

На правах рукописи

МАЛАХОВА
Оксана Сергеевна

**РОЛЬ ГЕПАТОДЕПРЕССИИ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ
ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА НА РАННИХ СТАДИЯХ**

14.01.17 – Хирургия

А в т о р е ф е р а т
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Нижний Новгород - 2019

Работа выполнена на кафедре факультетской хирургии Медицинского института федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор **Власов Алексей Петрович**

Официальные оппоненты:

Стяжкина Светлана Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской хирургии, профессор;

Смолькина Антонина Васильевна, доктор медицинских наук, доцент, медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ульяновский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, кафедра общей хирургии, заведующий.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « » 2019 г., в « » часов, на заседании диссертационного совета Д. 208.061.06 при ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского. д.10/1

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского. д.10/1; с авторефератом – на официальном сайте ВАК Министерства образования и науки РФ.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

А. С. Мухин

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность. До настоящего времени одним из тяжелых, трудно прогнозируемых заболеваний брюшной полости является острый панкреатит (Кукош М.В. и др., 2015; Мухин А.С. и др., 2016). Вопросам диагностики степени и характера поражения поджелудочной железы, прогнозированию и лечению острого панкреатита, а также многим другим аспектам посвящено большое количество конференций разного уровня как в нашей стране, так и за ее пределами. Благодаря неимоверным усилиям специалистов разного профиля, получены обнадеживающие результаты в лечении этой тяжелой патологии (Фирсова В.Г., Паршиков В.В., 2013; Корымасов Е.А. и др., 2016; Анисимов А.Ю. и др., 2017). Однако, несмотря на эти успехи, проблема остается весьма актуальной. Не вызывает сомнений, что успешная терапия острого панкреатита может быть достигнута только при детальном изучении этиопатогенеза с акцентом не только на познаниях происходящих патогенетических событий в самом органе-поражения, но и на организменном уровне (Таха Х.Д., Федосеев А.В., 2016).

Степень разработанности темы исследования. Известно, что при остром панкреатите некротический процесс тканевых структур поджелудочной железы при деструктивном варианте течения заболевания развивается в первые трое суток (Винник Ю.С. и др., 2017) Этот отрезок времени является отправной точкой для утяжеления болезни, в патогенезе которой является не столько наличием некротизированных участков паренхимы органа-поражения (местный уровень), сколько развитие осложнений со стороны различных органов и систем (организменный уровень) (Фирсова В.Г. и др., 2018). Безусловно, в этом процессе одним из значимых органов, определяющих тяжесть и направленность течения острого панкреатита в целом, является печень. Это определяется не только топографо-анатомическими, но и функциональными взаимоотношениями поджелудочной железы и печени. Печень, являющейся первым барьерным органом на пути распространения токсинов и различных биологически активных веществ от пораженной поджелудочной железы. Известно, что в случаях угнетения функционального статуса печени коррекция гомеостатических нарушений становится неполноценной, и на этом фоне появляется реальная возможность сохранения или прогрессирования воспалительно-некротического процесса фактически любого происхождения. Очевидно, что скорость и характер поражения печени при остром панкреатите определяется многими факторами, в том числе и ее компенсаторными возможностями противостоять факторам агрессии (Власов А.П. и др., 2013). В этой связи важнейшей задачей хирургии является определение при остром панкреатите на самых ранних стадиях функционального потенциала печени и установление наиболее значимых факторов, влияющих на него.

Цель работы. На ранних стадиях острого тяжелого панкреатита установить сопряженность его прогрессирования и развития осложнений с нарушением функционального статуса печени.

Задачи: 1. У больных острым тяжелым панкреатитом в динамике в течение 5 суток изучить ряд основных показателей функционального состояния печени (альбуминсинтезирующую, альбуминметаболизирующую, пигмент-регулирующую, детоксикационную функции, участия в липидном обмене, состояние печеночного кровотока).

2. При остром тяжелом панкреатите определить наиболее реактивные функциональные расстройства со стороны функционального состояния печени.

3. Установить сопряженность темпа возникновения нарушений функционального статуса печени с прогрессированием острого панкреатита и развития осложнений.

4. Выделить группы больных с различной скоростью поражения печени при остром тяжелом панкреатите и установить связь с причиной заболевания.

5. На основе изменений в наиболее реактивных показателях функционального состояния печени у больных острым тяжелым панкреатитом разработать индекс прогнозирования течения болезни.

Научная новизна.

На основе изучения в ранние сроки в динамике ряда основных показателей функционального состояния печени выделены две группы больных острым тяжелым панкреатитом: с быстрым и медленным поражением органа.

Показано, что при быстром темпе поражения печени отмечается прогрессирование острого тяжелого панкреатита, что усугубляет прогноз заболевания.

Доказано, что в быстрой депрессии функционального состояния печени при остром тяжелом панкреатите важнейшую роль играет активизация фосфолипаз и оксидативный стресс.

Установлено, что изменения печеночного кровотока, нарушения альбуминсинтезирующей и пигментрегулирующей, детоксикационной функции печени при остром тяжелом панкреатите не отличаются высокой реактивностью и трансформация этих показателей в первые 2 суток заболевания не существенно отличается при различных вариантах поражения печени, достигая достоверных изменений позднее.

Установлено, что наиболее выражены расстройства функционального состояния печени при алкогольном панкреатите, что сопровождается сравнительно частым прогрессированием заболевания и резистентностью к консервативной терапии.

Разработан новый способ прогнозирования течения острого панкреатита на основе определения функциональных потенциальных возможностей печени (патент на изобретение).

Теоретическая и практическая значимость работы.

Выделение двух групп больных тяжелым панкреатитом (с быстрым и медленным темпом поражением органа) позволяет индивидуализировано определять стратегию в лечении этой тяжелой патологии.

Предложенный способ прогнозирования течения острого панкреатита на основе установления функциональных потенциальных возможностей печени дает возможность установить агрессивность течения этой патологии.

Полученные сведения о значимости мембранодестабилизирующих процессов в тканевых структурах печени и их триггерных механизмах в прогрессировании острого панкреатита являются базой для совершенствования патогенетической терапии заболевания.

Методология и методы исследования

Методология данной представленной диссертационной работы базирована на подробнейшем изучении и резюмировании имеющихся научных данных по этиопатогенезу и расстройствам гомеостаза, а также с учетом уже существующих данных по дизрегуляторной патологии развивающейся при остром панкреатите. С учетом поставленными в начале исследования целью и задачами был разработан досконально продуманный план выполнения основных этапов данной диссертационной работы, а также адекватно выбраны как объекты исследования, так и комплекс современных методов исследования, в том числе на молекулярном уровне. Объектом научного изыскания стали пациенты с клиникой острого тяжелого панкреатита. В процессе работы использованы лабораторно-инструментальные тесты оценки функционального статуса печени, эндогенной интоксикации, расстройств липидного обмена, липопероксидации, методы доказательной медицины и статистические методы.

Положения, выносимые на защиту

1. В ранние сроки острого тяжелого панкреатита дифференцируются две группы больных: с быстрым и медленным поражением печени, что является немаловажным в определении характера течения заболевания и его прогноза. При алкогольном панкреатите поражения печени наиболее значимое, что проявляется сравнительно частой (у 77,3 % больных) резистентностью к консервативной терапии и развитию осложнений.

2. Наиболее реактивными компонентами быстро и существенно изменяющимися функциональный статус печени при остром тяжелом панкреатите, являются мембранодестабилизирующие явления клеток печени, развитие которых в первую очередь обусловлены чрезмерной активизацией фосфолипазы А₂ и оксидативным стрессом.

3. Поражение печени вне зависимости от его характера (сравнительно быстрое и сравнительно медленное) на ранних сроках острого тяжелого панкреатита в меньшей степени проявляется ухудшением органного

кровотока, нарушением альбуминсинтезирующей, пигментрегулирующей и детоксикационной функций.

4. По предложенному способу, основанному на оценке проявлений гепатодепрессии, представляется возможным прогнозировать течения острого панкреатита (средняя чувствительность способа 85,7 %, специфичность – 90,5 %).

Степень достоверности результатов проведенного исследования.
Достоверность научных положений и выводов основывается на достаточном объеме клинико-лабораторных данных, современных методах исследования и статистической обработке данных. Полученные результаты подверглись компьютерной статистической обработке с использованием пакета программ «Биостат» с расчетом критерия t Стьюдента, средней арифметической выборочной совокупности, ошибки средней арифметической. Проводили расчет коэффициента корреляции (r) и кси-квадрат (χ^2).

Апробация результатов исследования.

Результаты работы продемонстрированы и подвергнуты обсуждению на Юбилейной двадцатой объединенной Российской гастроэнтерологической (Москва, 2014), научно-практической конференции молодых ученых, аспирантов и студентов национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева (Саранск, 2014-2017), 72-й научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием (Волгоград, 2014), Первом съезде хирургов Приволжского федерального округа с международным участием (Нижний Новгород, 2016), на Огаревских чтениях – научно-практических конференциях Мордовского государственного университета (Саранск, 2016-2018).

Внедрение результатов исследования.

Результаты диссертационного труда внедрены в работу хирургических отделений РКБ имени С.В. Каткова (г. Саранск). Диссертационные положения включены в программу и используются при обучении студентов на кафедре факультетской хирургии Медицинского института ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева».

Личный вклад автора в получении результатов, изложенных в диссертации.

Автором установлены цель и задачи научной работы, проведен детальный подбор отечественной и зарубежной литературы, разработан и исполнен план клинико-лабораторного исследования. Диссертант лично участвовал в подборе больных в группы, их наблюдении, обследовании и лечении, а также проведении лабораторных исследований. В соответствии с дизайном исследования у больных в ранние сроки проводили детальное

изучение функционального состояния печени. Осуществлял статистическую обработку материала и подготовку его к публикациям.

Связь темы диссертации с планом научно-исследовательских работ университета.

Диссертация выполнена в соответствии с планом научных исследований по тематике Мордовского государственного университета имени Н. П. Огарева "Новые методы интенсивной терапии и реанимации в хирургии и эксперименте" (номер госрегистрации 019900117470).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 14.01.17 – хирургия по нескольким областям: «Изучение причин, механизмов развития и распространенности хирургических заболеваний», «Разработка и усовершенствование методов диагностики и предупреждения хирургических заболеваний».

Публикации. По теме диссертации опубликовано 14 работ, 7 из них (5 статей и 2 тезиса) в журналах, включенных ВАК Минобрнауки РФ в перечень рецензируемых изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук, получен патент на изобретение № 2676331 от 28.12.2018 г.

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 141 странице компьютерного текста. Диссертация содержит введение, обзор литературы (1-я глава), материалы и методы исследования (2-я глава), результаты исследований (3–4-я главы), обсуждение, выводы, практические рекомендации и список литературы, который охватывает 148 отечественных и 99 иностранных источников. Работа содержит 16 таблиц и 16 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Клинико-лабораторные исследования выполнены на базе хирургических отделений ГБУЗ РМ «РКБ им. С.В. Каткова» г. Саранска. Проведено проспективное контролируемое исследование 85 больных острым тяжелым панкреатитом в возрасте от 25 до 65 лет.

Выделены четыре группы: I – группа больные тяжелым панкреатитом неалкогольного происхождения с abortивным течением (n=25); II – группа больные тяжелым панкреатитом алкогольного происхождения с abortивным течением (n=21); III – группа больные тяжелым панкреатитом неалкогольного происхождения с прогрессирующим течением (n=17); IV –

группа больные тяжелым панкреатитом алкогольного происхождения с прогрессирующим течением (n=22).

Критериями включения в группы являлись: возраст больных от 25 до 65 лет; признаки (клинические и лабораторно-инструментальные) острого панкреатита, давность заболевания не более 2 суток.

Критериями исключения являлись: возраст больных моложе 24 лет и старше 65 лет; беременность; кахексия; острое нарушение мозгового кровообращения; сахарный диабет; онкологические заболевания; ВИЧ; другая тяжелая сопутствующая соматическая патология; давность заболевания более 2 суток.

Пациенты, принявшие участие в исследованиях, во всех группах были сопоставимы по демографическим признакам: половому (между первой и третьей критерий $\chi^2=0,115$, $p=0,735$; между второй и четвертой критерий $\chi^2=0,282$, $p=0,596$) и возрастному (критерий $\chi^2=1,133$, $p=0,854$) составу. Отмечено отсутствие существенных различий в группах по давности болезни (критерий $\chi^2=0,187$, $p=0,980$), общему состоянию больных при поступлении (критерий $\chi^2=1,128$, $p=0,771$). Статистически значимой разницы в частоте сопутствующих хронических заболеваний систем пищеварения, дыхания, кровообращения, эндокринной системы также не выявлено (критерий $\chi^2=0,212$, $p=0,467$).

При поступлении, наряду с клинико-лабораторными исследованиями, проведено и инструментальное обследование пациентов – УЗИ органов брюшной полости, которое выявило наличие признаков острого панкреатита, с одной стороны, и сопоставимость выраженности воспалительного процесса в самом органе поражения (критерий $\chi^2=4,992$, $p=0,937$) и изменениями в других органах, в частности печени (критерий $\chi^2=4,802$, $p=0,849$), а также наличия свободной жидкости в животе (критерий $\chi^2=6,424$, $p=0,093$). Отметим, что у пациентов первой и третьей группы частота билиарного происхождения болезни была сопоставимой (критерий $\chi^2=0,913$, $p=0,340$).

Стратификацию больных по тяжести острого панкреатита проводили при поступлении их в стационар, а затем – по наличию органной недостаточности после 48 часов интенсивной терапии, а также по развитию осложнений – локальных или системных.

Углубленные лабораторные биохимические исследования проведены в первые 5 суток нахождения больных в стационаре. Работа с больными проводилась на основе их информированного согласия в соответствии с международными этическими требованиями ВОЗ (Женева, 1993).

Для получения данных, которые приняты за условную норму, проведены лабораторные исследования 17 практически здоровых лиц возрастом от 25 до 55 лет.

Тяжесть острого панкреатита оценена по шкале АРАСНЕ II. Сумма баллов у пациентов первой группы составила $13,6 \pm 0,86$ баллов, во второй – $14,1 \pm 0,92$, в третьей – $14,4 \pm 1,1$, в пятой группе – $14,7 \pm 1,2$ баллов. Отметим, что по этой шкале при сумме баллов более 12 острый панкреатит относится к тяжелой степени.

Больным в раннем послеоперационном периоде проводилась стандартизированная терапия, включающая антибактериальный, дезинтоксикационный компоненты, а также и симптоматическое лечение.

Больным кроме рутинных методов исследования крови и мочи применен комплекс исследований, позволяющий оценить выраженность эндогенной интоксикации, оксидативного стресса, фосфолипазной активности, кровотока печени.

С этой целью проведены следующие исследования:

1) Определение среднемолекулярных пептидов при длинах волн 254 и 280 нм (гидрофильный компонент токсических продуктов) (Пикуза О.И., Шакирова Л.З., 1994).

2) Определение общей и эффективной концентрации альбумина (гидрофобный компонент токсических продуктов) (Грызунов Ю.А., Добрецов Г.Е., 1994). Определяли общую (ОКА) и эффективную (ЭКА) концентрацию альбумина флуоресцентным методом на специализированном анализаторе АКЛ-01 "Зонд". Далее рассчитывали:

– резерв связывания альбумина (РСА): $РСА = ЭКА / ОКА$;

– индекс токсичности плазмы (ИТ): $ИТ = ОКА / ЭКА - 1$.

3) Определение диеновых и триеновых конъюгатов (Ганстон, 1986).

4) Определение малонового диальдегида (Егоров Д.Ю., Козлов А.В., 1987).

5) Определения активности фосфолипазы A_2 . (Трофимов В.А., 1999).

6) Коэффициент интоксикации (КИ) – по формуле: $КИ = (МСМ_{280} / ЭКА) \cdot 1000$ (Чемерис А. Н., 2005).

7) Комплексное ультразвуковое исследование выполнялось на ультразвуковых сканерах «Toshiba Aplio 500» (Япония) и «Aloka SSD 3500» (Япония) конвексным датчиком частотой 3,5 МГц и включало ультразвуковое исследование в реальном масштабе времени в В-режиме, импульсную доплерографию и цветное доплеровское картирование сосудов печени.

Полученные цифровые данные обрабатывали методом вариационной статистики с использованием критерия t Стьюдента и χ^2 , корреляционную зависимость – критерия r. Для проверки выборок на нормальность распределения использовали критерий Лиллиефорса. Вычисления и построения диаграмм, отражающих динамику изученных показателей, производили с помощью программы MicrosoftExcelXP. Использован текстовый редактор MicrosoftWordXP.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные клинико-лабораторные исследования обнаружили, что между функциональным статусом печени и течением острого панкреатита на ранних стадиях болезни существует прямая зависимость. На основе изучения ряда основных показателей функционального состояния печени в динамике

ранней стадии острого тяжелого панкреатита (с элементами ретроспективного анализа) выделены две группы больных: с abortивным и прогрессирующим течением болезни – быстрым и медленным темпом поражения печени. Отмечено и другое, что поражение печени при остром панкреатите во многом зависит от этиологического фактора. Показано, что при алкогольном панкреатите поражение печени более выраженное и стойкое (рис. 1,2).

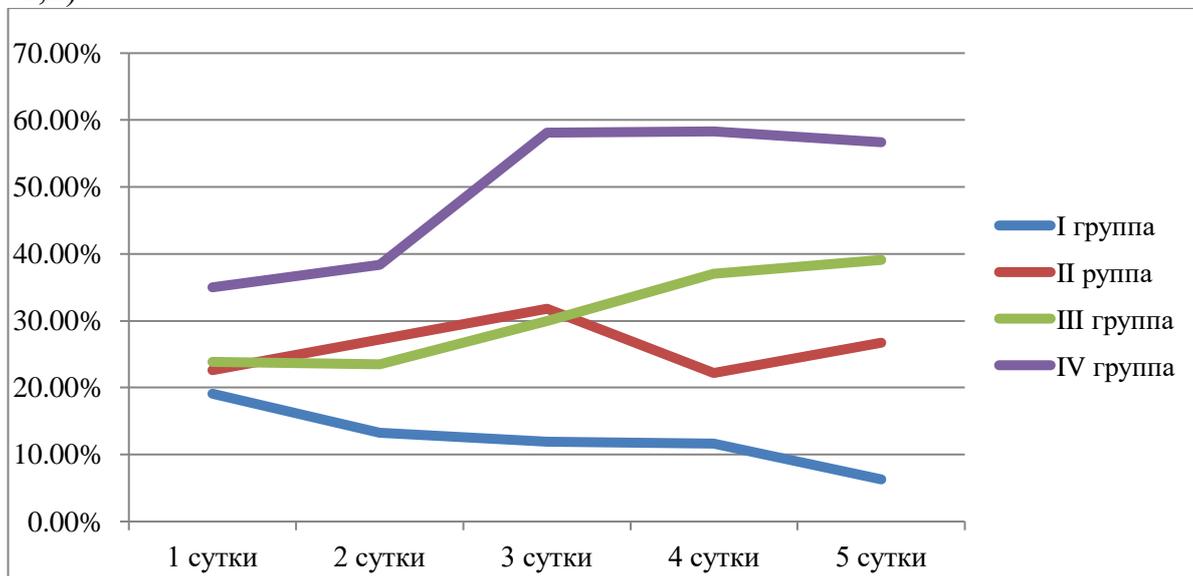


Рис.1. Динамика активности аланиновой аминотрансферазы у больных тяжелым панкреатитом различных групп. Норма принята за 0%.

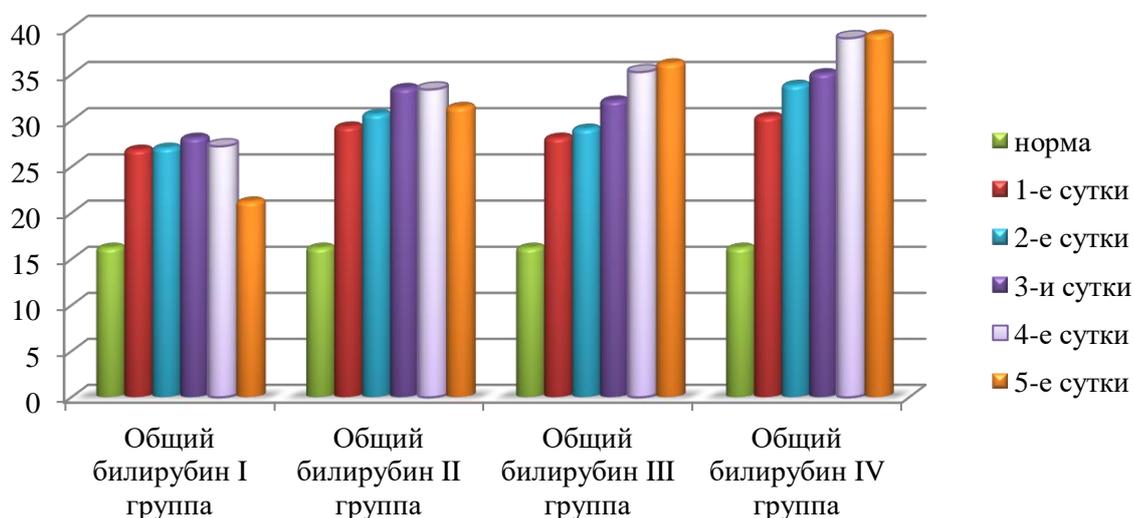


Рис.2. Показатели уровня общего билирубина в динамике у больных тяжелым панкреатитом различных групп.

Установлено и другое, что быстрый темп поражения печени сопровождается прогрессированием острого тяжелого панкреатита, что усугубляет прогноз заболевания.

Так, в первой группе у 25 больных тяжелым панкреатитом неалкогольного происхождения отмечено abortивное течение заболевания.

При этом уже к 5 суткам наблюдения отмечено восстановление многих показателей функционального состояния печени. Пребывание больных в стационаре составило $9,3 \pm 0,42$ койко-дня.

Во второй группе у 21 больного тяжелым панкреатитом уже алкогольного происхождения также отмечено abortивное течение. Однако при этом восстановление функционального состояния печени не происходило так быстро, как в первой группе. Однако это серьезно не повлияло на течение заболевания и схемы лечения. У этих больных не потребовалось применение хирургических вмешательств. Консервативная терапия оказалась эффективной. Продолжительность пребывания больных в стационаре, по сравнению с первой группой, увеличивалась незначительно и составила $10,4 \pm 0,56$ койко-дня.

В третьей и четвертой группах, по сравнению с первыми двумя группами, поражение печени у больных было более выраженным и сопровождалось прогрессированием заболевания.

В третьей группе, состоящей из 17 больных тяжелым панкреатитом неалкогольного происхождения, диагностировано прогрессирующее течение заболевания, что потребовало у 5 (29,4 %) больных проведение хирургических вмешательств по поводу ферментативного перитонита и формирования различных жидкостных образований. На первом этапе проведено лапароскопическое санирование и дренирование брюшной полости, дренирование жидкостного скопления в сальниковой сумке, при гипотензии желчевыводящих протоков – холецистостомия, а в последующем у 3 (17,6 %) больных и дренирование параколических клетчаточных пространств через люмботомные оперативные доступы. У 2 (11,7 %) больных потребовались и полостные вмешательства, в том числе и оментобурсостомии. Продолжительность лечения составила $17,3 \pm 2,34$ койко-дня. Летальность – 2 (11,7%) больных.

У больных острым панкреатитом четвертой группы, у которых причиной развития болезни явилось чрезмерное употребление алкоголя, течение панкреатита было более тяжелым и с более яркими признаками прогрессирования. Из 22 больных явления ферментативного перитонита выявлены у 12 (54,5 %) больных, жидкостные образования диагностированы у 14 (63,6 %) пациентов. Объем и характер оперативных вмешательств был аналогичен предыдущей группы. У 6 (27,3 %) больных потребовались и полостные вмешательства. Продолжительность лечения составила $25,7 \pm 3,22$ койко-дня. Летальность – 5 (23,8 %) больных.

Таким образом, анализ клинических результатов и сопоставление их с лабораторно-инструментальными показывает, что направленность и последовательность течения патологического процесса при остром тяжелом панкреатите сопряжено с функциональным состоянием печени. Об этом, прежде всего, свидетельствует сохранение или даже прогрессирование функциональных расстройств со стороны печени. Подтверждение находим и в том факте, что при остром тяжелом панкреатите алкогольного

происхождения, когда поражение печени было обусловлено и алкоголем, регистрируется более тяжелое течение заболевания с худшими результатами.

Отметим, что уже именно на начальных этапах острого панкреатита прослеживается четкая закономерность (сопряженность) течения болезни с функциональным статусом печени.

Безусловно, выясненной причинно-следственной взаимосвязи прогрессирования острого тяжелого панкреатита и ухудшения функционального состояния печени может быть оппоненция в установлении поражения печени вследствие самого основного заболевания – острого панкреатита. Однако указанные выше факты четко определяют сопряженность указанных патологических процессов органа-поражения и органа-мишени.

В работе предстояло выяснить и установить значимость основных патогенетических механизмов, лежащих в основе функциональных расстройств печени.

Доказано, что наиболее реактивными компонентами функционального статуса печени при остром тяжелом панкреатите являются нарушения липидного метаболизма клеток печени.

Доказано и другое, что основными механизмами нарушения состава липидов тканевых структур печени являются активизация фосфолипаз (табл. 1) и интенсификация перекисного окисления мембранных липидов (оксидативный стресс) (табл.2).

Таблица 1. Активность фосфолипазы a2.

| Показатель | Норма | Группа | Этапы наблюдения (сутки) | | | | |
|----------------------------------------------------|----------------------|--------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| ФА2 ($\times 10^{-3}$) мкМоль/с/Г белка | 77,2 \pm 4,3 | I | 398,3 \pm 18, 5 | 463,1 \pm 21, 7 | 317,2 \pm 16, 3 | 299,1 \pm 14, 2 | 214,2 \pm 13, 6 |
| | | | p1<0,05 | p1<0,05 | p1<0,05 | p1<0,05 | p1<0,05 |
| | | II | 412,1 \pm 21, 3 | 499,6 \pm 20, 8 | 431,5 \pm 19, 9 | 384,8 \pm 15, 0 | 324,9 \pm 23, 1 |
| | | | p1<0,05 p2>0,05 | p1<0,05 p2>0,05 | p1<0,05 p2<0,05 | p1<0,05 p2<0,05 | p1<0,05 p2<0,05 |
| | | III | 409,7 \pm 22, 8 | 487,3 \pm 18, 6 | 497,2 \pm 21, 2 | 488,1 \pm 23, 7 | 455,4 \pm 22, 6 |
| | | | p1<0,05 p2>0,05 | p1<0,05 p2>0,05 | p1<0,05 p2<0,05 | p1<0,05 p2<0,05 | p1<0,05 p2<0,05 |
| | | IV | 428,6 \pm 22,8 | 495,6 \pm 18, 6 | 511,8 \pm 20, 4 | 547,5 \pm 23, 7 | 543,3 \pm 26, 1 |
| | | | p1<0,05 p3>0,05 p4>0,05 | p1<0,05 p3>0,05 p4>0,05 | p1<0,05 p3<0,05 p4>0,05 | p1<0,05 p3<0,05 p4<0,05 | p1<0,05 p3<0,05 p4<0,05 |

Таблица 2. Активность перекисного окисления мембранных липидов

| Показатель | Норма | Группа | Этапы наблюдения (сутки) | | | | | | |
|--------------------|-------------------------------|-------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------|-----------|
| | | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | | |
| СОД усл. ед. | 8,75± 0,41 | I | 7,17±0,45 | 6,98±0,38 | 7,17±0,43 | 7,28±0,51 | 7,97±0,48 | | |
| | | | p1<0,05 | p1<0,05 | p1<0,05 | p1<0,05 | p1>0,05 | | |
| | | II | 6,99±0,50 | 6,59±0,37 | 6,33±0,52 | 6,29±0,49 | 6,88±0,53 | | |
| | | | p1<0,05 p2>0,05 | p1<0,05 p2>0,05 | p1<0,05 p2<0,05 | p1<0,05 p2<0,05 | p1<0,05 p2<0,05 | | |
| | | III | 6,83±0,49 | 6,11±0,47 | 6,02±0,46 | 5,75±0,51 | 6,07±0,38 | | |
| | | | p1<0,05 p2>0,05 | p1<0,05 p2>0,05 | p1<0,05 p2<0,05 | p1<0,05 p2<0,05 | p1<0,05 p2<0,05 | | |
| | | IV | 6,75±0,52 | 6,08±0,53 | 5,87±0,49 | 5,38±0,34 | 5,20±0,46 | | |
| | | | p1<0,05 p3>0,05 p4>0,05 | p1<0,05 p3>0,05 p4>0,05 | p1<0,05 p3>0,05 p4>0,05 | p1<0,05 p3<0,05 p4>0,05 | p1<0,05 p3<0,05 p4<0,05 | | |
| | | | | | | | | | |
| | | МДА нмоль/г белка | 2,31± 0,14 | I | 3,41±0,15 | 3,36±0,16 | 3,45±0,15 | 3,16±0,13 | 2,88±0,14 |
| | | | | | p1<0,05 | p1<0,05 | p1<0,05 | p1<0,05 | p1>0,05 |
| | | | | II | 3,62±0,12 | 4,17±0,15 | 4,19±0,14 | 4,24±0,18 | 3,78±0,14 |
| p1<0,05 p2>0,05 | p1<0,05 p2<0,05 | | | | p1<0,05 p2<0,05 | p1<0,05 p2<0,05 | p1<0,05 p2<0,05 | | |
| III | 3,52±0,15 | | | 4,09±0,16 | 4,28±0,15 | 4,89±0,21 | 5,02±0,19 | | |
| | p1<0,05 p2>0,05 | | | p1<0,05 p2<0,05 | p1<0,05 p2<0,05 | p1<0,05 p2<0,05 | p1<0,05 p2<0,05 | | |
| IV | 3,89±0,22 | | | 4,37±0,19 | 5,35±0,21 | 5,68±0,20 | 5,89±0,23 | | |
| | p1<0,05 p3>0,05 p4>0,05 | | | p1<0,05 p3>0,05 p4>0,05 | p1<0,05 p3<0,05 p4<0,05 | p1<0,05 p3<0,05 p4<0,05 | p1<0,05 p3<0,05 p4<0,05 | | |
| | | | | | | | | | |

Примечание: I – группа больные тяжелым панкреатитом неалкогольного происхождения с abortивным течением, II – группа больные тяжелым панкреатитом алкогольного происхождения с abortивным течением; III – группа больные тяжелым панкреатитом неалкогольного происхождения с прогрессирующим течением; IV – группа больные тяжелым панкреатитом алкогольного происхождения с прогрессирующим течением; p1 - достоверность изменений по отношению к норме при p<0,05; p2 – достоверность изменений по отношению к I группе при p<0,05; p3 - достоверность изменений по отношению к II группе при p<0,05; p4 - достоверность изменений по отношению к III группе при p<0,05.

В работе при остром панкреатите изучены и другие функции печени, а также органнй кровоток на примере воротной вены. Исследованиями выявлены изменения кровотока, особенно у больных III и IV групп (рис. 5).

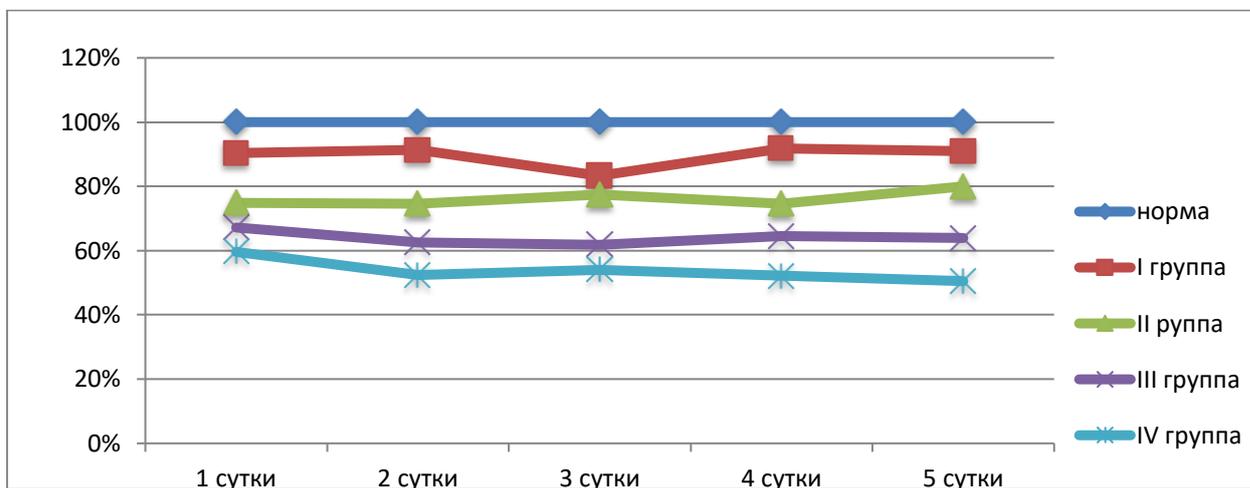


Рис. 5. Объемная скорость кровотока в воротной вене % по отношению к норме.

Анализ результатов исследования показывает, что при остром панкреатите уже в самые ранние сроки развивается синдром эндогенной интоксикации. Нами получены убедительные данные о существенном превалировании признаков эндотоксикоза у больных острым панкреатитом алкогольного происхождения. При анализе результатов нами получены весьма интересные сведения и о причинах эндогенной интоксикации. Оказалось, что у больных острым панкреатитом алкогольного генеза в процессе эндотоксикоза важную роль играет поражение печени. Такого рода заключение нам представилось возможным сделать на основе анализа уровня токсических продуктов различного происхождения (рис. 6).

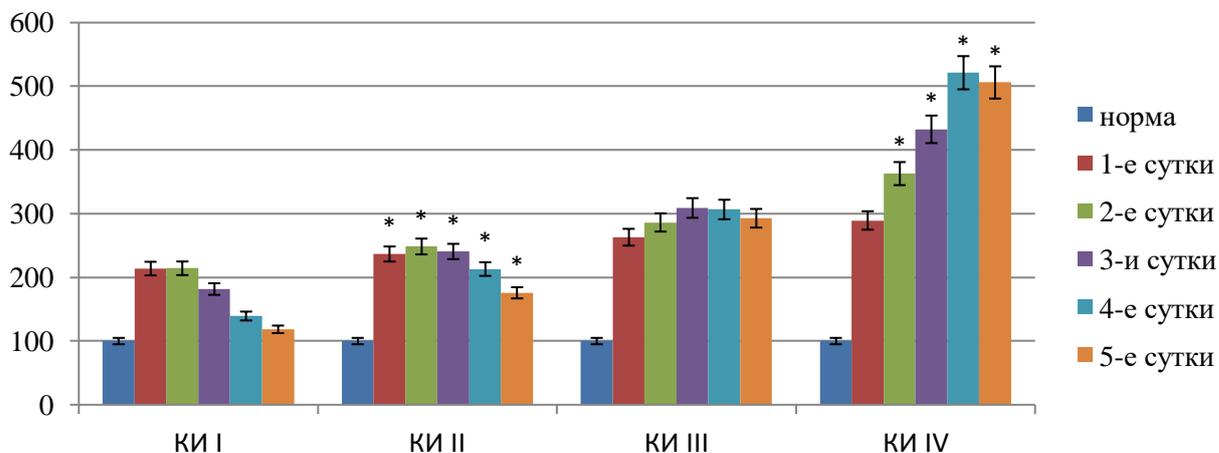


Рис. 6. Коэффициент интоксикации (КИ) – расчетный показатель уровня токсических продуктов как гидрофильной, так и гидрофобной природы у пациентов различных групп (* - достоверность отличия показателя пациентов с алкогольным генезом панкреатита от такового в группе с неалкогольным генезом при одинаковых вариантах течения патологии)

Так, у больных острым панкреатитом этой группы сравнительно большей существенной модификации подвержены именно токсические продукты гидрофобной природы, которые транспортируются и метаболизируются в печени посредством альбумина (рис. 7).

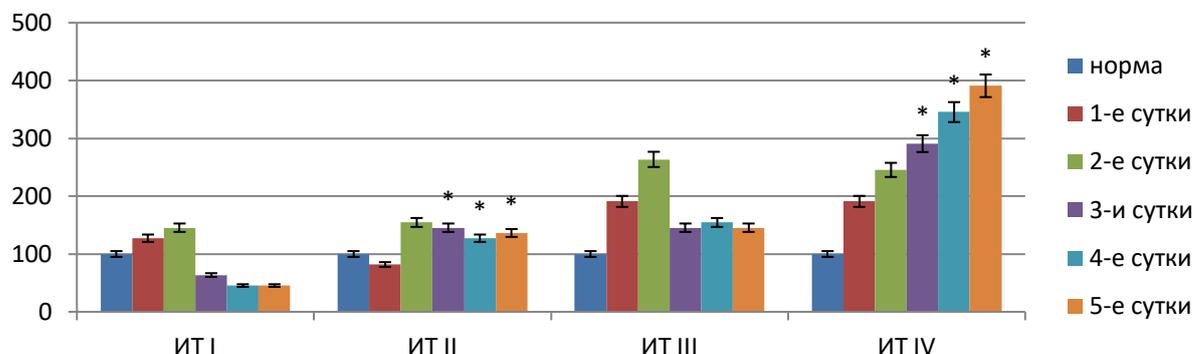


Рис. 7. Индекс токсичности (ИТ) – расчетный показатель уровня токсических продуктов гидрофобной природы у пациентов различных групп (* - достоверность отличия показателя пациентов с алкогольным генезом панкреатита от такового в группе с неалкогольным генезом при одинаковых вариантах течения патологии)

В целом, клинико-лабораторно установлено, что ухудшение кровотока, нарушения альбуминсинтезирующей и пигментрегулирующей, детоксикационной функции печени при остром тяжелом панкреатите не отличаются высокой реактивностью (более резистентны к нарушению гомеостаза) и изменения этих показателей в первые 2 суток заболевания несущественно отличаются при различных вариантах поражения печени, достигая достоверных значений лишь к пятым суткам.

Еще раз отметим факт, что наиболее значимые расстройства функционального состояния печени возникают при остром тяжелом панкреатите алкогольного происхождения, что сопровождается сравнительно частым прогрессированием заболевания и резистентностью к консервативной терапии.

Безусловно, выделение групп больных тяжелым панкреатитом с быстрым и медленным темпом поражением печени позволяет индивидуализировано определять стратегию в лечении этой тяжелой патологии.

Как указано выше, выделение групп больных нами проведено на основе ретроспективного анализа полученных клинико-лабораторных данных. Анализ этих данных позволил выявить ряд показателей функционального статуса печени и расстройств гомеостаза на организменном уровне, которые наиболее лабильны и изменения которых сопряжены с течением заболевания. Оценка этих показателей в динамике легла в основу разработанного оригинального способа прогнозирования течения острого панкреатита.

Итак, на основе определения функциональных потенций печени, ее устойчивости оксидативному стрессу и активности фосфолипазных систем нами разработан новый способ прогнозирования течения острого панкреатита.

Коротко еще раз отметим, что при остром тяжелом панкреатите уже на ранних стадиях возникают существенные нарушения функционального статуса органа. Основными патогенетическими звеньями этих расстройств

явились избыточные интенсификация липопероксидации (оксидативный стресс) и активизация фосфолипаз, а одним из проявлений их действия – мембранодестабилизирующий эффект со стороны клеток печени, что и лежит в основе нарушения различных функций органа. Нами же при разработке способа прогнозирования во внимание взяты одни из основных – детоксикационная и альбуминметаболизирующая. Причем для их оценки принят только индекс токсичности плазмы по альбумину, по которому представляется возможным и характеризовать эти функции и функциональное состояние печени в целом, что, безусловно, упрощает расчеты.

Предложен расчет индекса прогнозирования тяжести острого панкреатита (ИПТОП) по формуле:

$$ИПТОП = \frac{ИТ_2}{ИТ_1} + \frac{ФА_{22}}{ФА_{21}} + \frac{МДА_2}{МДА_1} + \frac{АА_2}{АА_1}$$

где ИТ₂ – индекс токсичности плазмы по альбумину в текущий момент;

ИТ₁ – индекс токсичности плазмы по альбумину в предыдущий момент;

ФА₂₂ – активность фосфолипазы А2 в текущий момент;

ФА₂₁ – активность фосфолипазы А2 в предыдущий момент;

МДА₂ – содержание малонового диальдегида в текущий момент;

МДА₁ – содержание малонового диальдегида в предыдущий момент;

АА₂ – активность альфа амилазы в текущий момент;

АА₁ – активность альфа амилазы в предыдущий момент.

Итак, у больных острым панкреатитом расчет индекса прогнозирования тяжести заболевания проводим на основе индекса токсичности плазмы по альбумину, активности фосфолипазы А2 и альфа-амилазы, содержания малонового диальдегида в плазме крови. Таким образом, в основном исследуем маркеры функционального состояния печени (за исключением альфа-амилазной активности).

Это обусловлено тем, что при остром панкреатите некротический процесс тканевых структур поджелудочной железы при деструктивном варианте течения заболевания развивается в первые трое суток. Этот отрезок времени является отправной точкой для утяжеления болезни, в патогенезе которой является не столько наличием некротизированных участков паренхимы органа-поражения (местный уровень), сколько развитие осложнений со стороны различных органов и систем (организменный уровень).

Безусловно, в этом процессе одним из значимых органов, определяющих тяжесть и направленность течения острого панкреатита в целом, является печень. Это определяется не только топографо-анатомическими, но и функциональными взаимоотношениями поджелудочной железы и печени. Печень, являющейся первым барьерным органом на пути распространения токсинов и различных биологически активных веществ от пораженной поджелудочной железы, во многом определяет характер последующих в ней изменений.

В случаях угнетения функционального статуса печени коррекция гомеостатических нарушений становится неполноценной, и на этом фоне появляется реальная возможность сохранения или прогрессирования воспалительно-некротического процесса в поджелудочной железе. Своевременная диагностика, и, что более важно, прогнозирование этого патологического состояния при ургентной патологии весьма значимы для назначения адекватной терапии и ее своевременной коррекции. Результаты такого рода исследований могут в динамике оценивать эффективность лечения и при необходимости произвести своевременную коррекцию схем терапии, в том числе и установление показаний к хирургическому способу лечения.

Таким образом, разработанный способ прогнозирования течения острого панкреатита имеет ряд положительных моментов:

- проводится оценка не клинических данных, которые во многом носят субъективный характер, а ряда показателей плазмы крови, которые объективно отражают расстройства гомеостаза при остром панкреатите – основ прогрессирования заболевания и развития полиорганной недостаточности и смерти больных;

- определение указанных показателей при поступлении и в ранние сроки нахождения больных в стационаре (ранняя стадия панкреатита) дает реальную возможность оценить течение заболевания, что позволяет своевременно скорректировать проводимую терапию, в том числе определить показания к операции;

- в качестве оценочных тестов используются показатели, которые определяют состояние основных функциональных характеристик печени при остром панкреатите: эндогенную интоксикацию по метаболизму альбуминов; активности фосфолипазы А₂, которая при остром панкреатите в основном синтезируется в печени; уровню малонового диальдегида, как одного из показателей липидного метаболизма, в котором ведущая роль также играет печень;

- одним из базовых показателей принята альфа-амилазная активность сыворотки крови, которая позволяет оценить выраженность поражения тканевых структур самой поджелудочной железы;

- в основу расчета индекса прогнозирования тяжести острого панкреатита берутся данные не только текущего момента, но и предыдущего, что позволяет наиболее полноценно и адекватно оценить динамику исследованных показателей, а на основе этого и прогнозировать течение острого панкреатита.

Нами доказано, что значение индекса прогнозирования тяжести острого панкреатита до 3,22 с тенденцией уменьшения констатируют отсутствие вероятности прогрессирования острого панкреатита и свидетельствует об адекватности проводимой терапии; от 3,23 до 4,24 тенденцией уменьшения констатирует низкую степень вероятности прогрессирования острого панкреатита и определяет настороженность хирурга в плане углубленного обследования больного на предмет развития

осложнений в виде жидкостных образований и/или ферментативного перитонита, и в соответствие с полученными данными, провести корректировку схем проводимой терапии; выше 4,25 с тенденцией увеличения констатирует высокую степень вероятности прогрессирования острого панкреатита и свидетельствует о прогрессировании заболевания и развитии осложнений, что определяет необходимость своевременных хирургических вмешательств.

Отметим, что течение болезни у рассмотренных групп больных острым панкреатитом тяжелой степени возможно было прогнозировать (ретроспективный анализ позволяет сделать такой вывод) по предложенному индексу. Как указано выше, в основу расчета индекса лежали в основном показатели функционального состояния (поражения) печени.

В первой группе больных выявлены его вариации от 2,74 до 3,21. Эти значения свидетельствовали о низкой вероятности прогрессирования острого панкреатита. Результаты лечения больных этой группы подтвердили это. Во всех случаях отмечалось купирование острого панкреатита (табл. 3).

Таблица 3. Некоторые показатели результатов лечения больных острым панкреатитом и индекса прогнозирования его тяжести

| | I группа | II группа | III группа | IV группа |
|----------------------------------------------------|-----------|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Количество больных | 25 | 21 | 17 | 22 |
| Консервативная терапия | 25 | 21 | 11 (64,7 %) По отношению данным I группы $\chi^2=10,294$, $p=0,002$ | 10 (45,5 %) По отношению данным II группы $\chi^2=15,889$, $p<0,001$ |
| Хирургическое лечение | - | - | 6 (35,3 %) По отношению данным I группы $\chi^2=10,294$, $p=0,002$ | 12 (54,5 %) По отношению данным II группы $\chi^2=15,889$, $p<0,001$ |
| Летальность | - | - | 2 (33,3 %) По отношению данным I группы $\chi^2=2,757$, $p=0,097$ | 5 (41,6 %) По отношению данным II группы $\chi^2=4,341$, $p=0,038$ |
| Пребывание больных в стационаре (койко-дней) | 12,3±1,8 | 13,4±1,9 | 20,7±2,6 (достоверное различие с первой группой – $p<0,05$) Вторая подгруппа 32,8±3,8 | 26,7±3,2 (достоверное различие со второй группой – $p<0,05$; различие с третьей группой – $p<0,05$) Вторая подгруппа 34,6±4,2 |
| Индекс прогнозирования тяжести острого панкреатита | 2,74–3,21 | 2,86–4,23 | Первая подгруппа: 3,45–4,20 Вторая подгруппа: 4,27–4,64 | Первая подгруппа: 3,70–4,19 Вторая подгруппа: 4,32–4,87 |

Во второй группе индекс определялся в пределах от 2,86 до 4,23. Указанные значения индекса также свидетельствовали о низкой вероятности прогрессирования острого панкреатита. Результаты лечения больных этой группы подтвердили это. Также у всех пациентов этой группы отмечен положительный эффект от консервативной терапии.

В третьей группе значения индекса были большими. Причем в первой подгруппе он составлял от 3,45 до 4,20, что входило в категорию низкой степени вероятности прогрессирования заболевания. Результаты лечения подтвердили это. Несмотря на то, что болезнь сохранялась на стабильно тяжелом уровне, тем не менее у больных не возникало тяжелых серьезных осложнений, что не потребовало включения в лечение и хирургических операций.

Во второй же подгруппе индекс был значительно выше и определялся в пределах от 4,27 до 4,64, что соответствовало высокой степени вероятности прогрессирования заболевания. Течение болезни у больных этой группы, как указано выше, протекало значительно тяжелее. У всех пациентов возникли осложнения, что потребовало включения в лечение и хирургического компонента.

В четвертой группе индекс был максимально высоким, что было обусловлено большим поражением печени из-за злоупотребления алкоголем. Несмотря на это, в первой подгруппе он составил от 3,70 до 4,19, что входило в категорию низкой степени вероятности прогрессирования заболевания. Период наблюдения за больными подтвердили это. Несмотря на то, что болезнь, как и в предыдущей группе, сохранялась на стабильно тяжелом уровне, тем не менее у больных не возникало осложнений, которые бы нуждались в пересмотре схем терапии с включением хирургического компонента.

Во второй подгруппе индекс был самым высоким и регистрировался в пределах от 4,32 до 4,87. Он соответствовал высокой степени вероятности прогрессирования заболевания, что и подтвердилось. Течение болезни у больных этой группы протекало значительно тяжелее. У всех пациентов возникли осложнения, по поводу которых больные оперированы.

Итак, проведенные клинико-лабораторные исследования показали, что прогнозировать течение острого панкреатита возможно по степени поражения печени. Средняя чувствительность способа оказалась 85,7 %, специфичность составила 90,5 %.

Таким образом, проведенные клинико-лабораторные исследования показывают, что прогрессирование острого тяжелого панкреатита на ранних стадиях во многом сопряжено с угнетением функционального состояния печени, что, на наш взгляд, имеет не только академическое, но и прикладное значение. Такого рода знания могут явиться основой для совершенствования лечения тяжелого панкреатита на ранних стадиях с целью предупреждения его прогрессирования на основе и гепатопротекторной терапии.

В целом работа открывает перспективы исследований в хирургии у больных острым панкреатитом в направлении оптимизации своевременной векторной терапии на предупреждение угнетения функционального статуса печени на самых ранних сроках этой тяжелой болезни.

ВЫВОДЫ

1. В ранние сроки острого тяжелого панкреатита по ряду исследованных показателей функционального статуса печени выделяются группы больных со сравнительно быстрым (КИ в первые 2 суток повышается более чем в 2,8 раза ($p < 0,05$) с последующим его ростом) и сравнительно медленным ее поражением (КИ в первые 2 суток повышается не более чем в 2,1 раза ($p < 0,05$) с последующим существенным уменьшением), что с большой степенью вероятности определяет прогноз заболевания. Наиболее выражены и стойкие расстройства функционального состояния печени при алкогольном панкреатите (КИ через 5 суток повышается более чем в 5 раз), менее – при билиарном (КИ через 5 суток повышается в 2,9 раза).

2. У больных с высоким темпом поражения печени отмечается прогрессирование острого тяжелого панкреатита, что ухудшает прогноз заболевания, в частности развитие осложнений, нуждающихся в хирургическом лечении: при билиарном – у 35,3 % ($\chi^2=10,294$, $p=0,002$), при алкогольном – у 54,5 % ($\chi^2=15,889$, $p < 0,001$) пациентов.

3. В группе больных с меньшей скоростью поражения печени течение острого панкреатита не отличается агрессивностью и не приводило к развитию тяжелых осложнений.

4. Наиболее лабильными и диагностически значимыми компонентами нарушения функционального статуса печени при остром тяжелом панкреатите являются активность фосфолипаз ($\chi^2=5,972$, $p=0,017$), оксидативный стресс ($\chi^2=5,25$, $p=0,021$) и показатели альбуминметаболизирующей ее способности ($\chi^2=4,86$, $p=0,025$), что позволяет своевременно выделить группы с разным прогнозом заболевания по разработанному индексу прогнозирования.

5. Ухудшение органного кровотока ($\chi^2=1,087$, $p=0,114$), нарушения альбуминсинтезирующей ($\chi^2=1,725$, $p=0,242$) и пигментрегулирующей ($\chi^2=1,124$, $p=0,217$) функции печени при остром тяжелом панкреатите не отличаются высокой реактивностью и изменения этих показателей в первые 2 суток заболевания не столь существенно отличаются при различных вариантах поражения печени.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На ранней стадии острого тяжелого панкреатита прогностически рационально разделение больных на две группы: с быстрым и медленным темпом поражением печени, что во многом предопределяет течение болезни. При выделении групп следует учитывать этиологический фактор. При

выяснении алкогольной этиологии большая вероятность быстрого и стойкого поражения печени, что в большей степени дает основание на направление больного в отделение интенсивной терапии.

2. В комплекс мероприятий по динамической оценке течения острого тяжелого панкреатита на ранних стадиях наряду с рутинными изучениями функционального состояния печени следует включать исследования активности фосфолипазы А₂, содержания малонового диальдегида и эффективной концентрации альбумина.

3. Такого рода объем исследований следует производить в динамике на фоне стандартизированной терапии в течение первых пяти суток, что позволит объективизировать и прогнозировать течение острого тяжелого панкреатита.

4. С целью определения характера течения острого панкреатита уже в ранние сроки при поступлении больного в стационар рекомендуется применение предложенного способа прогнозирования, в расчете которого используются показатели и функциональное состояния печени.

Расчет индекса прогнозирования тяжести острого панкреатита (ИПТОП) производят по формуле:

$$\text{ИПТОП} = \frac{\text{ИТ2}}{\text{ИТ1}} + \frac{\text{ФА22}}{\text{ФА21}} + \frac{\text{МДА2}}{\text{МДА1}} + \frac{\text{АА2}}{\text{АА1}}$$

При интерпретации полученных данных следует основываться на следующем: при индексе прогнозирования до 3,22 с тенденцией уменьшения значения вероятность прогрессирования острого панкреатита отсутствует; от 3,23 до 4,24 с тенденцией уменьшения – степень вероятности прогрессирования болезни низкая; при его превышении 4,25 с тенденцией увеличения значения – степень вероятности прогрессирования острого панкреатита высокая.

Список трудов, опубликованных по теме диссертации

1. Малахова, О.С. Гемодинамические изменения в системе воротной вены при остром панкреатите алкогольного и билиарного генеза. / О.С. Малахова, А.Г. Голубев, Л.М. Мосина, В.И. Давыдкин, А.В. Вилков, Л.В. Матвеева, Р.Р. Казаков // *Фундаментальные исследования*. – 2014. – № 7 (3) – С. 534–539.

2. Малахова, О.С. Динамика линейной и объемной скорости кровотока в воротной и селезеночной венах при остром панкреатите / О.С. Малахова, Л.М. Мосина, А.Г. Голубев, В.И. Давыдкин, А.В. Вилков // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. Приложение № 44. Материалы юбилейной двадцатой объединенной Российской гастроэнтерологической недели. – М. – С. 202.

3. Малахова, О.С. Изменения УЗИ-параметров печени и поджелудочной железы при остром панкреатите / О.С. Малахова, Л.М. Мосина, А.Г. Голубев, В.И. Давыдкин, А.В. Вилков // *Российский журнал*

гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение № 44. Материалы юбилейной двадцатой объединенной Российской гастроэнтерологической недели. – М. – 204.

4. Маршакова, Т.Н. Динамические изменения некоторых показателей гемодинамики в системе воротной вены при остром панкреатите / Т.Н. Маршакова, Л.М. Мосина, А.Г. Голубев, О.С. Малахова, В.И. Давыдкин, А.В. Вилков, А.Е. Гераськин // Электронный научный журнал «Современные проблемы науки и образования» – 2015. – № 3. – <http://science-education.ru>.

5. Малахова, О.С. Изменение портального кровотока на фоне острого панкреатита / О.С. Малахова, Р.Р. Казаков // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины: Материалы 72-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием – Волгоград, 2014. – С. 111-112.

6. Малахова, О.С. Состояние портального кровотока у больных острым панкреатитом / О.С. Малахова, Л.М. Мосина, А.Г. Голубев // LAP LAMBERT Academic Publishing. – 2015. – 64 с.

7. Малахова, О.С. Мембраностабилизирующий компонент в предупреждении печеночной дисфункции при остром панкреатите / А. П. Власов, А. А. Саксин, С. Г. Анашкин, М.В. Волкова, В.В. Ярусова, О.С. Малахова / Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2015. – Т. 8, № 3. – С. 269–276.

8. Власов, А.П. Показатели эффективности терапии панкреонекроза / А.П. Власов, В.А. Болотских, А.Г. Григорьев, Т.А. Муратова, Е.И. Демина, О.С. Малахова / Первый съезд хирургов Приволжского федерального округа (с международным участием). Сборник материалов. – Н. Новгород, 2016. – С. 122–123.

9. Власов, А.П. Новый интегральный критерий эффективности лечения панкреатита / А.П. Власов, Т.А. Муратова, П.А. Власов, О.С. Малахова, Е.И. Демина, А.В. Рубцов // Хирургия. Восточная Европа. Международный научно-практический журнал. Приложение. – 2016. – С. 12–13.

10. Власов, А.П. Новые критерии прогнозирования острого панкреатита / А.П. Власов, Т.А. Муратова, А.Г. Григорьев, В.О. Гринкевич, Е.И. Демина, О.С. Малахова // Вестник хирургической гастроэнтерологии – 2016. – № 3. – С. 91.

11. Власов, А.П. Способ прогнозирования эндогенной интоксикации / А.П. Власов, П.П. Зайцев, В.А. Болотских, О.С. Малахова, А.С. Романов, П.О. Болушев // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. Тезисы Второго Съезда хирургов Урала. – 2017. – №3. – С. 111–112.

12. Морозова, М.М. Гепатодепрессия в прогрессировании острого панкреатита и возможности ее коррекции / М.М. Морозова, О.С. Малахова, А.С. Романов, Н.А. Мышкина, В.С. Кузнецов, А.И. Мишина // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. Тезисы Второго Съезда хирургов Урала. – 2017. – № 3. – С.145–146.

13. Власов, А.П. Расстройства функционального состояния печени в раннем послеоперационном периоде после холецистэктомии / А.П. Власов, О.Ю. Рубцов, Н.С. Шейранов, П.А. Власов, В.А. Болотских, Т.И. Власова, О.С. Малахова, И.А. Чигакова // Хирургическая практика. – 2018. – № 1. – С. 5-11.

14. Власов, А.П. Новый способ прогнозирования течения острого панкреатита по признакам гепатодепрессии / А.П. Власов, О.С. Малахова, Т.И. Власова, Т.А. Муратова, Ш.А. Аль-Кубайси, М.М. Морозова // Хирургическая практика. – 2018. – № 3. – С. 10–15.

Патент на изобретение

Пат. 2676331 Российская Федерация, МПК, G01N33/50. Способ прогнозирования тяжести острого панкреатита в ранней стадии по признакам гепатодепрессии / А.П. Власов, Т.А. Муратова, Т.И. Власова, О.С. Малахова [и др.]; заявитель и патентообладатель федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва". – 2017144253; заявл. 18.12.2017, опубл. 28.12.2018, Бюл. № 1.