sup>	<b>19,13</b> ±0,65 <sup>1,2</sup>	<b>14,55</b> ±0,51 <sup>1,2</sup>	<b>9,14</b> ±0,18 <sup>1,2,3</sup>	5,86 ±0,01 <sup>3</sup>
СОЭ, мм/ч	4,52 ±0,03	I (n=50)	<b>19,02</b> ±1,17	<b>15,73</b> ±1,10	<b>11,02</b> ±1,11	<b>7,13</b> ±0,13	<b>4,63</b> ±0,11	4,51 ±0,11
		II (n=50)	<b>33,69</b> ±2,54 <sup>1</sup>	<b>29,60</b> ±2,55 <sup>1</sup>	<b>23,77</b> ±2,32 <sup>1</sup>	<b>17,24</b> ±1,21 <sup>1</sup>	<b>10,22</b> ±1,11 <sup>1</sup>	4,50 ±0,11
		III (n=50)	<b>49,25</b> ±3,32 <sup>1,2</sup>	<b>40,12</b> ±3,91 <sup>1</sup>	<b>32,54</b> ±2,75 <sup>1</sup>	<b>24,55</b> ±2,41 <sup>1,2</sup>	<b>17,36</b> ±2,11 <sup>1,2</sup>	<b>11,54</b> ±1,09 <sup>1,2</sup>
		IV (n=35)	<b>44,73</b> ±1,48 <sup>1,2</sup>	<b>33,39</b> ±1,24 <sup>1</sup>	<b>25,69</b> ±0,68 <sup>1,3</sup>	<b>19,85</b> ±0,31 <sup>1</sup>	<b>11,37</b> ±0,11 <sup>1,3</sup>	5,34 ±0,21 <sup>1,2,3</sup>
<i>Биохимический анализ крови</i>								
Амилаза, ед/л	44,30± 0,34	I (n=50)	<b>254,19</b> ±10,06	<b>188,17</b> ±8,79	<b>123,56</b> ±7,14	<b>61,12</b> ±6,34	<b>43,47</b> ±2,24	45,18 ±2,02
		II (n=50)	<b>471,26</b> ±18,39 <sup>1</sup>	<b>353,32</b> ±12,78 <sup>1</sup>	<b>211,41</b> ±10,62 <sup>1</sup>	<b>151,31</b> ±7,79 <sup>1</sup>	<b>70,46</b> ±3,36 <sup>1</sup>	<b>45,97</b> ±1,38
		III	<b>831,35</b>	<b>642,77</b>	<b>479,54</b>	<b>339,71</b>	<b>213,17</b>	<b>148,99</b>

Показатель	Норма (n=45)	Группы исследо- вания	Период наблюдение, сутки					
			1-е	2-е	3-е	4-е	5-е	6-е
		(n=50)	<b>±20,45<sup>1,2</sup></b>	<b>±18,87<sup>1,2</sup></b>	<b>±15,22<sup>1,2</sup></b>	<b>±15,88<sup>1,2</sup></b>	<b>±11,34<sup>1,2</sup></b>	<b>±8,09<sup>1,2</sup></b>
		IV (n=35)	<b>756,24 ±16,23<sup>1,2,3</sup></b>	<b>548,47 ±13,73<sup>1,2,3</sup></b>	<b>341,55 ±11,36<sup>1,2,3</sup></b>	<b>251,34 ±10,44<sup>1,2,3</sup></b>	<b>147,96 ±8,77<sup>1,2,3</sup></b>	<b>55,35 ±2,21<sup>1,2,3</sup></b>
Диастаза , ед/л	35,51 ±0,23	I (n=50)	<b>355,71 ±15,39</b>	<b>210,03 ±12,55</b>	<b>101,36 ±8,31</b>	<b>46,15 ±3,06</b>	35,01 ±1,21	35,35 ±1,36
		II (n=50)	<b>539,16 ±20,43<sup>1</sup></b>	<b>406,42 ±17,24<sup>1</sup></b>	<b>320,51 ±16,26<sup>1</sup></b>	<b>207,87 ±11,34<sup>1</sup></b>	<b>98,15 ±10,76<sup>1</sup></b>	<b>43,57 ±5,23<sup>1</sup></b>
		III (n=50)	<b>912,98 ±23,75<sup>1,2</sup></b>	<b>772,55 ±20,11<sup>1,2</sup></b>	<b>588,59 ±14,75<sup>1,2</sup></b>	<b>357,28 ±15,69<sup>1,2</sup></b>	<b>211,58 ±11,49<sup>1,2</sup></b>	<b>111,93 ±10,51<sup>1,2</sup></b>
		IV (n=35)	<b>811,75 ±20,95<sup>1,2,3</sup></b>	<b>698,73 ±17,13<sup>1,2</sup></b>	<b>487,11 ±15,41<sup>1,2,3</sup></b>	<b>298,10 ±14,09<sup>1,2,3</sup></b>	<b>100,24 ±9,21<sup>1,3</sup></b>	<b>46,12 ±3,19<sup>3</sup></b>
Мочевина, ммоль/л	3,68 ±0,02	I (n=50)	<b>6,51 ±0,12</b>	<b>5,22 ±0,09</b>	<b>4,84 ±0,11</b>	3,71 ±0,01	3,67 ±0,01	3,62 ±0,01
		II (n=50)	<b>11,56 ±0,28<sup>1</sup></b>	<b>10,34 ±0,27<sup>1</sup></b>	<b>8,44 ±0,12<sup>1</sup></b>	<b>6,25 ±0,13<sup>1</sup></b>	<b>5,22 ±0,11<sup>1</sup></b>	3,60 ±0,01
		III (n=50)	<b>17,98 ±1,15<sup>1,2</sup></b>	<b>14,11 ±0,83<sup>1,2</sup></b>	<b>11,21 ±0,69<sup>1,2</sup></b>	<b>8,31 ±0,25<sup>1,2</sup></b>	<b>6,25 ±0,22<sup>1,2</sup></b>	<b>4,51 ±0,11<sup>1,2</sup></b>
		IV (n=35)	<b>16,77 ±1,21<sup>1,2</sup></b>	<b>13,98 ±1,11<sup>1,2</sup></b>	<b>10,14 ±0,68<sup>1,2</sup></b>	<b>7,69 ±0,46<sup>1,2</sup></b>	<b>5,11 ±0,24<sup>1,3</sup></b>	3,54 ±0,09 <sup>3</sup>
Креатинин, мкмоль/л	56,18 ±3,25	I (n=50)	<b>102,97 ±12,27</b>	<b>87,52 ±8,24</b>	<b>68,24 ±3,29</b>	57,147 ±2,11	56,01 ±1,17	56,21 ±0,41
		II (n=50)	<b>117,45 ±13,08</b>	<b>98,32 ±11,17</b>	<b>84,11 ±4,62<sup>1</sup></b>	<b>74,25 ±2,43<sup>1</sup></b>	<b>64,14 ±1,32<sup>1</sup></b>	55,11 ±1,21
		III (n=50)	<b>181,12 ±15,52<sup>1,2</sup></b>	<b>164,44 ±12,33<sup>1,2</sup></b>	<b>132,14 ±11,77<sup>1,2</sup></b>	<b>119,14 ±9,82<sup>1,2</sup></b>	<b>97,12 ±7,52<sup>1,2</sup></b>	<b>85,24 ±2,39<sup>1,2</sup></b>
		IV (n=35)	<b>174,54 ±16,42<sup>1</sup></b>	<b>151,04 ±12,65<sup>1,2</sup></b>	<b>114,50 ±10,47<sup>1,2</sup></b>	<b>85,31 ±7,29<sup>1,3</sup></b>	<b>75,21 ±5,17<sup>1</sup></b>	57,24 ±1,22 <sup>3</sup>
<i>Анализ гемостаза крови</i>								
АЧТВ, сек	25,82 ±0,57	I (n=50)	22,54 ±2,26	23,45 ±2,26	24,26 ±1,15	25,71 ±1,19	25,84 ±0,81	25,62 ±0,55
		II (n=50)	<b>18,54 ±1,12</b>	<b>20,14 ±1,14</b>	<b>21,36 ±1,11</b>	23,11 ±0,94	24,65 ±0,74	25,71 ±0,38
		III (n=50)	<b>13,24 ±1,18<sup>1,2</sup></b>	<b>15,68 ±1,13<sup>1,2</sup></b>	<b>17,54 ±1,19<sup>1</sup></b>	<b>19,86 ±1,11<sup>1</sup></b>	<b>21,54 ±1,12<sup>1</sup></b>	22,17 ±1,18
		IV (n=35)	<b>15,73 ±1,13<sup>1</sup></b>	<b>17,88 ±1,16</b>	<b>19,48 ±1,06<sup>1</sup></b>	<b>21,57 ±0,83<sup>1</sup></b>	23,68 ±0,42	25,81 ±0,55
ПТИ, %	103,51 ±0,73	I (n=50)	<b>86,36 ±3,43</b>	<b>95,31 ±2,47</b>	99,84 ±2,34	104,05 ±1,26	103,75 ±3,28	103,64 ±2,36
		II (n=50)	<b>69,24 ±2,33<sup>1</sup></b>	<b>76,35 ±2,12<sup>1</sup></b>	<b>82,45 ±2,17<sup>1</sup></b>	<b>92,34 ±1,21<sup>1</sup></b>	<b>99,36 ±1,35</b>	103,85 ±1,17
		III (n=50)	<b>60,37 ±3,21<sup>1</sup></b>	<b>69,34 ±2,13<sup>1</sup></b>	<b>76,24 ±2,15<sup>1</sup></b>	<b>82,33 ±2,28<sup>1,2</sup></b>	<b>90,47 ±2,11<sup>1,2</sup></b>	<b>98,36 ±1,24<sup>2</sup></b>
		IV (n=35)	<b>65,87 ±2,25<sup>1</sup></b>	<b>74,45 ±2,21<sup>1</sup></b>	<b>83,11 ±1,19<sup>1,3</sup></b>	<b>91,25 ±1,15<sup>1,3</sup></b>	<b>99,04 ±1,20<sup>3</sup></b>	103,64 ±1,07 <sup>3</sup>
Фибриноген, г/л	3,10 ±0,01	I (n=50)	<b>4,51 ±0,01</b>	<b>4,01 ±0,01</b>	<b>3,50 ±0,01</b>	3,01 ±0,01	3,00 ±0,01	2,98 ±0,01
		II (n=50)	<b>6,17 ±0,05<sup>1</sup></b>	<b>5,24 ±0,02<sup>1</sup></b>	<b>4,36 ±0,01<sup>1</sup></b>	<b>3,72 ±0,01<sup>1</sup></b>	<b>3,55 ±0,01<sup>1</sup></b>	3,01 ±0,01
		III (n=50)	<b>7,48 ±0,07<sup>1,2</sup></b>	<b>7,01 ±0,04<sup>1,2</sup></b>	<b>6,51 ±0,03<sup>1,2</sup></b>	<b>5,86 ±0,01<sup>1,2</sup></b>	<b>4,42 ±0,01<sup>1,2</sup></b>	<b>3,89 ±0,01<sup>1,2</sup></b>
		IV (n=35)	<b>6,72 ±0,05<sup>1,2,3</sup></b>	<b>5,53 ±0,02<sup>1,2,3</sup></b>	<b>4,95 ±0,01<sup>1,2,3</sup></b>	<b>4,02 ±0,02<sup>1,2,3</sup></b>	<b>3,42 ±0,01<sup>1,2,3</sup></b>	3,01 ±0,03 <sup>3</sup>



Установлено, что у больных острым панкреатитом легкой степени количество гемоглобина на 1, 2 и 3-е сутки ( $p < 0,05$ ) было недостоверно ниже нормы, а на 4, 5 и 6-е сутки – было в пределах нормы. У пациентов второй группы концентрация гемоглобина в течение первых 3 суток была ниже цифр нормы на 17,32–13,9 % ( $p < 0,05$ ). На последующие сутки наблюдения уровень гемоглобина приближался к норме. У больных третьей группы уровень гемоглобина был ниже значения нормы на всех этапах исследования на 27,67–12,02 % ( $p < 0,05$ ).

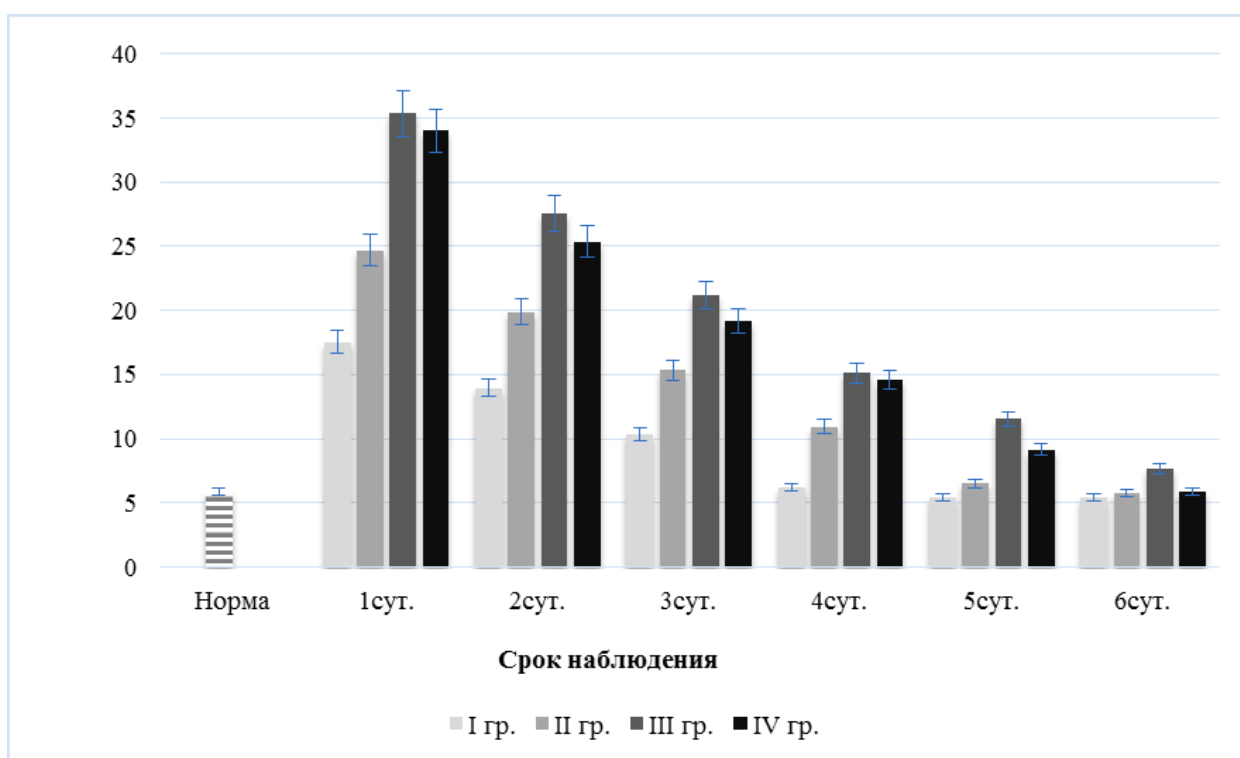


Рисунок 4 – Динамика количества лейкоцитов в плазме крови больных острым панкреатитом разной степени тяжести

Нами показано, уровень лейкоцитов в I группе в течение первых 4-х суток был выше нормы на 207,5–6,67 % ( $p < 0,05$ ) соответственно, а к 5-м и 6-м суткам – был в ее пределах. У больных II группы концентрация лейкоцитов в первые 5 суток наблюдения превышала норму на 316,9–1164 % ( $p < 0,05$ ), а на 6-е сутки – соответствовала ее значениям. Количество лейкоцитов у

пациентов 3-й группы на всех этапах исследования превышало норму на 505,4–31,76 % ( $p < 0,05$ ) соответственно (рис. 4).

Динамика изменения показателя СОЭ и ферментов ПЖЖ при разных формах ОП на фоне традиционного лечения представлена в табл. 6.

Клинические исследования показали, что уровень амилазы у больных первой группы в течение первых 4 суток превышал норму на 474,01, 322,7, 181,21 и 40,2 % ( $p < 0,05$ ) соответственно, а на 5-е ( $p < 0,05$ ) и 6-е сутки – приближался к значениям нормы. Содержание амилазы у пациентов острым панкреатитом средней степени в первые 5 суток было достоверно выше значений группы нормы на 930,15, 704,08, 383,58, 250,36 и 60,83 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. У больных третьей группы уровень амилазы на фоне традиционной терапии на всех сроках был выше нормы на 1808,01, 1431,91, 988,35, 722,1, 473,9 и 260,13 % ( $p < 0,05$ ) соответственно (рис. 5).

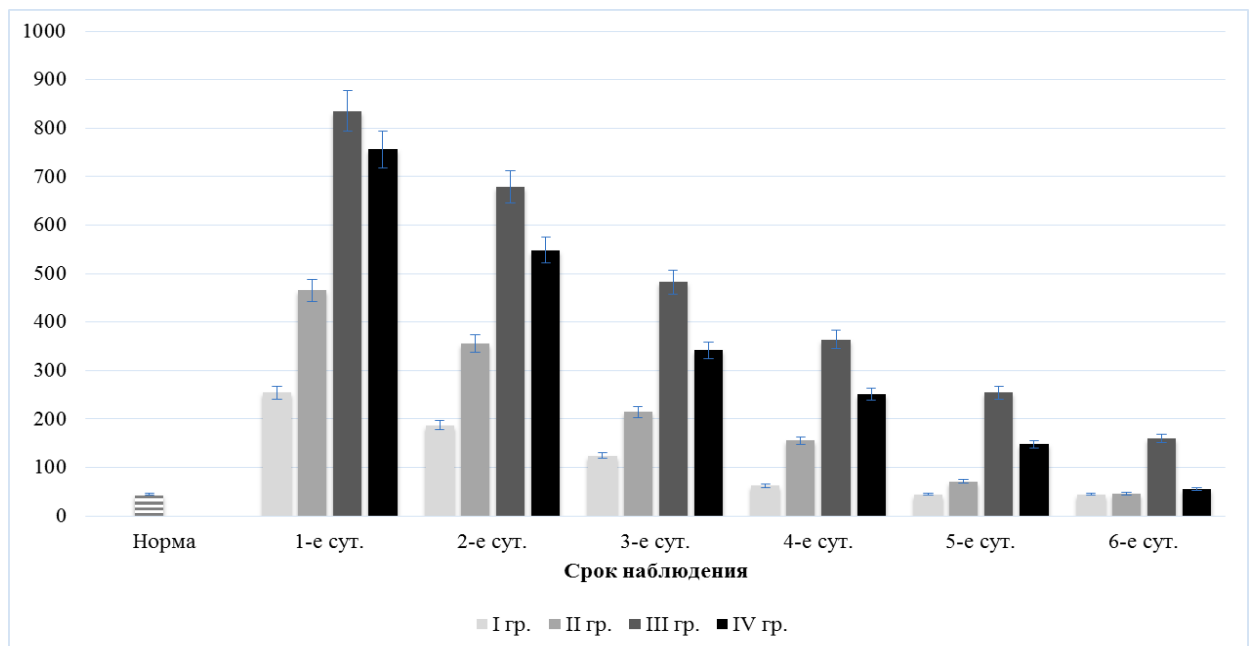


Рисунок 5– Динамика активности амилазы в плазме крови больных острым панкреатитом разной степени тяжести

Динамика уровня диастазы, мочевины и креатинина у больных первой, второй, третьей и четвертой групп исследования отражена в таблице 6.

При исследовании показателя гемостаза выявлено, что уровень АЧТВ у больных острым панкреатитом легкой тяжести был в пределах исходных значений на протяжении периода исследования. Содержание АЧТВ при средней тяжести ОП в первые 3 суток было ниже значения нормы на 28,19–17,27 % ( $p < 0,05$ ), а на 4, 5 и 6-е сутки – было в норме. У больных острым панкреатитом тяжелой степени, получивших традиционную терапию, АЧТВ на всех сроках исследования было ниже нормы на 48,72–23,08 % ( $p < 0,05$ ).

При изучении содержания ПТИ отмечены достоверные отличия в значениях групп исследования (табл. 6). Мы обнаружили, что уровень фибриногена у пациентов первой группы превышал значения нормы в первые 3-е суток на 45,48, 29,35 и 12,9 % ( $p < 0,05$ )( $p < 0,05$ )соответственно. В следующие сутки (4, 5 и 6-е) исследования содержание фибриногена приближалось к норме. Концентрация фибриногена у больных II группы в первые 5 суток была выше нормы на 99,03–14,5 % ( $p < 0,05$ ), а на 6-е сутки была в ее пределах. В третьей группе на всех сроках наблюдения уровень фибриногена был выше нормы, первой и второй групп – на 141,29–25,48, 47,81–30,53 и 33,77–29,23 % ( $p < 0,05$ ) соответственно (рис. 6).

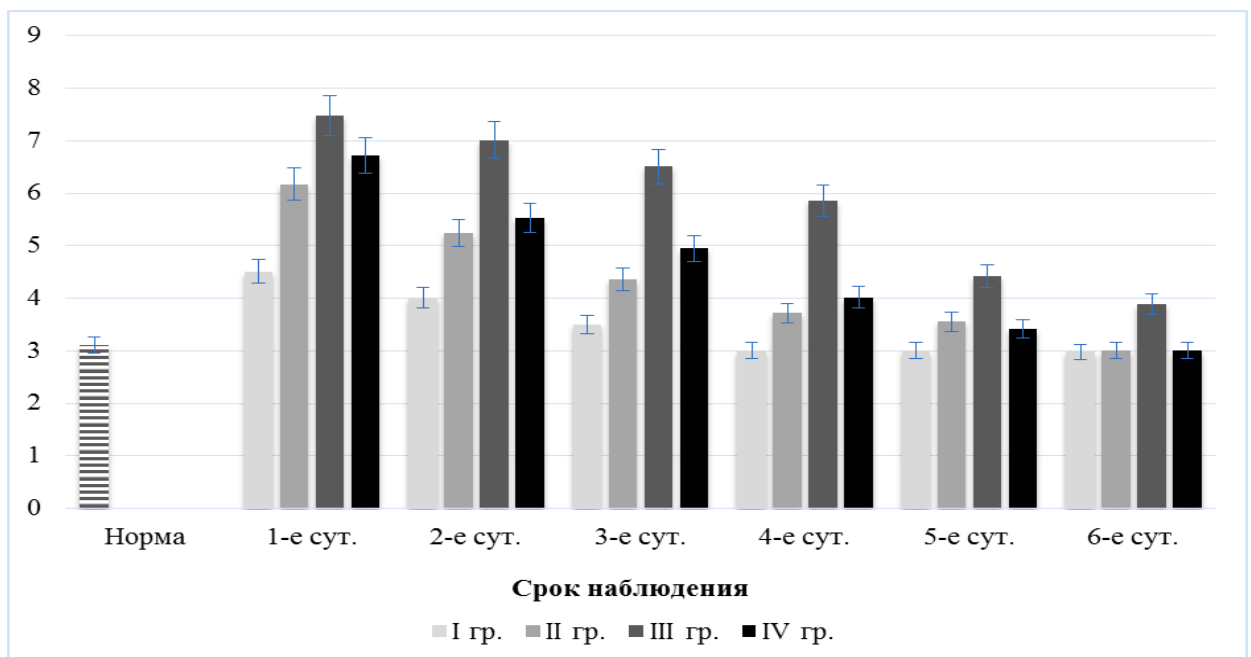


Рисунок 6– Динамика уровня фибриногена в плазме крови больных острым панкреатитом разной степени тяжести

## ГЛАВА 4. ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ, ГИПОКСИИ, МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И ЭНТЕРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ

### 4.1. Показатели процессов перекисного окисления липидов у больных острым панкреатитом

Для определения выраженности процессов липоперекисления у больных острым панкреатитом исследовали содержание первичных (ДК) и вторичных (МД) продуктов ПОЛ, а также активность фосфолипазы  $A_2$  (ФЛ  $A_2$ ), систему антиоксидантной защиты по активности каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) в плазме крови.

Ранний период у пациентов острым панкреатитом разной степени тяжести характеризовался существенными нарушениями процессов ПОЛ и был сопряжен с тяжестью заболевания. Это было подтверждено изменениями фактически всех исследованных показателей перекисного окисления липидов (табл. 7).

У пациентов II группы концентрация диеновых конъюгатов превышала норму в течение первых 5 суток на 123,8–47,61 % ( $p < 0,05$ ), а к последним этапам (6-е сутки) был в ее пределах. Уровень ДК у больных третьей группы достоверно превосходил значения группы нормы на всех этапах наблюдения на 142,85, 128,57, 114,28, 85,71, 61,9 и 38,09 % ( $p < 0,05$ ) соответственно (рис. 7).

Показано, что у пациентов 1-й группы активность ФЛ  $A_2$  изменялась по-разному. Так, на 1, 2, 3 и 4-е сутки стандартного лечения содержание ФЛ  $A_2$  было высоким относительно нормы на 221,1–88,8 % ( $p < 0,05$ ). К последним суткам (5-е и 6-е) наблюдения концентрация ФЛ  $A_2$  была в пределах нормы. Динамика показателя ФЛ  $A_2$  у больных острым панкреатитом средней тяжести была достоверно изменена в сторону повышения значений нормы в течение первых 5 суток на 336,6, 228,8, 177,7,

77,7 и 33,3 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. На 6-е сутки ФЛ А<sub>2</sub> была в норме (рис. 8).

Таблица 7 – Показатели процессов перекисного окисления липидов у больных острым панкреатитом разной степени тяжести (M±m)

Показатель	Норма (n=45)	Группы исследования	Период наблюдения, 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 А <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>
СОД (усл. ед / мг белка)	4,98 ±0,28	I (n=50)	<b>3,32</b> ±0,08	<b>3,85</b> ±0,05	<b>4,05</b> ±0,11	4,68 ±0,16	4,99 ±0,12	4,97 ±0,11
		II (n=50)	<b>2,85</b> ±0,01 <sup>1</sup>	<b>3,32</b> ±0,14 <sup>1</sup>	<b>3,56</b> ±0,12 <sup>1</sup>	<b>4,16</b> ±0,19 <sup>1</sup>	4,52 ±0,15	4,95 ±0,16
		III (n=50)	<b>1,93</b> ±0,03 <sup>1,2</sup>	<b>2,44</b> ±0,04 <sup>1,2</sup>	<b>3,09</b> ±0,11 <sup>1,2</sup>	<b>3,34</b> ±0,11 <sup>1,2</sup>	<b>3,82</b> ±0,18 <sup>1,2</sup>	<b>4,27</b> ±0,13 <sup>1,2</sup>
		IV (n=35)	<b>2,52</b> ±0,02 <sup>1,2,3</sup>	<b>3,12</b> ±0,05 <sup>1,3</sup>	<b>3,35</b> ±0,11 <sup>1</sup>	<b>3,74</b> ±0,09 <sup>1,3</sup>	4,46 ±0,13 <sup>1</sup>	4,99 ±0,12 <sup>3</sup>

Обнаружено, что содержание диеновых конъюгатов у больных острым панкреатитом легкой тяжести превышало норму в первые 3-е суток наблюдения на 95,23, 61,9 и 33,0 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. К 4, 5 и 6-м суткам наблюдения концентрация диеновых конъюгатов соответствовала значениям нормы. У больных острым панкреатитом тяжелой степени, получивших традиционное лечение, содержание ФЛ А<sub>2</sub> на фоне традиционного лечения во весь период наблюдения превосходило норму на 466,6–166,6 % ( $p < 0,05$ ) (рис. 7).

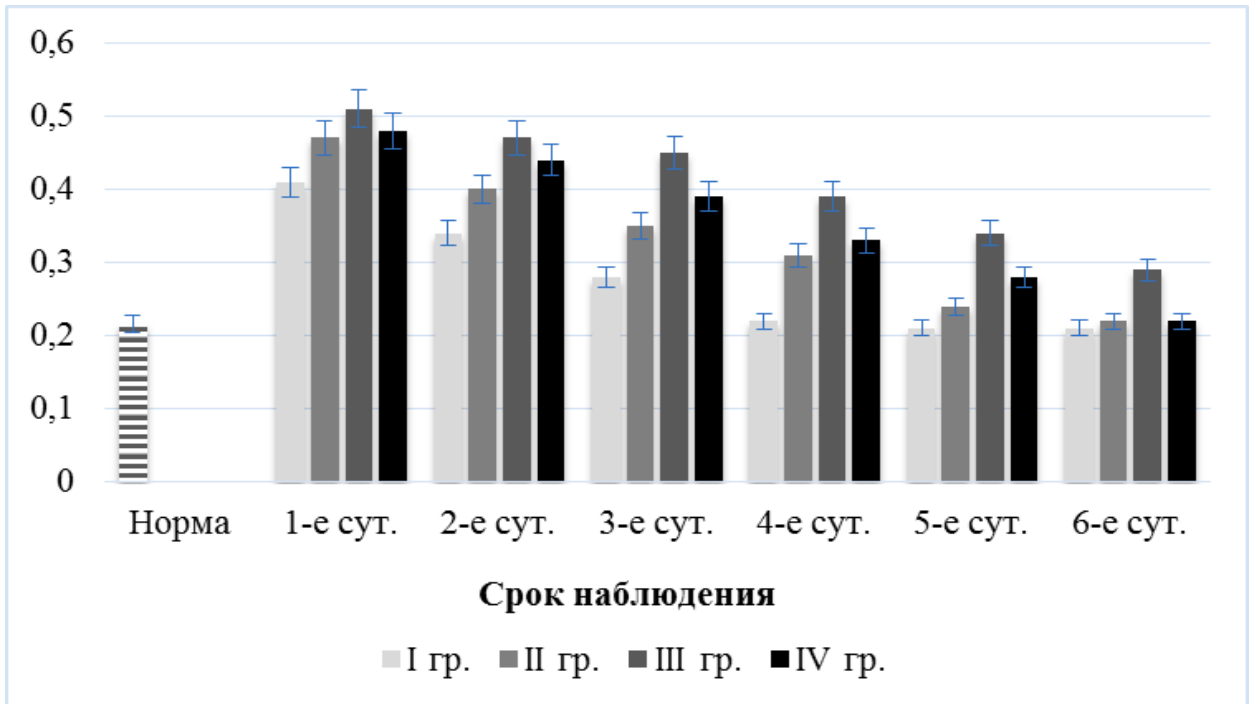


Рисунок 7 – Динамика содержания диеновых конъюгатов в плазме крови больных острым панкреатитом разной степени тяжести

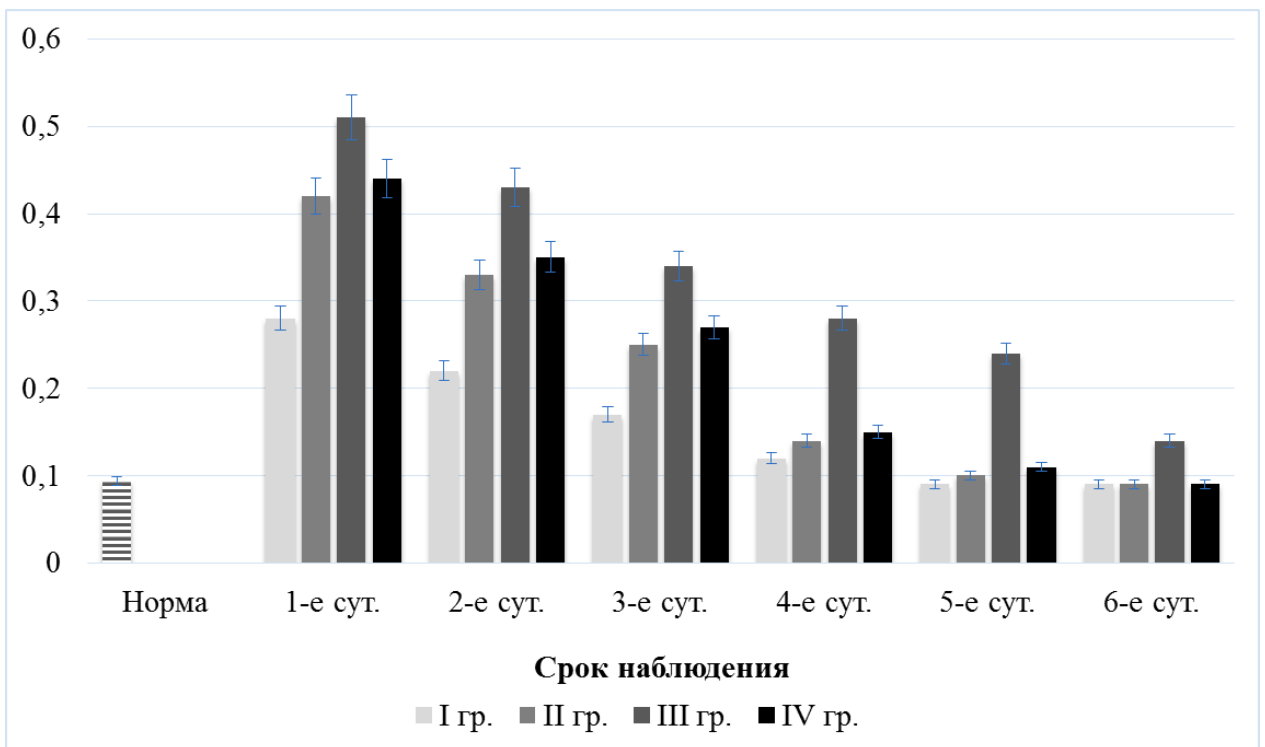


Рисунок 8 – Динамика активности фосфалипазы А2 в плазме крови больных острым панкреатитом разной степени тяжести

Клинические исследования показали, что уровень СОД у больных острым панкреатитом легкой тяжести в течение первых 3-х суток был низким по сравнению с нормой на 32,24, 21,42 и 17,34 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. К 4, 5 и 6-м суткам наблюдения регистрировалась положительная динамика СОД, где ее концентрация была в пределах нормы. Исследуемый показатель СОД у пациентов II группы в первых 4 суток наблюдения был ниже нормы на 41,83, 32,24, 87,36 и 15,1 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. На 5-е и 6-е сутки параметр СОД приближался к норме. У больных 3-й группы концентрация СОД была ниже нормы в течение всего периода исследования на 60,61–22,04 % ( $p < 0,05$ ).

#### **4.2. Показатели гипоксии у больных острым панкреатитом**

При исследовании показателей гипоксии у пациентов острым панкреатитом различной тяжести выявлено достоверное развитие гипоксии на ранних этапах заболевания (табл. 8).

Выявлено, что содержание лактата (молочной кислоты (МК)) у больных первой группы в первые 4 суток превосходило значения нормы на 109,09–60,0 % ( $p < 0,05$ ). К последним суткам (5-м и 6-м) наблюдения количество молочной кислоты было в пределах нормы. У больных острым панкреатитом средней степени концентрации МК превосходила норму в первые 5 суток на 153,63–59,09 % ( $p < 0,05$ ). К заключительным суткам настоящей работы количество лактата приближалось к норме. Уровень молочной кислоты у больных третьей группы был повышен относительно нормы на всех сроках обследования на 222,7, 164,54, 125,45, 102,72, 90,9 и 42,7 % ( $p < 0,05$ ) соответственно (табл. 8).

При исследовании показателя пирувата у больных I группы выявлено, что в первые 3 суток уровень пирувата был повышен относительно нормы на 60,83, 52,5 и 32,5 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. К 4, 5 и 6-м суткам пируват был в пределах нормы. Мы обнаружили, что уровень пирувата у больных 2-й

группы было максимально высоким в первые 5 суток на 93,3–53,3 % ( $p<0,05$ ). К 6-м суткам исследования данный показатель приближалось к норме. У пациентов III его содержание было выше нормы во весь период исследования (табл. 8).

Таблица 8 – Показатели гипоксии у больных острым панкреатитом разной степени тяжести ( $M \pm m$ )

Показатель	Норма (n=45)	Группы исследования	Период наблюдения, сутки					
			1-е	2-е	3-е	4-е	5-е	6-е
Лактат, ммоль/г белка	1,164 $\pm 0,06$	I (n=50)	<b>2,30</b> $\pm 0,12$	<b>1,94</b> $\pm 0,23$	<b>1,76</b> $\pm 0,11$	1,41 $\pm 0,24$	1,15 $\pm 0,06$	1,14 $\pm 0,05$
		II (n=50)	<b>2,79</b> $\pm 0,09$	<b>2,37</b> $\pm 0,16$	<b>2,08</b> $\pm 0,11$	<b>1,65</b> $\pm 0,17$	<b>1,34</b> $\pm 0,09$	1,17 $\pm 0,05$
		III (n=50)	<b>3,55</b> $\pm 0,19^{1,2}$	<b>2,91</b> $\pm 0,12^{1,2}$	<b>2,48</b> $\pm 0,17^1$	<b>2,23</b> $\pm 0,09^{1,2}$	<b>2,10</b> $\pm 0,10^{1,2}$	<b>1,57</b> $\pm 0,14^{1,2}$
		IV (n=35)	<b>2,92</b> $\pm 0,19$	<b>2,58</b> $\pm 0,13$	<b>2,20</b> $\pm 0,11^1$	<b>1,88</b> $\pm 0,05^3$	1,24 $\pm 0,02^3$	1,17 $\pm 0,06^3$
Пируват, ммоль/г белка ( $\times 10^{-1}$ )	1,262 $\pm 0,08$	I (n=50)	<b>1,99</b> $\pm 0,05$	<b>1,84</b> $\pm 0,08$	<b>1,51</b> $\pm 0,05$	<b>1,32</b> $\pm 0,04$	1,26 $\pm 0,07$	1,25 $\pm 0,06$
		II (n=50)	<b>2,31</b> $\pm 0,08^1$	<b>2,02</b> $\pm 0,07$	<b>1,73</b> $\pm 0,07$	<b>1,58</b> $\pm 0,08$	<b>1,35</b> $\pm 0,05$	1,23 $\pm 0,03$
		III (n=50)	<b>3,14</b> $\pm 0,07^{1,2}$	<b>2,76</b> $\pm 0,06^{1,2}$	<b>2,49</b> $\pm 0,08^{1,2}$	<b>1,96</b> $\pm 0,06^{1,2}$	<b>1,72</b> $\pm 0,04^{1,2}$	<b>1,53</b> $\pm 0,03^{1,2}$
		IV (n=35)	<b>2,79</b> $\pm 0,07^{1,2,3}$	<b>2,39</b> $\pm 0,07^{1,2,3}$	<b>2,05</b> $\pm 0,08^{1,2,3}$	<b>1,70</b> $\pm 0,06^1$	<b>1,35</b> <sup>3</sup> $\pm 0,05$	1,27 $\pm 0,04^3$
КГ, у.е	10,726 $\pm 0,75$	I (n=50)	<b>12,65</b> $\pm 0,23$	<b>12,18</b> $\pm 0,49$	<b>11,52</b> $\pm 0,25$	<b>11,12</b> $\pm 0,24$	10,88 $\pm 0,41$	10,69 $\pm 0,33$
		II (n=50)	<b>13,85</b> $\pm 0,38^1$	<b>13,06</b> $\pm 0,32$	<b>12,14</b> $\pm 0,29$	<b>11,21</b> $\pm 0,44$	<b>11,09</b> $\pm 0,31$	10,71 $\pm 0,43$
		III (n=50)	<b>17,92</b> $\pm 0,28^{1,2}$	<b>15,23</b> $\pm 0,51^{1,2}$	<b>13,75</b> $\pm 0,41^{1,2}$	<b>13,05</b> $\pm 0,20^{1,2}$	<b>12,84</b> $\pm 0,27^{1,2}$	<b>12,11</b> $\pm 0,19^{1,2}$
		IV (n=35)	<b>15,06</b> $\pm 0,27^{1,2,3}$	<b>14,11</b> $\pm 0,38^1$	<b>12,98</b> $\pm 0,41^1$	<b>11,87</b> $\pm 0,25^3$	<b>11,43</b> $\pm 0,29^3$	10,88 $\pm 0,47$

Изучение коэффициента гипоксии (КГ) показало, что уровень параметра у больных I группы в первые 4 суток был высоким по сравнению с нормой на 18,22–13,83 % ( $p<0,05$ ), а к 5-м и 6-м суткам был ее пределах. У больных второй группы показатель КГ в первые 5 суток превышал норму на 29,43–15,32 % ( $p<0,05$ ), а к последним суткам соответствовал нормы. У больных 3-й группы коэффициент гипоксии на всех сроках наблюдения был выше нормы на 39,43–20,0 % ( $p<0,05$ ) (табл. 8, рис. 9).



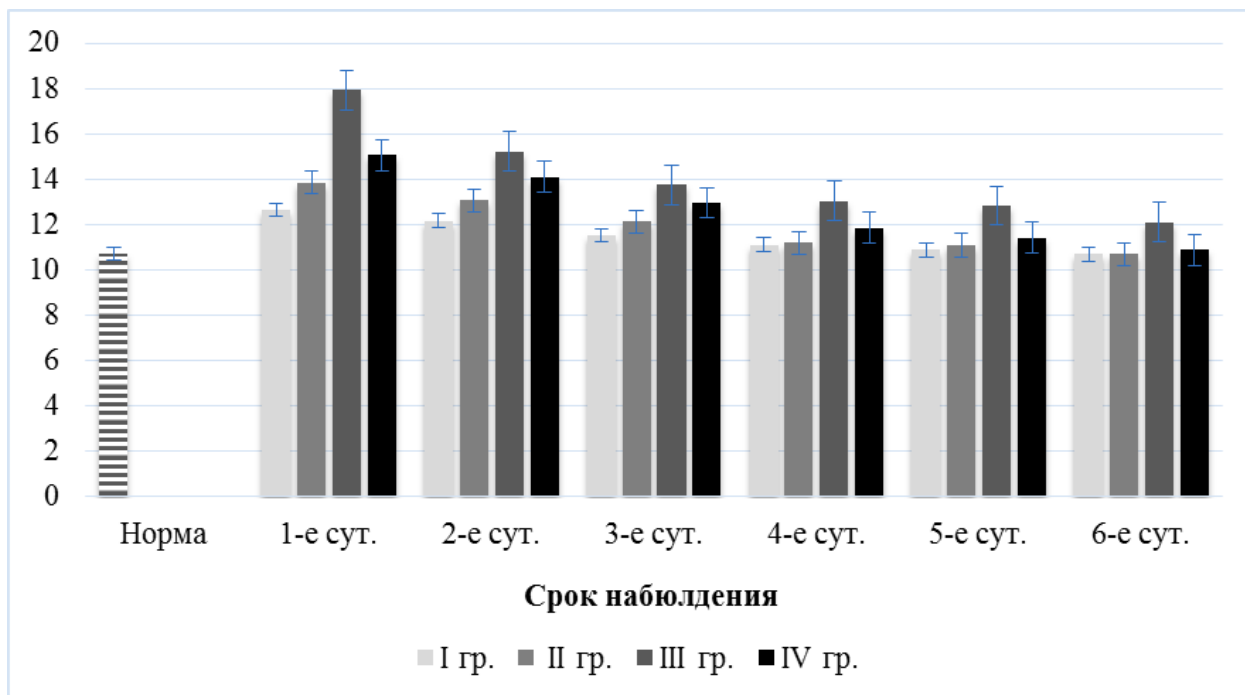


Рисунок 9– Динамика значений коэффициента гипоксии в плазме крови больных острым панкреатитом разной степени тяжести

#### 4.3. Показатели микроциркуляции у больных острым панкреатитом

Нами установлено, что ранний период больных острым панкреатитом разной тяжести сопровождается существенными нарушениями микроциркуляции. Об этом подтверждали изменения фактически всех исследованных параметров микроциркуляции (табл. 9). Измерение параметров микроциркуляции проведены в зоне Захарьина–Геда соответственно стандартным требованиям.

Установлено, что показатель микроциркуляции (М)– характеризующий увеличение или снижение перфузии – у больных первой группы в течение первых 2-х суток был ниже нормы на 31,44 и 17,24 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. К 3, 4, 5 и 6-м суткам наблюдения параметр М приближался к значениям нормы. Уровень параметра М у больных 2-й группы был низким, по сравнению с исходом, в течение первых 5 суток на 54,77–22,62 % ( $p < 0,05$ ), к 6-м суткам– был в пределах нормы. Данный параметр у больных острым панкреатитом тяжелой степени на фоне применения комплексной терапии во

весь период наблюдения был ниже нормы от 60,28 до 13,3 % ( $p < 0,05$ ) (рис. 10).

Таблица 9 – Показатели микроциркуляции у больных острым панкреатитом разной степени тяжести ( $M \pm m$ )

Показатель	Норма (n=45)	Группы исследования	Период наблюдения, сутки					
			1-е	2-е	3-е	4-е	5-е	6-е
M, пф. ед.	6,95 $\pm 0,37$	I (n=50)	<b>4,83</b> $\pm 0,05$	<b>5,71</b> $\pm 0,03$	6,32 $\pm 0,11$	6,89 $\pm 0,16$	6,91 $\pm 0,02$	6,93 $\pm 0,09$
		II (n=50)	<b>3,12</b> $\pm 0,09^1$	<b>3,87</b> $\pm 0,05^1$	<b>4,64</b> $\pm 0,05^1$	<b>5,34</b> $\pm 0,09^1$	6,25 $\pm 0,13^1$	6,91 $\pm 0,13$
		III (n=50)	<b>2,03</b> $\pm 0,01^{1,2}$	<b>2,74</b> $\pm 0,02^{1,2}$	<b>3,35</b> $\pm 0,03^{1,2}$	<b>4,19</b> $\pm 0,04^{1,2}$	<b>5,03</b> $\pm 0,05^{1,2}$	<b>5,98</b> $\pm 0,14^{1,2}$
		IV (n=35)	<b>2,53</b> $\pm 0,07^{1,2,3}$	<b>3,24</b> $\pm 0,11^{1,2,3}$	<b>4,25</b> $\pm 0,10^{1,2,3}$	<b>5,09</b> $\pm 0,42^{1,3}$	<b>5,90</b> $\pm 0,15^{1,3}$	6,88 $\pm 0,12^3$
Kv, %	15,24 $\pm 0,20$	I (n=50)	<b>13,54</b> $\pm 0,12$	<b>14,28</b> $\pm 0,37$	14,71 $\pm 0,24$	15,12 $\pm 0,49$	15,21 $\pm 0,03$	15,25 $\pm 0,96$
		II (n=50)	<b>10,36</b> $\pm 0,29^1$	<b>11,15</b> $\pm 0,21^1$	<b>12,55</b> $\pm 0,34^1$	<b>13,61</b> $\pm 0,23$	14,95 $\pm 0,41$	15,21 $\pm 0,85$
		III (n=50)	<b>7,90</b> $\pm 0,18^{1,2}$	<b>9,08</b> $\pm 0,22^{1,2}$	<b>10,16</b> $\pm 0,28^{1,2}$	<b>11,03</b> $\pm 0,14^{1,2}$	<b>12,31</b> $\pm 0,21^{1,2}$	<b>13,83</b> $\pm 0,19$
		IV (n=35)	<b>8,60</b> $\pm 0,12^{1,2,3}$	<b>10,48</b> $\pm 0,28^{1,3}$	<b>11,964</b> $\pm 0,13^{1,3}$	<b>13,03</b> $\pm 0,22^{1,3}$	<b>14,11</b> $\pm 0,18^{1,3}$	15,83 $\pm 0,42^3$
$\sigma$ , пф. ед.	0,89 $\pm 0,04$	I (n=50)	<b>0,70</b> $\pm 0,06$	<b>0,75</b> $\pm 0,02$	0,82 $\pm 0,03$	0,86 $\pm 0,03$	0,88 $\pm 0,2$	0,87 $\pm 0,2$
		II (n=50)	<b>0,56</b> $\pm 0,04^1$	<b>0,63</b> $\pm 0,03^1$	<b>0,73</b> $\pm 0,05^1$	0,81 $\pm 0,03$	0,87 $\pm 0,09$	0,88 $\pm 0,05$
		III (n=50)	<b>0,35</b> $\pm 0,05^{1,2}$	<b>0,42</b> $\pm 0,03^{1,2}$	<b>0,51</b> $\pm 0,01^{1,2}$	<b>0,59</b> $\pm 0,02^{1,2}$	<b>0,62</b> $\pm 0,02^{1,2}$	<b>0,72</b> $\pm 0,01^{1,2}$
		IV (n=35)	<b>0,49</b> $\pm 0,01^{1,3}$	<b>0,55</b> $\pm 0,01^{1,2,3}$	<b>0,63</b> $\pm 0,01^{1,3}$	<b>0,74</b> $\pm 0,01^{1,3}$	0,82 $\pm 0,02^3$	0,90 $\pm 0,04^3$
ИЭМ	2,02 $\pm 0,24$	I (n=50)	<b>0,95</b> $\pm 0,06$	<b>1,55</b> $\pm 0,07$	1,78 $\pm 0,09$	2,10 $\pm 0,05$	2,07 $\pm 0,065$	2,11 $\pm 0,159$
		II (n=50)	<b>0,85</b> $\pm 0,01$	<b>0,97</b> $\pm 0,03^1$	<b>1,38</b> $\pm 0,02^1$	1,67 $\pm 0,02^1$	2,00 $\pm 0,02$	2,03 $\pm 0,02$
		III (n=50)	<b>0,59</b> $\pm 0,01^{1,2}$	<b>0,67</b> $\pm 0,03^{1,2}$	<b>0,85</b> $\pm 0,02^{1,2}$	<b>0,92</b> $\pm 0,04^{1,2}$	<b>1,29</b> $\pm 0,05^{1,2}$	<b>1,55</b> $\pm 0,05^{1,2}$
		IV (n=35)	<b>0,69</b> $\pm 0,01^{1,2,3}$	<b>0,81</b> $\pm 0,05^{1,2}$	<b>1,15</b> $\pm 0,08^{1,2,3}$	<b>1,42</b> $\pm 0,09^{1,2,3}$	1,89 $\pm 0,07^{1,3}$	2,15 $\pm 0,11^3$
Ac, пф. ед.	4,97 $\pm 0,31$	I (n=50)	<b>3,40</b> $\pm 0,04$	<b>3,85</b> $\pm 0,11$	4,54 $\pm 0,05$	4,91 $\pm 0,09$	4,99 $\pm 0,12$	4,97 $\pm 0,15$
		II (n=50)	<b>2,71</b> $\pm 0,04^1$	<b>3,34</b> $\pm 0,06^1$	<b>3,75</b> $\pm 0,05^1$	4,61 $\pm 0,11$	4,90 $\pm 0,10$	4,98 $\pm 0,12$
		III (n=50)	<b>1,72</b> $\pm 0,01^{1,2}$	<b>2,44</b> $\pm 0,04^{1,2}$	<b>2,92</b> $\pm 0,05^{1,2}$	<b>3,633</b> $\pm 0,02^{1,2}$	3,85 $\pm 0,02^{1,2}$	4,19 $\pm 0,11^{1,2}$
		IV (n=35)	<b>1,98</b> $\pm 0,08^{1,2,3}$	<b>2,84</b> $\pm 0,07^{1,2,3}$	<b>3,22</b> $\pm 0,05^{1,2,3}$	3,98 $\pm 0,02^{1,3}$	4,555 $\pm 0,09^3$	4,99 $\pm 0,11^3$

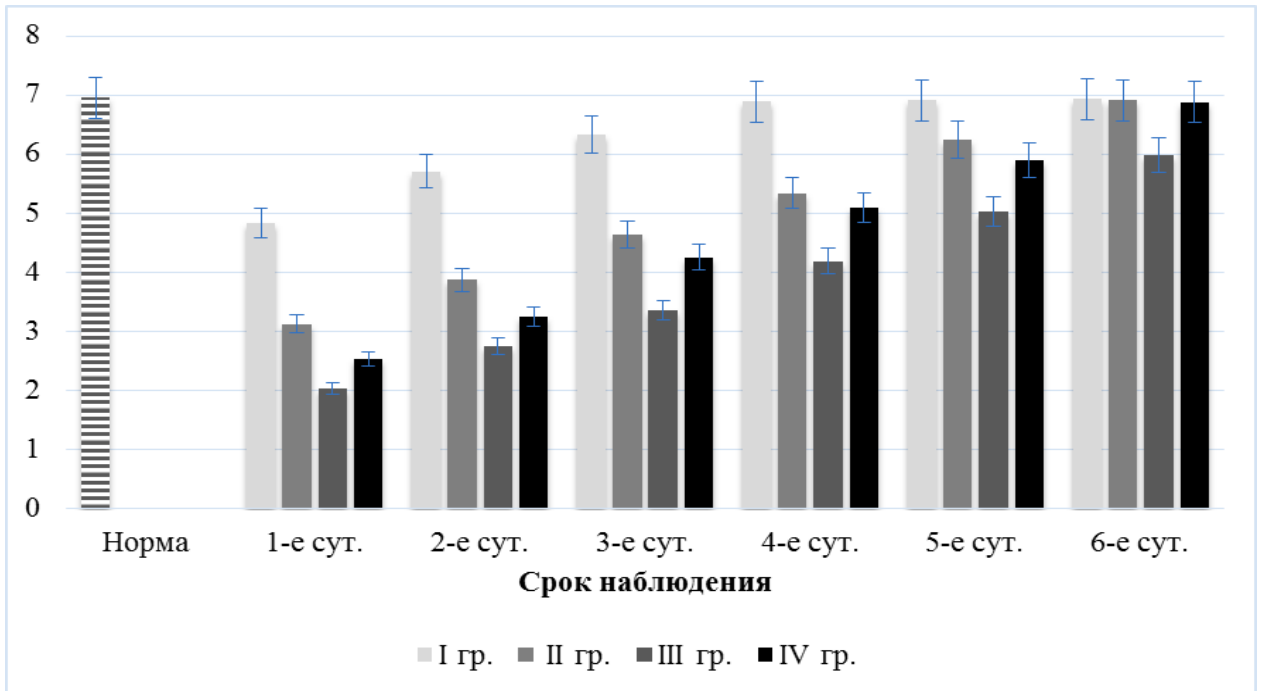


Рисунок 10– Динамика показателя М в плазме крови больных острым панкреатитом разной степени тяжести

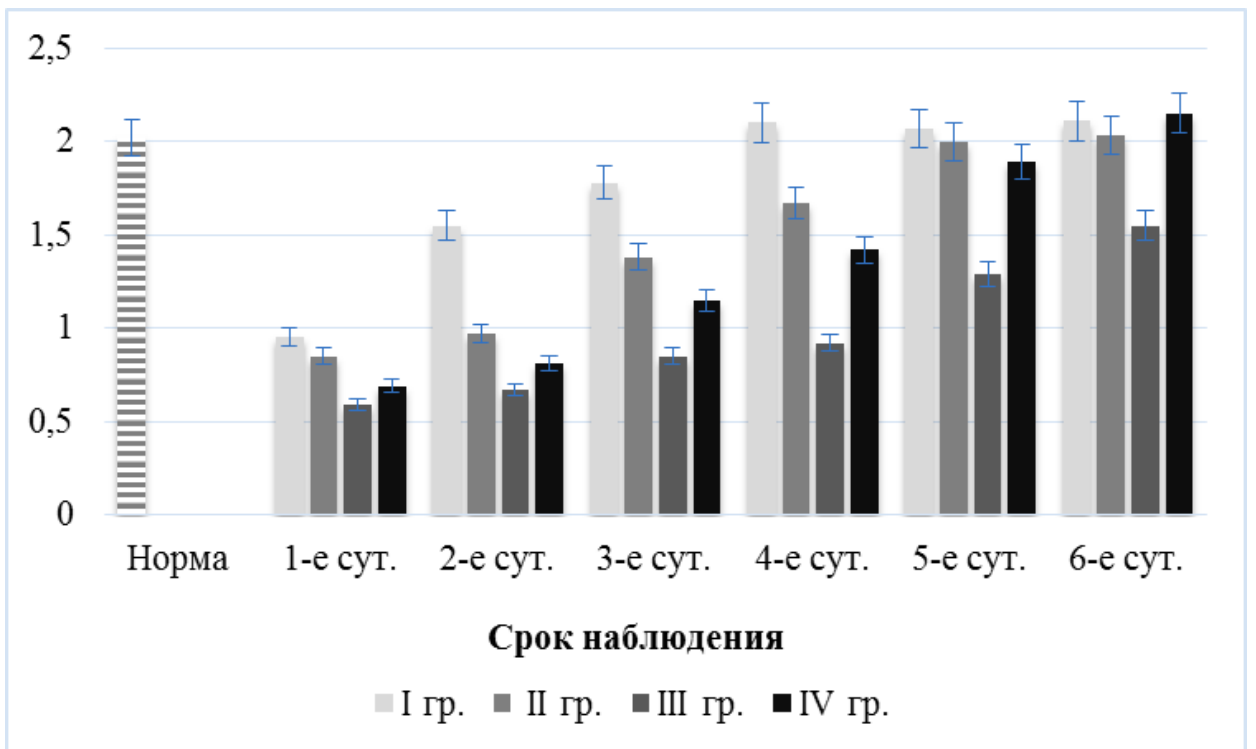


Рисунок 11– Динамика параметра ИЭМ в плазме крови больных острым панкреатитом разной степени тяжести

Показано, что параметр  $K_v$  – коэффициент вариации, отражающий соотношение между перфузией ткани и величиной ее изменчивости – у больных первой группы был низким относительно нормы в первые сутки на 10,92 % ( $p < 0,05$ ), а к 2, 3, 4, 5 и 6-м суткам уровень  $K_v$  приближался к ней. Содержание данного показателя у больных 2-й группы в первые 4 суток был понижен сравнительно с нормой на 31,84–11,1 % ( $p < 0,05$ ). На 5-е и 6-е сутки исследования  $K_v$  соответствовал значениям нормы. У больных третьей группы коэффициент вариации на протяжении всего периода наблюдения был низким относительно нормы на 48,02–27,43 % ( $p < 0,05$ ).

Исследования показали, что показатель  $\sigma$  – среднее квадратичное отклонение, отражающее среднюю модуляцию кровотока во всех частотных диапазонах – у больных первой группы в первые 2 суток был ниже значений нормы на 12,52 и 6,27 % ( $p < 0,05$ ), а на 3, 4, 5 и 6-е сутки был в ее пределах. Уровень  $\sigma$  в первые 3 суток у больных 2-й группы был понижен относительно нормы на 30,0, 21,26 и 17,96 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. К 4, 5 и 6-м суткам наблюдения данный параметр приближался к значениям исхода. У больных III группы среднее квадратичное отклонение во весь период исследования было ниже значений нормы на 56,26–26,24 % ( $p < 0,05$ ).

Значение ИЭМ – индекс эффективности микроциркуляции, отражающий соотношение активных и пассивных механизмов в регуляции кровотока по микрососудам – у больных острым панкреатитом легкой тяжести в первые 3 суток было ниже значений нормы на 23,26–11,88 % ( $p < 0,05$ ), а в последующие сутки было в ее пределах. ИЭМ у больных 2-й группы в течение 4-х суток был ниже нормы на 57,92–22,27 % ( $p < 0,05$ ) соответственно, а к 5-м и 6-м суткам был в ее пределах. У больных III группы индекс эффективности микроциркуляции был понижен относительно нормы на всех сроках настоящей работы (рис. 11).

Установлено, что на момент поступления больных в стационар параметр  $A_c$  – максимальная амплитуда колебания кровотока в пульсовом диапазоне – в первой группе по сравнению с нормой была снижена в первые

2-е суток на 30,62 и 21,43 % соответственно ( $p < 0,05$ ). К3, 4, 5 и 6-м суткам исследования Ас у больных первой группы была в пределах нормы. У больных острым панкреатитом средней тяжести на 1, 2 и 3 сутки показатель Ас был ниже значений нормы на 44,6, 13,83 и 23,46 % ( $p < 0,05$ ) соответственно, а на 4, 5 и 6-е сутки был в ее пределах. Величина Ас у больных 3-й группы на всех сроках проводимого исследования была низкой относительно нормы на 50,2–25,91 % ( $p < 0,05$ ) (табл. 9).

#### 4.4. Показатели энтеральной недостаточности у больных острым панкреатитом

Исследования показателей энтеральной недостаточности (ЭН) проведено пациентам острым панкреатитом ( $n=185$ ) и здоровым лицам ( $n=45$ ).

Подтверждено, что у больных острым панкреатитом разной тяжести наблюдаются существенные нарушения кишечника в виде острой паралитической непроходимости в ранние сроки заболеваемости. Об этом доказывали статистически достоверные изменения всех исследованных параметров ЭН (табл. 10, 11).

Таблица 10 – Динамика показателя энтеральной недостаточности у больных острым панкреатитом разной степени тяжести ( $M \pm m$ )

Показатель	Норма ( $n=45$ )	Группы исследования	Период наблюдения, сутки					
			1-е	2-е	3-е	4-е	5-е	6-е
Оценка ЭН по тесту лактоулоза / маннитол	0,021 $\pm 0,01$	I ( $n=50$ )	<b>0,048</b> $\pm 0,005$	0,038 $\pm 0,01$	0,031 $\pm 0,01$	0,022 $\pm 0,01$	0,020 $\pm 0,01$	0,016 $\pm 0,01$
		II ( $n=50$ )	<b>0,087</b> $\pm 0,01^1$	<b>0,070</b> $\pm 0,01^1$	0,053 $\pm 0,01$	0,035 $\pm 0,01$	0,027 $\pm 0,01$	0,021 $\pm 0,01$
		III ( $n=50$ )	<b>0,156</b> $\pm 0,01^1$	<b>0,107</b> $\pm 0,01^1$	<b>0,094</b> $\pm 0,01^{1,2}$	<b>0,071</b> $\pm 0,01^{1,2}$	0,052 $\pm 0,01$	0,036 $\pm 0,01$
		IV ( $n=35$ )	<b>0,106</b> $\pm 0,01^{1,2,3}$	<b>0,097</b> $\pm 0,01^{1,3}$	<b>0,064</b> $\pm 0,01$	0,059 $\pm 0,01$	0,034 $\pm 0,01$	0,028 $\pm 0,01$

Нами установлено, что ЭН по тесту лактулоза/маннитол в первой группе превышала норму в первые 3 суток на 140,1–55,02 % ( $p < 0,05$ ), а на 4,

5 и 6-е сутки была в ее пределах. У больных 2-й группы параметр ЭН по исследованному тесту также превышал норму в течение первых 5 суток на 335,01–35,0 % ( $p < 0,05$ ), а к 6-м суткам – приближался к исходному. У пациентов острым панкреатитом тяжелой степени, получивших традиционную терапию, данный параметр превосходил норму в течение всего периода исследования на 400,0 – 255,0 % ( $p < 0,05$ ) (рис. 12).

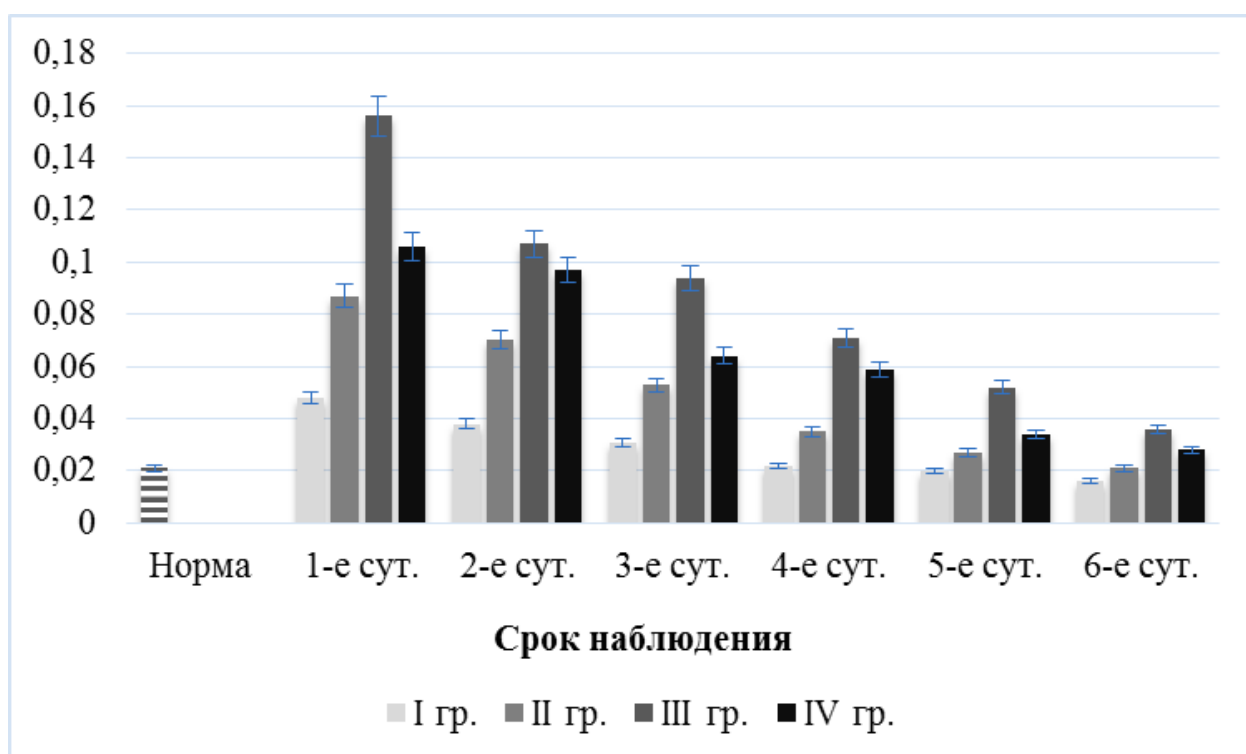


Рисунок 12–Динамика энтеральной недостаточности по тесту лактулоза/маннитол в плазме крови больных острым панкреатитом разной степени тяжести

На фоне ЭН отмечено развитие синдрома эндогенной интоксикации. При оценке МСМ (молекулы средней массы,  $\lambda=254$  нм) выявлено, что у пациентов 1-й группы их уровень был выше нормы в первые 3 суток на 42,71–28,96 % ( $p < 0,05$ ), а на 4, 5 и 6-е сутки была в ее пределах. У больных II группы их содержание увеличивалось на 79,94–22,81 % ( $p < 0,05$ ), а к 5-м и 6-м суткам – была в пределах значений исходного. У больных третьей группы

содержание МСМ превышало значения нормы во весь период наблюдения на 101,70–67,81 % ( $p < 0,05$ ) (рис. 13).

Таблица 11 – Динамика показателей энтеральной недостаточности у больных острым панкреатитом разной степени тяжести ( $M \pm m$ )

Показатель	Норма (n=45)	Группы исследо- вания	Период наблюдение, сутки					
			1-е	2-е	3-е	4-е	5-е	6-е
МСМ ( $\lambda=254$ нм) у.е.	217,11 $\pm 4,01$	I (n=50)	<b>331,72</b> $\pm 19,01$	<b>309,84</b> $\pm 13,12$	<b>279,23</b> $\pm 10,30$	222,48 $\pm 12,33$	211,77 $\pm 9,21$	214,90 $\pm 8,03$
		II (n=50)	<b>390,46</b> $\pm 18,23$	<b>324,46</b> $\pm 16,09$	<b>298,70</b> $\pm 12,02$	<b>266,93</b> $\pm 14,61$	225,50 $\pm 9,36$	215,48 $\pm 7,14$
		III (n=50)	<b>437,50</b> $\pm 17,06^{1,2}$	399,71 $\pm 15,03^{1,2}$	364,15 $\pm 19,80^{1,2}$	<b>332,79</b> $\pm 12,55^{1,2}$	<b>296,61</b> $\pm 14,03^{1,2}$	<b>260,70</b> $\pm 13,96^2$
		IV (n=35)	<b>401,26</b> $\pm 23,46$	<b>354,31</b> $\pm 19,31$	<b>310,90</b> $\pm 16,07$	<b>280,30</b> $\pm 12,91^{1,3}$	235,66 $\pm 15,12^3$	218,18 $\pm 12,39$
ОКА, г/л	53,82 $\pm 1,54$	I (n=50)	<b>40,10</b> $\pm 1,36$	<b>44,90</b> $\pm 1,90$	<b>49,01</b> $\pm 0,98$	51,58 $\pm 0,81$	53,63 $\pm 0,94$	53,59 $\pm 1,12$
		II (n=50)	<b>34,40</b> $\pm 0,71^1$	<b>37,51</b> $\pm 0,73^1$	<b>41,30</b> $\pm 1,00^1$	<b>45,41</b> $\pm 1,01^1$	51,22 $\pm 0,66$	53,10 $\pm 1,106$
		III (n=50)	<b>30,60</b> $\pm 0,74^{1,2}$	<b>33,10</b> $\pm 0,95^{1,2}$	<b>37,20</b> $\pm 0,76^{1,2}$	<b>40,60</b> $\pm 0,48^{1,2}$	<b>42,74</b> $\pm 1,03^{1,2}$	<b>45,75</b> $\pm 0,69^{1,2}$
		IV (n=35)	<b>32,18</b> $\pm 0,54^1$	<b>35,240</b> $\pm 1,09^1$	<b>39,01</b> $\pm 0,67^1$	<b>43,480</b> $\pm 0,84^{1,3}$	50,90 $\pm 1,12^3$	53,38 $\pm 1,02^3$
ЭКА, г/л	46,86 $\pm 1,72$	I (n=50)	<b>32,66</b> $\pm 1,31$	<b>36,93</b> $\pm 1,42$	43,82 $\pm 1,31$	46,22 $\pm 0,86$	46,87 $\pm 0,85$	46,25 $\pm 0,81$
		II (n=50)	<b>30,40</b> $\pm 0,51$	<b>34,45</b> $\pm 1,10$	<b>38,12</b> $\pm 1,04^1$	42,84 $\pm 1,12^1$	46,33 $\pm 0,91$	46,85 $\pm 0,50$
		III (n=50)	<b>26,85</b> $\pm 1,10^{1,2}$	<b>29,48</b> $\pm 0,69^{1,2}$	<b>33,05</b> $\pm 1,01^{1,2}$	<b>36,09</b> $\pm 1,28^{1,2}$	41,51 $\pm 1,17^{1,2}$	46,80 $\pm 1,20$
		IV (n=35)	<b>28,77</b> $\pm 0,49^{1,2}$	<b>32,01</b> $\pm 0,67^{1,3}$	<b>35,15</b> $\pm 1,05^1$	<b>39,34</b> $\pm 0,63^1$	44,62 $\pm 1,23$	47,30 $\pm 0,52$
ИТ, у.е	0,093 $\pm 0,01$	I (n=50)	<b>0,30</b> $\pm 0,01$	<b>0,24</b> $\pm 0,01$	<b>0,19</b> $\pm 0,01$	0,11 $\pm 0,01$	0,095 $\pm 0,01$	0,098 $\pm 0,01$
		II (n=50)	<b>0,46</b> $\pm 0,01^1$	<b>0,38</b> $\pm 0,01^1$	<b>0,29</b> $\pm 0,01^1$	<b>0,23</b> $\pm 0,01^1$	<b>0,14</b> $\pm 0,01^1$	0,09 $\pm 0,01$
		III (n=50)	<b>0,51</b> $\pm 0,05^{1,2}$	<b>0,44</b> $\pm 0,02^{1,2}$	<b>0,39</b> $\pm 0,01^{1,2}$	<b>0,30</b> $\pm 0,01^{1,2}$	<b>0,27</b> $\pm 0,01^{1,2}$	<b>0,19</b> $\pm 0,01^{1,2}$
		IV (n=35)	<b>0,48</b> $\pm 0,02^{1,3}$	<b>0,41</b> $\pm 0,01^{1,2}$	<b>0,34</b> $\pm 0,01^{1,2}$	<b>0,27</b> $\pm 0,01^{1,3}$	<b>0,19</b> $\pm 0,01^{1,3}$	0,09 $\pm 0,01^3$
РСА, у.е.	0,987 $\pm 0,01$	I (n=50)	<b>0,68</b> $\pm 0,01$	<b>0,77</b> $\pm 0,01$	<b>0,852</b> $\pm 0,02$	0,942 $\pm 0,02$	0,96 $\pm 0,02$	0,95 $\pm 0,03$
		II (n=50)	<b>0,632</b> $\pm 0,01$	<b>0,69</b> $\pm 0,01^1$	<b>0,77</b> $\pm 0,02^1$	<b>0,83</b> $\pm 0,01^1$	<b>0,89</b> $\pm 0,02^1$	0,98 $\pm 0,02$
		III (n=50)	<b>0,58</b> $\pm 0,01^{1,2}$	<b>0,62</b> $\pm 0,01^1$	<b>0,65</b> $\pm 0,01^{1,2}$	<b>0,71</b> $\pm 0,01^{1,2}$	<b>0,75</b> $\pm 0,01^{1,2}$	<b>0,81</b> $\pm 0,01^{1,2}$
		IV (n=35)	<b>0,61</b> $\pm 0,01^3$	<b>0,65</b> $\pm 0,01^1$	<b>0,74</b> $\pm 0,02^{1,3}$	<b>0,80</b> $\pm 0,03^{1,3}$	<b>0,85</b> $\pm 0,02^{1,3}$	0,99 $\pm 0,02^3$

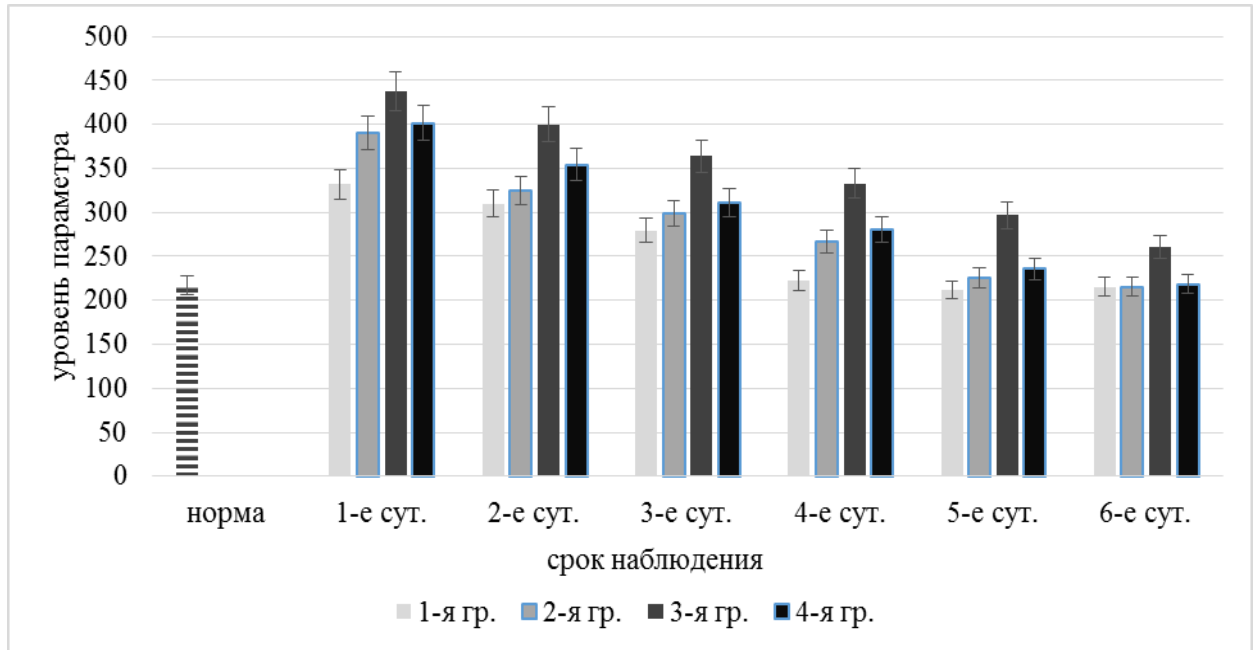


Рисунок 13– Динамика параметра МСМ ( $\lambda=254$  нм) в плазме крови больных острым панкреатитом разной степени тяжести

Исследуя динамику общей концентрации альбумина (ОКА) было обнаружено, что ее уровень у больных острым панкреатитом легкой тяжести был ниже нормы в первые 4 суток на 17,17–6,55 % ( $p<0,05$ ), а на 5-е и 6-е сутки – был в ее пределах. ОКА у больных 2-й группы была низкой по сравнению с нормой в первые 4 суток на 36,97, 33,01, 27,74 и 19,99 % ( $p<0,05$ ) соответственно. К 5-м и 6-м суткам данный параметр приближался к норме. У больных 3-й группы ОКА была понижена по соответствию к норме во весь период наблюдения на 42,27, 37,53, 29,63, 23,38, 19,36 и 13,68 % ( $p<0,05$ ) соответственно.

На первые сутки стандартного лечения было отмечено, что эффективная концентрация альбумина (ЭКА) у больных I группы была ниже нормы в первые 2 суток на 42,25 и 19,72 % ( $p<0,05$ ) соответственно, а к 3, 4, 5 и 6-м суткам приближалась к ее значениям. У больных второй группы данный параметр был ниже значений нормы в первые 3-е суток на 33,92, 27,27 и 17,12 % ( $p<0,05$ ) соответственно, однако на 4, 5 и 6-е сутки соответствовал ее. Эффективная концентрация альбумина у больных 3-й



группы была снижена относительно нормы на всех этапах исследования на 41,64, 35,92, 28,14, 21,55, 11,94 и 4,79 % ( $p < 0,05$ ) соответственно (табл. 11).

Проведенными исследованиями установлено, что индекс токсичности (ИТ) у больных первой группы превышал норму в первые 3 суток на 233,4, 166,7, 111,2 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. На 4, 5 и 6-е сутки индекс токсичности приближался к норме. У больных острым панкреатитом средней тяжести ИТ превосходил значения исхода с 1-е по 5-е сутки на 411,1 - 155,5 % ( $p < 0,05$ ), а к 6-м суткам был в пределах нормы. Уровень индекса токсичности у больных III группы был повышен по сравнению с нормой по мере проводимого исследования на 466,6, 388,8, 333,3, 244,4, 177,7 и 100,0 % ( $p < 0,05$ ) соответственно (табл. 11).

Обнаружено, что уровень резерва связывания альбумина (РСА) у больных I-й группы был ниже значений нормы в первые 3-е суток наблюдения на 30,62–13,25 % ( $p < 0,05$ ), но к 4, 5 и 6-м суткам соответствовал норме. У пациентов II группы содержание РСА было снижено относительно исходных данных в первые 4 суток на 35,72, 31,64, 26,52 и 16,31 % ( $p < 0,05$ ) соответственно, а на 5 и 6 сутки было в их пределах. У больных III-й группы на всех сроках наблюдения уровень РСА был ниже нормы на 40,82, 36,74, 33,66, 27,51, 23,47 и 17,35 % ( $p < 0,05$ ) соответственно (табл. 11).

Таким образом, соответственно полученным результатам, можно сделать заключение, что применение стандартного лечения способствует понижению активности процессов ПОЛ и липолитической активности, повышению устойчивости к гипоксии, восстановлению микроциркуляции и уменьшению параметров энтеральной недостаточности в плазме крови только при легкой и среднетяжелой формах острого панкреатита.

Выявлено, что острый панкреатит тяжелой степени сопровождается выраженным синдромом эндогенной интоксикации, повышенной активностью процессов перекисного окисления липидов, и нарушением антиоксидантной/антигипоксантажной способности, кислородной недостаточностью, значительными расстройствами микроциркуляции,

существенной энтеральной недостаточностью. При данной форме острого панкреатита наблюдается более значительная депрессия системы естественной антиоксидантной защиты, которая сохраняется до конца наблюдения. Важен тот факт, что наиболее значительные изменения исследуемых показателей регистрировались в первые трое суток от момента развития заболевания. Принимаемая традиционная терапия во время наблюдения действовала слабо при остром панкреатите тяжелой степени, что определяет актуальность применения дополнительно адекватных препаратов, позволяющих эффективно и своевременно влиять на патологические процессы.

## ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЙ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ

### 5.1. Полиморфный маркер гена эндотелиальной синтазы оксида азота *eNOS(C774T)* у больных острым панкреатитом

Во время генетического тестирования частоты аллелей и генотипов полиморфизма эндотелиальной синтазы оксида азота *eNOS (C774T)* как у больных острым панкреатитом разной степени тяжести, так и добровольцев получили статистически достоверные результаты (табл. 12).

Данными исследования выявлено, что частоты генотипов *C774C*, *C774T* и *T774T* у здоровых индивидуумов составили 62,2, 31,1 и 6,6%, соответственно. У пациентов острым панкреатитом легкой тяжести частоты генотипов *C774C*, *C774T* и *T774T* равнялись 48,0, 38,0 и 14,0% соответственно.

У больных острым панкреатитом средней тяжести частоты генотипов *C/C*, *C/T* и *T/T* составили 32,0, 50,0 и 18,0 % соответственно, а с тяжелой формой третьей группы – 30,0, 46,0 и 24,0% соответственно. У больных 4-й группы частоты полиморфных генотипов *C/C*, *C/T* и *T/T* гена *eNOS* составили 31,4, 42,8 и 25,8 % соответственно (табл. 12).

Таблица 12 – Распределение полиморфизма гена *eNOS (C774T)* у больных острым панкреатитом разной степени тяжести

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)

Соответственно частоты аллелей *C* и *T* в выборке доноров составили 0,778 и 0,222. У больных острым панкреатитом легкой степени тяжести частоты аллелей *C* и *T* равнялись 0,670 и 0,330, в выборке больных острым панкреатитом средней тяжести 0,570 и 0,430.

Среди пациентов острым панкреатитом тяжелой степени в третьей группе частоты аллелей *C* и *T* составили 0,530 и 0,470, а в 4-й группе – 0,529 и 0,471 (табл. 13, 14, 15).

Таблица 13 – Распределение полиморфизма гена *eNOS* (*C774T*) у больных острым панкреатитом легкой степени тяжести

Генотипы	Случаи	Норма	$\chi^2$	<i>p</i>	OR	
	n = 50	n = 45			Знач.	95% CI
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

Таблица 14 – Распределение полиморфизма гена *eNOS* (*C774T*) у больных острым панкреатитом средней степени тяжести

Генотипы	Случаи	Норма	$\chi^2$	<i>p</i>	OR	
	n = 50	n = 45			Знач.	95% CI
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

Различий в частоте встречаемости аллелей у доноров и у больных острым панкреатитом легкой тяжести выявлено незначительно  $\chi^2=2,74$  и  $p=0,1$  соответственно.

Также не установлено 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. 13.

Таблица 15 – Распределение полиморфизма гена *eNOS* (*C774T*) у больных острым панкреатитом тяжелой степени тяжести

Генотипы	Случаи	Норма	$\chi^2$	p	OR	
	n = 50	n = 45			Знач.	95% CI
III группа						
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
IV группа						
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

Выявлено, что у больных острым панкреатитом средней степени тяжести частоты аллелей *C* и *T* достоверно отличались от частот аллелей у добровольцев ( $\chi^2 = 9,14$ ,  $p = 0,01$ ). Также отмечена ассоциация аллеля *T* с риском прогрессирования заболевания и развития тяжелых форм ОП (OR=2,64, 95% CI (1,4–4,98)) (табл. 14).

Также, выявлена ассоциация полиморфных генотипов *C/T* и *T/T* у больных острым панкреатитом средней тяжести с развитием тромбообразования панкреатических сосудов и микроциркуляторным нарушением ПЖЖ, прогрессируя течение заболевания и развития разных осложнений ( $\chi^2 = 9,14$ ,  $p = 0,01$ ), (OR=2,21, 95% CI (0,96–5,13)) и (OR = 3,07, 95% CI (0,78–12,16)) соответственно.

Отмечено, что у больных острым панкреатитом тяжелой степени аллель *T* был ассоциирован с увлечением риска микроциркуляторного нарушения и развитием микротромбоза ( $\chi^2 = 12,74$ ,  $p = 0,0004$ ), (OR=3,1, 95% CI (1,65–5,85)). Также в данной группе выявлена ассоциация полиморфных генотипов *C/T* и *T/T*, с расстройством микроциркуляции и развитием микротромбоза ( $\chi^2 = 11,29$ ,  $p = 0,004$ ), (OR=1,89, 95% CI (0,81–4,37)) и (OR=4,42, 95% CI (1,16–16,87)) соответственно (табл. 15).

Выявлено, что больные четвертой группы имели достоверную ассоциацию аллеля *T* с риском прогрессирования заболевания ( $(\chi^2=11,04$   $p=0,0009)$ , (OR=3,12, 95 % CI (1,58–6,18))).

Генетическими исследованиями установлено, что генотипы *C/T* и *T/T* у больных 4-й группы достоверно ассоциированы с прогрессированием заболевания и развитием осложнений ( $(\chi^2=9,34$ ,  $p=0,009)$ , (OR=1,66, 95% CI (0,66–4,17) и  $(\chi^2=9,34$ ,  $p=0,009)$ , (OR=4,85, 95% CI (1,20–19,56))).

Таким образом, в данном исследовании определена ассоциация генотипа полиморфизма (*C774T*) гена *eNOS* аллели *T* и генотипы *C/T* и *T/T* у пациентов острым панкреатитом средней и тяжелой степеней тяжести с риском нарушения микроциркуляции поджелудочной железы, развития тромбоза панкреатических сосудов, и прогрессированием заболевания.

## **5.2. Ассоциация генетического полиморфизма гена *eNOS* (*C774T*) с лабораторно-биохимическими показателями и данными микроциркуляции у больных острым панкреатитом**

В данной части нашей работы представлены результаты изучения лабораторно-генетической ассоциации полиморфизма (*C774T*) гена *eNOS* с параметрами энтеральной недостаточности, микроциркуляции и процессов ПОЛ у больных острым панкреатитом разной степени тяжести.

Обнаружено, что у больных острым панкреатитом с генотипами *T774T* и *C774T* наблюдается более значительное отклонения лабораторных показателей при сравнении с пациентами, имеющими генотип *C774C* при  $p<0,05$  (табл. 16).

Установлена ассоциация молекулярно-генетического маркера *C774T* гена *eNOS* с уровнем амилазы: у больных первой, второй, третьей и четвертой групп с генотипом *T774T* гена *eNOS* ( $M\pm m=445,69$ ,  $579,28$ ;  $981,00$ ;  $964,15$  ( $p<0,05$ )) соответственно, наблюдается статистически достоверный

более высокий уровень амилазы в крови по сравнению с обследуемыми с генотипами *C774C* и *C774T* гена *eNOS* (табл. 16, рис. 14).

Таблица 16 – Ассоциация генетического полиморфизма гена *eNOS* (*C774T*) с лабораторно-биохимическими показателями и данными микроциркуляции у больных острым панкреатитом разной степени тяжести ( $M \pm m$ )

Генотипы	1-я группа (n=50)	2-я группа (n=50)	3-я группа (n=50)	4-я группа (n=35)	Критерия Колмогорова-Смирнова			
					1гр	2гр	3гр	4гр
<i>Лабораторные показатели</i>								
<i>Гемоглобин</i>								
<i>C/C</i>	138,66 ±3,04	127,28 ±2,254 <sup>1</sup>	118,60 ±4,61 <sup>1,2</sup>	115,22 ±3,54 <sup>1,2</sup>	0,18	0,19	0,23	0,21
<i>C/T</i>	135,51 ±1,76	122,27 ±2,00 <sup>1</sup>	110,02 ±2,54 <sup>1,2</sup>	111,36 ±2,97 <sup>1,2</sup>	0,16	0,15	0,24	0,21
<i>T/T</i>	127,66 ±0,98	120,01 ±2,13 <sup>1</sup>	107,40 ±4,19 <sup>1,2</sup>	109,14 ±3,44 <sup>1,2</sup>	0,15	0,14	0,26	0,22
<i>Лейкоциты</i>								
<i>C/C</i>	14,56 ±0,47	19,10 ±1,25 <sup>1</sup>	26,62 ±2,12 <sup>1,2</sup>	28,58 ±2,88 <sup>1,2</sup>	0,24	0,25	0,29	0,2
<i>C/T</i>	16,43 ±0,57	23,37 ±1,54 <sup>1</sup>	36,75 ±0,90 <sup>1,2</sup>	35,05 ±1,21 <sup>1,2</sup>	0,25	0,21	0,12	0,1
<i>T/T</i>	19,37 ±0,61	36,62 ±2,49 <sup>1</sup>	42,12 ±1,31	45,74 ±2,53 <sup>1,2</sup>	0,25	0,23	0,17	0,11
<i>СОЭ</i>								
<i>C/C</i>	22,67 ±5,69	29,43 ±3,25	43,14 ±3,18 <sup>1,2</sup>	42,61 ±2,98 <sup>1,2</sup>	0,23	0,25	0,21	0,22
<i>C/T</i>	18,51 ±0,84	34,16 ±1,24 <sup>1</sup>	44,10 ±0,81 <sup>1,2</sup>	43,66 ±1,78 <sup>1,2</sup>	0,23	0,18	0,10	0,11
<i>T/T</i>	24,54 ±1,14	38,17 ±1,07 <sup>1</sup>	51,02 ±1,85 <sup>1,2</sup>	50,44 ±2,31 <sup>1,2</sup>	0,22	0,17	0,20	0,21
<i>Амилаза</i>								
<i>C/C</i>	234,10 ±22,02	357,14 ±11,20 <sup>1</sup>	692,87 ±17,08 <sup>1,2</sup>	724,41 ±15,88 <sup>1,2</sup>	0,36	0,13	0,14	0,18
<i>C/T</i>	289,23 ±16,94	409,14 ±17,19 <sup>1</sup>	820,62 ±17,21 <sup>1,2</sup>	802,33 ±14,66 <sup>1,2</sup>	0,33	0,19	0,16	0,13
<i>T/T</i>	445,69 ±19,86	579,28 ±24,72	981,00 ±41,56 <sup>1,2</sup>	964,15 ±25,74 <sup>1,2</sup>	0,28	0,21	0,24	0,22
<i>АЧТВ</i>								
<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
<i>ПТИ</i>								
<i>C/C</i>	92,65 ±4,52	73,31 ±5,54 <sup>1</sup>	68,41 ±2,22	65,77 ±3,67 <sup>1,2</sup>	0,23	0,23	0,21	0,18

Генотипы	1-я группа (n=50)	2-я группа (n=50)	3-я группа (n=50)	4-я группа (n=35)	Критерия Колмогорова-Смирнова			
					1гр	2гр	3гр	4гр
<i>C/T</i>	<b>90,11</b> ±3,1	<b>72,14</b> ±1,47 <sup>1</sup>	<b>59,11</b> ±2,16 <sup>1,2</sup>	<b>61,63</b> ±2,77 <sup>1,2</sup>	0,15	0,18	0,19	0,16
<i>T/T</i>	<b>88,44</b> ±1,47	<b>65,16</b> ±1,97 <sup>1</sup>	<b>61,10</b> ±4,73	<b>60,33</b> ±5,63	0,14	0,15	0,28	0,26
<i>Фибриноген</i>								
<i>C/C</i>	<b>4,30</b> ±0,17	<b>5,35</b> ±0,15 <sup>1</sup>	<b>6,62</b> ±0,38 <sup>1,2</sup>	<b>7,11</b> ±0,24 <sup>1,2,3</sup>	0,12	0,31	0,18	0,25
<i>C/T</i>	<b>4,47</b> ±0,15	<b>6,07</b> ±0,57 <sup>1</sup>	<b>6,82</b> ±0,49 <sup>1,2</sup>	<b>6,80</b> ±0,15 <sup>1,2</sup>	0,18	0,31	0,16	0,21
<i>T/T</i>	<b>4,62</b> ±0,20	<b>6,72</b> ±0,36 <sup>1</sup>	<b>8,25</b> ±0,51 <sup>1,2</sup>	<b>7,53</b> ±0,22 <sup>1,2</sup>	0,17	0,31	0,28	0,22
<i>Показатели перекисного окисления липидов</i>								
<i>Диеновые конъюгаты</i>								
<i>C/C</i>	<b>0,37</b> ±0,01	<b>0,43</b> ±0,01 <sup>1</sup>	<b>0,48</b> ±0,01 <sup>1,2</sup>	<b>0,47</b> ±0,01 <sup>1,2</sup>	0,12	0,13	0,10	0,16
<i>C/T</i>	<b>0,40</b> ±0,01	<b>0,46</b> ±0,01	<b>0,52</b> ±0,01 <sup>1,2</sup>	<b>0,53</b> ±0,01 <sup>1,2</sup>	0,22	0,18	0,14	0,16
<i>T/T</i>	<b>0,44</b> ±0,01	<b>0,49</b> ±0,01	<b>0,54</b> ±0,01 <sup>1,2</sup>	<b>0,53</b> ±0,01 <sup>1,2</sup>	0,12	0,22	0,16	0,19
<i>Фосфолипаза</i>								
<i>C/C</i>	<b>0,22</b> ±0,03	<b>0,37</b> ±0,01 <sup>1</sup>	<b>0,48</b> ±0,01 <sup>1,2</sup>	<b>0,46</b> ±0,01 <sup>1,2</sup>	0,21	0,15	0,15	0,16
<i>C/T</i>	<b>0,26</b> ±0,02	<b>0,43</b> ±0,01 <sup>1</sup>	<b>0,53</b> ±0,01 <sup>1,2</sup>	<b>0,51</b> ±0,01 <sup>1,2</sup>	0,18	0,18	0,21	0,24
<i>T/T</i>	<b>0,35</b> ±0,02	<b>0,48</b> ±0,01 <sup>1</sup>	<b>0,58</b> ±0,01 <sup>1,2</sup>	<b>0,56</b> ±0,01 <sup>1,2</sup>	0,20	0,18	0,23	0,19
<i>Показатели гипоксии</i>								
<i>Молочная кислота</i>								
<i>C/C</i>	<b>2,01</b> ±0,05	<b>2,44</b> ±0,06 <sup>1</sup>	<b>3,11</b> ±0,02 <sup>1,2</sup>	<b>2,74</b> ±0,05 <sup>1,2,3</sup>	0,19	0,16	0,14	0,17
<i>C/T</i>	<b>2,25</b> ±0,01	<b>2,61</b> ±0,01 <sup>1</sup>	<b>3,64</b> ±0,07 <sup>1,2</sup>	<b>2,81</b> ±0,09 <sup>1,2,3</sup>	0,23	0,21	0,19	0,20
<i>T/T</i>	<b>2,45</b> ±0,09	<b>2,92</b> ±0,04 <sup>1</sup>	<b>3,87</b> ±0,10 <sup>1,2</sup>	<b>3,02</b> ±0,07 <sup>1,2,3</sup>	0,18	0,24	0,21	0,18
<i>Коэффициент гипоксии</i>								
<i>C/C</i>	<b>12,07</b> ±0,18	<b>13,04</b> ±0,13	<b>15,89</b> ±0,19 <sup>1,2</sup>	<b>13,55</b> ±0,16 <sup>1,3</sup>	0,21	0,23	0,10	0,19
<i>C/T</i>	<b>12,82</b> ±0,11	<b>13,71</b> ±0,15	<b>17,21</b> ±0,18 <sup>1,2</sup>	<b>14,13</b> ±0,23 <sup>1,3</sup>	0,11	0,16	0,17	0,21
<i>T/T</i>	<b>13,01</b> ±0,15	<b>14,11</b> ±0,19	<b>19,22</b> ±0,27 <sup>1,2</sup>	<b>16,17</b> ±0,23 <sup>1,2,3</sup>	0,16	0,12	0,22	0,23
<i>Показатели микроциркуляции</i>								
<i>M</i>								
<i>C/C</i>	<b>5,26</b> ±0,23 <sup>1</sup>	<b>3,87</b> ±0,09 <sup>1</sup>	<b>2,70</b> ±0,06 <sup>1,2</sup>	<b>2,65</b> ±0,02 <sup>1,2</sup>	0,17	0,14	0,15	0,19
<i>C/T</i>	<b>4,64</b> ±0,14 <sup>1</sup>	<b>3,45</b> ±0,09 <sup>1</sup>	<b>2,38</b> ±0,08 <sup>1,2</sup>	<b>2,24</b> ±0,1 <sup>1,2</sup>	0,17	0,15	0,14	0,16



Генотипы	1-я группа (n=50)	2-я группа (n=50)	3-я группа (n=50)	4-я группа (n=35)	Критерия Колмогорова-Смирнова			
					1гр	2гр	3гр	4гр
<i>T/T</i>	<b>4,18</b> $\pm 0,24^1$	<b>2,58</b> $\pm 0,10^1$	<b>1,84</b> $\pm 0,06^{1,2}$	<b>1,97</b> $\pm 0,03^{1,2}$	0,18	0,13	0,19	0,15
<i>ИЭМ</i>								
<i>C/C</i>	<b>1,18</b> $\pm 0,07^1$	<b>0,89</b> $\pm 0,02$	<b>0,65</b> $\pm 0,02^{1,2}$	<b>0,61</b> $\pm 0,01^{1,2}$	0,21	0,22	0,14	0,18
<i>C/T</i>	<b>0,96</b> $\pm 0,08^1$	<b>0,83</b> $\pm 0,01$	<b>0,52</b> $\pm 0,01^{1,2}$	<b>0,55</b> $\pm 0,01^{1,2}$	0,27	0,17	0,16	0,21
<i>T/T</i>	<b>0,855</b> $\pm 0,01^1$	<b>0,76</b> $\pm 0,02^1$	<b>0,41</b> $\pm 0,03^{1,2}$	<b>0,44</b> $\pm 0,01^{1,2}$	0,17	0,18	0,13	0,18
<i>Показатели энтеральной недостаточности Оценка ЭН по тесту лактулоза/маннитол</i>								
<i>C/C</i>	0,034 $\pm 0,01$	<b>0,079</b> $\pm 0,01^1$	<b>0,106</b> $\pm 0,01^{1,2}$	<b>0,110</b> $\pm 0,01^{1,2}$	0,19	0,17	0,26	0,22
<i>C/T</i>	<b>0,041</b> $\pm 0,01$	<b>0,082</b> $\pm 0,01^1$	<b>0,133</b> $\pm 0,01^{1,2}$	<b>0,124</b> $\pm 0,01^{1,2}$	0,23	0,15	0,17	0,19
<i>T/T</i>	<b>0,049</b> $\pm 0,01$	<b>0,087</b> $\pm 0,01^1$	<b>0,208</b> $\pm 0,01^{1,2}$	<b>0,119</b> $\pm 0,01^{1,2}$	0,20	0,12	0,10	0,14

Выявлено, что пациенты первой, второй и третьей групп исследования с генотипом *T774T* гена *eNOS* имели более значительные изменения системы гемостаза по сравнению с пациентами с *C774C* и *C774T* гена *eNOS* (табл. 16).

Доказано, что у больных I, II, III и IV групп с генотипом *T774T* гена *eNOS* более высокий уровень фибриногена ( $M \pm m = 4,6; 6,72; 8,25; 7,53$  соответственно), и низкий показатель АЧТВ ( $M \pm m = 21,16; 17,32; 12,51; 13,02$  соответственно,  $p < 0,05$ ) в венозной крови по сравнению с индивидами, имеющими генотипы *C774C* и *C774T* гена *eNOS* (рис. 15, 16).

Выявлено, что пациенты первой, второй, третьей и 4-й групп исследования с генотипом *T/T* гена *eNOS* имели более значительные изменения системы гемостаза по сравнению с больными с полиморфными генотипами *C/C* и *C/T* гена *eNOS* (табл. 16).

При исследовании процессов ПОЛ выявлено, что у больных с аллелем *T/T* гена *eNOS* более значимые расстройства процессов ПОЛ. Доказано, что пациенты первой, второй, третьей и четвертой групп с вариантом *T/T* гена *eNOS* имеют более высокие значения фосфолипазы  $A_2$

( $M \pm m = 0,35; 0,48; 0,58; 0,56$  соответственно,  $p < 0,05$ ), по сравнению с больными с вариантами *C/C* и *C/T* гена *eNOS* (рис. 17).

Отмечено, что больные острым панкреатитом с полиморфным генотипом *T774T* гена *eNOS* имеют больше вероятности развития гипоксии в ранние сроки заболевания. Доказано, что уровень молочной кислоты у больных 1-4-й групп исследования с генотипом *T774T* гена *eNOS* был самым высоким ( $M \pm m = 2,45; 2,92; 3,8; 3,02$  соответственно,  $p < 0,05$ ) (табл. 16).

Больные первой, второй, третьей и четвертой групп имели более высокие цифры концентрации коэффициента гипоксии с полиморфным генотипом *T774T* гена *eNOS* ( $M \pm m = 13,01; 14,1; 19,2; 16,1$  соответственно ( $p < 0,05$ )) (рис. 18).

Установлена статистически значимая связь между генетическими вариантами локуса *T774TeNOS* и расстройством микроциркуляции. Обнаружена ассоциация молекулярно-генетического маркера *T774TeNOS* с показателем микроциркуляции – М. Выявлено статистически значимое снижение М у больных 1, 2, 3 и 4-й групп исследования с генотипом *T/T* гена *eNOS* ( $M \pm m = 4,18; 2,58; 1,84; 1,97$  соответственно,  $p < 0,05$ ), по сравнению с пациентами с вариантами *C/C* и *C/T* гена *eNOS* (рис. 19).

Доказано, что уровень энтеральной недостаточности у больных острым панкреатитом разной степени тяжести более выражен у больных с генотипами *T774T* и *C774T* относительно к пациентам с генотипом *C774C* при  $p < 0,05$  (табл. 16). Установлена связь генетического полиморфизма *C774T* гена *eNOS* с уровнем ЭН по тесту лактулоза/маннитол в венозной крови. У больных 1, 2, 3 и 4-й групп исследования с генотипами *T774T* гена *eNOS* оценка ЭН по тесту лактулоза/маннитол ( $M \pm m = 0,049; 0,087; 0,208; 0,119$  соответственно,  $p < 0,05$ ) более высокая по сравнению с пациентами, имеющими генотипы *C774C* и *C774T* гена *eNOS* (рис. 20).

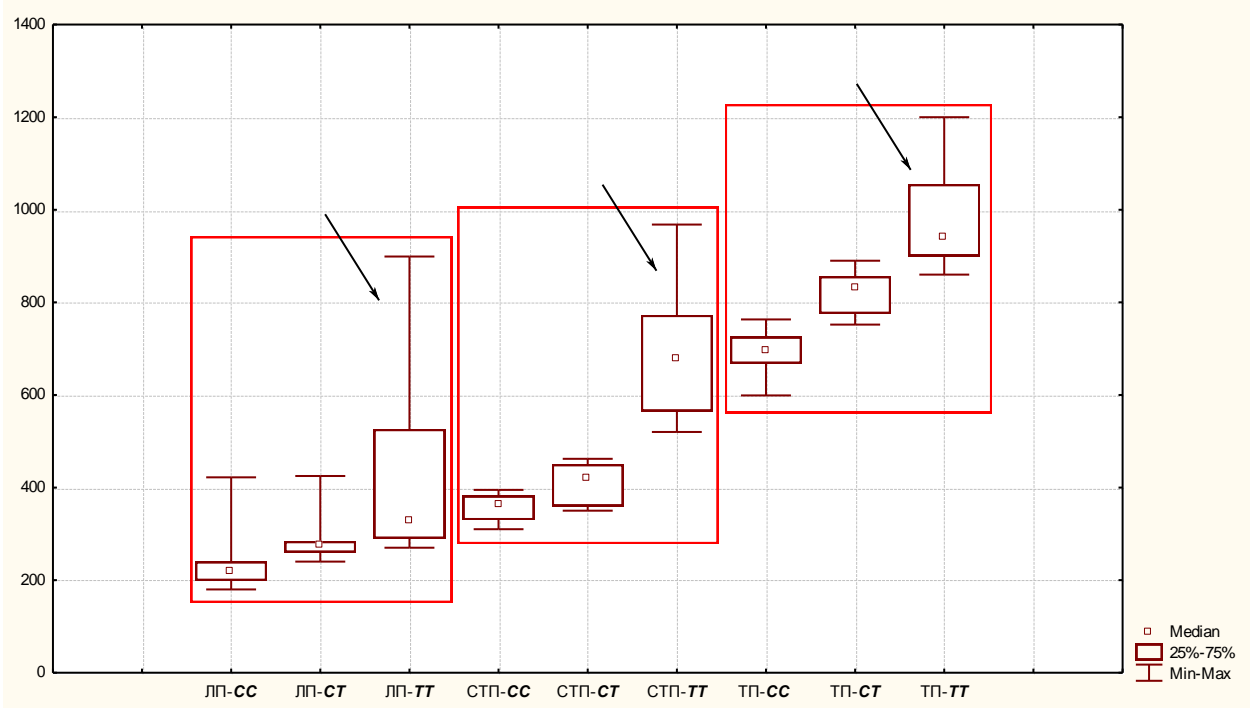


Рисунок 14–Ассоциация уровня амилазы с полиморфизмом гена *eNOS* (*C774T*) у больных острым панкреатитом. Здесь и далее: ЛП – легкая степень, СТП – среднетяжелая, ТП – тяжелая

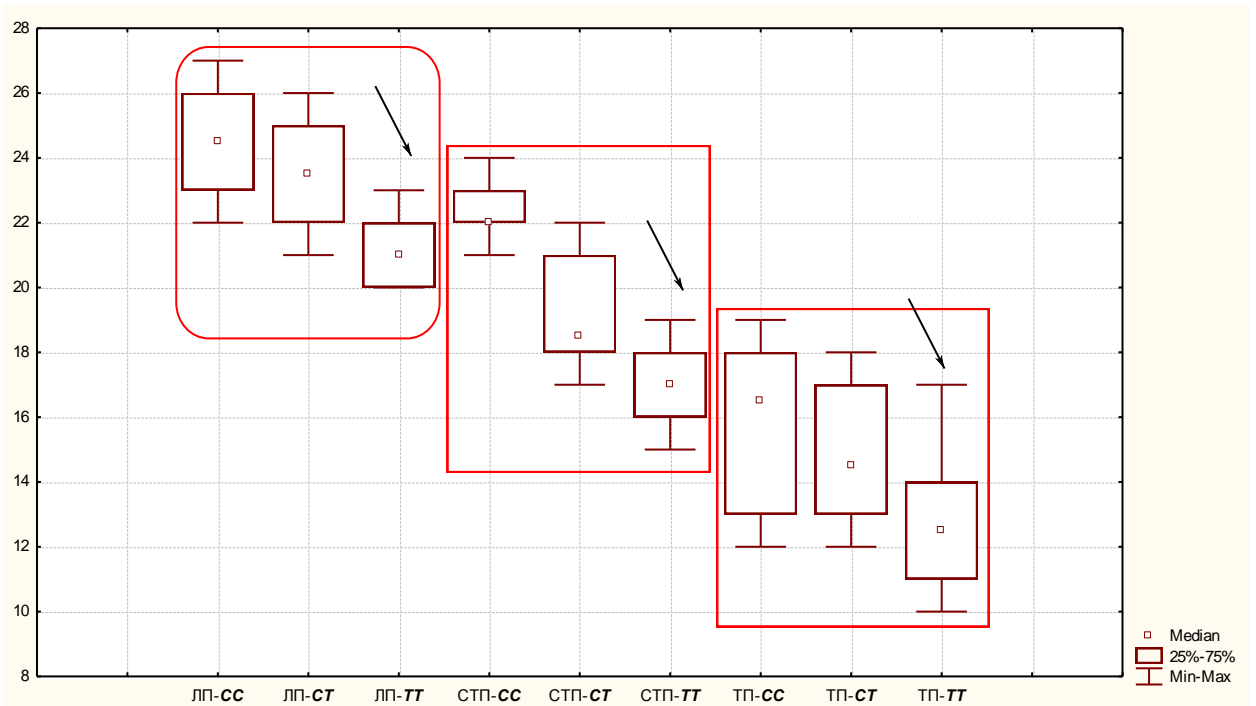


Рисунок 15– Ассоциация уровня АЧТВ с полиморфизмом гена *eNOS* (*C774T*) у больных острым панкреатитом.

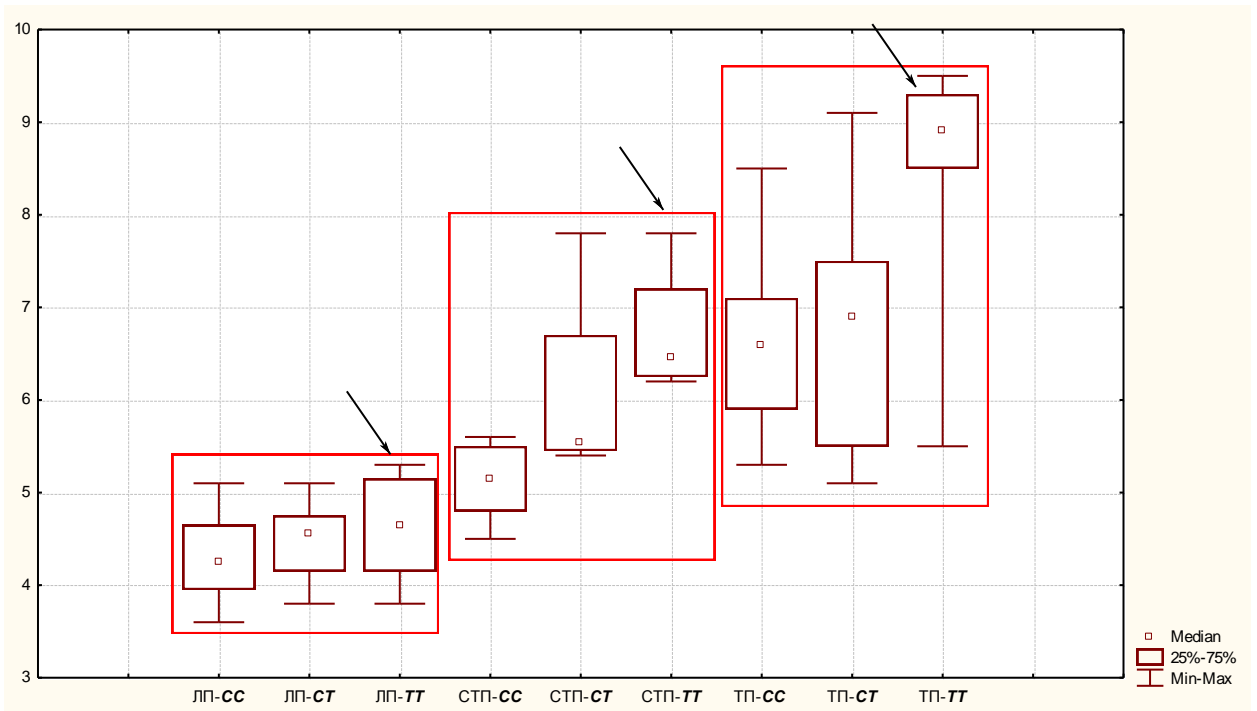


Рисунок 16– Ассоциация уровня фибриногена с полиморфизмом гена *eNOS(C774T)* у больных острым панкреатитом.

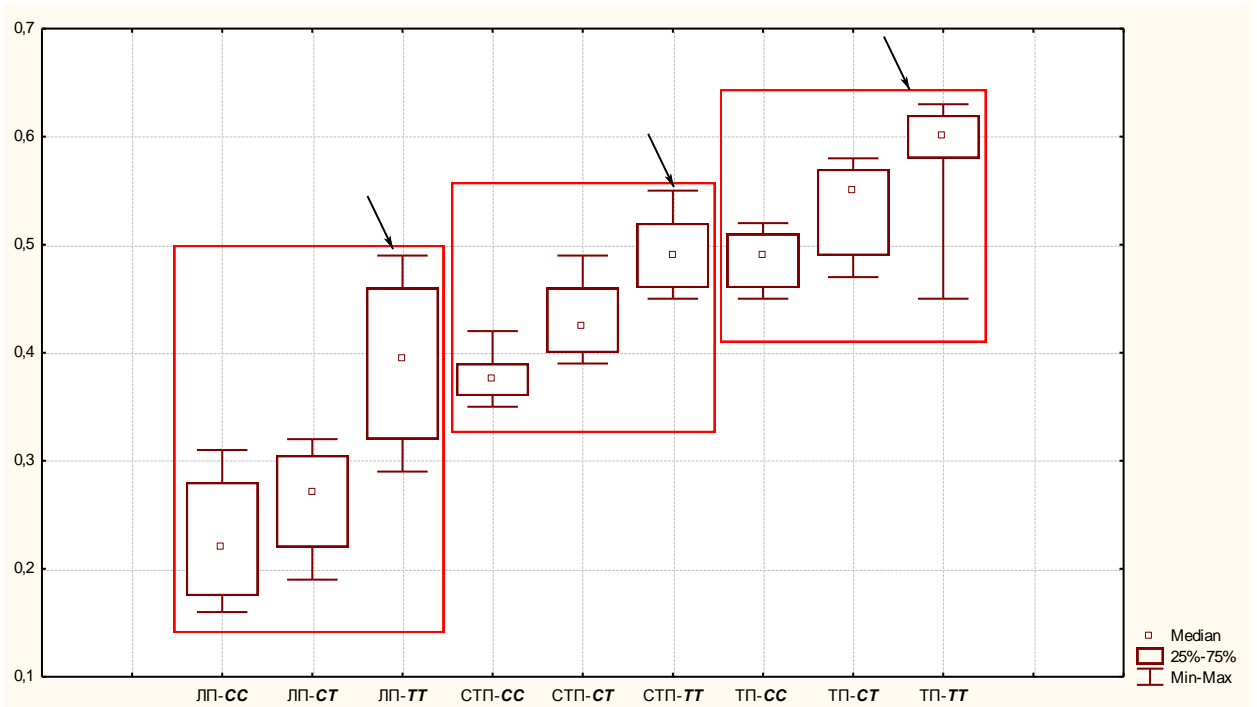


Рисунок 17– Ассоциация активности фосфолипазой  $A_2$  с полиморфизмом гена *eNOS(C774T)* у больных острым панкреатитом.

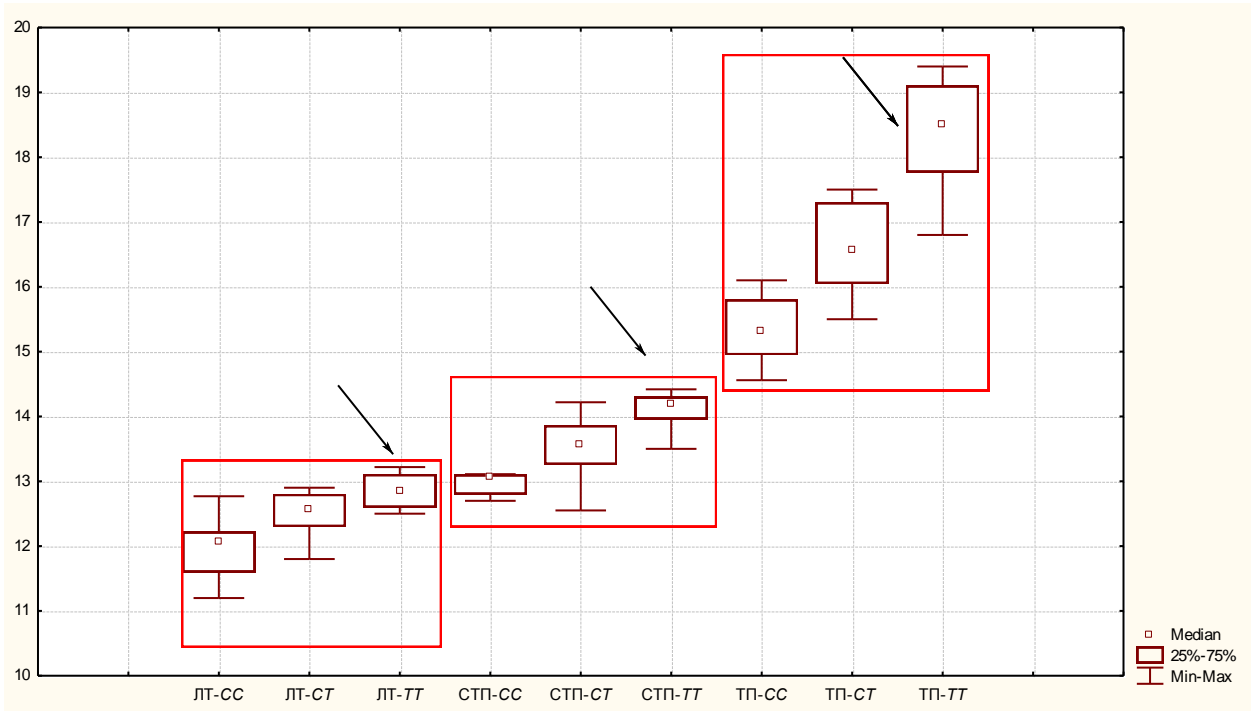


Рисунок 18– Ассоциация значений коэффициента гипоксии с полиморфизмом гена *eNOS(C774T)* у больных острым панкреатитом.

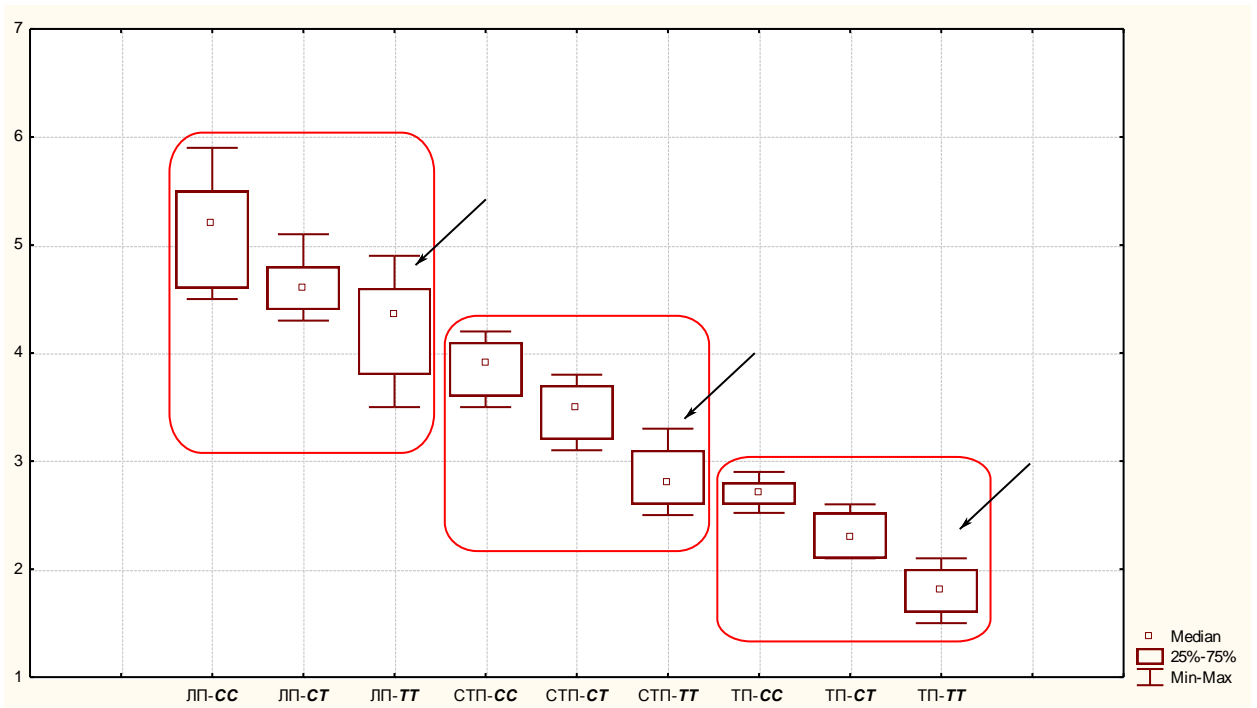


Рисунок 19– Ассоциация уровня показателя М с полиморфизмом гена *eNOS(C774T)* у больных острым панкреатитом.

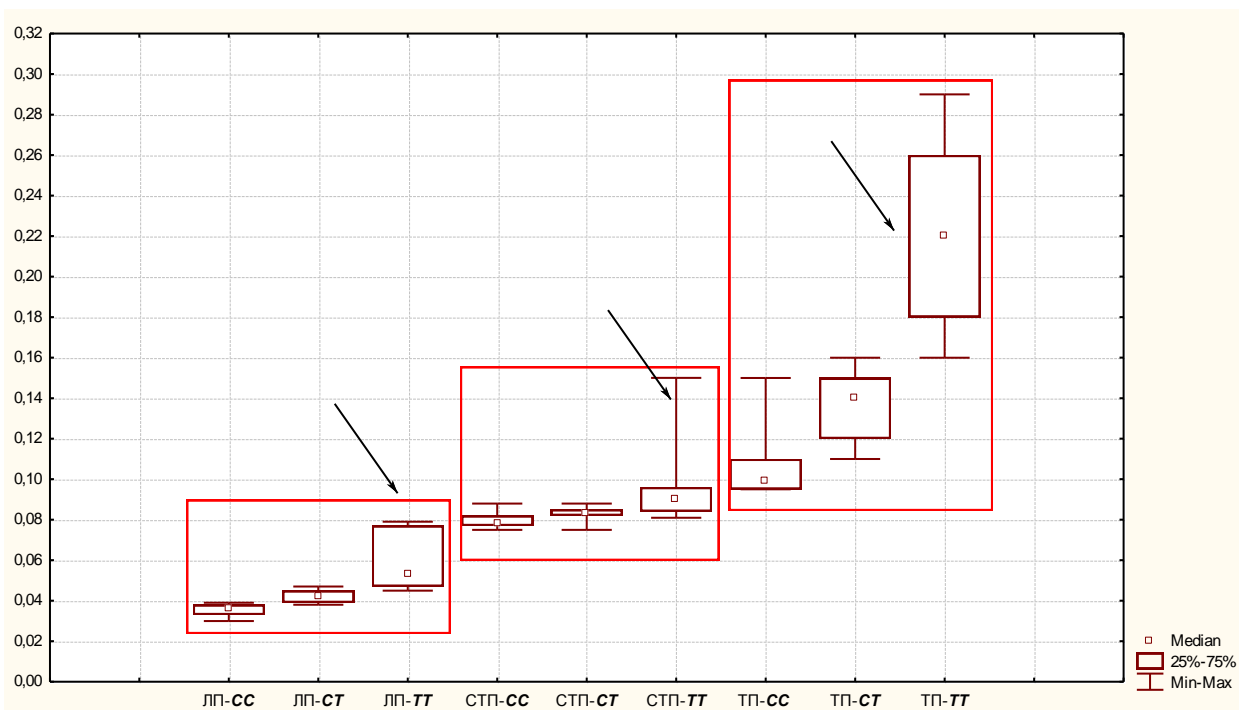


Рисунок 20– Ассоциация выраженности энтеральной недостаточности по тесту лактулоза/маннитол с полиморфизмом гена *eNOS*(*C774T*) у больных острым панкреатитом.

Необходимо отметить, что тяжелая и среднетяжелая формы острого панкреатита в большей степени представлены полиморфными вариантами гена *eNOS*, в отличие от острого легкого панкреатита. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о патогенетической роли генетических маркеров *T774T* и *C774T* в прогрессировании течения заболевания и развития разных осложнений.

## ГЛАВА 6. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ

### 6.1. Результаты лечения больных острым панкреатитом различной тяжести

Анализ клинических результатов лечения больных различных групп показал, что в группе больных острым панкреатитом легкой степени тяжести на фоне стандартной терапии отмечена положительная динамика. Общее состояние пациентов улучшалось в начальные сроки пребывания больных в стационаре. Одними из клинических признаков были снижение болевого синдрома и рвоты. Отмечено и быстрое восстановление функционального статуса кишечника, что, как было указано выше, проявлялось в лабораторных оценочных тестах энтеральной недостаточности. Отмечена положительная динамика всех исследованных лабораторных показателей.

При инструментальном исследовании также отмечены признаки купирования воспалительного процесса в поджелудочной железе на фоне проводимой консервативной терапии. В частности, при УЗИ-исследовании отмечались признаки уменьшения воспалительных явлений в тканевых структурах поджелудочной железы. Пребывание больных этой группы в стационаре составило  $12,2 \pm 1,2$  койко-дня (табл. 17).

У больных второй группы, у которых диагностирован острый панкреатит средней тяжести, течение болезни было продолжительным. Общее состояние пациентов в первые 3 суток было среднетяжелым или тяжелым. Болевой синдром сохранялся до 4 суток, рвота – до 2–3 суток. Отмечалось и повышение температуры тела. В большинстве случаев диагностированы яркие признаки пареза кишечника, которые регистрировались до 2 суток.

Отметим, что у больных острым панкреатитом средней тяжести почти всегда определена эффективность консервативной терапии, что было

выявлено не только по клиническим, но и лабораторно-инструментальным данным. Только у трех больных потребовалась хирургическая операция. Через 3 суток после поступления у них появились признаки ферментативного перитонита, что потребовало проведение вмешательства. Применено лапароскопическое санирование и дренирование брюшной полости. Больным больше никаких вмешательств не проводилось. Больные выздоровели.

Длительность пребывания в клинике пациентов этой группы составила  $16,7 \pm 1,9$  койко-дня, что было меньше такового первой группы на 4,5 койко-дня ( $p < 0,05$ ).

У больных острым панкреатитом тяжелой степени тяжести (третья группа) течение болезни было сравнительно более тяжелым, а в ряде случаев и прогрессирующим. У пациентов диагностирован выраженный, продолжительный (до 5 суток) болевой синдром, а также продолжительные (до 3 суток) рвота и повышение температуры тела до фебрильных цифр. По клиническим, лабораторным и инструментальным данным (рентген, УЗИ) у всех больных диагностированы признаки паралитической кишечной непроходимости.

Таблица 17 – Показатели результатов лечения больных острым панкреатитом  
Разной степени тяжести

Показатель		Группы исследования			
		I	II	III	IV
Количество больных		50 (100,0 %)	50 (100,0 %)	50 (100,0 %)	35 (100,0 %)
Эффективность стандартной терапия		50 (100,0 %)	47 (94,0 %)	33 (66,0 %)	26 (74,3 %)
Проведение хирургических операций	Общее	0	3 (6,0 %)	17 (34,0 %)	9 (25,8 %)
	ПЛСиД	0	3 (6,0)	10 (58,8 %)	9 (25,8 %)
	ВЛСиД	0	0	10 (58,8 %)	0
	ТЛСиД	0	0	3 (17,6 %)	0
	НПДЖП	0	0	5 (14,2 %)	0
Летальность общая		0	1 (2,0 %)	8 (16,0 %)	4 (11,4 %)
Летальность послеоперационная		-	1 (2,0 %)	7 (14,0 %)	4 (11,4 %)
Пребывание больных в клинике (койко-день)		$12,2 \pm 1,2$	$16,7 \pm 2,4$	$27,1 \pm 3,8$	$22,7 \pm 3,1$

Примечание: ПЛСиД – первая лапароскопическая санация и дренирование; ВЛСиД – вторая лапароскопическая санация и дренирование; ТЛСиД – третья лапароскопическая



санация и дренирование; НПДЖП – наружное транспеченочное дренирование желчного пузыря

Отметим, что при динамическом исследовании (УЗИ органов брюшной полости) в тканях поджелудочной железы определялись выраженные воспалительные явления, жидкостные образования, а в самой брюшной полости – свободная жидкость различного объема.

В большинстве случаев – у 33 (66,0 %) больных – консервативная терапия была эффективной. Больным не потребовалось хирургического лечения. Однако у одного больного возникли явления полиорганной недостаточности, что привело к смерти.

Установлено, что у 17 (14,0 %) пациентов в первые 5-8 суток отмечено яркое прогрессирование заболевания, состояние больных ухудшалось, отмечались явления перитонита, что выражалось не только клиническими признаками, но и нарастанием содержания в животе свободной жидкости, гипертензией желчевыводящих путей, повышением альфа-амилазной активности и температурной реакции (до 38,7 °С).

Указанные больные оперированы. Первым этапом произведена санация и дренирование брюшной полости с использованием лапароскопических технологий, у пяти (10,0 %) больных – и наружное транспеченочное дренирование желчного пузыря. У 10 (20,0 %) больных операций больше не проводили.

У 10 (20,0 %) пациентов после проведения первой операции диагностировано прогрессирующее поражение поджелудочной железы с развитием очагов некроза (секвестров), различных жидкостных образований, в том числе, оментобурсита, что послужило основанием для проведения повторных хирургических операций: дренирования и санирования жидкостных образований, оментобурсостомии, некрэктомии и др.

Течение послеоперационного периода после второго хирургического вмешательства было различным. Трём больным потребовалась ещё одна операция.

В целом после операций умерло 7 (14,0 %) больных, общая летальность составила 8 (16,0 %) пациентов. Продолжительность лечения была  $27,1 \pm 3,8$  койко–дня.

В четвертой группе 35 больных острым панкреатитом тяжелой степени в терапию включен ремаксол (подробнее укажем ниже).

В этой группе эффективность консервативной терапии оказалась выше и отмечена у 26 (74,3 %) пациентов. Хирургические вмешательства предприняты у 9 (25,7 %) больных. Характер их соответствовал третьей группе. Общая летальность (послеоперационная) оказалась 11,4 % (4 больных).

Отмечено уменьшение срока пребывания больных в стационаре до  $22,7 \pm 3,1$  койко–дней.

Таким образом, на фоне применения ремаксола эффективность терапии возрастала, хотя достоверных ее отличий от таковой третьей группы не было.

## **6.2. Клинико-лабораторная эффективность ремаксола больных острым панкреатитом тяжелой степени**

Результаты проведенного клинико-лабораторного исследования показали, что одним из факторов, определяющих тяжесть и прогрессирующее течение острого панкреатита до тяжелой формы и развития осложнений, являются изменения в ряде триггерных процессов.

Во-первых, к ним относятся изменения липидного метаболизма. Так, при легкой и среднетяжелой формах острого панкреатита процессы перекисного окисления липидов протекают умеренно и успешно купируются на фоне традиционной терапии. При остром панкреатите тяжелой степени диагностируется значительная интенсификация липопероксидации с ранних сроков заболевания с последующей пролонгацией процесса. Сюда следует отнести и данные по фосфолипазной активности, которая была особенно повышенной при тяжелой форме.

Во-вторых, выявлено, что острый панкреатит сопровождается гипоксическими изменениями, прогрессирующими заболевание и вызывает развитие разных осложнений. Данные нарушения восстанавливаются при легкой и среднетяжелой формах ОП на фоне стандартной терапии и сохраняют высокие значения на весь период наблюдения, не смотря на проведенное лечение.

В-третьих, показано, что значимым фактором прогрессирования острого панкреатита и развития осложнений является нарушение микроциркуляции, что также было сопряжено с тяжестью патологии. Установлено, что у больных острым панкреатитом легкой и средней степеней тяжести восстановление микроциркуляции наступает в первые 5 суток, при тяжелой – регистрируется стойкое сохранение дисмикроциркуляторных явлений.

В-четвертых, одним из патогенетических компонентов выступают нарушение в системе гемостаза и гипоксия, выраженность которых также была связана с тяжестью.

В-пятых, есть все основания отнести к триггерным механизмам энтеральную недостаточность, которая при легкой и среднетяжелой формах острого панкреатита на фоне стандартизированной терапии сравнительно быстро купируется, при остром панкреатите тяжелой степени восстановлению функции кишечника происходит медленно.

Как показали результаты генетических исследований, отмеченный каскад патогенетических процессов во многом связан с полиморфизмом (C774T) гена *eNOS*, который ответственен за продукцию оксида азота, объектом действия которого является и эндотелиальная выстилка сосудов микроциркуляторного русла. Отсюда очевидны причины одного из важнейших факторов прогрессирования болезни – нарушения микроциркуляции, которые особенно ярко выражены при острых тяжелых формах патологии.

Исходя из вышеизложенного материала, вполне логичным был выбор препарата для коррекции триггерных механизмов на ранних стадиях острого панкреатита.

Ремаксол обладает не только анитигипоксантиным и антиоксидантным, но и гепатопротекторным эффектами. Отметим, что «использование» его гепатопротекторного действия весьма уместно, поскольку восстановление функционального статуса печени прямо или опосредованно влияет на все указанные триггерные механизмы, особенно на липидный обмен и систему гемостаза.

Приводим результаты применения ремаксолола у больных острым панкреатитомтяжелой степени.

Выявлено, что у больных четвертой группы были следующие осложнения при поступлении: парапанкреатический инфильтрат – у 14 (40,0 %), забрюшинный инфильтрат – у 9 (25,8 %), кистозные образования ПЖЖ – у 7 (20,0 %), механическая желтуха – у 5 (14,2 %). К 6-м суткам назначения ремаксолола у больных 4-й группы наблюдения оставались парапанкреатический инфильтрат – у 12 (34,28%), забрюшинный инфильтрат – у 6 (17,15%), кистозные образования ПЖЖ – у 5 (14,28%) и механическая желтуха – у 3 (8,57%) (см. табл. 3).

При динамическом изучении показателей крови выявлено, что у пациентов 4-й группы в первые 5 суток уровень лейкоцитов превышал норму на 468,7, 333,95, 227,55, 149,2 и 54,6 % ( $p < 0,05$ ) соответственно, а на 6-е сутки – приближался к норме. По сравнению с пациентами третьей группы, количество лейкоцитов у больных 4-й группы было достоверно на 5-е и 6-е сутки – на 20,52 и 23,79 % ( $p < 0,05$ ) соответственно (см. рис. 4).

Также показано, что уровень амилазы у пациентов 4-й группы во время всего периода наблюдения превосходил достоверно значения нормы на 1607,0, 1138,1, 670,8, 467,2 и 233,9 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. К последним суткам активность амилазы приблизилась к значениям исхода. Содержание

амилазы у больных 4-й группы было ниже значения третьей группы на всех этапах исследования на 19,0–14,7 % ( $p < 0,05$ ) (см. рис. 5).

По данным анализа гемостаза, отмечено, что в первые 4 суток количество АЧТВ у больных 4-й группы было достоверно ниже нормы на 38,2, 30,76, 24,4 и 16,5 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. На 5-е и 6-е сутки данный параметр приближался к значениям нормы. По сравнению с значениями третьей группы уровень АЧТВ превышал достоверно третью группу на всех этапах исследования на 22,92–12,76 % ( $p < 0,05$ ) (см. табл. 6).

Наряду с этим количество фибриногена в плазме крови у пациентов 4-й группы относительно первой группы было выше достоверно в первые 5 суток на 78,38–29,67 % ( $p < 0,05$ ), а к 6-м суткам – было в ее пределах. По сравнению с третьей группой концентрация фибриногена у больных 4-й группы была ниже достоверно на всех этапах исследования на 21,0–22,2 % ( $p < 0,05$ ) (см. рис. 6).

Таким образом, использование ремаксолола в комплексной терапии острого панкреатита тяжелой тяжести приводит к быстрому снижению выраженности эндотоксикоза, стабилизации системы гемостаза и снижению активности исследованных ферментов в плазме крови. Положительный эффект препарата по некоторым исследованным показателям начинает проявляться с первых суток применения.

### **6.3. Эффекты влияния ремаксолола на процессы перекисного окисления липидов больных острым панкреатитом тяжелой степени**

Нами установлен существенный эффект влияния ремаксолола на интенсивность процессов перекисного окисления мембранных липидов.

Отмечено, что содержание диеновых конъюгатов у пациентов четвертой группы на фоне применения препарата в первые 4 суток превышало значения нормы на 119,05, 90,4, 61,8 и 28,56 % ( $p < 0,05$ ) соответственно, а к 5-м и 6-м суткам было в ее пределах. Тем временем,

диеновые конъюгаты у больных 4-й группы были ниже 3-й группы с 4-х по 6-е сутки исследования на 13,3 и 24,13 % ( $p < 0,05$ ) соответственно (табл. 18).

Таблица 18 – Сравнения показателей процессов перекисного окисления липидов у больных острым панкреатитом тяжелой степени тяжести при применении в традиционной терапии и ремаксола ( $M \pm m$ )

Показатель	Норма (n=45)	Группы исследования	Период наблюдения, сутки					
			1-е	2-е	3-е	4-е	5-е	6-е
ДК, у.е./мг липидов	0,216 $\pm$ 0,03	III (n=50)	<b>0,51</b> $\pm$ 0,03 <sup>1,2</sup>	<b>0,47</b> $\pm$ 0,01 <sup>1,2</sup>	<b>0,45</b> $\pm$ 0,02 <sup>1,2</sup>	<b>0,39</b> $\pm$ 0,01 <sup>1,2</sup>	<b>0,34</b> $\pm$ 0,01 <sup>1,2</sup>	<b>0,29</b> $\pm$ 0,01 <sup>1,2</sup>
		IV (n=35)	<b>0,49</b> $\pm$ 0,01 <sup>1,2,3</sup>	<b>0,45</b> $\pm$ 0,01 <sup>1,2,3</sup>	<b>0,38</b> $\pm$ 0,01 <sup>1,2,3</sup>	<b>0,32</b> $\pm$ 0,01 <sup>1,2,3</sup>	0,29 $\pm$ 0,01 <sup>1,2,3</sup>	0,23 $\pm$ 0,01 <sup>1,3</sup>
ФЛ А <sub>2</sub> , мкмоль/с /г белка	0,094 $\pm$ 0,01	III (n=50)	<b>0,51</b> $\pm$ 0,04 <sup>1,2</sup>	<b>0,43</b> $\pm$ 0,02 <sup>1,2</sup>	<b>0,34</b> $\pm$ 0,01 <sup>1,2</sup>	<b>0,28</b> $\pm$ 0,01 <sup>1,2</sup>	<b>0,24</b> $\pm$ 0,01 <sup>1,2</sup>	<b>0,14</b> $\pm$ 0,01 <sup>1,2</sup>
		IV (n=35)	<b>0,45</b> $\pm$ 0,01 <sup>1,2,3</sup>	<b>0,34</b> $\pm$ 0,01 <sup>1,2,3</sup>	<b>0,26</b> $\pm$ 0,01 <sup>1,2,3</sup>	<b>0,14</b> $\pm$ 0,01 <sup>1,2,3</sup>	0,10 $\pm$ 0,01 <sup>1,2,3</sup>	0,09 $\pm$ 0,01 <sup>3</sup>
СОД (усл. ед / мг белка)	4,98 $\pm$ 0,28	III (n=50)	<b>1,93</b> $\pm$ 0,03 <sup>1,2</sup>	<b>2,44</b> $\pm$ 0,04 <sup>1,2</sup>	<b>3,09</b> $\pm$ 0,11 <sup>1,2</sup>	<b>3,34</b> $\pm$ 0,11 <sup>1,2</sup>	<b>3,82</b> $\pm$ 0,18 <sup>1,2</sup>	<b>4,27</b> $\pm$ 0,13 <sup>1,2</sup>
		IV (n=35)	<b>2,52</b> $\pm$ 0,02 <sup>1,2,3</sup>	<b>3,12</b> $\pm$ 0,05 <sup>1,3</sup>	<b>3,35</b> $\pm$ 0,11 <sup>1</sup>	<b>3,74</b> $\pm$ 0,09 <sup>1,3</sup>	4,46 $\pm$ 0,13 <sup>1</sup>	4,99 $\pm$ 0,12 <sup>3</sup>

Показано, что у пациентов четвертой группы активность ФЛ А<sub>2</sub> в первые 5 суток превышала значения группы нормы на 240,42–59,57 % ( $p < 0,05$ ), а к 6-м суткам – была в пределах нормы. При сравнении со значениями 3-й группы уровень ФЛ А<sub>2</sub> у больных четвертой группы был достоверно ниже на всех этапах исследования на 18,6–54,16 % ( $p < 0,05$ ) (рис. 8).

Уровень СОД у больных четвертой группы в первые 4 суток был ниже значений исхода на 49,38, 37,35, 22,68 и 10,85 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. На 5-е и 6-е сутки исследования количество СОД приближалось к норме. По сравнению со значениями III группы активность СОД у больных 4-й группы превышала на всех этапах наблюдения на 32,63–17,36 % ( $p < 0,05$ ).

Следовательно, соответственно полученным данным, можно сделать заключение, что применение ремаксола в комплексе с традиционной

терапией тяжелого панкреатита способствует понижению интенсивности процессов перекисного окисления липидов, фосфолипазной активности.

#### 6.4. Эффекты влияния ремаксолола на показатели гипоксии больных острым панкреатитом тяжелой степени

Нами доказан положительный эффект влияния ремаксолола в ответ на кислородную недостаточность при остром панкреатите тяжелой тяжести (табл. 19).

Таблица 19 – Сравнения показателей гипоксии у больных острым панкреатитом тяжелой степени тяжести при применении в традиционной терапии и ремаксолола ( $M \pm m$ )

Показатель	Норма (n=45)	Группы исследования	Период наблюдения, сутки					
			1-е	2-е	3-е	4-е	5-е	6-е
Лактат, ммоль/г белка	1,164 ±0,06	III (n=50)	3,55 ±0,19 <sup>1,2</sup>	2,91 ±0,12 <sup>1,2</sup>	2,48 ±0,17 <sup>1</sup>	2,23 ±0,09 <sup>1,2</sup>	2,10 ±0,10 <sup>1,2</sup>	1,57 ±0,14 <sup>1,2</sup>
		IV (n=35)	2,92 ±0,19	2,58 ±0,13	2,20 ±0,11 <sup>1</sup>	1,88 ±0,05 <sup>3</sup>	1,24 ±0,02 <sup>3</sup>	1,17 ±0,06 <sup>3</sup>
Пируват, ммоль/г белка (x 10 <sup>-1</sup> )	1,262 ±0,08	III (n=50)	3,13 ±0,07 <sup>1,2</sup>	2,75 ±0,06 <sup>1,2</sup>	2,47 ±0,08 <sup>1,2</sup>	1,91 ±0,06 <sup>1,2</sup>	1,68 ±0,04 <sup>1,2</sup>	1,52 ±0,03 <sup>1,2</sup>
		IV (n=35)	2,89 ±0,07 <sup>1,2,3</sup>	2,79 ±0,07 <sup>1,2,3</sup>	2,15 ±0,08 <sup>1,2,3</sup>	1,73 ±0,06 <sup>1</sup>	1,83 <sup>3</sup> ±0,05	1,57 ±0,04 <sup>3</sup>
КГ, у.е	10,726 ±0,75	III (n=50)	17,92 ±0,28 <sup>1,2</sup>	15,23 ±0,51 <sup>1,2</sup>	13,75 ±0,41 <sup>1,2</sup>	13,05 ±0,20 <sup>1,2</sup>	12,84 ±0,27 <sup>1,2</sup>	12,11 ±0,19 <sup>1,2</sup>
		IV (n=35)	15,06 ±0,27 <sup>1,2,3</sup>	14,11 ±0,38 <sup>1</sup>	12,98 ±0,41 <sup>1</sup>	11,87 ±0,25 <sup>3</sup>	11,43 ±0,29 <sup>3</sup>	10,88 ±0,47

Биохимические исследования показали, что содержание лактата у больных IV группы в течение первых 4 суток было выше нормы на 122,41–27,58 % ( $p < 0,05$ ). На 5-е и 6-е сутки уровень лактата был в пределах нормы. При сравнении со значениями третьей группы количество лактата в 4-й группе было низким во весь период наблюдения на 16,57–31,42 % ( $p < 0,05$ ) (табл. 19).

Установлено, что количество пирувата у пациентов четвертой группы превышало норму в первые 4 суток на 106,04, 71,6, 50,87 и 29,32 % ( $p < 0,05$ ) соответственно, а к 5-м и 6-м суткам было в ее пределах. При сравнительном анализе установлено, что содержание пирувата у больных IV группы было достоверно ниже значения 3-й группы на 13,4-20,58 % ( $p < 0,05$ ) (табл. 19).

Установлено, что у больных острым панкреатитом тяжелой степени, получивших ремаксол дополнительно в стандартную терапию, коэффициент гипоксии в первые 4 суток был выше нормы на 49,81, 30,59, 16,41 и 10,52 % ( $p < 0,05$ ) соответственно, а к 5 и 6 суткам был в ее пределах. Тем временем, в данной группе уровень КГ был понижен по сравнению с значениями 3-й группы на весь период наблюдения на 12,0–16,43 % ( $p < 0,05$ ) (табл. 19).

Таким образом, результаты проведенного исследования показывают, что на фоне применения ремаксола явления гипоксии у больных острым панкреатитом тяжелой степени существенно уменьшаются.

### **6.5. Эффекты влияния ремаксола на показатели микроциркуляции больных острым панкреатитом тяжелой степени**

Исследованиями выявлены положительные результаты влияния ремаксола и на микроциркуляцию, которая, как указано выше (глава 4), существенно нарушается и связана с тяжестью патологии.

Показано, что показатель М – характеризующий увеличение или снижение перфузии – у больных 4-й группы в течение первых 4 суток был снижен по сравнению с нормой на 70,8, 53,39, 38,13 и 18,3 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. К 5-м и 6-м суткам наблюдения показатель М был в пределах нормы. В то же время, параметр М у больных острым панкреатитом тяжелой степени на фоне применения ремаксола превышал таковой больных тяжелой же формой, получивших стандартное лечение, достоверно на всех сроках наблюдения на 24,63–17,29 % ( $p < 0,05$ ) (табл. 20).



Отмечено, что уровень показателя  $K_v$  – отражающего соотношение между перфузией ткани и величиной ее изменчивости – у больных IV группы в первые 4 суток был ниже значений исхода на 48,17, 37,78, 26,6 и 11,88 % ( $p < 0,05$ ) соответственно, а на 5-е и 6-е сутки был в ее пределах. При этом уровень  $K_v$  у данных больных превосходил таковой 3-й группы во все этапы периода наблюдения на 15,41–18,13 % ( $p < 0,05$ ).

Таблица 20 – Сравнения показателей микроциркуляции у больных острым панкреатитом тяжелой степени тяжести при применении в традиционной терапии и ремаксола ( $M \pm m$ )

Показатель	Норма (n=45)	Группы исследования	Период наблюдение, сутки					
			1-е	2-е	3-е	4-е	5-е	6-е
M, пф. ед.	6,95 $\pm 0,37$	III (n=50)	<b>2,03</b> $\pm 0,01^{1,2}$	<b>2,74</b> $\pm 0,02^{1,2}$	<b>3,35</b> $\pm 0,03^{1,2}$	<b>4,19</b> $\pm 0,04^{1,2}$	<b>5,03</b> $\pm 0,05^{1,2}$	<b>5,98</b> $\pm 0,14^{1,2}$
		IV (n=35)	<b>2,53</b> $\pm 0,07^{1,2,3}$	<b>3,24</b> $\pm 0,11^{1,2,3}$	<b>4,25</b> $\pm 0,10^{1,2,3}$	<b>5,09</b> $\pm 0,42^{1,3}$	<b>5,90</b> $\pm 0,15^{1,3}$	6,88 $\pm 0,12^3$
$K_v$ , %	15,24 $\pm 0,20$	III (n=50)	<b>7,90</b> $\pm 0,18^{1,2}$	<b>9,08</b> $\pm 0,22^{1,2}$	<b>10,16</b> $\pm 0,28^{1,2}$	<b>11,03</b> $\pm 0,14^{1,2}$	<b>12,31</b> $\pm 0,21^{1,2}$	<b>13,83</b> $\pm 0,19$
		IV (n=35)	<b>8,60</b> $\pm 0,12^{1,2,3}$	<b>10,48</b> $\pm 0,28^{1,3}$	<b>11,964</b> $\pm 0,13^{1,3}$	<b>13,03</b> $\pm 0,22^{1,3}$	<b>14,11</b> $\pm 0,18^{1,3}$	15,83 $\pm 0,42^3$
$\sigma$ , пф. ед.	0,89 $\pm 0,04$	III (n=50)	<b>0,35</b> $\pm 0,05^{1,2}$	<b>0,42</b> $\pm 0,03^{1,2}$	<b>0,51</b> $\pm 0,01^{1,2}$	<b>0,59</b> $\pm 0,02^{1,2}$	<b>0,62</b> $\pm 0,02^{1,2}$	<b>0,72</b> $\pm 0,01^{1,2}$
		IV (n=35)	<b>0,49</b> $\pm 0,01^{1,3}$	<b>0,55</b> $\pm 0,01^{1,2,3}$	<b>0,63</b> $\pm 0,01^{1,3}$	<b>0,74</b> $\pm 0,01^{1,3}$	0,82 $\pm 0,02^3$	0,90 $\pm 0,04^3$
ИЭМ	2,02 $\pm 0,24$	III (n=50)	<b>0,59</b> $\pm 0,01^{1,2}$	<b>0,67</b> $\pm 0,03^{1,2}$	<b>0,85</b> $\pm 0,02^{1,2}$	<b>0,92</b> $\pm 0,04^{1,2}$	<b>1,29</b> $\pm 0,05^{1,2}$	<b>1,55</b> $\pm 0,05^{1,2}$
		IV (n=35)	<b>0,69</b> $\pm 0,01^{1,2,3}$	<b>0,81</b> $\pm 0,05^{1,2}$	<b>1,15</b> $\pm 0,08^{1,2,3}$	<b>1,42</b> $\pm 0,09^{1,2,3}$	1,89 $\pm 0,07^{1,3}$	2,15 $\pm 0,11^3$
Ac, пф. ед.	4,97 $\pm 0,31$	III (n=50)	<b>1,72</b> $\pm 0,01^{1,2}$	<b>2,44</b> $\pm 0,04^{1,2}$	<b>2,92</b> $\pm 0,05^{1,2}$	<b>3,633</b> $\pm 0,02^{1,2}$	3,85 $\pm 0,02^{1,2}$	4,19 $\pm 0,11^{1,2}$
		IV (n=35)	<b>1,98</b> $\pm 0,08^{1,2,3}$	<b>2,84</b> $\pm 0,07^{1,2,3}$	<b>3,22</b> $\pm 0,05^{1,2,3}$	3,98 $\pm 0,02^{1,3}$	4,555 $\pm 0,09^3$	4,99 $\pm 0,11^3$

У пациентов четвертой группы параметр  $\sigma$  – отражающий среднюю модуляцию кровотока во всех частотных диапазонах – на 1, 2, 3, 4 и 5 сутки был понижен относительно нормы на 38,3–16,86 % ( $p < 0,05$ ), а к 6-м суткам был в пределах значений нормы. Одновременно, параметр  $\sigma$  у больных данной группы превышал таковой III группы весь период исследования на 40,0–32,25 % ( $p < 0,05$ ) (табл. 20).

Показатель ИЭМ – отражающий соотношение активных и пассивных механизмов в регуляции кровотока по микрососудам – у больных IV группы в течение 4-х суток был ниже нормы на 70,78, 59,8, 33,17 и 19,7 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. К 5-м и 6-м суткам ИЭМ был в пределах нормы. При сравнении со значениями третьей группы уровень ИЭМ был выше во весь период исследования на 16,94, 20,89, 35,29, 54,3, 46,51 и 38,7 % ( $p < 0,05$ ) соответственно (рис. 10).

У пациентов четвертой группы значение показателя Ас – максимальная амплитуда колебания кровотока – в первые 5 суток было низким по сравнению со значениями нормы на 29,18–8,46 %, а к 6-м суткам было в ее пределах. Во весь период исследования показатель Ас у больных 4-й группы превосходил значение третьей группы на 15,1–19,09 % ( $p < 0,05$ ) (табл. 20).

Следовательно, назначение ремаксолола больным острым панкреатитом тяжелой степени приводит к существенной модуляции исследованных показателей микроциркуляции, что, безусловно, имеет определенное значение в лечении тяжелой формы панкреатита. Данный эффект, по всей видимости, следует связать с его антиоксидантной/антигипоксантаминой способностью, что выражается в мембраностабилизирующем эффекте, в том числе со стороны эндотелиальных клеток сосудов микроциркуляторного русла.

#### **6.6. Эффекты влияния ремаксолола на энтеральную недостаточность больных острым панкреатитом тяжелой степени**

Как нами указано выше, немаловажным фактором, влияющим на уровень эндогенной интоксикации при различной патологии органов брюшной полости, в том числе, и остром панкреатите, является энтеральный дистресс-синдром (Власов А.П. и др., 2017). Нами получен фактический материал, показывающий о способности исследуемого препарата корректировать состояние энтерогематического барьера (табл. 21).

Установлено, что у больных IV группы показатель ЭН по тесту лактулоза/маннитол в первые 5 суток превышал норму от 200,0 до 50,0 %, а к 6-м суткам – было в ее пределах. По сравнению с пациентами третьей группы ЭН по тесту лактулоза/маннитол была достоверно понижена на всех сроках исследования на 33,3–44,4 % ( $p < 0,05$ ) (табл. 21, рис. 11).

Таблица 21 – Сравнения показателей энтеральной недостаточности у больных острым панкреатитом тяжелой степени при применении традиционной терапии и ремаксола ( $M \pm m$ )

Показатель	Норма (n=45)	Группы исследования	Период наблюдения, сутки					
			1-е	2-е	3-е	4-е	5-е	6-е
Оценка ЭН по тесту лактулоза / маннитол	0,021 $\pm 0,01$	III (n=50)	<b>0,156</b> $\pm 0,01^1$	<b>0,107</b> $\pm 0,01^1$	<b>0,094</b> $\pm 0,01^{1,2}$	<b>0,071</b> $\pm 0,01^{1,2}$	0,052 $\pm 0,01$	0,036 $\pm 0,01$
		IV (n=35)	<b>0,106</b> $\pm 0,01^{1,2,3}$	<b>0,097</b> $\pm 0,01^{1,3}$	<b>0,064</b> $\pm 0,01$	0,059 $\pm 0,01$	0,034 $\pm 0,01$	0,028 $\pm 0,01$
МСМ ( $\lambda=254$ нм) у.е.	217,11 $\pm 4,01$	III (n=50)	<b>437,50</b> $\pm 17,06^1$	399,71 $\pm 15,03^{1,2}$	364,15 $\pm 19,80^{1,2}$	332,79 $\pm 12,55^{1,2}$	296,61 $\pm 14,03^{1,2}$	<b>260,70</b> $\pm 13,96^2$
		IV (n=35)	<b>401,26</b> $\pm 23,46$	<b>354,31</b> $\pm 19,31$	<b>310,90</b> $\pm 16,07$	<b>280,30</b> $\pm 12,91^{1,3}$	235,66 $\pm 15,12^3$	218,18 $\pm 12,39$
ОКА, г/л	53,82 $\pm 1,54$	III (n=50)	<b>30,60</b> $\pm 0,74^{1,2}$	<b>33,10</b> $\pm 0,95^{1,2}$	<b>37,20</b> $\pm 0,76^{1,2}$	<b>40,60</b> $\pm 0,48^{1,2}$	<b>42,74</b> $\pm 1,03^{1,2}$	<b>45,75</b> $\pm 0,69^{1,2}$
		IV (n=35)	<b>32,18</b> $\pm 0,54^1$	<b>35,240</b> $\pm 1,09^1$	<b>39,01</b> $\pm 0,67^1$	<b>43,480</b> $\pm 0,84^{1,3}$	50,90 $\pm 1,12^3$	53,38 $\pm 1,02^3$
ЭКА, г/л	46,86 $\pm 1,72$	III (n=50)	<b>26,85</b> $\pm 1,10^{1,2}$	<b>29,48</b> $\pm 0,69^{1,2}$	<b>33,05</b> $\pm 1,01^{1,2}$	<b>36,09</b> $\pm 1,28^{1,2}$	41,51 $\pm 1,17^{1,2}$	46,80 $\pm 1,20$
		IV (n=35)	<b>28,77</b> $\pm 0,49^{1,2}$	<b>32,01</b> $\pm 0,67^{1,3}$	<b>35,15</b> $\pm 1,05^1$	<b>39,34</b> $\pm 0,63^1$	44,62 $\pm 1,23$	47,30 $\pm 0,52$
ИТ, у.е	0,093 $\pm 0,01$	III (n=50)	<b>0,51</b> $\pm 0,05^{1,2}$	<b>0,44</b> $\pm 0,02^{1,2}$	<b>0,39</b> $\pm 0,01^{1,2}$	<b>0,30</b> $\pm 0,01^{1,2}$	<b>0,27</b> $\pm 0,01^{1,2}$	<b>0,19</b> $\pm 0,01^{1,2}$
		IV (n=35)	<b>0,48</b> $\pm 0,02^{1,3}$	<b>0,41</b> $\pm 0,01^{1,2}$	<b>0,34</b> $\pm 0,01^{1,2}$	<b>0,27</b> $\pm 0,01^{1,3}$	<b>0,19</b> $\pm 0,01^{1,3}$	0,09 $\pm 0,01^3$
РСА, у.е.	0,987 $\pm 0,01$	III (n=50)	<b>0,58</b> $\pm 0,01^{1,2}$	<b>0,62</b> $\pm 0,01^1$	<b>0,65</b> $\pm 0,01^{1,2}$	<b>0,71</b> $\pm 0,01^{1,2}$	<b>0,75</b> $\pm 0,01^{1,2}$	<b>0,81</b> $\pm 0,01^{1,2}$
		IV (n=35)	<b>0,61</b> $\pm 0,01^3$	<b>0,65</b> $\pm 0,01^1$	<b>0,74</b> $\pm 0,02^{1,3}$	<b>0,80</b> $\pm 0,03^{1,3}$	<b>0,85</b> $\pm 0,02^{1,3}$	0,99 $\pm 0,02^3$

Эффект влияния препарата обнаружен и по другим тестам, в том числе по динамике уменьшения токсических продуктов.

Отмечено, что у больных острым панкреатитом тяжелой степени при введении ремаксолола количество МСМ ( $\lambda=254$  нм) в первые 4 суток превосходило норму на 84,84, 63,3, 43,1 и 29,2 % ( $p<0,05$ ) соответственно. По 5-м и 6-м суткам уровень МСМ ( $\lambda=254$  нм) был в пределах нормы. При этом уровень МСМ ( $\lambda=254$  нм) у данных больных был достоверно ниже больных третьей группы во весь период наблюдения на 14,58–16,08 % (табл. 21, рис. 12).

Содержание общего альбумина у больных четвертой группы на 1, 2, 3 и 4 сутки уменьшалось по сравнению с нормой на 40,18, 34,49, 23,7 и 17,32 % ( $p<0,05$ ) соответственно, на 5 и 6 сутки было в пределах исхода. Отмечается, что ОКА у больных 4-й группы относительно к 3-й группе превышала на всех этапах периода наблюдения, причем достоверно на 5-е и 6-е сутки наблюдения – на 21,1 и 18,6 % ( $p<0,05$ ) (табл. 21).

Содержание эффективной концентрации альбумина в первые 4 суток у пациентов четвертой группы было ниже нормы на 38,53, 31,7, 24,88 и 15,93 % ( $p<0,05$ ) соответственно. К последним суткам исследования уровень ЭКА был в пределах нормы. В то же время, ЭКА у больных этой группы была высокой достоверно по сравнению с третьей группы на 1, 2 и 6-е сутки (табл. 21).

Обнаружено, что у больных IV группы индекс токсичности превышал норму в первые 5 суток на 308,3–50,53 % ( $p<0,05$ ). В последние сутки контроля данный параметр приближался к норме. По сравнению со значениями третьей группы ИТ у данных больных был достоверно низким на 3, 4, 5 и 6-е сутки исследования на 12,8–52,63 % (табл. 21).

Уровень резерва связывания альбумина у больных четвертой группы был понижен относительно нормы на 1, 2, 3 и 4 сутки на 36,74, 29,58, 20,3 и 16,31 % ( $p<0,05$ ) соответственно, а к 5-м и 6-м суткам был в ее пределах. В то время как РСА у больных острым панкреатитом тяжелой степени, в схему лечения которых включен ремаксол, превышал достоверно третью группу на всех сроках наблюдения на 11,29–21,3 % ( $p<0,05$ ) (табл. 21).

Таким образом, результаты изучения показателей эндогенной интоксикации и энтеральной недостаточности в плазме крови у больных острым панкреатитом тяжелой степени удостоверяют, что введение ремаксол в ранние сроки заболевания позволило значительно способствует снижению выраженности синдрома эндогенной интоксикации и уменьшению параметров ЭН в плазме крови. Положительный эффект препарата по ряду исследованных показателей начинает проявляться с первых суток его применения.

### **6.7. Эффективность ремаксол у больных острым панкреатитом тяжелой степени в зависимости от полиморфизма гена *eNOS*(C774T)**

Нами проведен сравнительный анализ генетического исследования больных острым панкреатитом тяжелой степени, принимающих ремаксол к дополнительно основному лечению, с больными 3-й группы, которым в ранние сроки проводилась только традиционная терапия (табл. 22).

Отметим важный факт, что мутантный генотип *T774T* гена *eNOS* играет немалую роль в прогрессировании заболевания и развитии разных осложнений.

Таблица 22 –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	2 (13,0 %)	5 (21,7)	10 (83,3 %)	1 (9,1 %)	4 (26,7 %)	4 (44,4 %)

хирургических операций	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

Трое больных (6,0 %) второй группы, оперированных в результате развития перитонита, имели полиморфный генотип *T774T* гена *eNOS*. Один из которых умер после операции в результате прогрессирования заболевания и развития полиорганной недостаточности. В третьей группе 17 (34,0 %) больных были оперированы по разным осложнениям, из которых 10 (83,3 %) имели аллель *T774T* гена *eNOS*, 5 (21,7 %) – имели гетерозиготный генотип *C774T* гена *eNOS* и 2 (13,0 %) – генотип *C774C* гена *eNOS*. У 6 (50,0 %) умерших больных был гомозиготный генотип *T774T* гена *eNOS*, а у остальных по одному больному с *C774C* и *C774T* гена *eNOS* (табл. 22).

Четверо (44,0 %) больных (из 9 (25,8 %)) IV группы с полиморфным генотипом *T774T* гена *eNOS* были оперированы в результате прогрессирования заболевания и развития перитонита. При этом двое (22,2 %) из них умерли после операции. У остальных больных (5 (55,5 %)) с мутантным генотипом *T774T* гена *eNOS* на фоне включения ремаксола в комплексную терапию отмечен положительный результат. У 4 (62,5 %) других оперированных больных (из 15 (42,8 %)) был гетерозиготный аллель *C774T* гена *eNOS*, из них двое (13,3 %) умерло в результате развития различных осложнений. Остальные больные успешно прошли лечение с положительным исходом на фоне назначения ремаксола дополнительно к основной терапии (табл. 22).

Таким образом, применение ремаксола на фоне стандартного лечения больным панкреатитом тяжелой степени приводит к улучшению результатов лечения. Безусловно, важнейшим показателем является повышение

эффективности консервативной терапии. В действительности, применение препарата в самые ранние сроки приводило к существенному повышению результативности терапии. Так, в третьей группе она была эффективна только у 33 (66,0 %), тогда как в четвертой при использовании ремаксола – у 26 (74,3 %) ( $p < 0,05$ ). При этом отметим, что у больных примутантном варианте *T774T* гена *eNOS* отмечен более убедительный эффект: консервативная терапия оказалась достаточной (окончательной) у 5 (55,5 %) больных, тогда как без применения ремаксола – только у 2 (16,6 %).

Вполне закономерно, что вне зависимости от генотипа проведение хирургических вмешательств в третьей группе потребовалось у 17 (34,0 %) больных, тогда как в четвертой группе – только у 9 (25,7 %) больных.

Отметим, что у больных при полиморфном маркере *T774T* гена *eNOS* при применении препарата необходимость в хирургическом лечении возникла у 4 (44,4 %) пациентов, тогда как на фоне стандартной терапии – у 10 (83,3 %).

Безусловно, действие препарата не могло не сказаться на послеоперационной летальности. Она в третьей группе оказалась 47,1 %, в четвертой – 44,4 %.

В целом применение ремаксола дополнительно к основной терапии сокращает срок пребывания больных в клинике и продолжительность лечения более, чем на 10 койко-дней. Основной составляющей в этом результате явилось существенное повышение эффективности консервативной терапии, благодаря которой удалось избежать хирургических вмешательств и осложнений.

## 6.8. Диагностико-лечебный алгоритм больных острым панкреатитом

При анализе результатов вышеуказанного проведенного исследования с учетом клинических данных, итогов проведенного лабораторного скрининга, в том числе, генетического анализа, а также результатов лечения больных, в том числе, с использованием антигипоксанта/антиоксиданта ремаксола нами разработан диагностико-лечебный алгоритм больных острым панкреатитом разной степени тяжести. В этом алгоритме выделяем два направления, которые определяют тактику ведения больных (рис. 21).

Первое направление заключается в том, что после проведения стандартной диагностики больных острым панкреатитом и установления диагноза при поступлении следует оценить степень тяжести заболевания с помощью одного из известных шкал диагностики (APACHE-II, Ranson и др.) с использованием Национальных клинических рекомендаций (2016).

При этом больным острым панкреатитом легкой и средней степеней тяжести показана стандартная традиционная схема терапии. Пациентам же острым панкреатитом тяжелой степени необходимо в основную стандартную схему включить ремаксол (рис. 21).

Второе направление базируется на данных генетических исследований. Больным острым панкреатитом при поступлении в клинику вне зависимости от тяжести дополнительно стандартным методам диагностики проводит генетическое исследование полиморфизма эндотелиальной синтазы оксида азота *eNOS*(*C774T*).

Больных с генотипами *C774C* и *C774T* гена *eNOS* следует оценить степень тяжести заболевания по стандартным шкалам диагностики, и терапия проводится соответственно первому способу.

Больным с полиморфным генотипом *T774T* гена *eNOS* вне зависимости от тяжести болезни в базисную терапию включают ремаксол.

При этом больных с генотипами *C774T* гена *eNOS* средней степени предпочтительно также применение терапии с ремаксолом.



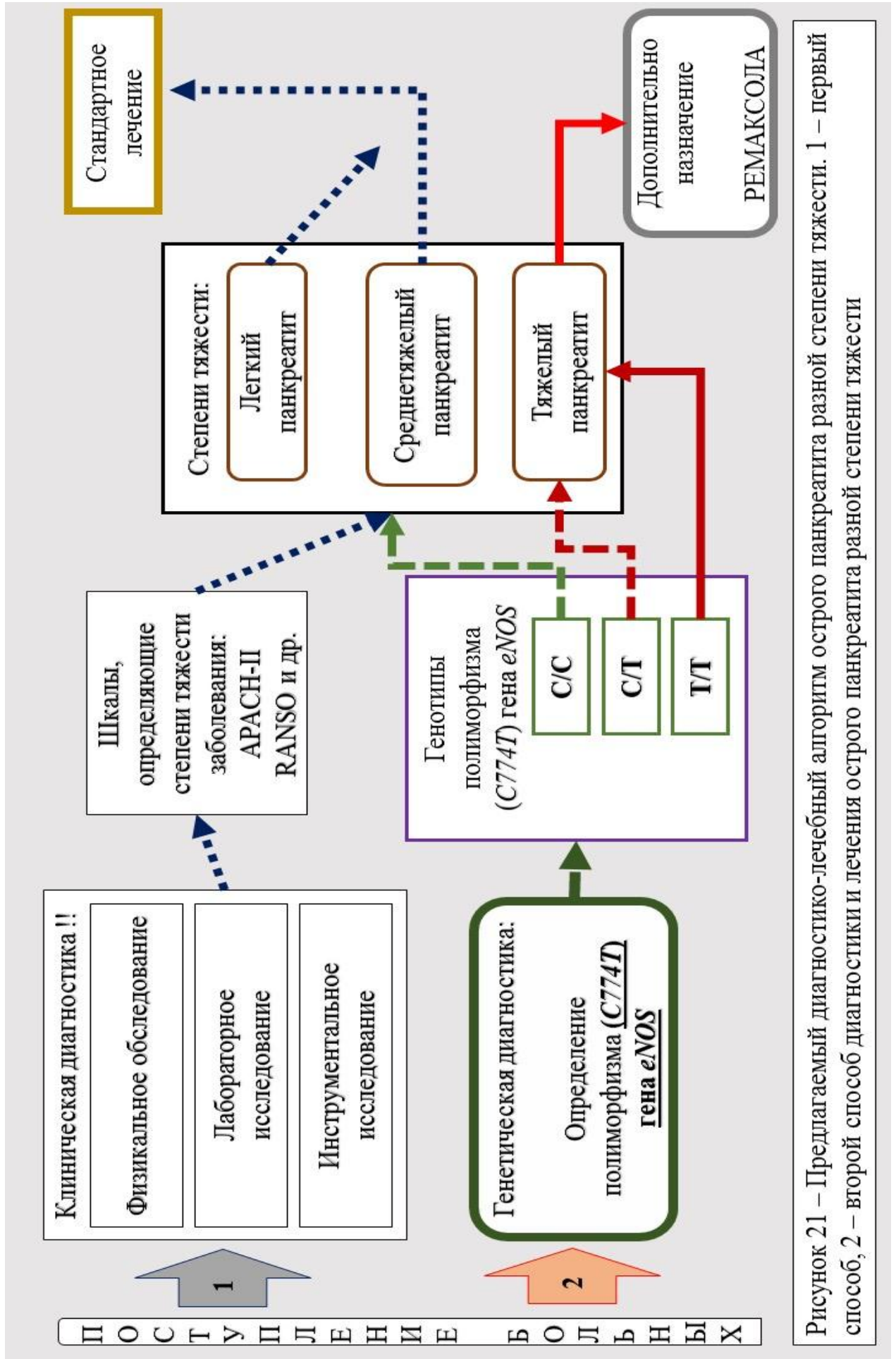


Рисунок 21 – Предлагаемый диагностико-лечебный алгоритм острого панкреатита разной степени тяжести. 1 – первый способ, 2 – второй способ диагностики и лечения острого панкреатита разной степени тяжести

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящее время острый панкреатит остается одним из тяжелых заболеваний. Летальность при этой патологии даже при использовании самых прогрессивных медицинских технологий остается на высоком уровне [38, 69]. Учитывая то, что в последние годы острый панкреатит стал встречаться чаще других острых хирургически заболеваний брюшной полости, становится очевидным и факт социальной проблемы этого заболевания [119].

Решение проблемы ведется в нескольких направлениях. Одно из ведущих – совершенствование патогенетической терапии на основе изучения разных компонентов в генезе заболевания [70].

Фундаментальные работы школы академика В.С. Савельева показали, что острый панкреатит, являющийся асептическим воспалением, характеризуется ферментной аутоагрессией, некробиозом панкреатоцитов, дистрофией железы, развитием вторичной гнойной инфекции, синдромом эндогенной интоксикации и ПОН [59]. Следовательно, происходит интенсификация мембранодестабилизирующих факторов, вызывающих модификации липидного компонента клеточных мембран и изменение их физических, химических и функциональных свойств. Эти отклонения приводят к нарушению клеточной регуляции и повреждению тканевых структур, и снижению лабильности к воздействию повреждающих факторов [205]. Ряд авторов показали, что нарушения липидного гомеостаза при ОП являются ключевым этапом деструктивных нарушений тканей ПЖЖ [54].

Отмечено, что острый панкреатит сопровождается активацией клеточных и гуморальных компонентов системы комплемента, свертывающей системы, и калликреин-кининовой системы, приводя к освобождению NOS. Далее оксид азота усиливает активность перекисного

окисления липидов клеточных мембран, повышает их проницаемость, вызывает микроциркуляторные нарушения и развитие ишемии органов [16].

Микроциркуляторными изменениям при остром панкреатите характерно замедление кровеносной скорости, повышение сосудистой проницаемости, застой элементов крови и их агрегация [191]. Гемодинамические нарушения, вызывающие тканевую гипоксию и модификацию клеточного метаболизма, являются одним из ключевых факторов прогрессирования ОП и развития ПОН [97].

Однако роль этих нарушений в генезе заболевания до конца не выяснена, а определение их роли в прогрессировании течения заболевания активно изучается.

Исходя из вышеизложенного, целью работы явилось определение роли ряда факторов в прогрессировании острого панкреатита и развития осложнений в ассоциации с полиморфизмом гена эндотелиальной NO-синтазы (*C774T*).

В основу работы положены материалы клинико-лабораторных исследований у 185 больных острым панкреатитом различной степени тяжести, разделены на 4 группы. В первую группу ( $n=50$ ) – входили больные острым панкреатитом легкой степени тяжести; во вторую группу ( $n=50$ ) – среднетяжелой; в третью ( $n=50$ ) – тяжелой; четвертая группа ( $n=35$ ) – больные тяжелой формой ОП, которым дополнительно к основному лечению включали инфузии ремаксола.

Рандомизированный отбор больных в клинические группы выполнялся по 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 (Женева, 1993).

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 тканевых структурах поджелудочной железы происходит в первые трое суток.

Нами проведено наблюдение за больными и в последующие сроки вплоть до выписки из стационара или смерти, что позволило оценить значимость факторов прогрессирования в течении болезни и развития осложнений.

Для получения данных, которые приняты за физиологическую норму, проведены соответствующие исследования у 45 здоровых лиц обоего пола.

После установления диагноза больным проводилась лечение. В первые 6 суток больным первой, второй и третьей групп исследования проводилась базисная комплексная терапия, которая содержала: инфузионный, антибактериальный, обезболивающий и десенсибилизирующий компоненты. В четвертой группе больным в периоде исследования дополнительно проведены вливания ремаксолола – ежедневно внутривенно капельно по 400,0 мл в сутки.

Больным всех групп исследованы: общие и биохимические показатели крови и мочи, биохимические показатели, характеризующие интенсивность перекисного окисления липидов, состояние микроциркуляции, выраженность эндотоксикоза, гипоксии и энтеральной недостаточности, и их генетическую ассоциацию с полиморфизмом эндотелиальной синтазы оксида азота *eNOS(C774T)*.

При поступлении в клинику больных острым панкреатитом во всех группах в плазме крови отмечено нарастание продуктов эндотоксикоза, особенно при тяжелой форме. Уровень амилазы, диастазы и липазы при поступлении при поступлении превышал достоверно норму у пациентов панкреатитом легкой тяжести на 452,9, 957,6 и 890,1% ( $p < 0,05$ ),

среднетяжелой – 932,2, 1367,7 и 1603,0 % ( $p < 0,05$ ) и тяжелой – 1785,5, 2419,4 и 2503,4% ( $p < 0,05$ ) соответственно.

На ранних стадиях заболевания установлены изменения в системе гемостаза, выраженность которых была сопряжена с тяжестью. Отмечено развитие гиперкоагуляции, особенно у больных острым панкреатитом тяжелой степени. Содержание АЧТВ у пациентов 1-3 групп при поступлении было укорочено по сравнению с нормой на 9,87, 26,02 ( $p < 0,05$ ) и 41,98 % ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Количество протромбинового времени (ПТИ) на первые сутки госпитализации у больных первой – третьей групп исследования превышало значения нормы на 15,6, 31,1 и 38,82 % ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Концентрация фибриногена в первые сутки поступления у больных 1-3 групп исследования была повышена относительно нормы на 42,25, 84,51 и 127,41 % ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Ранний период у пациентов острым панкреатитом разной степени тяжести характеризовался существенным нарушением процессов ПОЛ в виде гиперактивации, прогрессируя в соответствие с тяжестью патологии. Обнаружено, что содержание диеновых конъюгатов у больных первых трех групп при поступлении в клинику превосходило норму на 95,23, 123,8 и 142,85 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. Концентрация фосфолипазы  $A_2$  в плазме крови была повышена относительно нормального уровня в 221,1, 336,6 и 466,6 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. У больных первой, второй и третьей групп исследования в плазме крови отмечено достоверное снижение активности супероксиддисмутазы на 32,24, 41,83 и 60,61 % ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Отмечено, что у больных острым панкреатитом различной тяжести регистрировались явления гипоксии на ранних этапах исследования. Показано, что количество молочной кислоты превышало достоверно 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. Коэффициент

гипоксии превосходил нормальные цифры у больных 1, 2 и 3-й групп исследования на 18,22, 29,43 и 39,43 % ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Нами установлено, что ранний период больных острым панкреатитом сопровождается существенными нарушениями микроциркуляции.

Установлено, что значение параметра  $M$  у пациентов первой – третьей групп было достоверно низким по сравнению с нормальной величиной при поступлении на 31,44, 54,78 и 60,28 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. Параметр  $K_v$  у больных 1, 2 и 3-й группы исследования был ниже исхода на 10,92 %, 31,84 % и 48,02 %, а показатель  $\sigma$  – на 12,5, 30,0 и 56,25 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. Было выявлено, что значение параметра ИЭМ у пациентов первой, второй и третьей групп исследования было понижено в соответствии с нормальным уровнем при поступлении на 23,26, 57,92 и 29,5 % ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Доказано при изучении параметров энтеральной недостаточности, что острый панкреатит сопровождается паралитической непроходимостью в ранние сроки заболевания, преимущественно в тяжелых формах. Нами установлено, что показатель энтеральной недостаточности по тесту лактулоза/маннитол у больных первой, второй и третьей групп исследования при госпитализации достоверно превосходил норму на 140,0, 335,0 и 650,0% ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Генетическим исследованием полиморфизма гена *eNOS* (*C774T*) показано, что отличия в частоте встречаемости аллелей у доноров и у больных острым панкреатитом легкой тяжести выявлено незначительно при  $\chi^2 = 2,74$  и  $p = 0,1$ . Кроме того, не выявлено достоверных отличий в распределении генотипов *C774C*, *C774T* и *T774T* между группой сравнения и группой с легкой формой ОП при  $\chi^2 = 2,41$  и  $p = 0,3$  (табл. 13).

Генетическими исследованиями доказано, что у больных второй группы частоты 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 генотипы *C774T* и *T774T* 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.

Подтверждено, что больные третьей группы имели ассоциацию аллеля  $T((\chi^2-12,74, p-0,0004), (OR=3,1, 95\% CI (1,65-5,85)))$ , и генотипов  $C774T$  и  $T774T ((\chi^2-11,29, p-0,004), (OR=1,89, 95\% CI (0,81-4,37))$  и  $(OR=4,42, 95\% CI (11,6-16,87)))$  с риском прогрессирования заболевания.

Отметим весьма интересные факты, полученные при статистическом анализе полученных результатов, по установлению сопряженности расстройств гомеостаза (триггерных механизмах патологии) с генотипом пациентов.

Во-первых, установлена ассоциация молекулярно-генетического маркера  $C774T$  гена *eNOS* с уровнем амилазы: у индивидов первой, второй и третьей групп исследования с маркером  $T774T$  гена *eNOS* (Me=981,00; 579,28; и 445,69 соответственно) наблюдается статистически достоверный более высокий уровень амилазы в крови по сравнению с обследуемыми с генотипами  $C774C$  и  $C774T$  гена *eNOS*.

Во-вторых, выявлено, что больные острым панкреатитом различной тяжести с вариантом  $T774T$  гена *eNOS* имели более значительные изменения системы гемостаза по сравнению с больными с полиморфными генотипами  $C774C$  и  $C774T$  гена *eNOS*. Доказано, что у больных острым панкреатитом с аллелем  $T774T$  гена *eNOS* в крови более высокий уровень фибриногена ( $M \pm m = 4,6; 6,72; 8,25$  соответственно) и низкий показатель АЧТВ ( $M \pm m = 21,16; 17,32; 12,51$  соответственно,  $p < 0,05$ ) по сравнению с индивидами, имеющими генотипы  $C774C$  и  $C774T$  гена *eNOS*.

В-третьих, при исследовании процессов ПОЛ у больных первой, второй и третьей групп с мутантным генотипом  $T774T$  гена *eNOS* достоверна установлена ассоциацию с выраженными расстройствами ПОЛ процессов. Выявлено что пациенты первой, второй и третьей групп исследования с аллелем  $T774T$  гена *eNOS* имеют более высокие значения активности

фосфолипазы  $A_2$  ( $M \pm m = 0,35; 0,48; 0,58$  ( $p < 0,05$ ) соответственно, по сравнению с больными с генотипами *C774C* и *C774T* гена *eNOS*.

В-четвертых, у больных с 1-й по 4-ю группу исследования с полиморфным генотипом *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).

В-пятых, установлена статистически значимая связь между генетическими вариантами локуса *T774TeNOS* и изменениями микроциркуляции. Так, обнаружена ассоциация молекулярно-генетического маркера *T774TeNOS* с показателем микроциркуляции – М. Выявлено статистически значимое снижение М у больных 1, 2 и 3-й групп исследования с генотипом *T/T* гена *eNOS* ( $M \pm m = 4,18; 2,58; 1,84$  ( $p < 0,05$ ) соответственно), по сравнению с исследуемыми с генотипами *C774C* и *C774T* гена *eNOS*.

В-шестых, доказана достоверная ассоциация энтеральной недостаточности и полиморфным генотипом *T774T* гена *eNOS* у больных острым панкреатитом разной степени тяжести. Установлено, что больные 1, 2 и 3-й 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 индивидами, имеющими аллелями *C774C* и *C774T* гена *eNOS*.

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

Как указано во второй главе, больным острым панкреатитом проведена стандартная комплексная терапия, включая инфузионный, антибактериальный, антиферментный, обезболивающий,



десенсибилизирующий, ферментативный и противоязвенный и др. компоненты.

Нами установлено, что на фоне традиционной терапии показатели стандартных анализов крови (ОАК и БАК) у пациентов острым панкреатитом легкой тяжести купировались на 3-е и 4-е сутки наблюдения, а у больных второй группы – на 5-е и 6-е сутки исследования. Нами показано, уровень лейкоцитов у пациентов первой группы был в пределах нормы с 3-х суток исследования, а во второй группе – только на 6-е сутки.

Исследованиями установлено, что уровень панкреатических ферментов (амилаза, диастаза и липаза) у пациентов первой группы приближался к значениям нормы на 5-е сутки исследования, у больных 2-й группы – лишь к 6-м суткам.

Отмечено, что показатели (АЧТВ, ПТИ и фибриноген) системы гемостаза на фоне традиционной терапии нормализовались у больных первой группы к 4-м суткам наблюдения, а у пациентов острым панкреатитом средней тяжести – к 6-м суткам.

При определении выраженности процессов липопереокисления, 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, пируват, коэффициента гипоксии приближались к норме на 4-е и 5-е сутки наблюдения, в тоже время, у больных второй группы – к 5-м и 6-м суткам.

Измерение параметров микроциркуляции у больных I и II групп на фоне стандартной терапии показало, что параметры микроциркуляции (M, Kv,  $\sigma$ , ИЭМ, ПШ и Ac) 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.

Нами установлено, что показатель энтеральной недостаточности по тесту лактулоза/маннитол у пациентов 1-й группы был в пределах нормы на

4-е и 5-е сутки исследования, а у больных 2-й группы –к 6-м суткам исследования.

У больных острым панкреатитомтяжелой 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 также острым панкреатитомтяжелой степени, которым в терапию был включен ремаксол (четвертая группа)

При изучении динамики лечения больных III группы исследования на фоне стандартной терапии установлено, что уровень лейкоцитов был выше нормы на всех этапах исследования вплоть до 6-х суток на 97,63–111,37 % ( $p < 0,05$ ), а у больных IV группы на фоне применения ремаксолола приближался к норме к 6-м суткам. Содержание панкреатических энзимов (амилаза, диастаза и липаза) у больных третьей группы было выше нормы на всех сроках наблюдения более, чем в 2-3 раза ( $p < 0,05$ ), а в четвертой группе – приближалось к значениям нормы на 6-е сутки исследования.

Показатели гемостаза (АЧТВ, ПТИ и фибриноген) у больных 3-й группы регистрировали состояние гиперкоагуляции на протяжении всего периода наблюдения, а в четвертой группе –были в пределах нормы к 6-м суткам исследования.

Включение ремаксолола дополнительно в традиционную терапию снижало выраженность эндотоксикоза, в отличии от третьей группы, где явления синдрома эндогенной интоксикации сохранялись во весь период наблюдения (уровень амилазы был выше нормы на 1431,91–473,9 %). По сравнению с 4-й группой содержание амилазы к 6-м суткам было в пределах нормы.

При диагностике выраженности процессов липопероокисления, фосфолипидной активности у больных 3-й группы выявлено значительные изменения показателей на всех этапах наблюдения за больными, а в

четвертой группе существенные отклонения показателей отмечены до 5-и суток, а к 6-м суткам они вплотную приближались к значениям нормы.

Таким образом, при остром панкреатите тяжелой степени происходит более выраженные интенсификации процессов перекисного окисления липидов, повышение активности фосфолипазы  $A_2$  и угнетении активности супероксиддисмутаза, не снижавшиеся за период наблюдения. Однако назначение ремаксолола уменьшало интенсивность процессов перекисного окисления липидов и активность фосфолипазы,  $A_2$  и увеличивал активность супероксиддисмутаза, при этом к 6-м суткам показатели ПОЛ процессов был в пределах нормы.

Выявлено, что ремаксолол оказывает терапевтическое действие на гипоксические нарушения с первых суток наблюдения. 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 тяжелых формах острого панкреатита выявлено, что показатели  $M$ ,  $K_v$ ,  $\sigma$ , ИЭМ и  $A_c$  на фоне традиционной терапии по отношению к норме были существенно изменены на всех контрольных этапах периода наблюдения. Включение в комплексную терапию ремаксолола больным 4-й группы приводило к тому, что исследуемые параметры микроциркуляции улучшились с первых суток, а к 6-м суткам исследования приближались к норме.

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

Клинически отмечено, что к 6-м суткам исследования пациенты третьей 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 %) (рис. 1). А среди пациентов четвертой группы на 6-е сутки наблюдения выявлены следующие осложнения: парапанкреатический инфильтрат – у 12 (34,28 %), забрюшинный инфильтрат – у 6 (17,15 %), и кистозные образования ПЖЖ – у 5 (14,28 %) и механическое проявление – у 3 (8,57 %).

Срок пребывания больных 3-й группы в клинике составил  $27,1 \pm 3,8$  по сравнению с 4-й группой –  $22,7 \pm 3,1$ .

Эффективное консервативное лечение в третьей группе отмечено у 33 (66,0 %), при этом у двух больных (16,6 %) с мутантным генотипом *T774T* гена *eNOS*, у 18 (78,3 %) – с вариантом *C774T*, а 13 (86,6 %) – с аллелем *C774C*. В четвертой группе консервативная терапия была эффективна у 26 (74,3 %), вместе с тем 5 (55,5 %) из них имели полиморфный генотип *T774T*, 11 (73,3 %) – *C774T* и 10 (90,9 %) – *C774C* гена *eNOS*. Оперативное вмешательство проведено 17 (34,0) больным 3-й группы (10 (83,3 %) с полиморфным генотипом *T774T* гена *eNOS*; 5 (21,7 %) – с *C774T* гена *eNOS*) и 2 (13,0 %) – с *C774C* гена *eNOS*. Среди больных 4-й группы 9 (25,8 %) оперированы: 4 (44,4 %) больных были с гомозиготным генотипом *T774T* гена *eNOS*, 4 (26,7 %) – с *C774T* гена *eNOS* и 1 (9,1 %) – с *C774T* гена *eNOS*.

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

Отметим генетическую роль мутантного генотипа *T774T* гена *eNOS* в патогенезе ОП и развитии разных осложнений. Оказалось, что 12 (24,0 %) пациентов имели аллель *T774T* гена *eNOS*, из них 10 были оперированы (летальный исход – у 6 (50,0 %) пациентов). У больных 4-й группы с генотипами *T774T* гена *eNOS* четверо (44,4 %) пациентов были оперированы,

двое (22,2 %) умерли после операции, а остальным (26 (74,29 %)) больным хирургические вмешательства не потребовались.

Таким образом, подтверждено, что введение ремаксола предотвращает прогрессирование течения заболевания и существенно снижает развитие осложнений.

С целью оптимизации эффективности терапии больных острым панкреатитом на основе оценки маркеров полиморфизма *eNOS* (*C774T*) нами разработан алгоритм. В частности, показано, что у больных с полиморфными генотипами *C774T* и *T774T* гена *eNOS* 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 ремаксола 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 ремаксол (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 УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

АД – артериальное давление

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АОЗ – антиоксидантная защита

АОС – антиоксидантная система

АТФ – аденозинтрифосфат

АФК – активные формы кислорода

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

БАК – биохимический анализ крови

ГП – глутатионпероксидаза

ГПО – глутатион-пероксидаза

ГР – глутатионредуктаза

GST – глутатион-S-трансфераза

ДК – диеновые конъюгаты

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИТ – индекс токсичности

ИЭМ – индекс эффективности микроциркуляции

КГ – коэффициент гипоксии

ККС – калликреин - кининовая система

Kv – коэффициент вариации

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

М – микроциркуляции

МД – малоновый диальдегид

МДА – малоновый диальдегид

МК – молочной кислоты

МСМ – молекулы средней массы

НАДН – никотинамидадениндинуклеотид

ОАМ – общий анализ мочи

ОКА – общая концентрация альбумина  
ОП – острый панкреатит  
ОПН – острая печеночная недостаточность  
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром  
ОЦК – объем циркулирующей крови  
ОШ – основания Шиффа  
ПЖЖ – поджелудочная железа  
ПОЛ – перекисное окисление липидов  
ПОН – полиорганная недостаточность  
ПТИ – протромбиновый индекс  
ПЦР – полимеразная цепная реакция  
РСА – резерв связывания альбумина  
СОД – супероксиддисмутаза  
СОЭ – скорость оседания эритроцитов  
СРО – свободнорадикальное окисление  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ФГДС – фиброгастродуоденоскопия  
ФЛ – фосфалипаза  
ЭКА – эффективная концентрация альбумина  
ЭН – энтеральная недостаточность  
ЭОП – экспериментальный острый панкреатит  
Ас – максимальная амплитуда колебания кровотока  
GSH – восстановленный глутатион  
MODS – синдром полиорганной недостаточности  
NO – оксид азота  
SIRS – синдром системного воспалительного ответа  
 $\sigma$  – среднеквадратичное отклонение

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абдукаримова, Э.Э. Состояние процессов перекисного окисления липидов после комплексного лечения с озонотерапией у больных с гнойно–деструктивными заболеваниями легких и плевры [Текст] / Э.Э. Абдукаримова // Вестник Кыргызско–Российского славянского университета. – Бишкек: Кыргызско–Российский Славянский университет, 2018. – Т 18, № 2. – С. 3–6.
2. Айрапетян, А.Т. Бактериальный панкреатогенный перитонит: монография [Текст] / А.Т. Айрапетян, В.Ф. Зубрицкий. – М., 2018. – С. 48–150.
3. Антисекреторная терапия при остром панкреатите [Текст] / Е.Е. Ачкасов [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2017. – № 4. – С. 69–72.
4. Архипова, Е.В. Микровязкость и перекисное окисление липидов перитонеальных макрофагов после воздействия УФ–излучения и излучения газоразрядной плазмы [Текст] / Е.В. Архипова, И.П. Иванова // Медицинский академический журнал (Санкт–Петербург). – 2016. – Т. 16, № 4. – С. 46–47.
5. Аспекты хирургической тактики при остром инфицированном некротическом панкреатите [Текст] / А.Н. Дронов [и др.] // Хирургия Восточная Европа. – 2017. – Т. 6, № 2. – С. 206–214.
6. Атавов, Р.С. Летальность при остром панкреатите по материалам ханты–мансийской окружной клинической больницы [Текст] / Р.С. Атавов, В.В. Хрячков // Научный медицинский вестник Югры. – 2015. – № 1–2. – С. 122–125.
7. Афанасьев, А.М. Анализ причин летальности от острой кишечной непроходимости в общехирургической клинике [Текст] / А.М. Афанасьев, А.С. Горюнова, Г.В. Вакулин // Тверской медицинский журнал. – 2018. – № 3. – С. 49–50.
8. Балабина, Н.М. Хронический панкреатит: диагностика, лечение и профилактика в амбулаторных условиях [Текст]: учебное пособие / Н.М. Балабина. – Иркутск, 2016. – С. 8–18.

9. Баттаев, А.И. Антицитокиновая терапия в комплексном лечении острого панкреатита [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / Баттаев Алан Ильясович; Рос. ун-т дружбы народов. – М., 2016. – С. 55–105.
10. Вальчинская, А.Б. Международный опыт применения антибиотикопрофилактики инфекционных осложнений при остром панкреатите в стационарах скорой помощи (обзор литературы) [Текст] / А.Б. Вальчинская, Г.И. Синенченко, В.Р. Гольцов // Скорая медицинская помощь. – 2017. – Т. 18, № 1. – С. 39–44.
11. Влияет ли антимицелитарной терапии на осложнения и летальность у больных панкреонекрозом? [Текст] / В.А. Горский [и др.] // Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии: материалы XXIV Международного Конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ / под ред. В.А. Вишневого, С.Ф. Багненко, Ю.А. Степановой. – Санкт-Петербург, 2017. – С. 60–61.
12. Влияние антиоксидантов на сосудисто–тромбоцитарное звено гемостаза у больных острым панкреатитом [Текст] / Б.Б. Бромберг [и др.] // Бюллетень медицинских Интернет–конференций. – 2013. – Т. 3. – № 8. – С. 1050.
13. Возможности применения озона в коррекции нарушений гомеостаза при остром панкреатите [Текст] / П.П. Палоник [и др.] // Студенческий вестник. – 2017. – № 6–2 (6). – С. 15–17.
14. Волков, В.Е. Хирургическое лечение экстренной абдоминальной патологии: результаты и перспективы [Текст] / В.Е. Волков, Л.И. Черкасов // Здравоохранение Чувашии (Чебоксары). – 2017. – № 3. – С. 64–66.
15. Вопросы эффективной профилактики гнойно–септических осложнений при остром деструктивном панкреатите [Текст] / А.Н. Волков [и др.] // Современная кардиология и вопросы междисциплинарного взаимодействия: материалы Республиканской научно–практической конференции / под ред. Е.И. Бусалаевой. – Чебоксары, 2018. – С. 138–143.
16. Восканян, С.Э. Морфофункциональная организация поджелудочной железы и острый послеоперационный панкреатит (экспериментальные и

клинические аспекты) [Текст] / С.Э. Восканян, Г.Ф. Коротько. – М.: Издательство «Литтерра», 2017. – С. 25–55.

17. Восстановление детоксикационной способности организма при эндотоксикозе под действием антиоксидантной терапии [Текст] / А.П. Власов [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2013. – Т. 22,– № 1. – С. 51–54.

18. Выбор адекватных моделей при исследовании антиоксидантной активности веществ [Текст] / Н.С. Золотопуп [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2014. – № 8. – С. 32–33.

19. Горский, В.А. Результаты лечения больных инфицированным ретроперитонеозом [Текст] / В.А. Горский, М.А. Агапов, Ж.И. Банова // Материалы пленума правления ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. – М., 2015. – С. 41–43.

20. Григорьева, И.Н. Гипертриглицеридемический острый панкреатит: прогресс и проблемы [Текст] / И.Н. Григорьева // Атеросклероз. – 2017. – Т. 13, № 1. – С. 41–48.

21. Григорьева, И.Н. Перекисное окисление липидов у больных острым и хроническим панкреатитом [Текст] / И.Н. Григорьева, Т.И. Романова, Ю.И. Рагино // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология (Москва). – 2011. – № 7. – С. 24–27.

22. Громова, И.А. Полиморфизмы TOLL–подобных рецепторов, как причина хронизации воспалительного процесса при остром панкреатите [Текст] / И.А. Громова, В.А. Трофимов, А.В. Пивкина // XLV Огаревские чтения: материалы научной конференции: в 3–х ч. / отв. за вып. П.В. Сенин. – Саранск, 2017. – С. 82–85.

23. Дыхательная недостаточность у больных с острым деструктивным панкреатитом [Текст] / И.О. Корпачев [и др.] // Виноградовские чтения: материалы конференции молодых ученых. – Санкт-Петербург, 2015. – С. 21–23.

24. Евсеев, М.А. Патогенетические аспекты развития синдрома энтеральной недостаточности в послеоперационном периоде [Текст] / М.А. Евсеев, В.С. Фомин // *Анналы хирургии (Москва)*. – 2018. – Т. 23, № 1. – С. 5–13.
25. Ершов, А.В. Компармент–синдром при экспериментальном остром деструктивном панкреатите [Текст] / А.В. Ершов, В.Т. Долгих // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. – 2015. – Т. 136, № 5. – С. 22–27.
26. Жариков, А.Н. Хирургическое лечение больных с острым тяжелым панкреатитом [Текст] / А.Н. Жариков // *Экстренная и неотложная медицинская помощь – XXI век: материалы Всероссийской научно–практической конференции*. – Барнаул, 2017. – С. 20–22.
27. Зайнутдинов, А.М. Эффективность оптимизации антибактериальной терапии у больных острым панкреатитом [Текст] / А.М. Зайнутдинов, И.С. Малков // *Практическая медицина*. – 2016. – № 5 (97). – С. 18–20.
28. Зыбин, К.Д. Индивидуальный подход к обеспечению нутритивной поддержки пациентов с острым панкреатитом [Текст] / К.Д. Зыбин // *Вестник хирургической гастроэнтерологии*. – 2017. – № 2. – С. 28–31.
29. Ибраимов, Д.С. Результаты оперативного лечения больных острым панкреатитом [Текст] / Д.С. Ибраимов // *Наука вчера, сегодня, завтра*. – 2017. – № 5 (39). – С. 30–38.
30. Ибраимов, Д.С. Эффективность комплексного лечения больных острым панкреатитом [Текст] / Д.С. Ибраимов // *Современная медицина: актуальные вопросы*. – 2017. – № 3 (55). – С. 65–72.
31. Ивлев, В.В. Диагностическая и прогностическая значимость нарушений углеводного обмена в оценке лечения острого деструктивного панкреатита [Текст]: дис... канд. мед. наук (14.01.17) / В.В. Ивлев – Санкт–Петербург, 2014. – С. 48–78.
32. Идиятова, И.Ю. Острый панкреатит [Текст] / И.Ю. Идиятова, Л.К. Кузьмина, С.Н. Стяжкина // *Международный студенческий научный вестник*. – 2016. – № 6. – С. 36.

33. Использование низкомолекулярного гепарина (бемипарина натрия) в комплексной терапии острого панкреатита, осложненного почечной дисфункцией [Текст] / Ю.С. Винник [и др.] // Хирургия. Восточная Европа. – 2015. – № 2 (14). – С. 82–89.
34. Кенжаев, Л.Р. Коррекция нарушений клеточного звена иммунитета у больных острым деструктивным панкреатитом [Текст] / Л.Р. Кенжаев, Ш.Т. Уроков // Молодежь и медицинская наука: материалы V Межвузовской научно–практической конференции молодых ученых [Электронный ресурс]. – Тверь: Тверской ГМУ, 2018. – С. 203–204.– Режим доступа: [repo.tvergma.ru/421/1/молодежь-наука](http://repo.tvergma.ru/421/1/молодежь-наука).
35. Классификационные критерии хронического панкреатита [Текст] / Т.В. Тарасенко [и др.] // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2016. – Т. 24, № 1. – С. 91–97.
36. Клиническое значение повышения внутрибрюшного давления у пациентов с тяжелым острым панкреатитом [Текст] / Б.М. Белик [и др.]// Новости хирургии. – 2017. – Т. 25, № 2. – С. 124–130.
37. Козлов, Ю.П. Перекисное окисление липидов (пол) как основа свободно–радикальных реакций в клетках организма [Текст] / Ю.П. Козлов // Альманах мировой науки (Люберцы). – 2016. – № 2–1 (5). – С. 18–20.
38. Комбинированный подход к лечению панкреонекроза [Текст] / Т.В. Тарасенко [и др.] // Материалы пленума правления ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ / под ред. В.А. Вишневого [и др.]. – М., 2015. – С. 139–140.
39. Корольков, А.Ю. Дифференциально–диагностический подход к лечению острого панкреатита у беременных [Текст] / А.Ю. Корольков, В.Ф. Беженарь // Доказательная гастроэнтерология (Москва). – 2018. – Т. 7, № 1. – С. 104.
40. Корпачев, И.О. Острая почечная недостаточность у больных с острым деструктивным панкреатитом [Текст] / И.О. Корпачев, Ф.Я. Канестри, Е.Н. Кондрашенко // Актуальные проблемы хирургии, травматологии,

анестезиологии и реаниматологии материалы конференции молодых ученых: Виноградовские чтения / отв. за вып. Н.В. Лебедев; Российский университет дружбы народов. – М.: РУДН, 2016. – С. 46–47.

41. Лечение больных острым деструктивным панкреатитом с применением экстракорпоральных методик [Текст] / Д.Т. Назаров [и др.] // Врач–аспирант. – 2017. – Т. 85, № 6. – С. 42–47.

42. Литвин, А.А. Новые системы оценки тяжести и прогнозирования исходов острого панкреатита (обзор литературы) [Текст] / А.А. Литвин, А.А. Филатов // Гастроэнтерология Санкт–Петербурга (Санкт–Петербург). – 2018. – № 3. – С. 25–30.

43. Лutfарахманов, И.И. Современные пути прогнозирования развития сепсиса у больных тяжелым острым панкреатитом [Текст] / И.И. Лutfарахманов, П.И. Миронов // Практическая медицина. – 2016. – № 5 (97). – С. 21–24.

44. Мадьяров, В.М. Причины неблагоприятных исходов при острой кишечной непроходимости [Текст] / В.М. Мадьяров // Вестник хирургии Казахстана (Алматы). – 2017. – № 4 (53). – С. 49–52.

45. Майоров, В.М. Хирургическая коррекция эндотоксикоза при остром деструктивном панкреатите (обзор литературы) [Текст] / В.М. Майоров, З.А. Дундаров // Проблемы здоровья и экологии. – 2017. – № 3 (53). – С. 4–9.

46. Макаров, Р.В. Особенности диагностики интенсивности патологического процесса при остром панкреатите [Текст] / Р.В. Макаров, Г.Р. Самигулина, И.М. Колесникова // Заметки ученого. – 2015. – № 5–1. – С. 107–114.

47. Морфологические изменения тимуса и селезенки при остром деструктивном панкреатите в эксперименте [Текст] / Ф.Р. Аздемирова [и др.] // Врач–аспирант. – 2017. – Т. 82, № 3.1. – С. 171–176.

48. Мосина, Л.М. Особенности артериального и венозного кровотока у больных с острым панкреатитом [Текст] / Л.М. Мосина, А.Г. Голубев, Д.М. Коробков // Врач аспирант. – 2017. – Т. 81, № 2.2. – С. 248–254.



49. Нарушение в системе гемостаза у больных острым панкреатитом и ее коррекция [Текст] / С.В. Авакимян [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – №7 (142). – С. 38–40.
50. Никитин, О.Л. Перекисное окисление липидов в норме и патологии в пожилом возрасте [Текст] / О.Л. Никитин, Н.Н. Крюков // Вестник физиотерапии и курортологии. – Симферополь: Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, 2016. – Т. 22, № 2. – С. 29–30.
51. Николаев, В.М. Влияние низких температур на перекисное окисление липидов в тканях экспериментальных животных [Текст] / В.М. Николаев, Л.П. Корякина, С.А. Федорова // Достижения науки и техники АПК. – М.: Редакция журнала "Достижения науки и техники АПК", 2018. – Т. 32, № 4. – С. 62–64.
52. Обоснование необходимости включения в комплексную терапию панкреонекроза препаратов, обладающих цитокинингибирующей активностью [Текст] / В.А. Горский [и др.] // Практическая медицина. – 2017. – № 6 (107). – С. 60–65.
53. Опыт лечения острого панкреатита. Сообщение 1. Общая характеристика клинических наблюдений [Текст] / Н.Ю. Блахов [и др.] // Экстренная медицина (Минск). – 2018. – № 1. – С. 43–55.
54. Особенности влияния энтеральной недостаточности на течение острого панкреатита [Текст] / Х.Д. Таха [и др.] // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2016. – Т. 24, № 1. – С. 98–102.
55. Острый деструктивный панкреатит – возможности оптимизации лечения комбинированным применением лазерного излучения [Текст] / А.В. Гейниц [и др.] // Лазерная медицина. – 2016. – Т. 20, № 3. – С. 26.
56. Острый панкреатит [Текст]: лекции по госпитальной хирургии: в 3-х т. / Е.Г. Григорьев [и др.]; под ред. Е.Г. Григорьева. – Иркутск, 2016. – Т. 2. – С. 21–69.
57. Острый панкреатит [Текст]: учебник для вузов: в 2 ч. / В.Р. Гольцов [и др.]. – М., 2016. – С. 77–97. – (Сер. "Специалист" учебник для студентов

высших учебных заведений, обучающихся по естественно-научным направлениям).

58. Острый панкреатит в молодом возрасте [Текст] / А.А. Акимов [и др.] // Здоровье и образование в XXI веке: журнал научных статей. – 2018. – Т. 20, № 4. – С. 18–21.

59. Острый панкреатит после коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения [Текст] / Д.В. Белов [и др.] // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. – 2018. – № 1. – С. 282–283.

60. Острый панкреатит: современная классификация и общие принципы лечения [Текст] / В.Е. Волков [и др.] // Здравоохранение Чувашии. – 2017. – № 3. – С. 57–60.

61. Острый панкреатит: учебное пособие [Текст] / А.Г. Бебуришвили [и др.]. – Волгоград, 2017. – С. 10–35.

62. Панкреонекроз – основная причина летальности при перитоните у умерших вне стационара [Текст] / В.К. Островский [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 1-1. – С. 1313.

63. Полиморфизм генов алкогольдегидрогеназы, муковисцидоза, панкреатического секреторного ингибитора трипсина, катионного трипсиногена у больных хроническим панкреатитом [Текст] / Т.В. Тарасенко [и др.] // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2016. – Т. 24, № 2. – С. 86–91.

64. Прудников, П.С. Реакция антиоксидантной системы и интенсивность перекисного окисления липидов *Prúnus Cerásus* в ответ на действие гипертермии [Текст] / П.С. Прудников, Д.А. Кривушина, А.А. Гуляева // Вестник аграрной науки. – Орел: Издательство «Орловский государственный аграрный университет имени Н.В. Парахина», 2018. – № 1 (70). – С. 30–35.

65. Пушкарева, А.С. Заболеваемость острым панкреатитом населения удмуртской республики за 2016 год [Текст] / А.С. Пушкарева, Ю.А. Овчинникова, С.Н. Стяжкина // Авиценна. – 2017. – № 14. – С. 31–33.

66. Рабаев, Г.Р. Острый панкреатит: актуальные вопросы диагностики [Текст] / Г.Р. Рабаев // Современные тенденции развития науки и технологий. – 2016. – № 3–2. – С. 44–48.
67. Ранняя ультразвуковая диагностика острого панкреатита [Текст] / С.В. Новиков [и др.] // Доказательная гастроэнтерология (Москва). – 2018. – Т. 7, № 1. – С. 67.
68. Роль энтерального дистресс-синдрома при остром панкреатите и его коррекция [Текст] / Х.Д. Таха [и др.] // Актуальные вопросы современной медицины: взгляд молодого специалиста: материалы II Всероссийской научной конференции студентов и молодых специалистов / ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова». – Рязань, 2016. – С. 291–292.
69. Синдром энтеральной недостаточности у больных острым панкреатитом [Текст] / Х.Д. Таха [и др.] // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2016. – № 4. – С. 112–117.
70. Создание модели острого некротического панкреатита [Текст] / В.А. Горский [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2014. – Т. 7, № 3. – С. 196–200.
71. Станулис, А.И. Острый панкреатит и его осложнения [Текст]: учебное пособие / А.И. Станулис. – М., 2014. – С. 5–39.
72. Статистическая характеристика объемов и структура госпитализаций и лечения больных с острым холециститом и острым панкреатитом [Текст] / В.И. Подолужный [и др.] // Актуальные вопросы ургентной абдоминальной хирургии: материалы межрегиональной научно–практической конференции. – Астрахань, 2018. – С. 60–63.
73. Суняйкина, О.А. Острый деструктивный панкреатит: иммунореабилитация [Текст] / О.А. Суняйкина, А.Л. Локтионов, А.И. Конопля // Аллергология и иммунология. – 2016. – Т. 17, № 1. – С. 46.
74. Таха, Х.Д. Особенности осложнений у больных с острым панкреатитом в зависимости от выраженности СЭН [Текст] / Х.Д. Таха, С.Ю. Муравьев, С.А.

Ворначев // Санкт–Петербургские научные чтения. – СПб., 2015. – С. 467–468.

75. Течение синдрома интоксикации у больных с острым панкреатитом на фоне энтеральной коррекции [Текст] / Х.Д. Таха [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2016. – № 2 (135). – С. 86–87.

76. Уроков, Ш.Т. Комплексный подход в лечении острого панкреатита (обзор литературы) [Текст] / Ш.Т. Уроков, Т.Я. Мусоев, С.Ф. Сулейманов // Тверской медицинский журнал. – Тверь: ГБОУ ВПО ТГМА, 2018. – № 1. – С. 24–33.

77. Ушаков, А.А. К вопросу о ведении больных с острым билиарным панкреатитом [Текст] / А.А. Ушаков, В.И. Овчинников, Д.А. Бабушкин // Международный журнал экспериментального образования. – 2016. – № 4–3. – С. 424–426.

78. Федоренко, В.И. Патоморфологические изменения органов панкреатодуоденальной зоны при остром экспериментальном панкреатите и в условиях его коррекции [Текст] / В.И. Федоренко, А.П. Надеев, М.Г. Пустоветова // Бюллетень со РАМН. – 2014. – Т.34, № 4. –С. 11–16.

79. Фенотипический состав и функциональная активность моноцитов у больных острым панкреатитом [Текст] / А.А. Савченко [и др.] // Медицинская иммунология. – 2017. – Т. 19, № 1. – С. 45–54.

80. Характеристика патоморфологических изменений в жизненно важных органах при панкреонекрозе [Текст] / С.В. Макаров [и др.] // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2018. – № 2. – С. 18–25.

81. Чигаева, Е.В. Иммунная дисфункция, ассоциированная с острым деструктивным панкреатитом и прогностическими шкалами [Текст] / Е.В. Чигаева // Медицинская иммунология. – 2017. – Т. 19, № S. – С. 335.

82. Эндотелиальная дисфункция при остром панкреатите [Текст] / С.Н. Стяжкина [и др.] // Проблемы науки. – 2017. – Т. 1, № 5 (18). – С. 91–92.

83. Эффективное воспроизведение острого панкреатита в эксперименте [Текст] / В. Н. Федоренко [и др.] // [Медицина и образование в Сибири](#). – 2014. – № 3. – С.77.
84. A Multicenter Open–Label Randomized Controlled Trial of Pancreatic Enzyme Replacement Therapy in Unresectable Pancreatic Cancer [Text] / S. Tomotaka [et al.] // *Pancreas*. – 2018. – V. 47, №7. – P. 800–806.
85. A novel digital method to assess air space loss associated with acute lung injury in experimental acute pancreatitis [Text] / R. Mukherjee [et al.] // *Pancreatology*. – 2018. – V. 18, № 5. – P. 513–515.
86. A proposal of a diagnostic algorithm with validation of International Consensus Diagnostic Criteria for autoimmune pancreatitis in a Japanese cohort [Text] / K. Sumimoto [et al.] // *Pancreatology*. – 2013. – V. 13, № 3. – P. 230–237.
87. A therapeutic strategy for resectable pancreatic cancer based on risk factors of early recurrence [Text] / K. Hiroshi [et al.] // *Pancreas*. – 2018. – V. 47, № 6. – P. 753–758.
88. Aghani, E. Acute pancreatitis / E. Aghani // *Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base*. – Los Angeles, 2014. – P. 1–8.
89. Ahirwar, A.K. Interaction of iNOS gene (C150T) polymorphism and endothelial dysfunction in pathophysiology of metabolic syndrome [Text] / A.K. Ahirwar, A. Jain, A. Singh // *Tokai J Exp Clin Med*. – 2018. – V. 43, № 1. –P.24-29.
90. Alpha lipoic acid attenuates high–fructose–induced pancreatic toxicity [Text] / S. Topsakal [et al.] // *Pancreatology*. – 2016. – V. 16, № 3. – P. 347–352.
91. Amas, G.L. Results of the modification of an acute pancreatitis management protocol in Intensive Care medicine [Text] / G.L. Amas, F. Zubia Olaskoaga // *Med Intensiva*. – 2018. – P. 30.
92. Analysis of prognostic factors in pancreatic metastases: a multicenter retrospective analysis [Text] / I. Takashi [et al.] // *Pancreas*. – 2018. – V. 47, № 8. – P. 1033–1039.

93. Antioxidants as a treatment for acute pancreatitis: A meta-analysis [Text] / S. M. Jeurnink [et al.] // *Pancreatology*. – 2015. – V. 15, № 3. – P. 21.
94. Autoimmune pancreatitis of MRL/Mp mice is triggered by different subtypes of activated T-cells [Text] / L. Borufka [et al.] // *Pancreatology*. – 2017. – V. 17, № 3. – P. 52.
95. Barreto, S. G. How does cigarette smoking cause acute pancreatitis? [Text] / S. G. Barreto // *Pancreatology*. – 2016. – V. 16, № 2. – P. 157–163.
96. Barrie, J. Mis-use of antibiotics in acute pancreatitis: Insights from the United Kingdom's National Confidential Enquiry into patient outcome and death (NCEPOD) survey of acute pancreatitis [Text] / J. Barrie, S. Jamdar, N. Smith // *Pancreatology*. – 2018. – P. 24.
97. Bazerbachi, F. Systematic review of acute pancreatitis associated with interferon- $\alpha$  or pegylated interferon- $\alpha$ : Possible or definitive causation? [Text] / F. Bazerbachi, S. Haffar, M.T. Hussain // *Pancreatology*. – 2017. – P. 24–39.
98. Ben Khedher, M.R. Comprehensive insight into functional interaction between GNB3 C825T and eNOS T-786C, G894T gene polymorphisms and association with susceptibility to diabetic erectile dysfunction [Text] / M.R. Ben Khedher, M. Abid // *American Society of Andrology and European Academy of Andrology*. – 2018. – P. 12.
99. Beyer, G. Fluid resuscitation in acute pancreatitis [Text] / G. Beyer, J. Mayerle // *Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base*. – Greifswald, 2016. – P. 1–4.
100. Bihalsky, I. Peroxides in acute pancreatitis [Text] / I. Bihalsky, S. Chooklin, O. Hranat // *Pancreatology*. – 2012. – V. 12, № 6. – P. 518.
101. Biliary tract external drainage protects against multiple organs injuries of severe acute pancreatitis rats via heme oxygenase-1 upregulation [Text] / J.L. Wang [et al.] // *Pancreatology*. – 2017. – V. 17, № 2. – P. 219–227.
102. Braganza, J.M. chronic pancreatitis: electrophilic stress template [Text] / J.M. Braganza // *Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base. Med. Book*. – California, 2017. – P. 137–190.

103. Cara, E. Regenerative medicine and cell-based approaches to restore pancreatic function [Text] / E. Cara, R. Adam // *Nature Reviews Cancer*. – 2017. – V. 17. – P. 594–604.
104. Cdkn1a is a key mediator of rat pancreatic stellate cell senescence [Text] / B. Fitzner [et al.] // *Pancreatology*. – 2013. – V. 13, № 3. – P. 254–262.
105. Characterization of the duodenal bacterial microbiota in patients with pancreatic head cancer vs. healthy controls [Text] / Qi-Xiang Mei [et al.] // *Pancreatology*. – 2018. – V. 18, № 4. – P. 438–445.
106. Chavan, R. Recurrent acute pancreatitis due to pancreatic duct ascariasis in a young man [Text] / R. Chavan, M. Ramchandani, Z. Nabi // *Endoscopy*. – 2018. – P. 10.
107. Chen, F. Association of NOS2 and NOS3 gene polymorphisms with susceptibility to type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy in the Chinese Han population [Text] / F. Chen, Y.M. Li // *IUBMB Life*. – 2016. – V. 68, № 7. – P. 16–25.
108. Chen, J. Emerging role of lncRNAs in the normal and diseased intestinal barrier [Text] / J. Chen, J. Wan // *Inflamm Res*. – 2018. – P. 14.
109. Chitosan nanoparticles loaded with sodium colistimethate effectively bind gut lipopolysaccharide and improve outcome of severe acute pancreatitis [Text] / O. Rotar [et al.] // *Pancreatology*. – 2016. – V. 16, № 4. – P. 165.
110. Chooklin, S. Intraarterial therapy, interleukins and oxidative stress parameters in acute pancreatitis patients [Text] / S. Chooklin, O. Hranat // *Pancreatology*. – 2013. – V. 13, № 2. – P. 20.
111. Chronic pancreatitis: Do serum biomarkers provide an association with an inflammaging phenotype? [Text] / S. Rasch [et al.] // *Pancreatology*. – 2016. – V. 16, № 5. – P. 708–714.
112. Common variants in the CLDN2–MORC4 and PRSS1–PRSS2 loci confer susceptibility to acute pancreatitis [Text] / F.U. Weiss [et al.] // *Pancreatology*. – 2018. – V. 18, № 5. – P. 774–481.

113. Comparison of neutrophil infiltration between type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis [Text] / T. Mitsuyama [et al.] // *Pancreatology*. – 2015. – V. 15, № 3. – P. 295–301.
114. Comparison of normal saline versus Lactated Ringer's solution for fluid resuscitation in patients with mild acute pancreatitis, A randomized controlled trial [Text] / S. Choosakul [et al.] // *Pancreatology*. – 2018. – V. 18, № 5. – P. 507–512.
115. Complications of severe acute pancreatitis according to the results of pathomorphological researches [Text] / A. Kudelich [et al.] // *Pancreatology*. – 2018. – V. 18, № 4. – P. 511.
116. De Waele, J.J. Management of abdominal compartment syndrome in acute pancreatitis [Text] / J.J. De Waele // *Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base*. – Gent, 2015. – P. 1–6.
117. Depletion of the gut microbiota decreases pancreatic cancer burden by modulating the immune system [Text] / V. Sethi [et al.] // *Pancreatology*. – 2018. – V. 18, № 4. – P. 90.
118. Diagnosing autoimmune pancreatitis with the Unifying–Autoimmune–Pancreatitis–Criteria [Text] / A. Schneider [et al.] // *Pancreatology*. – 2017. – V. 17, № 3. – P. 381–394.
119. Diagnosis of intestinal failure and its impact on prognosis in patients with acute necrotizing pancreatitis [Text] / O. Kuzminska [et al.] // *Pancreatology*. – 2018. – V. 18, № 4. – P. 511.
120. Diagnostic biomarkers for early chronic pancreatitis [Text] / M.M. Lerch [et al.] // *Pancreatology*. – 2016. – V. 16, № 4. – P. 13.
121. Different types of autoimmune pancreatitis. Clinical characteristics and follow–up [Text] / A. Jimenez [et al.] // *Pancreatology*. – 2017. – V. 17, № 4. – P. 7.
122. DiMagno, M.J. Clinical update on fluid therapy and nutritional support in acute pancreatitis [Text] / M.J. DiMagno [et al.] // *Pancreatology*. – 2015. – V. 15, № 6. – P. 583–588.



123. DiMaio, C.J. Management of complications of acute pancreatitis [Text] / C.J. DiMaio // *Curr Opin Gastroenterol.* – 2018. – V. 34, № 5. – P. 336–342.
124. Diverse effects of interleukin–22 on pancreatic diseases [Text] / X. Xuan [et al.] // *Pancreatology.* – 2018. – V. 18, № 3. – P. 231–237.
125. Do the etiological factors of acute pancreatitis affect the course of the disease? [Text] / N. Fabisiak [et al.] // *Pancreatology.* – 2018. – V. 18, № 4. – P. 615.
126. Early discharge in Mild Acute Pancreatitis. Is it possible? Observational prospective study in a tertiary–level hospital [Text] / S.S. Pla [et al.] // *Pancreatology.* – 2017. – V. 17, № 5. – P. 669–674.
127. Early prediction of intestinal mucosal barrier function impairment by elevated serum procalcitonin in rats with severe acute pancreatitis [Text] / H. Li [et al.] // *Pancreatology.* – 2016. – V. 16, № 2. – P. 211–217.
128. Effects of Berberine on acute necrotizing pancreatitis and associated lung injury [Text] / C. Sun–Bok [et al.] // *Pancreas.* – 2017. – V. 46, № 8. – P. 1046–1055.
129. El–Lebedy, D. Interaction between endothelial nitric oxide synthase rs1799983, cholesteryl ester–transfer protein rs708272 and angiopoietin–like protein 8 rs2278426 gene variants highly elevates the risk of type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease [Text] / D. El–Lebedy // *Cardiovasc Diabetol.* – 2018. – V. 17, № 1. – P. 97.
130. Elongation of the small intestine in case of experimentally induced exocrine pancreatic insufficiency in young pigs – is GLP 2 the trigger? [Text] / A. Mößeler [et al.] // *Pancreatology.* – 2015. – V. 15, № 4. – P. 18.
131. Evaluation of local instillation of antibiotics in infected walled–off pancreatic necrosis [Text] / M. Werge [et al.] // *Pancreatology.* – 2018. – V. 18, № 6. – P. 642–646.
132. Factors predicting severity of acute pancreatitis: A prospective cohort study [Text] / A. Del Val [et al.] // *Pancreatology.* – 2015. – V. 15, № 3. – P. 6.

133. Gamil, S. Association of NOS3 gene polymorphisms with essential hypertension in Sudanese patients: a case control study [Text] / S. Gamil, J. Erdmann // *BMC Med Genet.* – 2017. – V. 18, № 1. – P. 128.
134. Gastroduodenal disorders [Text] / V. Stanghellini [et al.] // *Gastroenterology.* – 2016. – V.150, № 6. – P.1380–1392.
135. Genetic determinants of telomere length and risk of pancreatic cancer: a PANDoRA study [Text] / D. Campa [et al.] // *Pancreatology.* – 2017. – V. 17, № 3. – P. 522.
136. Genetic inhibition of cyclophilin D protects against bile acid or ethanol and fatty acid induced pancreatic ductal epithelial cell damage in mice [Text] / E. Tóth [et al.] // *Pancreatology.* – 2018. – V. 18, № 4. – P. 523.
137. Genomic testing for pancreatic cancer in clinical practice as real–world evidence [Text] / H. Hayashi [et al.] // *Pancreatology.* – 2018. – V. 18, № 6. – P. 647–654.
138. George, L. Protective effect of scopoletin against cerulein–induced acute pancreatitis and associated lung injury in mice [Text] / L. George, T. Ramasamy // *Pancreas.* – 2018. – V. 47, № 5. – P. 577–585.
139. Giordina, M.V. Autoimmune hepatitis [Text] / M.V. Giordina // *Nature Reviews Disease Primers.* – 2018. – V. 4. – P. 18017.
140. Guda, N.M. Recurrent acute pancreatitis and progression to chronic pancreatitis [Text] / N.M. Guda, C. Nojgaard // *Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base.* – Copenhagen, 2015. – P. 1–7.
141. Günter, S. Tissue–specific tumorigenesis: context matters [Text] / S. Günter, S–S. Marc // *Nature Reviews Cancer.* – 2017. – V. 17. – P. 239–253.
142. Habtezion, A. Immune modulation in acute and chronic pancreatitis [Text] / A. Habtezion, H. Algül // *Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base.* – Munich, 2016. – P. 1–10.
143. Herbers, U. Diagnosis and stage–adapted treatment of acute pancreatitis [Text] / U. Herbers, C. Trautwein, F. Tacke // *Med Klin Intensivmed Notfmed.* – 2018. – P. 1–13.

144. Hirotake, K. Impact of oxygen on pancreatic islet survival [Text] / K. Hirotake, K. Fouad, M. Yoko // *Pancreas*. – 2018. – V. 47, № 5. – P. 533–543.
145. Hu, X. Advances in antibiotic therapy for acute pancreatitis [Text] / X. Hu [et al.] // [Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue](#). – 2018. – V. 30, № 7. – P. 708–711.
146. IgG4-related pancreatitis: clinical and instrumental features and therapeutic pathways from a series of 153 patients [Text] / G.D. Marchi [et al.] // *Pancreatology*. – 2018. – V. 18, № 4. – P. 155.
147. IKK/NF- $\kappa$ B signaling in pancreatic stellate cells plays an essential role in regulating the immune response during pancreatitis [Text] / L. K. Chan [et al.] // *Pancreatology*. – 2017. – V. 17, № 3. – P. 512.
148. IL-6 and CRP are superior in early differentiation between mild and non-mild acute pancreatitis [Text] / H. Sternby [et al.] // *Pancreatology*. – 2017. – V. 17, № 4. – P. 550–554.
149. Ileus is a predictor of local infection in patients with acute necrotizing pancreatitis [Text] / R.A. Moran [et al.] // *Pancreatology*. – 2016. – V. 16, № 6. – P. 966–972.
150. Immunohistochemical examination of cholecystinin and gastrin receptors (CCK-2/gastrin-R) expression in normal and exocrine cancerous human pancreatic tissues [Text] / F. Sellam [et al.] // *Pancreatology*. – 2015. – V. 15, № 6. – P. 661–666.
151. Importance of pancreatic exocrine dysfunction in patients with type 2 diabetes: A randomized crossover study [Text] / B. Lindkvist [et al.] // *Pancreatology*. – 2018. – V. 18, № 5. – P. 550–558.
152. Incidence of exocrine pancreatic insufficiency after acute pancreatitis: systemic review and meta-analysis [Text] / D. de la Iglesia García [et al.] // *Pancreatology*. – 2017. – V. 17, № 5. – P. 53.
153. Increased oxidative stress and deficient antioxidant levels may be involved in the pathogenesis of idiopathic recurrent acute pancreatitis [Text] / S. Bopanna [et al.] // *Pancreatology*. – 2017. – V. 17, № 4. – P. 529–533.

154. Increased risk of candidemia in patients with necrotising pancreatitis infected with candida species [Text] / S. Rasch [et al.] // *Pancreatology*. – 2018. – V. 18, № 6. – P. 630–634.
155. Infection increases mortality in necrotizing pancreatitis: A systematic review and meta-analysis [Text] / M. Werge [et al.] // *Pancreatology*. – 2016. – V. 16, № 5. – P. 698–707.
156. Intensity of symptoms and outcomes of acute pancreatitis, a preliminary analysis of the PROMISE study [Text] / C. Sánchez–Marin [et al.] // *Pancreatology*. – 2018. – V. 18, № 4. – P. 59.
157. Interleukin–6 significantly improves predictive value of systemic inflammatory response syndrome for predicting severe acute pancreatitis [Text] / S. Jain [et al.] // *Pancreatology*. – 2018. – V. 18, № 5. – P. 500–506.
158. Intestinal barrier dysfunction and increased COX–2 gene expression in the gut of elderly rats with acute pancreatitis [Text] / D.F. Barbeiro [et al.] // *Pancreatology*. – 2016. – V. 16, № 1. – P. 52–56.
159. Intestinal fatty acid binding protein and citrulline as markers of gut injury and prognosis in patients with acute pancreatitis [Text] / G. Pooja [et al.] // *Pancreas*. – 2017. – V. 46, № 10. – P. 1275–1280.
160. Intestinal fatty acid binding protein as a marker of necrosis and severity in acute pancreatitis [Text] / K. Juozas [et al.] // *Pancreas*. – 2018. – V. 47, № 5. – P. 715–720.
161. Intestinal permeability changes, systemic endotoxemia, inflammatory serum markers and sepsis after Whipple's operation for carcinoma of the pancreas head [Text] / M. Schietroma [et al.] // *Pancreatology*. – 2017. – V. 17, № 5. – P. 839–846.
162. Is nasogastric or nasojejunal enteral feeding more appropriate in severe acute pancreatitis? [Text] / Ákos Pap [et al.] // *Pancreatology*. – 2017. – V. 17, № 3. – P. 70.

163. James, T.W. Management of acute pancreatitis in the first 72 hours [Text] / T.W. James, S.D. Crockett // *Curr Opin Gastroenterol.* – 2018. – V. 34, № 5. – P. 330–335.
164. Jin, Z. Early enteral nutrition prevent acute pancreatitis from deteriorating in obese patients [Text] / Z. Jin, Z. Wang, J. Wang // *J Clin Gastroenterol.* – 2018. – P. 13.
165. Knockdown of AGR2 induces cell apoptosis and reduces chemotherapy resistance of pancreatic cancer cells with the involvement of ERK/AKT axis [Text] / Q. Liu [et al.] // *Pancreatology.* – 2018. – V. 18, № 6. – P. 678–688.
166. Known genetic susceptibility factors for chronic pancreatitis in patients of European ancestry are rare in patients of African ancestry [Text] / A.E. Phillips [et al.] // *Pancreatology.* – 2018. – V. 18, № 5. – P. 550–558.
167. Krutika, S.P. Experimental acute pancreatitis models relevant to lipids and obesity [Text] / S.P. Krutika, S.P. Vijay // *Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base.* – Scottsdale, 2015. – P. 1–8.
168. Luteolin ameliorates experimental chronic pancreatitis induced by trinitrobenzenesulfonic acid in rats [Text] / Y. Qiang [et al.] // *Pancreas.* – 2018. – V. 47, № 5. – P. 568–576.
169. Magnus, S. New treatments and therapeutic targets for IBS and other functional bowel disorders [Text] / S. Magnus, J. Tack // *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology.* – 2018. – P. 1–17.
170. Mark, D.O. Targeting neural reflex circuits in immunity to treat kidney disease [Text] / D.O. Mark, L.R. Diane // *Nature Reviews Nephrology.* – 2017. – V. 13. – P. 669–680.
171. Mark, R.F. Clinical measurement of gastrointestinal motility and function: who, when and which test? [Text] / R.F. Mark, J.K. Peter // *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology.* – 2018. – P. 1–12.
172. Mehta, T. Intra-abdominal ticking time bomb: haemosuccus pancreaticus [Text] / T. Mehta, O. Serrano // *BMJ Case Rep.* – 2018. – P. 226.
173. Melatonin attenuates endoplasmic reticulum stress in acute pancreatitis [Text] / Z. Qian [et al.] // *Pancreas.* – 2018. – V. 47, № 7. – P. 884–891.

174. Melatonin metabolite AFMK is implicated in the pancreatic protection. Role of antioxidative mechanisms and heat shock protein (HSP) [Text] / J. Jaworek [et al.] // *Pancreatology*. – 2015. – V. 15, № 3. – P. 7.
175. Melitas, C. Metabolic pancreatitis: pancreatic steatosis, hypertriglyceridemia, and associated chronic pancreatitis in 3 patients with metabolic syndrome [Text] / C. Melitas, M. Meiselman // *Case Rep Gastroenterol*. – 2018. – V. 12, № 2. – P. 331–336.
176. Metabolic syndrome elevates the risk for mortality and severity in acute pancreatitis [Text] / A. Szentesi [et al.] // *Pancreatology*. – 2018. – V. 18, № 4. – P. 514.
177. Michael, C. Chronic constipation [Text] / C. Michael, C.F. Alexander // *Nature Reviews Disease Primers*. – 2017. – V. 3. –P. 17095.
178. Morphological and laboratory predictors of acute necrotizing pancreatitis [Text] / A. Varabei [et al.] // *Pancreatology*. – 2017. – V. 17, № 3. – P. 615–623.
179. Nagpal, S.J. Autoimmune pancreatitis [Text] / S.J. Nagpal // *Am J Gastroenterol*. – 2018. –V. 113. – № 9. – P. 1301-1309.
180. Nasr, H.B. Functional G894T (rs1799983) polymorphism and intron-4 VNTR variant of nitric oxide synthase (NOS3) gene are susceptibility biomarkers of obesity among Tunisians [Text] / H.B. Nasr, S. Dimassi // *Obes Res Clin Pract*. – 2016. – V. 10, № 4. –P. 65–75.
181. Nicole, C.P. Inflammatory and infectious manifestations of immunodeficiency in the gastrointestinal tract [Text] / C.P. Nicole, K.Y. Rhonda // *Modern Pathology*. – 2018. – V. 31. – P 844–861.
182. Nitric oxide synthase inhibition reduces albumin induced lung damage in acute pancreatitis [Text] / E. E. Abdo [et al.] // *Pancreatology*. – 2013. – V. 13, № 3. – P. 225–229.
183. Outcome of pancreas transplantation from donation after circulatory death compared to donation after brain death [Text] / E.S. van Loo [et al.] // *Pancreatology*. – 2017. – V. 17, № 1. – P. 13–18.
184. Oxidized phospholipids exert a dual effect on bile acid-induced CCL2 expression in pancreatic acini [Text] / A. Mateu [et al.] // *Pancreatology*. – 2017. – V. 17, № 3. – P. 372–380.

185. Pang, Y. Metabolic and lifestyle risk factors for acute pancreatitis in Chinese adults: A prospective cohort study of 0.5 million people [Text] / Y. Pang, C. Kartsonaki, I. Turnbull // *PLoS Med.* – 2018. – V. 15, № 8. – P. e1002618.
186. Parviz, P. Hamster as a Pancreatic Cancer Model [Text] / P. Parviz // *Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base: med. monograph.* – USA, 2012. – P. 137–190.
187. Pathogenetic mechanisms acute pancreatitis [Text] / I. Trubitsyna [et al.] // *Pancreatology.* – 2013. – V. 13, № 3. – P. 56.
188. Pathogenic variants of carboxyl–ester lipase (CEL) may affect the functional properties of the normal CEL protein [Text] / M. Dalva [et al.] // *Pancreatology.* – 2017. – V. 17, № 3. – P. 519.
189. Predictive biomarkers for acute gallstone pancreatitis in the pediatric population [Text] / M. Abu–El–Haija [et al.] // *Pancreatology.* – 2018. – V. 18, № 5. – P. 482–485.
190. Qian, Y. Effects of baicalin on inflammatory reaction, oxidative stress and PKD1 and NF–kB protein expressions in rats with severe acute pancreatitis1 [Text] / Y. Qian, Y. Chen, L. Wang // *Acta Cir Bras.* – 2018. – V. 33, № 7. –P. 556–564.
191. Qiao, Z. Pancreas regeneration [Text] / Z. Qiao, A.M. Dougla // *Nature.* – 2018. –№557 (7705). – P. 351–358.
192. Ramsay, G. Emergency general surgery in the United Kingdom: a lot of general, not many emergencies, and not much surgery [Text] / G. Ramsay, J.M. Wohlgeut // *J Trauma Acute Care Surg.* – 2018. – P. 17.
193. Schorn, S. Pain management in acute pancreatitis [Text] / S. Schorn, G.O. Ceyhan // *Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base.* – Munich, 2015. – P. 1–10.
194. Sepulveda, E.V. Acute pancreatitis and recurrent acute pancreatitis: an exploration of clinical and etiologic factors and outcomes [Text] / E.V. Sepúlveda, R. Guerrero–Lozano // *J Pediatr (Rio J).* – 2018. – P. 13.
195. Sharon, L. Medical–surgical nursing: assessment and management of clinical problems [Text] / L. Sharon, R.N. Linda Bucher, M. Margaret // *Medical–Surgical*

Nursing / L. Sharon [et al.]. – 10 th Edition. – Brunner & Suddarth, 2017. – Single Volume. – P. 53–99. – URL: [www. cmece. com](http://www.cmece.de.com)

196. Sunkara, T. Small bowel obstruction secondary to acute pancreatitis [Text] / T. Sunkara, D. Etienne // *Gastroenterology Res.* – 2017. – V. 10, № 1. –P. 42–44.

197. Suzuki, M. Acute pancreatitis in children and adolescents [Text] / M. Suzuki, J.K. Sai, T. Shimzu // *World J Gastrointest Pathophysiol.* – 2014. – V. 5. – P. 416–426.

198. Talukdar, R. Classification systems for the severity of acute pancreatitis [Text] / R. Talukdar, S.S. Vege // *Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base.* – Rochester, 2016. – P. 1–8.

199. Terzi, S. The endothelial nitric oxide synthase (NOS3–786T>C) genetic polymorphism in chronic heart failure: effects of mutant –786C allele on long–term mortality [Text] / S. Terzi, A.K. Emre. K. Yesilcimen // *Acta Cardiol Sin.* – 2017. – V. 33, № 4. –P. 420–428.

200. Trikudanathan, G. Current concepts of the role of abdominal compartment syndrome in acute pancreatitis – an opportunity or mere–ly an epiphenomenon [Text] / G. Trikudanathan, S. Vege // *Pancreatology.* – 2014. – V. 14. – P. 238–243.

201. Watanabe, T. Immunopathogenesis of pancreatitis [Text] / T. Watanabe, M. Kudo // *Mucosal Immunology.* – 2016 – V. 10. – P. 283–298.

202. Weiss, F.U. Genetics of acute pancreatitis [Text] / F.U. Weiss, M.M. Lerch // *Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base.* – Greifswald, 2016. – P. 1–10.

203. Wen, L. Calcium signaling, mitochondria and acute pancreatitis: avenues for therapy [Text] / L. Wen, R. Mukherjee // *Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base.* – Liverpool, 2016. – P. 1–13.

204. Williams, J.A. The Exocrine pancreas: current concepts of health and disease [Text] / J.A. Williams // *Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base. Med. Book.* – USA, 2018. – P. 183–323.

205. Yabe, D. Use of the Japanese health insurance claims database to assess the risk of acute pancreatitis in patients with diabetes: comparison of DPP–4 inhibitors with other oral antidiabetic drugs [Text] / D. Yabe, H. Kuwata, M. Kaneko // *Diabetes Obes Metab.* – 2015. – V. 17, № 4. –P. 4.