

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МОРДОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. Н.П. ОГАРЕВА»

На правах рукописи

МАЛАХОВА
Оксана Сергеевна

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

14.01.17 – Хирургия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель: доктор медицинских наук,
профессор Власов Алексей Петрович

Саранск, 2018

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	3
ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	40
ГЛАВА 3 ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ТЯЖЕЛЫМ ПАНКРЕАТИТОМ.....	48
3.1. Некоторые показатели функционального состояния печени при остром тяжелом панкреатите	48
3.2. Интенсивность процессов перекисного окисления липидов при остром тяжелом панкреатите	67
3.3. Динамика показателей эндогенной интоксикации при остром панкреатите тяжелой степени.....	76
ГЛАВА 4 ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА ПО ПРИЗНАКАМ ГЕПАТОДЕПРЕССИИ	87
4.1. Способ прогнозирования острого панкреатита по признакам гепатодепрессии.....	87
4.2. Результаты лечения больных острым панкреатитом различной тяжести и их сопряженность с индексом прогнозирования по признакам гепатодепрессии	94
ОБСУЖДЕНИЕ.....	104
ВЫВОДЫ	114
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	114
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	116

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АлАТ – аланиновая аминотрансфераза

АсАТ – аспарагиновая аминотрансфераза

АФК – активные формы кислорода

α -Ам - альфа-амилаза

ДВВ – диаметр воротной вены

ДК – диеновые конъюгаты

ИТ – индекс токсичности плазмы

КИ – коэффициент интоксикации

КР – коэффициент де Ритиса

ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации

ЛСК – линейная скорость кровотока

МСМ – молекулы средней массы

НБ – непрямой билирубин

ОБ – общий билирубин

ОКА – общая концентрация альбумина

ОП – острый панкреатит

ОСК – объемная скорость кровотока

ПБ – прямой билирубин

ПОЛ – перекисное окисление липидов

СОД – супероксиддисмутаза

ТБК – тиобарбитуровая кислота

ТК – триеновые конъюгаты

ФЛ – фосфолипаза

ЭИ – эндогенная интоксикация

ЭКА – эффективная концентрация альбумина

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. До настоящего времени одним из тяжелых, труднопрогнозируемых 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) (Горский В.А. и др., 2010; 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, является 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 темпом поражения 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 № 2676331 от 28.12.2018 г.).

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 базируется 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 поставленных 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 темпом 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 изменяющими функциональный статус печени при остром тяжелом панкреатите, являются мембранодестабилизирующие явления клеток печени, развитие которых в первую очередь обусловлены чрезмерной активизацией фосфолипазы A2 и оксидативным стрессом.

3. Поражение печени вне зависимости от его характера 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 прогнозирование 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 хи-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 соответствие с дизайном исследования у больных в ранние сроки проводил 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 госуниверситета 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.

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).

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

«...Где много тайн, там много преступлений», данное высказывание принадлежит немецкому публицисту Вильгельму Швобелю. Оно как нельзя лучше иллюстрирует современное состояние панкреатологии. В зарубежных работах M.W.Buchler (2002), Lankisch (2003), J.E Dominguez-Munoz (2005) поджелудочную железу описывают как «таинственная незнакомка», а наш советский патологоанатом А.И. Абрикосов сравнивает ее с черной пантерой. Действительно, в течение многих лет поджелудочная железа остается загадочным органом для врачей различных специальностей, а прежде всего для хирургов (Губергриц Н.Б., 2006).

В последние десятилетия проблема ОП остается одной из самых актуальных в неотложной абдоминальной хирургии (Bradley E.L., 2000; Данилов М.В., 2003; Федоров В.Д., 2003; Кубышкин В.А., 2009; Брехов Е.И. и др., 2015).

За последние годы в России отмечается возрастание заболеваемости ОП до 80 случаев на 100000 населения. Для сравнения, в США ежегодно регистрируется около 17 случаев на 100000 населения. В структуре экстренной хирургической патологии данное заболевание занимает 3 место и составляет до 10-16%. В отдельных регионах острый панкреатит вышел на первое место. У 15-30% больных регистрируются тяжелые деструктивные формы ОП. Летальность при данной патологии за последние пять лет, не имеет тенденции к снижению и колеблется в пределах 4,5-15%, а при деструктивных формах, несмотря на применение современных технологий и лекарственных средств, от 35 до 80% (Beger H.G., 1998; Wu B.U. et al., 2008; Галеев Ш.И. и др., 2011; Власов А.П. и др., 2013; Жакиев Б.С. и др., 2013; Чикаев В.Ф. и др., 2013; Иванов Ю.В. и др., 2014; Салиенко С.В., 2014; Скутова В.А. и др., 2016; Подолужный В.И. и др., 2017).

Изменилась структура летальности при тяжелом панкреатите. Если в конце 20 века наибольший процент летальных исходов приходился на раннюю фазу заболевания, то в настоящее время до 80% больных умирают от развития гнойно-септических осложнений на поздних стадиях течения заболевания (Базаев А.В. и др., 2005; Шугаев А.И. и др., 2009; Островский В.К. и др., 2015) от полиорганной недостаточности (Савельев В.С. и др., 2008).

Следует отметить, что ОП это не только медицинская, но и социально-экономическая проблема, обусловленная высокой частотой заболеваемости, среди лиц трудоспособного возраста, высоким процентом инвалидизации и летальности (Гусейнов А.З., Карапыш Д.В., 2010; Фирсова В.Г. и др., 2016).

Острый панкреатит – это полиэтиологическое остро протекающее асептическое воспаление поджелудочной железы, в основе которого лежат процессы активации пищеварительных ферментов, вырабатываемых поджелудочной железой, некробиоз самих панкреатоцитов и ферментная аутоагрессия с последующим самоперевариванием, некрозом и дистрофией самой поджелудочной железы с присоединением вторичной гнойной инфекции (Савельев В.С. и др., 2000; Толстой А.Д. и др., 2005; Bhatia M. et al., 2005; Banks P.A et al., 2006; Pezzilli R., 2010; Тарасенко В.С. и др., 2011; Фирсова В.Г. и др., 2013, 2014; Губергриц Н.Б., Беляева Н.В., 2014; Подолужный В.И. и др., 2017; Подолужный В. И., 2017).

Анализируя все возможные причины и факторы развития острого панкреатита, по данным отечественных и зарубежных исследователей, было отмечено около 140, что еще раз подтверждает полиэтиологическую природу заболевания. В то же время ни один из них, до сих пор, в полной мере не объясняет механизм развития (Савельев В.С. и др., 2009; Фирсова В. Г. И др., 2011; Тарасенко В.С., 2016).

Из числа огромного количества факторов развития заболевания выделяют несколько групп, которые объединены в тесно взаимосвязанные группы (Багненко С.Ф. и др., 2007; Медведев О. И., 2012):

Нейрогуморальные (дезорганизацию процессов жирового обмена, системные патологии сосудов, функциональные недуги желудка и двенадцатиперстной кишки, вторичные расстройства кровообращения в поджелудочной железе, патологии печени, сердца, период гестации и постнатальный период, операции на сердце, легких и других органах);

Механические (всевозможные травмы поджелудочной железы, в том числе интраоперационная, все без исключения виды окклюзии печечно-поджелудочной ампулы и панкреатического протока: стойкий спазм сфинктера Одди, вколоченный камень, воспалительный отек большого дуоденального сосочка, рубцовая стриктура, опухоль; нарушение функций двенадцатиперстной кишки – дискинезия сопровождающая язвенную болезнь, процесс формирования дуоденально - панкреатического рефлюкса, развитие интрадуоденальной гипертензии, а также дуоденостаз);

Токсико-аллергические (она включает в себя как пищевую, так и лекарственную аллергию, наличие очагов острой и хронической инфекции в организме, алкоголь).

Помимо этого, не следует исключать значимость генетических факторов в развитии острого панкреатита (Баранов А.С. и др., 2000; Гостищев В.К., 2003; Баранов В.С., 2004). Так, вследствие мутации гена катионного трипсиногена (PRSS1) ускоряется процесс аутоактивации трипсина в поджелудочной железе (Horii A. et al., 1987; Момот А.П. и др., 1996; Pandya A. et al., 1996; Gorry M.C. et al., 1997). Кроме того, трипсиноген получает преимущества, во-первых, становится более устойчивым к самоперевариванию, а, во-вторых, способен к более легкой аутоактивации. Все это приведет в свою очередь к развитию генетически обусловленного острого панкреатита (Giirlich R. et al., 1999; Kritzik M.R. et al., 1999; Моругова Т.В., 2000). В случае, когда происходит мутация гена панкреатического ингибитора трипсина (SPINK1) наблюдается нарушение инактивации трипсина в ткани поджелудочной железы, а это приводит к активации панкреатических ферментов и последующему протеолитическому

некрозу ткани поджелудочной железы (Denham W., Norman J., 1999; Лукьянова Л.Д., 2001; Ulrich A.B. et al., 2002). Возникающие мутационные изменения в гене трансмембранного регулятора муковисцидоза (CFTR) осуществляются на клеточном уровне прежде всего пониженной гидратацией, а также путем защелачивания первичного секрета экзокринных желез и повышением его вязкости (Окунева Е.Г., 1998; Forgacs G. et al., 2000; Корытина Г.Ф. и др., 2003; Баранов В.С., 2004; Винник Ю.С. и др., 2011).

Не считая вышеизложенного, большой интерес уделяется изучению рецепторов присущего от рождения иммунитета организма, а кроме того роли этих рецепторов в патогенезе иммуноопосредованных патофизиологических состояний организма человека, а также в возникновении процессов воспаления. Установлено, что после активации данных рецепторов, происходит влияние на плейотропный ядерный фактор транскрипции (NF- κ B). Аналогичный плейотропному ядерному фактору агент имеется в неактивной форме в цитозоле неактивной интактной клетки, так как находится в связанном с ингибиторными белками состоянии. После активации предупредительных путей Toll-подобных рецепторов возникает расщепление белков ингибитора, что позволяет ядерному фактору транскрипции, располагающегося в цитозоле клетки, перейти в ядро клетки и взаимодействовать с определенными участками ДНК. Финалом данного процесса, происходящего в клетках становится активация, рано включающихся в клеточный ответ на стресс генов, прежде всего таких, как гены цитокинов, белков острой фазы и молекул адгезии, которые играют очень важную роль в развитии ОП (Шабанов В.В., 2003; Bhatnagar A., 2003; Нас S., 2004; Rau B., 2004; Rahman S.H., Menon Kr.V., 2006; Zhu Y. et al., 2017).

Наряду с таким большим количеством факторов и причин возникновения, патогенез ОП протекает однотипно, в три фазы (Иванов С.В. и др., 2005; Затевахин И.И. и др., 2007; Агапов М.А., 2009):

I фаза – ферментативная (в эту фазу вследствие альтерации поджелудочной железы повреждающим фактором, происходит активация

панкреатических ферментов с последующим аутолизом тканей поджелудочной железы, а так же «отдаленное» и системное воздействие ферментов);

II фаза – реактивная (для нее характерно включение комплекса защитно-приспособительных механизмов, направленных на усиление резистентности тканей по отношению к протеолитическим ферментам, а также на снижение интенсивности секреции трипсина в pancreas. Она предопределяет выраженность синдрома эндогенной интоксикации и полиорганной недостаточности);

III фаза – расплавления и секвестрации (в эту фазу возможны два варианта течения – асептическое расплавление и секвестрация (стерильный панкреонекроз) и септическое расплавление и секвестрация (инфицированный панкреонекроз)).

Согласно современным теоретическим данным трипсин оказывается выступает первичным катализатором происходящих реакций участвующих в патогенезе ОП, а эксплицированность патологических взаимодействий объясняется совокупным действием абсолютно всех составляющих элементов ферментационной налаженности процессов pancreas, таких как трипсин, химотрипсин, липаза, фосфолипаза А, карбоксипептидаза, эластаза, коллагеназа и др. (Савина Л.В. и др., 2006; Савельев В. С., 2008; Kereszturi E. et al., 2009).

При достижении критического уровня трипсина в тканях, превышающего защитные возможности ингибирующей системы организма (эндогенно секретируемые ингибиторы ПЖ, $\alpha 1$ - антитрипсин ($\alpha 2$ - протеиназа), $\alpha 2$ – макроглобулин), начинается аутолиз тканей железы (Савельев В.С. и др., 1983; Шалимов С.А. и др., 1990; Sleinberg W., Tenner S., 1994; Cruickhank A.H., 1995; Ohisson K. A., 1997).

При развитии ОП активизированные ферменты pancreas выступают основными агрессорами. Они оказывают как местное, так и системное воздействие на организм. В частности известно, что фосфолипаза А₂ в организме отвечает за разрушение биомембран клеток. В расщепление белков тканей применяют участие трипсин и химотрипсин. Они являются ферментами класса

гидролаз, однако им присуща и эстеразное свойство, так они участвуют в гидролизе сложных эфиров. Такой панкреатический энзим как липаза принимает участие в расщеплении до жирных кислот триглицеридов, которые находятся внутриклеточно. Образующиеся в результате данных процессов жирные кислоты участвуют в формировании жирового некроза паренхимы pancreas, путем их взаимодействия с ионами кальция. В свою очередь, развитию геморрагического панкреонекроза с очагами обширных кровоизлияний способствует эластаза. Она порождает распад стенок сосудов, а также лизис межтканевых соединительно-тканых структур. Данные патологические события влекут за собой дальнейшее прогрессирование ферментативного самопереваривания как самой поджелудочной железе, так и аутолиза в других органах и тканях макроорганизма (Долгов В.В. и др., 2000; Запорожченко Б.С. и др., 2000; Винник Ю.С. и др., 2001; Векслер Н.Ю. и др., 2004). Формирующиеся очаги некроза в поджелудочной железе и забрюшинной клетчатке первично асептичны (Иванов С.В. и др., 2005; Затевахин И.И. и др., 2007; Савельев В. С., 2008).

К важному звену патогенеза острого панкреатита следует отнести активацию трипсином калликреин-кининовой системы и выработкой вторичных факторов агрессивности, а это, прежде всего, брадикинин, серотонин, гистамин. В свою очередь, повышение активности кининов содействует усилению выраженности сосудистой проницаемости, а также непосредственному нарушению кровообращению в системе микроциркуляторного русла, вызывают, как правило, формирование воспалительного отека в зоне ПЖ и в забрюшинном пространстве, повышение скорости экссудации и увеличению количества образования экссудата в брюшной полости (Фирсова В. Г. и др., 2011; Rau B., 2004; Rahman S.H., Menon Kr.V. 2006).

К факторам агрессии третьего порядка, относятся медиаторы воспаления (цитокины). Цитокины, как известно, являются активными участниками развития как местной, так и системной реакции на развитие воспаления в организме. Они участвуют в развитии нарушений в микроциркуляторном русле,

а также оказывают патологическое воздействие и системную гемодинамику. Исследованиями установлено, что медиаторы воспаления, в частности, цитокины несут долю ответственности за формирование синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), а также развитие миокардиальной, дыхательной и печеночной недостаточности. От концентрации цитокинов в организме во многом предопределяется скорость и степень прогрессирования ОП от его легкой к тяжелой форме течения (Винник Ю. С. и др., 2006; Агапов М.А., 2009; Горский В.А. и др., 2009; Han X. C., 2003).

Большое значение в патогенезе ОП, начиная с повреждения ацинарных клеток поджелудочной железы до развития системных осложнений, отводится фосфолипазе A_2 (Вашетко Р.В., Толстой А.Д. и др., 2000; Назаренко Г.И., Кишкун А.А., 2002; Mayer J.M. et al., 2001). Фосфолипаза A_2 способствует проникновению липазы в клетку, под действием последней происходит высвобождением ненасыщенных жирных кислот (Tcholakov O. et al., 1999). Не исключается роль фосфолипазы A_2 и в процессах ПОЛ, как одного из значимого звена в патогенезе острого панкреатита (Волчегорский И.А. и др., 1996; Заводская И.С. и др., 1996; Шепелев А.И. и др., 2000; Журавлева Т.Д. и др., 2003).

На данный момент известно 10 изоформ фосфолипазы A_2 , часть из них располагается в цитозоле клеток, другие секретируются в окружающую среду (Cummings B.S. et al., 2000; Friess H. et.al., 2001). Более подробно изучены два типа фосфолипаз: I – панкреатическая фосфолипаза A_2 , продуцируемая ацинарными клетками; II – непанкреатическая фосфолипаза A_2 , секретируемая иммунокомпетентными клетками (нейтрофилы, гепатоциты) (Uhl W. et.al., 1997).

Изучая роль фосфолипазы A_2 , первично считали, что ее повреждающее действие связано непосредственно с активностью самого фермента. На сегодня известно, что фермент действует опосредованно через свой продукт лизолецитин (лизофосфатидилхолин), который образуется в результате гидролиза мембранных фосфолипидов (Masamune A. et.al., 2001; Zhang M.S. et al., 2014).

Роль универсального триггера острого панкреатита отводится возрастанию в цитозоле ацинарной клетки содержания свободных ионов Ca^{2+} , и, как следствие, изменение характера кальциевого сигнала на ее апикальном полюсе (Альбертс Б. и др., 1994). Повреждение мембран клеток поджелудочной железы приводит к массовому поступлению внеклеточных ионов Ca^{2+} , которые принимают активное участие в процессах активации трипсина, в том числе при участии катепсина В и лизосомальных гидролаз (Greenbaum L.M. et al., 1959; Figarella C. et al., 1988; Миронов А.С., 2004). Воздействие одного или нескольких этиологических факторов способствует поддержанию постоянно стойкой и максимальной концентрации ионов Ca^{2+} в ацинарных клетках. Фактором, затрудняющим снижение концентрации ионов кальция, является высокое внутрипротоковое давление, которое в нормальных условиях вытесняет избыток ионов кальция из апикальной области в ацинарную полость (Gafer U. et al., 1976; Миронов А.С., 2004).

Доказано, что при ОП происходит активация кининов по каскадному типу реакций, повышается проницаемость сосудистой стенки, замедляется кровоток, увеличивается вязкость крови, снижаются процессы оксигенации, что в итоге приводит к нарастанию гипоксии (Власов А.П. и др., 2000; Винник Ю.С. и др., 2000; Двойнов В.Г. 2001; Бибик И.Л., 2004). На фоне гипоксии процессы ПОЛ усиливаются, повреждая сосудистый эндотелий и мембраны клеток (Мартьянов С.Г., 2002; Власов А.П. и др., 2003).

Как известно, в организме существует физиологический нормальный уровень свободно радикальных процессов (СРП) и перекисного окисления липидов (ПОЛ), который необходим для регуляции липидного состава, проницаемости мембран, течения ряда биохимических процессов. Синтез активных форм кислорода (АФК) и активность процессов ПОЛ контролирует многоуровневая антиоксидантная система (АОС). Между антиоксидантной системой и свободно радикальными процессами в нормальных условиях существует равновесие. Его нарушение, в первую очередь за счет резкой

активации СРП, и в тоже время депрессией АОС, расценивается как окислительный (оксидативный) стресс (ОС) (Зборовская И.А., Банникова М.В., 1995; Гульман М.И. и др., 2000; Чуклин С.Н., Бигальский И.Ю., 2010).

Известно, что в условиях прогрессирования воспаления и наличия ишемических проявлений наблюдается дисбаланс перекисных реакций, как правило сопровождается данный процесс запуском анаэробного пути гликолиза и ростом, как правило, обилия недоокисленных продуктов нарушенного метаболизма, также фиксируется значительное увеличение концентрации оксида азота и активных форм кислорода – супероксидный анион (O_2^-), перекись водорода (H_2O_2), гидроксильный радикал ($OH^\cdot$) и синглетный кислород (O_2). Рассматриваемые соединения различаются по следующим основным параметрам – стабильность молекул и способность запускать процесс повреждения тканей. Наиболее реактогенным является гидроксильный радикал ($OH^\cdot$), но следует не забывать что в условиях воспаления как перекись водорода, так и синглетный кислород способны к превращению в $OH^\cdot$ под воздействием ферментов и переходных металлов (Ринейская О.Н., 1997; Ebert M. et al., 2002).

Поскольку, многочисленными исследованиями, установлено, что поджелудочная железа имеет минимальное количество антиоксидантов, то в условиях патологии антиоксидантные системы быстро истощаются, что приводит к развитию окислительного стресса (Миронов А. С., 2004). Вследствие развивающегося окислительного стресса наблюдается активация глутатионового окислительно-восстановительного цикла. Маркером эффективности данного процесса служит восстановленный глутатион. При развитии недостаточности антиоксидантной защиты происходит пероксидация мембранных липидов, что ведет к повреждению ацинарных клеток и нарушению межклеточных контактов (Кузнецов Н. А. и др., 2005; Чуклин С.Н., Бигальский И.Ю., 2010; Орлов Ю.П. и др., 2015).

Активные формы кислорода на начальном этапе развития ОП выступают в качестве медиаторов воспаления. Доказано их участие в снижении доставки

кислорода к тканям и его потреблении (Salamone T. et al., 2002; Criddle D.N., 2016), гипоперфузии тканей вследствие низкого артериовенозного различия и высокого легочного шунтирования (Di Carlo V. et al., 1981), в развитии внепанкреатического и внутрипанкреатического окислительного стресса (ОС) (Tsai K. et al., 1998; Чуклин С.Н., Бигальский И.Ю., 2010).

Они же, как цитотоксины оказывают цитолитическое действие на клетки, а как воспалительные медиаторы регулируют межклеточные связи при панкреатит-ассоциированном синдроме полиорганной недостаточности (Wang X.D. et al., 1996). При остром панкреатите АФК задействованы в активации лейкоцитов и продукции цитокинов, принимают участие в нарушении функции эндотелиального барьера, а так же могут активировать транскрипционный нуклеарный фактор (NF- κ B), тем самым регулируя экспрессию гена воспалительных цитокинов (Mutinga M. et al., 2000; Dufner A. et al., 2006).

Особый интерес в развитии иммунологических нарушений при ОП принадлежит нитроксидергической системе (Чуклин С.Н., 2010). Оксид азота образуется из азота иминогруппы ($=NH$) аминокислоты L-аргинина или его аналогов и молекулярного кислорода с помощью фермента NO-синтазы. Скорость синтеза оксида азота в клетках зависит от количества и активности NO-синтазы, а также концентрации L-аргинина внутри клеток (Konturek S.J. et al., 1994; Черданцева Д.В. и др., 2002). Следует отметить, что в организме имеются две первостепенной важности изоформы NO синтазы: первая - ингредиентная (конститутивная) – cNOS, данная NO-синтаза содержится в клетке постоянно в качестве составной части ее биологических ресурсов, и индуцибельная – iNOS (Thompson A., 1992). Синтез iNOS происходит под влиянием иммуногенных и провоспалительных стимулов. В ответ на это, на протяжении многих часов, а иногда дней наблюдается выброс NO из макрофагов, нейтрофилов, моноцитов, гепатоцитов, фибробластов, оказывая в данном случае мощное повреждающее воздействие (Wrenn R.W. et al., 1994; Tsukahara Y. et al., 1996; Vonlaufen A. et al., 2007; Чуклин С.Н., 2010). Сверхвысокие концентрации NO в организме

совместно с супероксид-анионом способствуют прогрессу образования пероксинитрита, диоксид азота, гидроксильного иона, которые обладают сильным действием направленным на уничтожение клеток, так называемой цитотоксичностью. В настоящее время экспериментально аргументировано, что пероксинитрит обладает прямым повреждающим воздействием на ткань ПЖ. Помимо этого NO в организме приводит к нарушению функций митохондрий, оказывая ингибирующее влияние на ферментативную систему, которая выполняет транспорт электронов, вызывает подавляющее действие на рибонуклеотидредуктазу, оказывает деструктивное воздействие на ДНК. Отмечен хемотаксический эффект NO, его влияние на активность нейтрофилов и взаимодействие с другими медиаторами воспаления (Келина Н.Ю., 1996).

Ферментативная теория патогенеза острого панкреатита не объясняет всех особенностей формирования некроза в поджелудочной железе и развития синдрома системной воспалительной реакции (ССВР). Большинство исследователей сходятся во мнении, что ферментативный каскад это лишь пусковое звено в развитии местных и системных воспалительных реакций (Савельев В.С. и др., 1981). Общая картина заболевания обусловлена патологическими процессами, происходящими в основных системах обеспечения гомеостаза - иммунной, окислительно-восстановительной и системы поддержания агрегатного состояния крови. Необходимо отметить, что все три системы тесно взаимосвязаны и способны оказывать воздействие друг на друга и на эффекторные органы (Wang X.D.et al., 1996).

ОП приводит к генерализации воспалительного процесса во многом благодаря активации пула цитокинов. На сегодня существует множество работ, которые говорят о важной роли цитокинов и других медиаторов воспаления в патогенезе острого панкреатита. Предполагается, что именно цитокины и биологически активные вещества, инициирующие и поддерживающие воспаление, являются тем самым ключом, который может способствовать осмыслению патогенетических механизмов данного патологического состояния,

а также возможному прогнозированию хода и финала заболевания, все это будет способствовать созданию новейших подходов и методов в лечении различных форм ОП (Горский В.А. и др., 2010).

Цитокины – это группа регуляторных пептидов с молекулярной массой 5-50 кДа, продуцируемых клетками организма. У цитокинов отсутствует антигенная специфичность действия. Их экспрессия начинается в ответ на повреждение тканей, не исключение составляет и ткань поджелудочной железы при ОП (Шабанов В.В., 2003; Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., 2008).

В нормальных физиологических условиях концентрация цитокинов очень мала. Основная роль цитокинов заключается, прежде всего, заключается в регуляции и взаимодействия между клетками-продуцентами с прочими трансммиттерами воспаления. В настоящее время цитокины объединяют в пять больших групп, делая акцент на их доминирующее воздействие на другие клетки организма (Bhatnagar A., 2003; Шабанов, В. В., 2003; Симбирцев А.С., 2004; Винник Ю.С. и др., 2006; Горский В.А. и др., 2009). Таким образом, выделяют следующие группы:

I - интерлейкины;

II - фактор некроза опухоли (ФНО);

III - факторы роста и дифференцировки лимфоцитов;

IV - факторы, стимулирующие рост колоний макрофагов и гранулоцитов;

V - факторы, вызывающие рост мезенхимальных клеток.

Однако, данные объединения являются довольно таки условной, т.к. достоверно установлено что для всех цитокинов присуще особое свойство – плеiotропность действия, то есть они способны оказывать свое воздействие более чем на одну клетку-мишень, однако при этом они оказывают свое стимулирующее влияние у различных «мишеней» на различные процессы жизнедеятельности клеток – экспрессию определенных мембранных антигенов, рост, дифференцировку и т.д. (Шабанов В. В., 2003; Bhatnagar A., 2003; Агапов М.А., 2009).

Учитывая вышеизложенное можно сделать вывод, что изначально происходит внутриклеточная активация протеолитических, а в последующем подчиняясь каскадному механизму и других ферментов (фосфолипазы A2 и эластазы) данные процессы ведут к выбросу цитокинов — интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8), фактора активации тромбоцитов, фактора некроза опухоли α (ФНО- α). Некоторые, образующиеся в ходе данных процессов, цитокины вызывают активацию нуклеарного фактора $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$) (Брискин Б.С. и др., 2001; Dufner A. et al., 2006; Jakkampudi A. et al., 2016).

В последнее время широко обсуждается роль интерлейкинов, прежде всего IL-1. (Кузнецов В.П. и др., 2002; Останин А.А. и др., 2002; Han X. C. et al., 2003; Sternby H. et al., 2017). Одним из наиболее важных свойств IL-1 является активация лимфоцитов, а если быть точнее, то активирование Т-хелперов (Dang S.C. et al., 2008; Awla D. et al., 2011). Интерлейкин-1 оказывает действие на центральную нервную систему, что в большинстве случаев дает начало развитию лихорадки центрального происхождения и анорексии; его воздействие на гепатоциты провоцирует развитие процессов ведущих к снижению синтеза альбуминов и одновременному с этим увеличению продукции белков «острой фазы» (Dinarello C.A., 2004). Важно отметить, что изначально отмечается выброс цитокинов «первой волны» – ФНО, Интерлейкина-1 и Интерлейкина-6. Данные цитокины в макроорганизме пациентов включают механизмы развития процессов усиления биосинтеза центрального регуляторного цитокина – Интерлейкина-2, а также ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИФН-g и др. Однако как известно, что цитокины «второй волны» способны активно оказывать влияние на биосинтез так называемых ранних цитокинов. Такой сценарий развития событий позволяет не только осуществлять регуляцию иммунного ответа, но также и приумножать его, способствуя вовлечению в реакцию все большего числа клеток (Горский В.А., Han X.C. 2003; Агапов М.А., 2009; Gregorić P. et al., 2014).

Многочисленными исследованиями выявлено, что воспалительные медиаторы (ФНО, ИЛ 1, 4, 6, 8, ФАТ, лейкотриены, тромбоксан, простагландины, интерферон) обладают большим спектром воздействия на организм, одним из многочисленных эффектов является увеличение проницаемости стенок сосудов. Разрушающее действие на эндотелий оказывают также протеолитические ферменты и свободные радикалы активированных нейтрофилов (Гельфанд Б.Р., 2004; Yang Z.W. et al., 2015). Так называемая «капиллярная протечка», которая образуется за счет увеличения проницаемости сосудов, способствует перемещению жидкостного компонента из сосудистого русла в межтканевые пространства, в результате чего в организме развиваются гемодинамические нарушения. Таким образом, формируется очередной патогенетический порочный круг развития, в результате которого прогрессирующая гипоксия тканей способствует увеличению выраженности явлений эндогенной интоксикации, а интоксикация, в свою очередь, приводит к повышению прогрессирования перфузионных нарушений как на уровне микроциркуляции, так кровеносных магистралей (Bone R.C. et al., 1992; Гельфанд Б.Р., 2006).

Поступление продуктов биолитиза тканей в кровеносное русло вызывает выраженную активацию воспалительного ответа, в результате чего развивается синдром системной воспалительной реакции (ССВР), и уже ССВР несет ответственность за прогрессирующее повреждение паренхимы поджелудочной железы и ее некроз. Как его следствие, возникает синдром полиорганной дисфункции (ПОН), который и является основной причиной летального исхода у 30–40% больных (Толстой А.Д. и др., 2005; Raraty M.G. et al., 2006). Он включает острое повреждение легких, печеночную дисфункцию, почечную, сердечно-сосудистую недостаточность, циркуляторный коллапс и дисфункцию эндотелиального барьера (Yasuda T. et al., 2008; Бромберг Б.Б. и др., 2009).

Развивающаяся ССВР при остром панкреатите обуславливает наиболее глубокие изменения, которые, как правило, происходят генерализованно на уровне микроциркуляторного русла кровообращения органов и тканей (Винник

Ю.С., 2009), ведущие к развитию и прогрессированию гипоксии тканей, возникновению метаболических расстройств, последующей гипопротеинемии и вытекающей отсюда угрозе развития ДВС (Чадаев А.П., 2004). Патогенетически обоснованные микроциркуляторные нарушения при данном заболевании влекут за собой активацию экссудативных процессов в различных областях, как брюшной полости, так и забрюшинного пространства. (Гришин А.В., 2009; Гришин А.В. и др., 2010).

Поджелудочная железа расположена на границе брюшной полости и забрюшинного пространства, и как следствие этого при возникновении воспалительного процесса в данном органе, то в него, как правило, в той или иной степени всегда вовлекаются оба пространства (Брискин Б.С., 2000; Тимербулатов В.М., 2008), поэтому при ОП риск развития полиорганной недостаточности, септических осложнений и летальности, возрастает в несколько раз по сравнению с другой хирургической патологией (Паскарь С.В., 2010). Одним из критических моментов в развитии заболевания является возникновение и развитие септических осложнений (Ачкасов Е.Е., 2008). Микробное заселение очагов воспаления приводит к образованию огромнейшего количества токсинов (Гельфанд Б.Р., 2004; Kiss L. et al., 2014), вызывающих новый каскад цитокиновых реакций (Филимонов М.И., 2000; Erwin P.J., 2000), что в свою очередь ведет к развитию абдоминального сепсиса (Гельфанд Б.Р., 1997, 1998; Светухин А.М., 2001). Последующее лавинообразное нарастание интоксикации (Mason J.C. et al., 1979; Gandolfi L., 2002; Baker S., 2004; Mao E.Q. et al., 2009; De Campos T. et al., 2013) сопровождается повторным прогрессированием гемодинамических нарушений (Власов А. П. и др., 2014).

Анализ вышеприведенных событий позволяет сделать вывод, что цитокиновый «взрыв» образующийся при ССВР запускает и поддерживает повреждение эндотелия сосудов микроциркуляции системного характера, что грозит прогрессированием гемодинамических нарушений, а на фоне этого развивающаяся гипоксия ведет к повреждению различных тканей и органов

(Terborg C. et.al., 2001; Власов А.П., 2007; Ryschich E. et al., 2009; Вашетко Р.В. и др., 2015).

По данным В.К. Гостищева с соавт. (2003, 2012), ОССН развивается у 42%, ОДН - у 21%, ОПН - у 32%, ПОН - в 77%, острая печеночная недостаточность - у 18%, энцефалопатия - у 30%, острая кишечная недостаточность - в 30% случаев. Кроме того характерно развитие ОРДС, а также ателектазов и возникновение плевритов (Филимонов М.И., 2000; Мартов Ю.Б., 2001; Лутфарахманов И.И., 2006; Начкина Э.И. и др., 2010), токсического гепатита (Мартов Ю.Б., 2001; Григорьева Т.И., 2009), следствием которого может стать печеночная недостаточность (Климович И.Н., 2000), токсический нефрит (Климович И.Н., 2000; Мартов Ю.Б., 2001), перикардит и ДВС-синдром (Нестеренко Ю.А., 1994). Частым проявлением можно считать токсическую энцефалопатию (Qian Z.Y., Miao Y., 2007), возникновение гастродуоденальных язв, как правило, проявляющихся развитием таких осложнениями как кровотечениями и перфорациями (Мартов Ю.Б., 2001). У 70% больных с деструктивным панкреатитом, как правило, отмечается повышение внутрибрюшного давления, а у 9% развивается компартмент-синдром (Scheppach W., 2009; Долгих В.Т., Ершов А.В., 2015; Smit M. et al., 2016).

Как известно, острый панкреатит не ограничивается поражением ПЖ, а носит системный характер и сопровождается внеорганными осложнениями в 60,8-96,5% (Шалимов С.А. и др., 1990; Начкина Э.И. и др., 2010; Ершов А.В. и др., 2015). Наибольшую опасность представляют ранние осложнения, характеризующиеся нарушением функции ССС, легких, печени, почек (Савельев В.С. и др., 1981; Шалимов С.А. и др., 1992; Григорьева Т.И., 2009).

В результате продолжающегося некробиоза в ПЖ и грубых микрогемодинамических расстройств, панкреатогенные токсины начинают “уклоняться” в кровеносное русло через портальную и лимфатическую систему (Филин В.И., 1982; Савельев В.С. и др., 1983; Савельев В.С. и др., 1984; Сотниченко Б.А., 1995). Развивающаяся эндотоксемия, приводит к нарушению

макро и микрогемодинамики во всем организме (Савельев В.С. и др., 1984; Топчиашвили З.А. и др., 1990; Ашрафов А.А. и др., 1996; Пенин В.А. и др., 1996; Remes-Troche J.M. et al., 2005). Значительно уменьшается минутный и ударный объем сердца (Савельев В.С., 1981; Лащевкер В.М., 1982), снижается систолическое давление (Чаплинский В.В., Гнатышак А.И., 1971; Вискунов В.Г., 1995) и центральное венозное давление (Буянов В.М. и др., 1980; Скуя И.А., 1986; Граков Б.С., 1992), уменьшается объем циркулирующей крови (Брискин Б.С. и др., 1989; Винник Ю.С. и др., 1997), появляется компенсаторная тахикардия, которая является постоянным симптомом тяжелого течения острого панкреатита (Лащевкер В.М., 1982). Однако ведущая роль в патогенезе сердечно-сосудистой недостаточности принадлежит генерализованным микроциркуляторным расстройствам, в основе которых лежит резко повышенная активность калликреинкининовой системы в крови и лимфе (Шугаев А.И., Зиневич В.П., 1989; Васильев И.Т., 1995). Грубые микроциркуляторные расстройства сопровождаются агрегацией форменных элементов крови, тромбообразованием и гемокоагуляцией (Чаплинский В.В., Гнатышак А.И., 1971; Буянов В.М. и др., 1980; Власов А. П. и др., 2014). В случае развития панкреонекроза нарушение микрогемодинамики происходит практически во всех органах и тканях организма (Савельев В.С., 1981; Буянов В.М. и др., 1989; Черданцев Д.В., 1996).

Таким образом, изменения в сердечно-сосудистой системе, обусловленные эндогенной токсемией, приводят к развитию тканевой гипоксии (вследствие чего происходит интенсификация процессов перекисного окисления липидов в паренхиматозных органах), ацидозу, патологическому изменению тканевого обмена, нарушению синтеза белка и др. (Рябова С.С. и др., 1981; Трунин М.А., Хватова Е.А., 1985; Шуркалин Б.К. и др., 1986; Гульман М.И. и др., 1989; Ерюхин И.А. и др., 1989; Савельев В.С., Кубышкин В.А., 1993).

В основе развития легочной недостаточности при ОП (Sleinberg W., Tenner S., 1994; Cruickhank A.H., 1995; Шалимов А.А. и др., 1997; Маев И. В. и др.,

2009) лежит повреждение альвеолокапиллярных мембран, разрушение сурфактанта фосфолипазой A2, повышения легочного простаглицлина и синтеза тромбосана B₂, уменьшение активности легочной супероксиддисмутазы (Bardaji M. et al., 1996; Qi B. et al., 2014), а также поражение сосудистого русла легких, обусловленное гиперлипидемией.

Аналогичные механизмы также характерны для повреждения почечных канальцев и клубочков, с возможным развитием панкреатогенного нефрита и ренальной недостаточности. В почках при этом возникают отчетливые дисциркуляторные нарушения в виде расширения кровеносных микрососудов, повышенной проницаемости сосудов клубочков с отеком стромы и дистрофическими изменениями извитых канальцев. В канальцевом эпителии происходит снижение содержания белка и появляются поврежденные ядра, что ведет к нарушению нормального процесса мочеобразования. Одновременно отмечается и окклюзионный компонент нарушения мочеотделения по канальцевой системе: в просвете канальцев постепенно оседают продукты деградации белка. При панкреатогенном нефрите существенно (на 40-50%) снижаются канальцевая фильтрация и канальцевая секреция и в значительной степени снижается канальцевая реабсорбция, что некоторое время может нивелировать нарушение фильтрации. Только при углублении расстройств парциальных функций почек минутный диурез снижается до 0,5 мл/мин и ниже. На этом фоне могут выявляться признаки значительной почечной недостаточности с нарушениями выведения азотистых шлаков и электролитов (Mohmand H., Goldfarb S., 2011; Li H. et al., 2015).

Печень представляет собой «химическую лабораторию» с большим разнообразием функций. Все обменные процессы, происходящие в ней, требуют достаточно большого количества энергии. Основными энергетическими источниками в печени служат процессы аэробного окисления. Учитывая данное обстоятельство, становится ясным, почему именно ткань печени очень чувствительна к развитию гипоксии любого генеза. Это, в свою очередь, еще раз

говорит нам о том, что это «главный» орган который страдает в условиях острого панкреатита (Подымова С.Д., 1993; Шулутко Б.И., 1993; Индароков В.А. и др., 2009; Григорьева Т.И., 2009).

Печеночная недостаточность является частым осложнением ОП особенно на ранних стадиях. Так, по данным ряда авторов, печеночная недостаточность встречается у каждого 4-го больного с панкреонекрозом (Владимиров В.Г., Сергиенко В.И., 1986; Винник Ю.С. и др., 1997). В свою очередь, по мнению В.С. Савельева с соавт. (1983) синдром панкреатогенной гепатаргии и острой токсической дистрофии печени встречается практически у всех больных с панкреонекрозом, но часто скрыты за плевисцеральностью в период функциональной недостаточности паренхиматозных органов и поэтому часто остаются не диагностированными.

При тяжелых формах острого панкреатита нарушения функции печени с последующим развитием печеночной недостаточности отмечаются в 18-84% случаях. Такие высокие статистические показатели не вымысел. Это объясняется тем, что печень является самой первой и центральной преградой на пути следования токсинов (активированных панкреатических и лизосомальных ферментов, биологических активных веществ, а также токсических продуктов распада поджелудочной железы), которые в немалом количестве, как правило, поступают по системе воротной вены от ПЖ (Nolan J.P. et al., 1980; Глумов В.Я. и др., 1993; Шиманко И.И., Мусселиус С.Г., 1993; Власов, А.П., 2008). Итогом такой агрессии эндотоксинов уже на начальных этапах развития острого панкреатита служат изменения гистологической структуры печени, популяционного состава печеночных клеток - гепатоцитов, нарушения интенсивности процессов синтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты в них, а как следствие данных процессов сбой их пролиферации. Наблюдается уменьшение содержания гликогена и нарушение метаболизма гепатоцита в целом, в том числе и его ретикулоэндотелиального аппарата (Савельев В.С. и др., 1983; Шуркалин

Б.К. и др., 1986; Чаленко В.В., Кутушев Ф.Х., 1990; Andrzejewska A. et al., 1991; Акопян Л.А. и др., 1994).

Развивающаяся гипоксия при нарушении кровообращения в процессе воспаления поджелудочной железы в первую очередь ведет к выраженным расстройствам дезинтоксикационной, метаболической, внешнесекреторной (желчеобразующая) и иммунологической функций печени (Чаплинский В.В., Гнатышак А.И., 1971; Буянов В.М. и др., 1980; Шуркалин Б.К. и др., 1986; Гульман М.И. и др., 1989; Чаленко В.В., Кутушев Ф.Х., 1990).

Нарушение антитоксической функции печени ведет к усиленному «наводнению» организма множеством токсических веществ. Некоторые аминокислоты (фенилаланин, триптофан, аспарагин, аргинин и др.) не подвергаясь метаболическим превращениям, приобретают токсические свойства, кроме того, метаболиты, концентрирующиеся в крови при печеночной недостаточности, дают также вторичный гепатотропный эффект — они блокируют окислительные ферментные системы печени (Шулутко Б.И., 1993).

Неизбежно возникающие при длительном гуморальном воздействии расстройства микроциркуляции и органного кровотока приводят к выраженной гипоксии печеночной паренхимы на фоне недостатка снабжения гепатоцитов энергетическими и пластическими субстратами. Первичный вазоспазм сменяется дилатацией нутритивных сосудов печени, повышением проницаемости микрососудов со стазом и агрегацией форменных элементов крови, вплоть до тромбообразования. В ответ на это возникают различные по глубине и выраженности структурные и функциональные изменения паренхимы и стромы печени (Шулутко Б.И., 1993).

Печень — неповторимый орган в организме человека, особенностью которого является способность к длительной компенсации нарушенной функции. Функционально полноценные печеночные клетки на начальной стадии развития острого воспаления панкреас некоторое время способны покрывать потребности макроорганизма за счет того, что компенсируют функции уже поврежденных

клеток. Однако одновременно с вышеописанными компенсаторными процессами в организме совершается активный сброс портальной крови в обход печени по порто-кавальным анастомозам в общий большой круг кровообращения, таким образом минуя саму печень, для уменьшения притока из v.porta. В свою очередь подобный механизм защиты организма с одной стороны устраняет нагрузку на поврежденную печень, но в тоже время обогащённая «токсинами» кровь из портальной системы устремляется в общий кровоток. Замыкается порочный круг, таким образом, происходит усугубление явлений эндогенной интоксикации и стимуляция развития полиорганной недостаточности, а это еще больше утяжеляет течение и ухудшает прогноз развивающегося панкреонекроза (Гальперин Э.И. и др., 1978; Маянский Д.Н. и др., 1992).

Таким образом, учитывая все вышеизложенное, следует сделать вывод, что важным условием развития печеночной недостаточности является угнетение механизмов эффективной защиты функции печени, которая напрямую зависит от функции самих гепатоцитов и их резистентности к действию токсинов и продуктов распада ПЖ. Поэтому, несмотря на многообразие подходов к лечению ОП, вопрос о замещении или поддержании детоксикационной функции печени остается очень важным, так как темп развития эндогенной интоксикации, а, следовательно, во многом и исход заболевания, зависят не только от продукции и резорбции токсинов, но и дееспособности детоксицирующих механизмов организма больного (Ерюхин И.А. и др., 1989; Савельев В.С., Кубышкин В.А., 1993; Акопян Л.А. и др., 1994; Васильев И.Т., 1995).

Как указано выше, острый панкреатит до настоящего времени продолжает оставаться наиболее актуальной проблемой urgentной абдоминальной хирургии, что, как правило, связано не только с лидирующим положением его в структуре неотложной патологии органов брюшной полости, но и с увеличением доли тяжелых форм. К причинам неблагоприятного течения заболевания относят запоздалую диагностику острого панкреатита и его осложнений; отсутствие

высокоэффективной шкалы оценки тяжести заболевания; выполнение необоснованных хирургических манипуляций (Винник Ю.С. и др., 2002). Несмотря на внедрение высоких технологий, и достигнутых успехов в лечении, показатели летальности продолжают оставаться значительными, достигая 10% при стерильном и 50% - при инфицированном панкреонекрозе (Todd H. et al., 1999; Ломоносов С.П., 2000; Чадаев А.П. и др., 2004; Савельев В.С. и др., 2014).

В связи с этим особое внимание исследователей направлено на совершенствование старых и создание новых объективных схем с учетом индивидуальных особенностей систем оценки тяжести состояния, а также степени полиорганной дисфункции. На сегодняшнее время предложено многочисленное количество прогностических схем, которые позволяют в большинстве своем оценить лишь тяжесть состояния больного, в то время как прогнозировать дальнейшее течение заболевания по ним зачастую предоставляется крайне затруднительно (Мартов Ю.Б., 2001).

Известно, что для подтверждения диагноза ОП широко используется определение активности ферментов поджелудочной железы (амилазы и липазы). Однако корреляционной связи между содержанием этих ферментов в сыворотке крови и тяжестью состояния не выявлено (Clavien P-A. et al., 1989; Kazmierczak S. et al., 1991; Lankisch P. et al., 1999; Folch-Puy E., 2007). При этом определение липазы, обладающей большей специфичностью, более предпочтительно (Ake Andren Sandberg, Anders Borgström Early, 2002). Еще одним специфичным показателем тяжести ОП считают маркеры повреждения поджелудочной железы (фосфолипаза A2), но ввиду сложности методики и высоких материальных затрат на оборудование и реагенты, использование в клинике ограничено (Савина Л.В. и др., 2006; Рубцов М.А. и др., 2011).

Применение медиаторов воспаления (ФНО-альфа, Интерлейкины 1,6,8) для оценки степени тяжести ОП считается не эффективным, а обусловлено это их поздним появлением в крови. Несмотря на это обстоятельство, они с большим успехом могут быть использованы для оценки эффективности лечения, а также

дальнейшего прогнозирования развития патологического состояния связанного с данным заболеванием (Hans G. et al., 2001).

Отсутствие точного маркера, отражающего степень повреждения поджелудочной железы, который мог бы широко использоваться в клинике, заставило исследователей разрабатывать комплексные шкалы, отображающие степень тяжести острого панкреатита по совокупности показателей (Юдин В.А., 2009; Otsuki M., 2013; Meyrignac O. et al., 2015; Sternby H. et al., 2016; He W.H. et al., 2017).

Наиболее распространенные из них - APACHE II (Acute physiology and chronic health evaluation II score) с прогнозированием летальности, SAPS (Simplified acute Physiology Score), Ranson, Glasgow, SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), MODS (Multiple Organ Dysfunction Score), BISAP (Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis) и др.

Одна из старейших шкал, позволяющая оценить тяжести течения ОП считается прогностическая шкала J.H.C. Ranson, была создана в начале 70-х годов (Eachempati S.R. et al., 2002). Спустя 10 лет J.H.C. Ranson преобразовал систему для дифференцировки степени тяжести билиарного и небилиарного (алкогольного) ОП, однако, в практическом применении она широкой поддержки не нашла. Шкала Ranson базируется на регистрации наличия или отсутствия простых параметров, причем 5 из них анализируются при поступлении больного и 6 параметров – через 48 ч. Каждый параметр оценивается в 1 балл: 0-2 балла – минимальная летальность; 3-5 баллов – летальность 10-20%; более 5 баллов – летальность свыше 50%.

Подобные критерии оценки степени тяжести входят в систему Glasgow (Imrie). Причем тяжелое течение ОП расценивалось при выявлении у больного от наличия трех и более критериев Glasgow. Однако как показали клинические исследования, что при предположении смертельного прогноза шкала Glasgow находится в корреляционной зависимости со шкалой Ranson (Пугаев А.В., Ачкасов Е.Е., 2007)

Наиболее популярной до настоящего времени является шкала APACHE (acute physiology and chronic health evaluation). Данная шкала определения тяжести состояния была предложена W. Knaus и соавт. (1981). Она включает в себя оценку физиологических параметров и преморбидного состояния здоровья пациента. В 1985 г. ими же была разработана упрощенная система APACHE II, включающая в себя меньшее число критериев. В шкале APACHE II отмечаются такие показатели как:

- острый физиологический индекс (acute physiology score (APS));
- индекс возраста (age points);
- индекс хронического здоровья (chronic health points).

Шкала APS подвергает анализу функцию ключевых систем жизнеобеспечения, а именно: сердечно-сосудистой - АД, ЧСС; дыхательной - ЧДД, pH артериальной крови, индекс оксигенации, HCO_3^- ; исследование сыворотки крови; системы гемостаза - гематокрит; показатели метаболизма (Na^+ и K^+ сыворотки); состояние выделительной системы (креатинин сыворотки); септический статус (температура тела, уровень лейкоцитов); неврологические нарушения (Шкала Glasgow - открывание глаз, двигательные реакции, речь) (Larvin M., McMahon M.J., 1989; Brisinda G. et al., 1999; Kho M.E., 2007; Papatistou G.I. et al., 2010).

Для оценки тяжести состояния больных ОП и определения прогноза и возможности развития летального исхода пациентов при нем может быть небезуспешно использована система SAPS (Simplified acute Physiology Score). Отличительной особенностью системы SAPS оказывается то, что данная шкала мониторинга может быть с успехом применима для прогнозирования развития практически любого заболевания, независимо от первопричины его возникновения, основным достоинством для клинического применения служит то, что она не предполагает сложных исследований. Данная система наиболее всего стандартизирована для хирургических отделений по оказанию больным экстренной хирургической помощи городских и районных больниц. Анализируя

оценочные критерии по отношению к ОП, была выявлена следующая закономерность в интерпретации результатов: так ≤ 10 баллов полученных по системе SAPS соответствует легкому течению ОП, причем при показателях 4-е и менее баллов у больных не встречается летальности; у 10 и более баллов развивается, как правило, тяжелое состояние пациента. Таким образом, установлено, что неблагоприятный исход заболевания ОП возможен при 10 баллах у 19% больных ОП, при 20 баллах – у 50% пациентов, а при показателе свыше 21 балла – почти у 81% больных.

Шкалы APACHE II и SAPS высокоспецифичны (90%) в отношении прогноза благоприятного исхода, но менее чувствительны (50-70%) к прогнозу летального исхода (McNelis I. et al., 2001; Sakr Y. et al., 2008; Sakr Y. et al., 2008; Smith S.B. et al., 2009).

В последние годы для простоты применения в практику была внедрена шкала BISAP (The Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis). Индекс шкалы BISAP рассчитывается как вся сумма признаков, обнаруженных в течение суток (24 ч): признаков системного воспалительного ответа и выпота в плевральной полости, уровень мочевины в крови больше 25 мг/л, возраст более 60 лет, наличие изменений неврологического статуса, (Balthazar E.J. et al., 1985)

Схемы MODS и SOFA построены в основном на регистрации «маркеров некроза», используемые чаще для диагностики полиорганной дисфункции, чем для прогнозирования (Вашетко Р.В. и др., 2000; Лешкова В.Е., Миронов П.И., 2009).

Система MODS – Multiple Organ Dysfunction Score, предложенная J. Marshall с соавт. (1995), учитывает нарушения в системах: органов дыхания, почек, печени, сердечно-сосудистой, гематологической и нервной (Mee J.L. et al., 2001; Wu B.U. et al., 2008).

Система SAPS (Simplified acute Physiology Score), разработанная группой во главе с J. Le Gall (1985), рассматривает тяжесть интоксикации независимо от ее причины. Данная система не требует сложных исследований, поэтому широко

используется в оценке степени тяжести и прогноза исхода заболевания у больных с панкреонекрозом (Lankisch P.G., 1996; Вашетко Р.В. и др., 2000; Брискин Б.С. и др., 2001).

Следует упомянуть и о таких шкалах, как: MPM, MPM II, MPM Over Time, TRIOS, POSSUM (оценка физиологической и оперативной тяжести при перечислении смертности и заболеваемости) и Portsmouth POSSUM, в этих шкалах включены клинические показатели и данные анамнеза (Lemeshow S. et al., 1988; Lemeshow S. et al., 1993; Timsit J.F. et al., 2001). Кроме того, с помощью шкал POSSUM и Portsmouth POSSUM может быть выполнена оценка состояния больных перед выполнением оперативного вмешательства. Используя подобные специализированные шкалы перед операцией становится возможным дать прогноза летальности как во время, так и после операции, а также определить вероятность развития послеоперационных осложнений (Surg. Br. J., 1998).

Помимо клинических и лабораторных показателей для прогнозирования тяжести течения ОП широко используются данные компьютерной томографии («Balthazar score» и «Computed Tomography Severity Index (CTSI)»). Так, E.J. Balthazar с соавт. (1985) предложили выделять пять групп (классов) пациентов ОП в соответствии с изменениями в поджелудочной железе и перипанкреатическом пространстве, диагностируемыми на компьютерной томографии (Balthazar E.J. et al., 1990; Balthazar E.J., 2002). В 1990 году E.J. Balthazar модифицировал свою шкалу, назвав ее «Компьютерно-томографический индекс тяжести» - CTSI.

Оценка по данным шкалы Balthazar: до 3 баллов идет развитие осложнений – 15%, летальности – 5%; от 4 до 6 баллов встречаемость осложнений доходит до 40%, летальности – 15%; при значении от 7 до 10 баллов осложнения встречаются у 85%, а летальность доходит до 25%.

На сегодня в качестве прогностических тестов при ОП, некоторые авторы рекомендуют применять уровни лизосом фосфолипидов и свободных жирных кислот в плазме и форменных элементах крови (эритроцитах и тромбоцитах) (Власов А.П. и др., 2008).

А.С. Ермолов с соавт. (2005), изучая иммунограммы при ОП, разработали балльную оценку степени нарушения иммунного ответа на фоне деструктивного процесса в поджелудочной железе. Они использовали 9 основных и доступных в клинике параметров иммунограммы, которые характеризовали клеточный, гуморальный иммунитет и фагоцитоз. В зависимости от показателей иммунограммы у больных с ОП, уже на третьи сутки течения патологического процесса можно производить оценку течения заболевания, а также и эффективность проводимого комплексного лечения. Прогностически неблагоприятными показателями иммунограммы считались низкий уровень иммуноглобулинов, дефицит лимфоцитов и понижение метаболической активности нейтрофилов. В их работе отмечено, что у пациентов с оценкой от 0 до 5 баллов (это пациенты с нормальным иммунным ответом) при данных показателях балльной системы прогноз дальнейшего течения заболевания более благоприятный. У пациентов с количеством баллов от 9 и более (это пациенты с патологическим иммунным ответом) – прогноз неблагоприятный, к тому же риск развития гнойных осложнений очень высокий.

С.Ю. Березкин (2006), используя метод, под названием анализ соответствий, создал графическую модель, способную дифференцировать отечную и деструктивную формы острого панкреатита при поступлении больных в стационар. Он рассчитал для каждого больного среднюю величину совокупности симптомов заболевания по координатам, получив при этом отображение каждого пациента одной точкой в координатном пространстве. Это дало ему возможность использовать анализ соответствий как основу для дифференциальной диагностики форм ОП. Рассматривая полученные данные, автором установлено, что процент «правильного» прогноза уменьшался в зависимости от степени тяжести (у больных с легким течением ОП уровень его достоверности оказался точным в 81% случаев, со среднетяжелым он был верен в 60,6%, с тяжелым течением – в 66,7%). В целом, используя подобный метод, правильность прогноза течения острого панкреатита у пациентов достигло 73,5%.

Метод динамического прогнозирования применили В.В. Хрячков и С.А. Шуляк (1998). Суть их метода заключается в том, что постоянно происходит сравнение данных больного острым панкреатитом, таких как: общее состояние, время от момента проведения операции, лабораторные показатели с «нормативными». Оценка прогноза течения ОП проводилась по отклонению получаемых лабораторных данных конкретного пациента от данных «нормативных лабораторных графиков». Клиническая значимость предлагаемого метода динамического прогнозирования составила 87%.

В.А. Юдин (2000, 2009), применяя кластерный подход к проведению анализа, предложил разделить прогностические симптомы на 3 класса, используя 14 клинико-биохимических признака с присвоенным баллом с 5 до 15. Таким образом, сравнивая тип распределений данных признаков с клинической картиной заболевания, им было выявлено по тяжести течения три типа ОП: абортивный с суммой баллов до 30, переходный - до 80 баллов и прогрессирующий - более 80 баллов. Данный метод высокоспецифичный и составляет в первые часы заболевания 82,1%, а после 24 часов 83,8%.

В работах В.М. Лисиенко с соавт. (2009), рассматривается метод рефрактометрии и речь идет о показателях преломления сыворотки крови у больных ОП. Авторы показали, что значения показателя преломления сыворотки крови при уменьшении воспалительного процесса снижаются параллельно клиническому течению заболевания и лабораторным показателям. В свою очередь, установлено, что при прогрессировании патологических изменений в организме отмечается нарастание этого показателя значительно раньше клинических и лабораторных параметров.

С целью прогнозирования острого панкреатита и определения исхода болезни предлагается применение многопараметрического анализа спектров сыворотки крови (Кукош М.В., Петров М.С., 2005).

Для диагностики выраженности патологического процесса в поджелудочной железе и прогноза заболевания применяется оценка

интегральных гематологических показателей и хемилюминесценция нейтрофилов (Винник Ю.С. и др., 2016).

Таким образом, несмотря на такое множество различных схем, шкал и мультифакториальных критериев прогноза течения ОП, все они не способны ответить в полной мере такому основному требованию применения, как простота в реализации и экономическая доступность. Все еще сохраняется необходимость дальнейшего изучения течения данного патологического состояния с определением наиболее простых и приемлемых для практического здравоохранения прогностических тестов. Поэтому данный раздел, как и в целом тема острого панкреатита, остаются очень актуальными и все еще «открытыми» на сегодняшний день.

Как отмечено выше, при детальном рассмотрении патогенеза острого панкреатита на молекулярном, клеточном, органном и системном уровнях, нами сделан акцент на основных патогенетических звеньях, значимость которых признается большинством исследователей. С другой стороны, в обзоре литературы особое внимание обращено на функционально-метаболическое состояние печени при остром панкреатите, которое, безусловно, страдает в первую очередь, поскольку орган оказывается первым на пути биологически активных и токсических веществ, образующихся при поражении поджелудочной железы. Указанное явилось основой для углубленного изучения поражения печени на ранних стадиях острого панкреатита, установления его роли в прогрессировании заболевания и разработки новой прогностической шкалы.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационная работа базируется на результатах клинико-лабораторных исследований выполненных на базе хирургических отделений ГБУЗ РМ «РКБ им. С.В. Каткова» г. Саранска. Проведено перспективное 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 абортивным течением (n=25);

II – группа больные тяжелым панкреатитом алкогольного происхождения с абортивным 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).

Тяжесть панкреатита определяли по комплексу клинических данных и сведений лабораторно-инструментального исследования.

У 43 больных развитие заболевания было связано со злоупотреблением алкоголем, у 42 – с желчнокаменной болезнью (n=26) или с погрешностью в диете (n=16).

Среди пациентов мужчин было 54, женщин – 31. Медиана возраста обследованных пациентов составила 42 года, интерквартильный размах 25-75% – 31-58 лет (мужчины – 40 лет, ИКР – 29-59 лет, женщины – 51 год, ИКР – 30-57 лет) (табл. 2.1).

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.

Таблица 2.1. Распределение больных острым панкреатитом в группах по возрасту, полу, давности заболевания, общему состоянию и сопутствующей патологии

Показатель	Первая группа (n=25)	Вторая группа (n=21)	Третья группа (n=17)	Четвертая группа (n=22)
<i>Возраст больных</i>				
25-35 лет	3 (12,0 %)	4 (19,0 %)	2 (11,8 %)	3 (13,6 %)
36-45 лет	7 (28,0 %)	7 (33,3 %)	5 (29,3 %)	7 (31,8 %)
46-55 лет	12 (48,0 %)	8 (38,1 %)	8 (47,1 %)	9 (41,0 %)
56-65 лет	3 (12,0 %)	2 (9,6 %)	2 (11,8 %)	3 (13,6 %)
<i>Пол больных</i>				
Мужской	9 (36,0 %)	18 (85,7 %)	7 (41,2 %)	20 (91,0 %)
Женский	16 (64,0 %)	3 (14,3 %)	10 (58,8 %)	2 (19,0 %)
<i>Давность заболевания</i>				
До 24 ч	19 (76,0 %)	17 (81,0 %)	13 (76,5 %)	17 (77,3 %)
24-48 ч	6 (24,0 %)	4 (19,0 %)	4 (23,5 %)	5 (22,7 %)
<i>Общее состояние больных</i>				
Средней степени тяжести	8 (32,0 %)	7 (33,3 %)	8 (47,1 %)	8 (36,4 %)
Тяжелое	17 (68,0 %)	14 (70,0 %)	9 (52,9 %)	14 (63,6 %)
<i>Сопутствующие заболевания</i>				
ИБС	7 (28,0 %)	3 (14,3 %)	6 (35,3 %)	4 (18,2 %)
Гипертоническая болезнь	8 (32,0 %)	4 (19,0 %)	8 (47,1 %)	5 (22,7 %)
Желчнокаменная болезнь	14 (56,0 %)	-	12 (70,6 %)	-

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 вывело 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 $\chi^2=0,913$, $p=0,340$) (табл. 2.2).

Углубленные лабораторно-биохимические исследования проведены в первые 5 суток нахождения больных в стационаре. Работа с больными ОП проводилась в клинических исследованиях на основе их добровольного информированного согласия, что соответствует международным этическим требованиям ВОЗ (Женева, 1993).

При поступлении их в стационар проводили стратификацию всех больных по тяжести течения острого панкреатита, о чем указано выше, а затем – по наличию органной недостаточности после 48 часов интенсивной терапии, а также по развитию осложнений – локальных или системных.

Диагностику органной недостаточности проводили на основании критериев модифицированной шкалы Маршалла (Banks P.A. et al., 2013). При оценке

каждой из жизненно важной системы (дыхательной, сердечно-сосудистой и др.) при установлении 2 или более баллов считали органной недостаточностью.

Таблица 2.2. Данные ультразвукового исследования у больных острым панкреатитом при поступлении в хирургическую клинику

Показатель	Первая группа (n=25)	Вторая группа (n=21)	Третья группа (n=17)	Четвертая группа (n=22)
<i>Состояние печени</i>				
Увеличение размеров органа	6 (24,0 %)	13 (61,9 %)	7 (41,2 %)	17 (77,3 %)
Уплотнение и повышенная эхогенность паренхимы органа	10 (40,0 %)	18 (85,7 %)	7 (41,2 %)	18 (81,8 %)
<i>Состояние поджелудочной железы</i>				
Увеличение размеров органа	24 (96,0 %)	21 (100 %)	17 (100 %)	22 (100 %)
Нечеткость контуров органа	22 (88,0 %)	21 (100 %)	15 (88,2 %)	20 (90,9 %)
Повышение эхогенности	25 (100 %)	21 (100 %)	17 (100 %)	22 (100 %)
Затек по краю поджелудочной железы	8 (32,0 %)	6 (28,6 %)	10 (58,8 %)	13 (59,1 %)
Расширение Вирсунгова протока	5 (20,0 %)	4 (19,0 %)	6 (35,3 %)	4 (18,2 %)
<i>Наличие конкрементов в желчном пузыре</i>				
Признаки желчнокаменной болезни в стадии ремиссии	14 (56,0 %)	-	12 (70,6 %)	-
<i>Состояние желчных путей</i>				
Расширение внутрипеченочных протоков	12 (48,0 %)	10 (47,6 %)	10 (58,8 %)	12 (54,5 %)
Расширение общего желчного протока	11 (44,0 %)	10 (47,6 %)	11 (64,7 %)	13 (59,1 %)
<i>Другие параметры</i>				

«Свободная» жидкость в брюшной полости	6 (24,0 %)	7 (33,3 %)	7 (41,2 %)	13 (59,1 %)
--	------------	------------	------------	-------------

Диагностика острого панкреатита средней тяжести базировалась при установлении у больного с наличием признаков органной недостаточности, которая подвергалась обратной инволюции не позднее 48 часов от начала проведения лечения или при обнаружении локальных или системных осложнений заболевания.

Если у пациентов органная недостаточность продолжалась более 48 часов вне зависимости от наличия локальных или системных осложнений, то их относили в группу с острым панкреатитом тяжелой степени.

Больных с симптомами органной дисфункции, с выраженным ноцицептивным синдромом, наличием характерных кожных симптомов заболевания, признаками энцефалопатии, а также лабораторно выявленным повышением или понижением содержания глюкозы крови, уровнем лейкоцитоза $>20 \times 10^9$ /л госпитализировали в отделение реанимации и интенсивной терапии. Остальные больные госпитализировались в хирургическое отделение, в котором проводилось консервативное лечение.

Тяжесть острого панкреатита оценена и по шкале APACHE II. Сумма баллов у пациентов первой группы была сопоставимой и составила $11,6 \pm 0,86$ баллов, во второй – $12,1 \pm 0,92$, в третьей – $11,8 \pm 0,81$, в пятой группе – $12,2 \pm 0,74$ баллов. Отметим, что по этой шкале при сумме баллов более 9 острый панкреатит относится к тяжелой степени.

В комплексную терапию включали следующие компоненты: гипотермию области эпигастрия; постановку назогастрального зонда; в/в инфузии растворов кристаллоидов объемом до 2 литров, при этом в обязательном порядке учитывали массу тела и сопутствующую патологию; спазмолитические средства, с обязательным включением обезболивающих нестероидных противовоспалительных препаратов. Применяли синтетические аналоги

соматостатина (октреотид 0,01% - 1,0) дозой 100 мкг 3 раза в сутки в течение двух-трех дней. В ряде случаев при сохраняющемся болевом синдроме, гиперамилаземии – до четырех-шести дней. Для профилактики инфицирования некротических тканей использовали комбинации цефалоспоринов 3 поколения с метронидазолом или левофлоксацина с метронидазолом. С целью нутриционной поддержки проводили парентеральное и энтеральное питание, вид которого (полное парентеральное, частичное энтеральное или полное энтеральное) устанавливался с учетом тяжести состояния больного и выраженностью пареза кишечника. В последующем при восстановлении функциональной активности кишечника переходили на энтеральный путь. В начале через назогастральный зонд проводили капельное введение сбалансированных смесей, а затем – переходили на пероральное питание.

Для получения данных, которые приняты за условную норму, проведены лабораторные исследования 17 практически здоровых лиц возрастом от 25 до 65 лет.

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.

Методы исследования

Больным кроме обычных рутинных методик исследования крови и мочи был применен комплекс исследований, который позволял оценить степень выраженности эндогенной интоксикации, оксидативного стресса, а также гипоксии.

С этой целью выполнены такие исследования как:

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

2) *Определение содержания в крови больных общей и эффективной концентрации альбумина (гидрофобный компонент токсических продуктов)* (Грызунов Ю.А., Добрецов Г.Е., 1994). Так общую (ОКА) и эффективную (ЭКА) концентрацию альбумина определяли на специализированном анализаторе АКЛ-01 "Зонд" флуоресцентным методом. Далее произведен расчет по формулам:

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

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

3) *Определение содержания в крови 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 были обработаны методом вариационной статистики путем использования критерия t Стьюдента и χ^2 , корреляционной зависимости – критерия r. Для проверки выборок на нормальность распределения

использовали критерий Лиллиефорса. Все вычисления, а также построения диаграмм-графиков, отображающих динамику изучаемых показателей, совершали используя программу Microsoft ExcelXP. При оформлении работы был использован текстовый редактор Microsoft WordXP.

Глава 3

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ТЯЖЕЛЫМ ПАНКРЕАТИТОМ

3.1. Некоторые показатели функционального состояния печени при остром тяжелом панкреатите

У больных острым тяжелым панкреатитом всех исследованных четырех групп, как указано во второй главе, нами проведена комплексная лабораторно-инструментальная оценка функционального состояния печени.

Выявлено, что у всех наблюдаемых групп пациентов с тяжелым панкреатитом как алкогольной, так и неалкогольной этиологии отмечалось повышение показателей АлАТ, АсАТ и α -амилазы. Рассмотрим данные, полученные в ходе нашего наблюдения, по каждому показателю в отдельности.

У больных I группы показатель аланиновой аминотрансферазы был выше нормы за все время наблюдения, с пиком в первые сутки $37,16 \pm 1,57$ (19,1 %) и последующим снижением уровня к пятым суткам (на вторые отмечено на 13,3 % выше нормы, на третьи сутки был – на 11,9 %, на четвертые отмечено – на 11,6 %, а на пятые – на 6,3 %). У II группы данный показатель превышал норму на первые, вторые, третьи, четвертые и пятые сутки наблюдения на 22,6, 27,2, 31,8, 22,2, 26,7 % соответственно. Относительно группы пациентов с тяжелым панкреатитом неалкогольного происхождения с абортивным течением зарегистрировано, что в первые сутки показатель был выше на 2,9 % ($p=0,053$), на вторые - на 12,2 % ($p=0,029$), на третьи - на 17,8 % ($p=0,031$), на четвертые – 9,4 % ($p=0,036$), на пятые сутки – на 19,1 % ($p=0,027$) (табл. 3.1).

Таблица 3.1. Активность аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз в плазме крови при остром панкреатите ($M \pm m$)

Показатель	Норма	Группа	Этапы наблюдения (сутки)				
			1	2	3	4	5
АлАТ (Ед/л)	31,19± 1,28	I	37,16 ±1,57	35,34 ±1,65	34,91 ±1,49	34,81 ±1,39	33,17 ±1,42
			p1<0,05	p1<0,05	p1<0,05	p1<0,05	p1>0,05
		II	38,23 ±1,71	39,67 ±1,50	41,12 ±1,62	38,11 ±1,45	39,52 ±1,63
			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	38,64 ±1,58	38,52 ±1,63	40,56 ±1,73	42,73 ±1,58	43,39 ±1,51
			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	42,12 ±1,81	43,17 ±1,58	49,33 ±1,62	49,39 ±1,53	48,89 ±1,46
			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

Примечание здесь и далее: 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 $p < 0,05$.

У больных III и IV группы отмечался высокий рост АлАТ в динамике и к пятым суткам достигал максимальных значений. Так, в III группе пациентов с тяжелым панкреатитом неалкогольного происхождения с прогрессирующим течением, показатель АлАТ значительно был выше нормы, так уже к первым суткам - на 23,9 % ($p = 0,021$), ко вторым - на 23,5 % ($p = 0,024$), к третьим - на 30,0

% ($p=0,017$), к четвертым – на 37,0 % ($p=0,013$), а к пятым суткам – на 39,1 % ($p=0,011$). При рассматривании изучаемых показателей относительно I группы пациентов было получено, что он: на первые сутки был выше группы сравнения на 4,0 % ($p=0,057$), на вторые сутки - на 9,0 % ($p=0,059$), на третьи - на 16,2 % ($p=0,03$), на четвертые был – на 22,7 % ($p=0,026$), а на пятые сутки уже – на 30,8 % ($p=0,016$).

У больных IV группы зарегистрированы следующие повышения значений по отношению к норме активности данного энзима на всех этапах периода наблюдения: на 35,0 %, 38,4 %, 58,1 %, 58,3 % и 56,7 % ($p<0,05$). Относительно II группы пациентов получены следующие достоверные изменения (повышения) на всех сроках наблюдения на 1, 2, 3, 4 и 5-ые сутки – на 10,2 %, 8,8 %, 19,9 %, 29,6 % и 23,7 % ($p<0,05$). Относительно III группы уровень АЛАТ достоверно был выше на всех сроках наблюдения (первые, вторые, третьи, четвертые и пятые сутки) на 9,0 %, 12,0 %, 21,6 %, 15,6 % и 12,7 % ($p<0,05$) (рис. 3.1.).

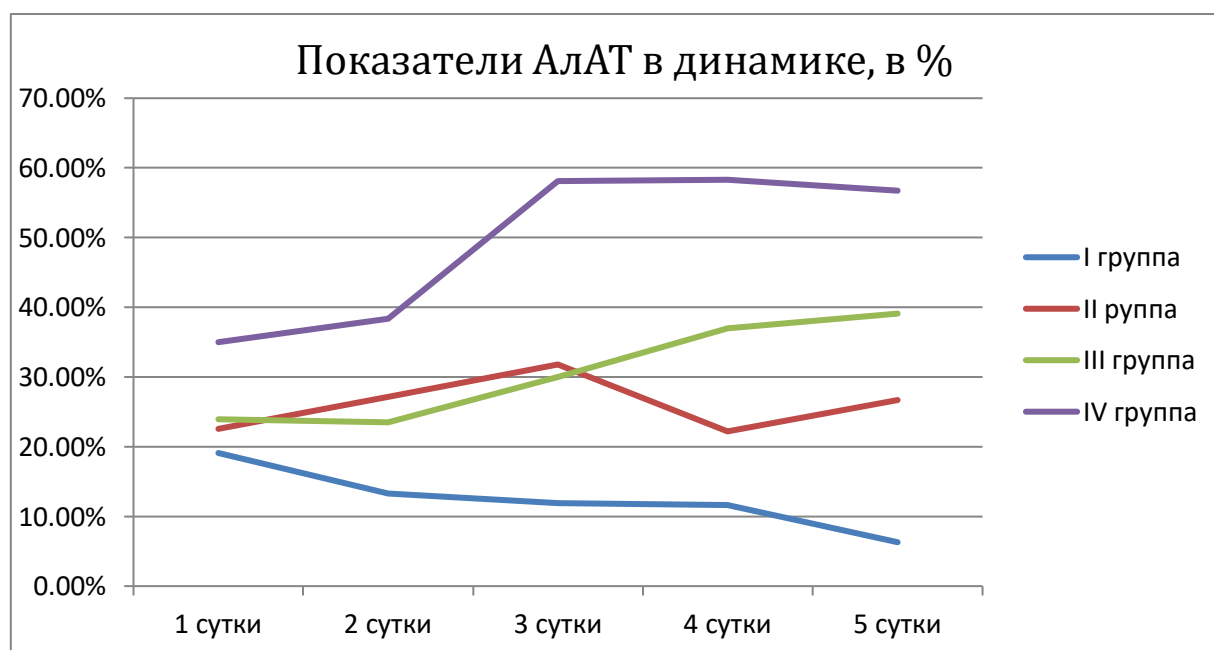


Рис.3.1. Динамика активности аланиновой аминотрансферазы у больных тяжелым панкреатитом различных групп

Подобную картину изменений регистрировали при исследовании активности АсАТ (Табл 3.2).

Таблица 3.2. Активность аспарагиновой аминотрансфераз в плазме крови при остром панкреатите ($M \pm m$)

Показатель	Норма	Группа	Этапы наблюдения (сутки)				
			1	2	3	4	5
АсАТ (Ед/л)	28,18± 1,03	I	32,21 ±1,42	31,45 ±1,46	30,16 ±1,39	31,08 ±1,42	30,12 ±1,28
			p1<0,05	p1>0,05	p1>0,05	p1<0,05	p1>0,05
		II	33,18 ±1,56	33,89 ±1,49	32,81 ±1,44	34,12 ±1,53	33,28 ±1,45
			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	34,56 ±1,63	35,12 ±1,61	36,13 ±1,48	38,77 ±1,59	38,17 ±1,60
			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	35,17 ±1,55	37,96 ±1,48	37,19 ±1,61	39,04 ±1,45	41,25 ±1,53
			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

Рассматривая I группу пациентов тяжелым панкреатитом неалкогольного происхождения с abortивным течением, зарегистрировано повышение показателя АсАТ относительно нормы на 14,3, 11,6, 7,0, 10,3 и 6,9 % ($p < 0,05$), соответственно этапам наблюдения. У II группы пациентов с тяжелым панкреатитом алкогольного происхождения с abortивным течением относительно нормы данный показатель достоверно увеличился в первые сутки на 17,7 % ($p = 0,028$), на вторые – на 20,3 % ($p = 0,025$), на третьи – на 16,4 % ($p = 0,032$), на четвертые – на 21,0 % ($p = 0,023$), и на пятые сутки – на 18,0 % ($p = 0,033$). Относительно I группы пациентов показатель был выше на всех сроках наблюдения: на первые сутки – на 3,0 % ($p = 0,054$), на вторые – на 7,7 %

($p=0,061$), на третьи – на 8,8 % ($p=0,037$), на четвертые – на 9,8 % ($p=0,035$), на пятые сутки – на 10,5 % ($p=0,034$).

У III группы пациентов с тяжелым панкреатитом неалкогольного происхождения с прогрессирующим течением относительно нормы данный показатель увеличился в первые, вторые, третьи, четвертые и пятые сутки на 22,6, 24,6, 28,2, 37,6, 35,4 % ($p<0,05$). Относительно I группы пациентов показатель был выше на первые сутки на 7,3 % ($p=0,056$) и на вторые – на 11,7 % ($p=0,064$), а на третьи, четвертые и пятые сутки ниже на 19,8 ($p=0,026$), 24,7 ($p=0,022$), 26,7 % ($p=0,02$).

У IV группы пациентов с тяжелым панкреатитом алкогольного происхождения с прогрессирующим течением уровень АсАТ относительно нормы за весь период активного наблюдения (первые, вторые, третьи, четвертые и пятые сутки) повышался 24,8, 34,7, 32,0, 38,5 и 46,4 % ($p<0,05$). Относительно II группы пациентов получены следующие показатели: на первые, вторые, третьи, четвертые и пятые сутки наблюдения был выше на 6,0 % ($p=0,052$), 12,0 % ($p=0,027$), 13,3 % ($p=0,032$), 14,4 % ($p=0,03$), 23,9 % ($p=0,018$). Относительно III группы уровень АсАТ у пациентов тяжелым панкреатитом алкогольного происхождения с прогрессирующим течением был достоверно выше только на пятые сутки наблюдения на 8,0 % ($p=0,037$) (рис. 3.2.).

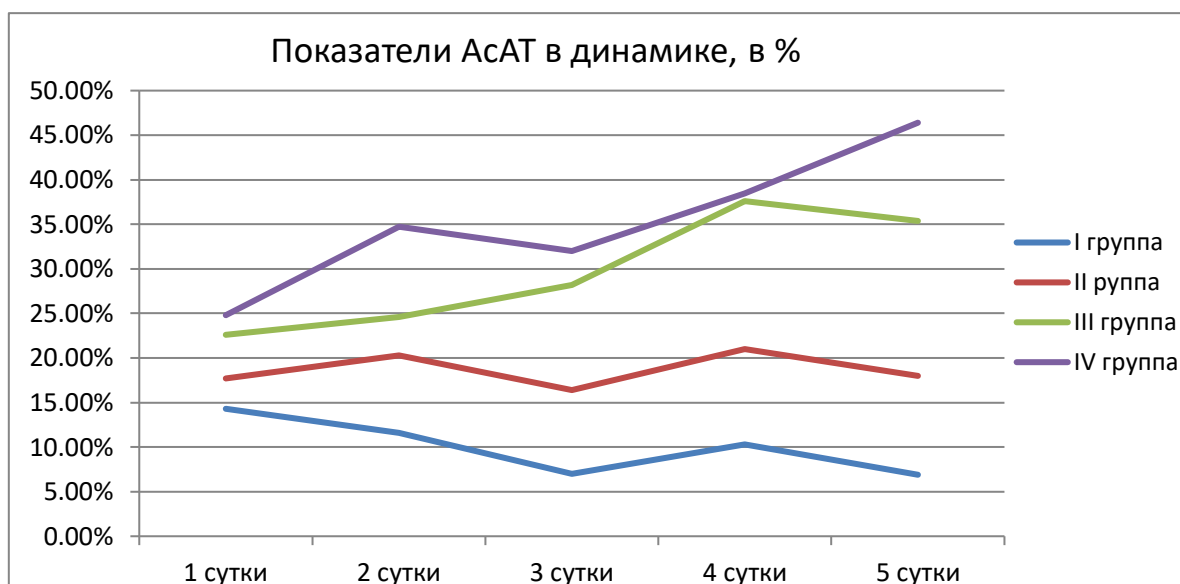


Рис.3.2. Динамика активности аспарагиновой аминотрансферазы у больных тяжелым панкреатитом различных групп

При исследовании α -амилазы у больных ОП были выявлены ниже следующие изменения. В первые сутки наблюдалось повышение α -амилазы во всех группах. У пациентов с тяжелым панкреатитом неалкогольного происхождения с abortивным течением уровень α -амилазы был значительно повышен, затем снижался, но не достигал нормальных значений. Так, в первые сутки наблюдения он составил – $123,5 \pm 5,5 \text{ г/ч*л}$ (рост на 155,2 %), на вторые – $115,3 \pm 6,3 \text{ г/ч*л}$ (рост на 138,2 %), на третьи – $109,1 \pm 6,9 \text{ г/ч*л}$ (рост на 125,4 %), на четвертые – $92,8 \pm 5,2 \text{ г/ч*л}$ (рост на 91,7 %) и на пятые – $79,1 \pm 5,4 \text{ г/ч*л}$ (рост на 63,4 %) (табл. 3.3.).

Таблица 3.3. Активность α -амилазы в сыворотке крови при остром панкреатите ($M \pm m$)

Показатель	Норма	Группа	Этапы наблюдения (сутки)				
			1	2	3	4	5
α -Ам (α -амилаза) (г/(ч.л))	$48,4 \pm 2,4$	I	123,5 $\pm 5,5$	115,3 $\pm 6,3$	109,1 $\pm 6,9$	92,8 $\pm 5,2$	79,1 $\pm 5,4$
			$p1 < 0,05$	$p1 < 0,05$	$p1 < 0,05$	$p1 < 0,05$	$p1 < 0,05$
		II	132,7 $\pm 7,2$	129,9 $\pm 6,0$	146,6 $\pm 7,3$	132,0 $\pm 6,5$	103,4 $\pm 6,2$

			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
			128,1 ±6,8	139,0 ±7,1	167,2 ±8,8	179,3 ±9,1	170,9 ±8,5
		III	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
			148,2 ±7,4	165,0 ±8,4	196,2 ±9,1	231,5 ±14,4	243,6 ±19,3
		IV	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

У больных II группы данный показатель был значительно выше на всех сроках наблюдения с постепенным снижением к пятым суткам, но все так же оставался выше нормы – на 174,2 %, 168,3 %, 202,9 %, 172,7 %, 113,6 % ($p<0,05$). Относительно I группы пациентов получены следующие изменения: на первые, вторые, третьи, четвертые и пятые сутки наблюдения он повышался на 7,4 ($p=0,062$), 12,7 ($p=0,031$), 34,4 ($p=0,012$), 42,2 ($p=0,0093$), 30,7 % ($p=0,01$).

Самое стойкое повышение α -амилазы отмечалось в III и IV группах пациентов, причем у пациентов III группы во все сроки наблюдения отмечался подъем уровня, а на пятые сутки – показатель α -амилазы незначительно снизился (в первые сутки он был выше нормы на 164,7%, на вторые – на 187,2 %, на третьи – на 245,4 %, на четвертые – на 270,4 %, на пятые сутки – на 253 %). Рассматривая эти данные относительно I группы пациентов, были получены следующие изменения: на первые сутки активность энзима была выше только на 3,7 % ($p=0,067$), а в последующие этапы – на 20,5 % ($p=0,015$), 53,9 ($p<0,0094$), 93,2 ($p=0,0083$), 116 % ($p=0,0071$).

Для пациентов IV группы за все время наблюдения было получено стойкое повышение и зарегистрированы самые максимальные достоверные увеличения.

Показатель α -амилазы был выше нормы на – 206,2, 240,9, 305,4, 378,3 и 403,3 % ($p<0,05$) на 1-е, 2-е, 3-и, 4-е и 5-е сутки эксперимента.

Относительно II группы пациентов выявлены следующие изменения показателя: на первые, вторые, третьи, четвертые и пятые сутки наблюдения был выше на 11,6 ($p=0,066$), 27,0 ($p=0,019$), 33,8 ($p=0,017$), 75,4 ($p=0,013$), 135,6 % ($p=0,009$). По сравнению с III группой уровень α -амилазы у пациентов тяжелым панкреатитом алкогольного происхождения с прогрессирующим течением достоверно был выше на первые, вторые, третьи и пятые сутки наблюдения на 15,7, 18,7, 17,3, 29,1 и 42,5 % ($p<0,05$) (рис. 3.3.).

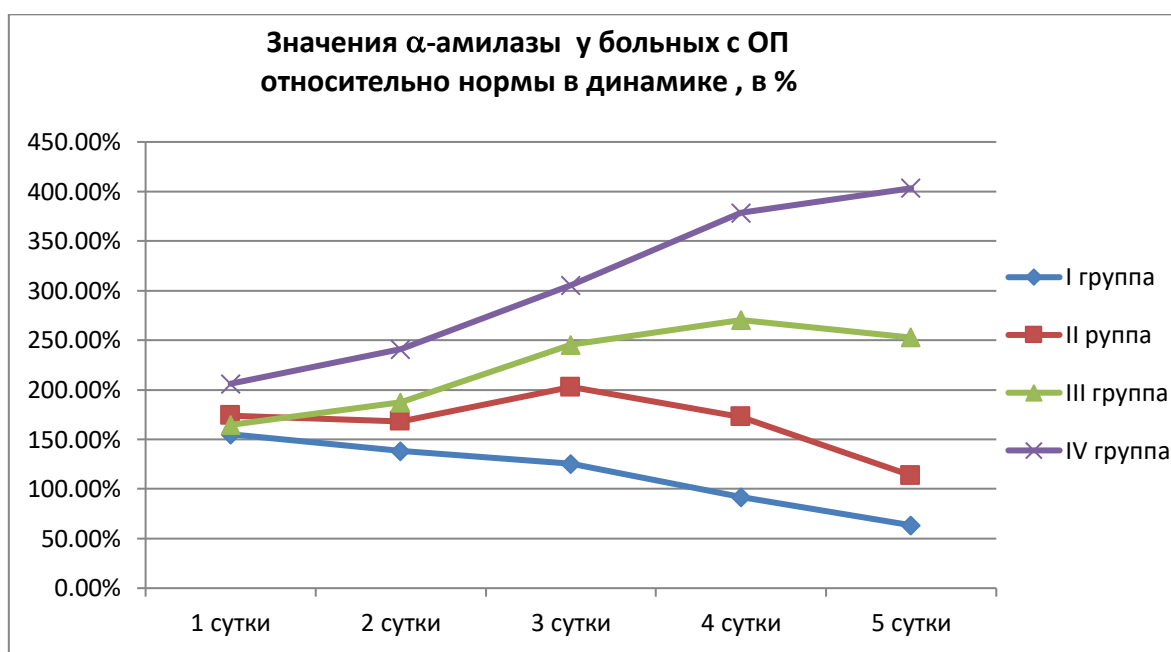


Рис. 3.3. Динамика α -амилазной активности у больных тяжелым панкреатитом различных групп

Уровень общего билирубина в крови больных тяжелым панкреатитом неалкогольного происхождения с abortивным течением за весь срок наблюдения превысил норму на – 65,4, 66,7, 73,4, 67,9 и 30,8 % ($p<0,05$). У II группы пациентов с тяжелым панкреатитом алкогольного происхождения с abortивным течением цифры общего билирубина были выше, а на третьи и четвертые сутки возросли вдвое относительно нормы – на 80,9, 89,3, 106,6, 105,9, 94 % ($p<0,05$)

соответственно каждому этапу эксперимента. Относительно I группы пациентов уровень общего билирубина был выше на 8,6, 11,9, 16,1, 18,4, 32,6 % ($p<0,05$) (табл. 3.4.).

У пациентов с тяжелым панкреатитом неалкогольного происхождения с прогрессирующим течением (III группа) зарегистрированы следующие данные. Содержание общего билирубина на любом этапе наблюдения выше нормальных значений – на 73,5, 79,4, 98,3, 117,4, 123 % ($p<0,05$). По отношению к I группе получены следующие показатели: на первые, вторые, третьи, четвертые и пятые сутки наблюдения они выше на 7,4 ($p=0,071$), 7,6 ($p=0,063$), 14,3 ($p=0,028$), 29,5 ($p=0,018$), 70,4 % ($p=0,014$).

Таблица 3.4. Уровень общего билирубина при остром панкреатите ($M\pm m$)

Показатель	Норма	Группа	Этапы наблюдения (сутки)				
			1	2	3	4	5
ОБ мкмоль/л	16,21± 0,42	I	26,81± 0,71	27,03± 1,11	28,11± 0,79	27,22± 0,81	21,21± 0,79
			$p1<0,05$	$p1<0,05$	$p1<0,05$	$p1<0,05$	$p1<0,05$
		II	29,32± 0,85	30,68± 0,79	33,49± 0,84	33,37 0,91	31,45± 0,80
			$p1<0,05$ $p2>0,05$	$p1<0,05$ $p2<0,05$	$p1<0,05$ $p2<0,05$	$p1<0,05$ $p2<0,05$	$p1<0,05$ $p2<0,05$
		III	28,12± 0,76	29,09± 0,85	32,14± 1,04	35,25 0,98	36,16± 1,12
			$p1<0,05$ $p2>0,05$	$p1<0,05$ $p2>0,05$	$p1<0,05$ $p2<0,05$	$p1<0,05$ $p2<0,05$	$p1<0,05$ $p2<0,05$
		IV	30,37± 0,88	33,84± 1,12	35,09± 1,17	38,92 1,17	39,27± 1,21
			$p1<0,05$ $p3>0,05$ $p4>0,05$	$p1<0,05$ $p3>0,05$ $p4<0,05$	$p1<0,05$ $p3>0,05$ $p4>0,05$	$p1<0,05$ $p3<0,05$ $p4<0,05$	$p1<0,05$ $p3<0,05$ $p4<0,05$

Для пациентов IV группы с тяжелым панкреатитом алкогольного происхождения с прогрессирующим течением были зарегистрированы самые максимальные цифры повышения уровня общего билирубина на протяжении всего периода наблюдения относительно нормальной величины – на 87,3, 108,7,

116,5, 140 и 142,2 % ($p<0,05$). Относительно II группы пациентов получены следующие показатели: выше на – 3,5 ($p=0,055$), 9,4 ($p=0,06$), 4,6 ($p=0,051$), 14,3 ($p=0,021$), 20,0 % ($p=0,01$). Относительно III группы, уровень ОБ был недостоверно выше на первые, третьи, четвертые и пятые сутки наблюдения на 7,4, 8,4, 9,5 и 8,0 %, а на вторые сутки выше на 14,1 ($p=0,033$).

Фракция прямого билирубина у I группы превысила норму на 97,4, 95,4, 88,5, 71,5 и 51,7 % ($p<0,05$). У второй группы она повысилась относительно нормы на 117,9, 126,8, 118,9, 131,6 и 116,9 % ($p<0,05$). Как следствие этого, отмечены достоверные отличия относительно показателей I группы – на 10,4, 16,0, 16,1, 35 и 43 % ($p<0,05$) (табл 3.5).

Таблица 3.5. Уровень прямого и непрямого билирубина при остром панкреатите ($M\pm m$)

Показатель	Норма	Группа	Этапы наблюдения (сутки)				
			1	2	3	4	5
ПБ мкмоль/л	4,18± 0,27	I	8,25± 0,73	8,17± 0,69	7,88 0,74	7,17± 0,62	6,34± 0,44
			$p1<0,05$	$p1<0,05$	$p1<0,05$	$p1<0,05$	$p1<0,05$
		II	9,11± 0,62	9,48± 0,55	9,15 0,63	9,68± 0,58	9,07± 0,49
			$p1<0,05$ $p2>0,05$	$p1<0,05$ $p2>0,05$	$p1<0,05$ $p2>0,05$	$p1<0,05$ $p2<0,05$	$p1<0,05$ $p2<0,05$
		III	8,98± 0,71	10,13± 0,61	10,89± 0,58	14,11± 0,63	16,07± 0,78
			$p1<0,05$ $p2>0,05$	$p1<0,05$ $p2>0,05$	$p1<0,05$ $p2>0,05$	$p1<0,05$ $p2<0,05$	$p1<0,05$ $p2<0,05$
		IV	12,23± 0,68	14,09± 0,79	18,18± 0,80	20,13± 0,73	23,31± 0,92
			$p1<0,05$ $p3<0,05$ $p4<0,05$	$p1<0,05$ $p3<0,05$ $p4<0,05$	$p1<0,05$ $p3<0,05$ $p4<0,05$	$p1<0,05$ $p3<0,05$ $p4<0,05$	$p1<0,05$ $p3<0,05$ $p4<0,05$
НБ мкмоль/л	12,16± 0,57	I	14,61± 0,82	19,59± 1,02	20,17± 1,12	20,63± 0,98	15,75± 0,73
			$p1<0,05$	$p1<0,05$	$p1<0,05$	$p1<0,05$	$p1>0,05$
		II	20,63± 0,89	21,17± 0,94	24,19± 1,14	24,25± 1,22	21,74± 1,18
			$p1<0,05$ $p2>0,05$	$p1<0,05$ $p2>0,05$	$p1<0,05$ $p2<0,05$	$p1<0,05$ $p2<0,05$	$p1<0,05$ $p2<0,05$

		III	19,54± 0,95	19,09± 1,03	22,23± 1,12	19,97± 1,09	20,14± 1,23
			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	18,38± 0,91	19,34± 0,87	17,17± 1,05	18,83 0,98	17,95± 0,79
			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

Для третьей группы показатель прямого билирубина соответственно первым, вторым, третьим, четвертым и пятым суткам превысил норму на – 114,8, 142,3, 160,5, 237,5 и 284,4 % ($p<0,05$). Относительно I группы пациентов, получены следующие отличия: на первые, вторые, третьи, четвертые и пятые сутки наблюдения уровень показателя был выше на 8,8, 24, 38,2, 96,7 и 153,5 % ($p<0,05$).

У пациентов IV группы с тяжелым панкреатитом алкогольного происхождения с прогрессирующим течением получены максимальные цифры повышения в крови содержания прямого билирубина, как относительно нормы, так и по отношению к другим группам пациентов с острым панкреатитом. В первые же сутки уровень прямого билирубина поднялся достоверно выше нормы, постепенно его концентрация увеличивалась на каждом последующем этапе наблюдения и достигла максимального значения к завершению эксперимента (к 5-м суткам) со 192,6 до 457,6 % ($p<0,05$). Рассматривая уровень этой фракции билирубина относительно II группы пациентов, были получены следующие отклонения (повышения) – на 25,5, 32,7, 49,7, 52 и 61,1 % ($p<0,05$). По отношению к III группе было так же получено достоверно повышение показателя на 26,6, 28,1, 40,1, 30 и 31,1 % ($p<0,05$) соответственно этапам наблюдения.

Так же было зарегистрировано увеличение показателя непрямого билирубина у всех исследуемых групп. Так, для I группы уровень этой фракции увеличился относительно нормы с первых суток эксперимента до завершающих – на 20,1, 61,1, 65,9, 69,6 и 29,5 % ($p<0,05$) (рис. 3.4., 3.5.).

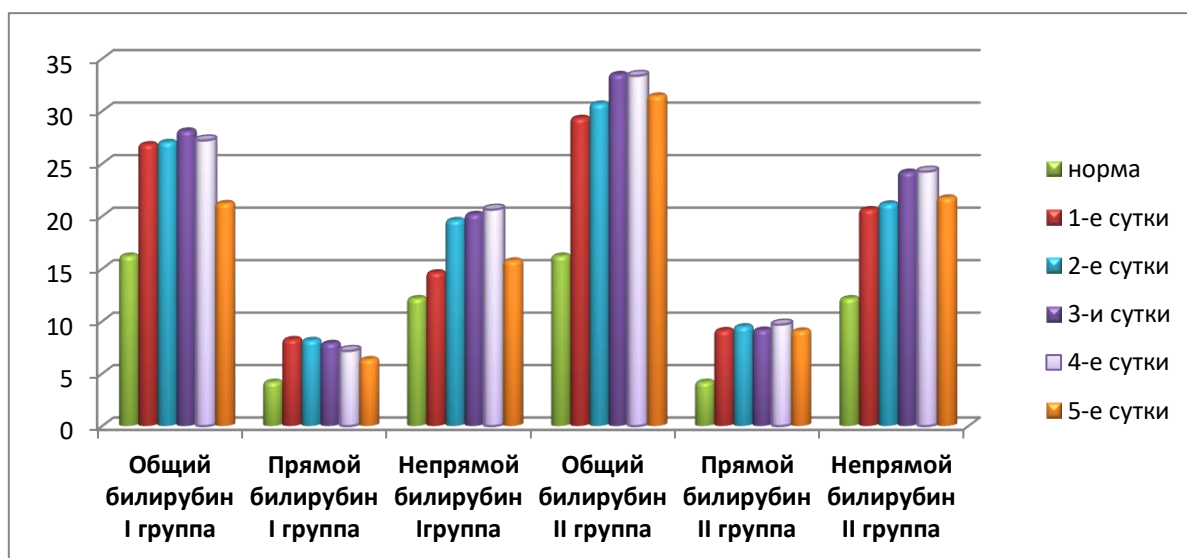


Рис. 3.4. Показатели уровня общего билирубина и его фракций в динамике у I и II группы пациентов

У больных II группы были получены самые высокие показатели повышения уровня непрямого билирубина (если рассматривать относительно других групп пациентов). В данной группе его содержание было выше нормы на 69,6, 74,0, 98,9, 99,4 и 78,8 % ($p < 0,05$). По отношению к данным II группы получены следующие изменения: на первые, вторые, третьи, четвертые и пятые сутки наблюдения выше на 41,2, 8,0, 19,9, 17,5, 38,0 % ($p < 0,05$).

У III группы пациентов так же был зарегистрирован подъем содержания фракции непрямого билирубина за все время наблюдения выше нормы на – 60,7, 56,9, 82,8, 64,2 и 65,6 % ($p < 0,05$). Относительно I группы уровень непрямого билирубина в первые сутки был выше на 33,7 % ($p = 0,016$), на вторые сутки ниже – на 2,6 % ($p = 0,058$), на третьи выше – на 10,2 % ($p = 0,036$), на четвертые ниже – на 3,4 % ($p = 0,065$), на пятые выше – на 27,9 % ($p = 0,011$).

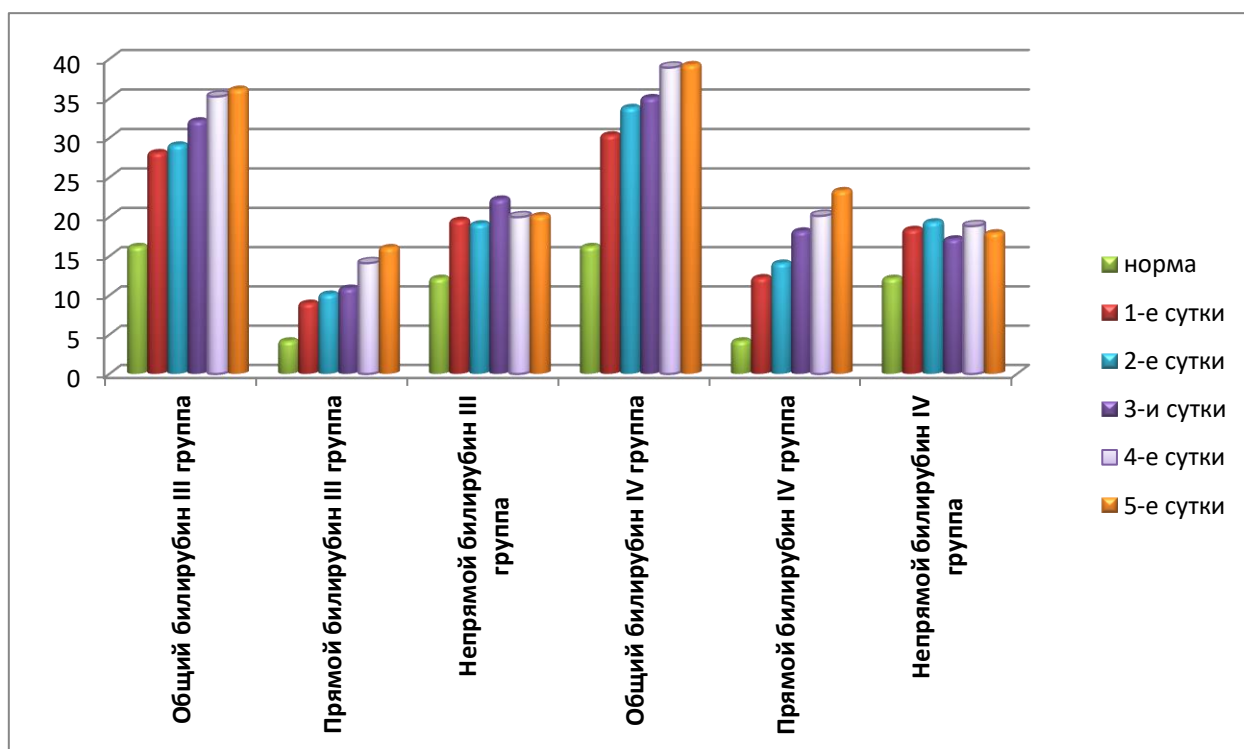


Рис. 3.5. Показатели уровня общего билирубина и его фракций в динамике у III и IV группы пациентов.

У пациентов с тяжелым панкреатитом алкогольного происхождения с прогрессирующим течением были получены следующие данные: с первых по пятые сутки исследования, фракция непрямого билирубина поднялась выше нормы на 51,1, 59,0, 41,2, 54,8 и 47,6 % ($p < 0,05$).

Относительно II группы пациентов было зарегистрировано его снижение – на 11,0, 8,7, 29,1, 22,4 и 17,4 % ($p < 0,05$), на протяжении всего периода исследования. Относительно III группы фракция непрямого билирубина достоверно ниже была только на третьи и пятые сутки наблюдения – на 22,8 ($p = 0,027$) и 10,9% ($p = 0,034$).

Одним из фрагментов диссертационного исследования явилось изучение у больных тяжелым панкреатитом кровотока в печени, от которого, безусловно, во многом зависит функциональное состояние печени (табл. 3.6., 3.7.).

Оказалось, что у пациентов тяжелым панкреатитом неалкогольного происхождения с абортным течением (I группа) показатели линейной скорости кровотока воротной вены за первые двое суток, а также на четвертые и пятые сутки находились в пределах нормы ($15,6 \pm 0,82$), только лишь на третьи сутки отмечалось снижение до $14,0 \pm 0,68$, что было ниже нормы на 10,3 % ($p=0,039$).

Для пациентов II группы (больные тяжелым панкреатитом алкогольного происхождения с абортным течением) в первые сутки линейный кровоток составлял $13,4 \pm 0,81$ см/с, что оказалось ниже нормы на 14,1 % ($p=0,031$), на 2-е сутки этот показатель был ниже на 12,9 % ($p=0,022$), на третьи – на 16,1 % ($p=0,024$), на четвертые – на 12,2 % ($p=0,029$) и на пятые сутки – на 10,9 % ($p=0,032$). Относительно I группы выявлено снижение показателя на 9,5, 8,7, 6,4, 9,3 и 5,5 % ($p<0,05$).

Линейная скорость кровотока в воротной вене у пациентов III группы (пациенты тяжелым панкреатитом неалкогольного происхождения с прогрессирующим течением) достоверно снижалась на протяжении всего исследования и была ниже нормы на – 21,8, 20,5, 29,5, 28,9 и 30,8 % ($p<0,05$). По отношению к показателям I группы, отмечены следующие изменения (уменьшения) – на 17,6, 16,8, 21,4, 26,5 и 26,5 % ($p<0,05$) соответственно срокам наблюдения.

Таблица 3.6. Скорость кровотока воротной вены при остром панкреатите ($M \pm m$)

Показатель	Норма	Группа	Этапы наблюдения (сутки)				
			1	2	3	4	5
ЛСК (см/с)	$15,6 \pm 0,82$	I	$14,8 \pm 0,73$	$14,9 \pm 0,88$	$14,0 \pm 0,68$	$15,1 \pm 0,75$	$14,7 \pm 0,82$
			$p1>0,05$	$p1>0,05$	$p1>0,05$	$p1>0,05$	$p1>0,05$
		II	$13,4 \pm 0,81$	$13,6 \pm 0,77$	$13,1 \pm 0,80$	$13,7 \pm 0,79$	$13,9 \pm 0,67$

			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	12,2± 0,71	12,4± 0,83	11,0± 0,85	11,1± 0,80	10,8± 0,72
			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	10,4± 0,82	10,7± 0,69	10,4± 0,74	9,3± 0,69	9,1± 0,71
			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
ОСК) (мл/мин)	976,6± 53,7	I	882,2± 55,6	891,3± 60,1	813,3± 59,0	896,2± 63,3	887,9± 69,2
			p1>0,05	p1>0,05	p1>0,05	p1>0,05	p1>0,05
		II	731,3± 56,3	728,4± 60,4	756,9± 63,3	728,7± 60,8	781,5± 61,3
			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	656,4± 61,2	611,7± 53,9	603,7± 48,1	630,2± 50,2	624,1± 49,7
			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	582,2± 54,3	511,6± 50,5	528,3± 47,7	509,7± 44,4	493,2± 50,8
			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

У пациентов с тяжелым панкреатитом алкогольного происхождения с прогрессирующим течением, так же как и у пациентов III группы, отмечено постепенное поэтапное и более выраженное снижение линейной скорости кровотока в воротной вене на – 33,4, 31,4, 33,4, 40,4 и 41,7 % ($p<0,05$) на 1-е, 2-е, 3-и, 4-е и 5-е сутки эксперимента. Относительно II группы пациентов получено следующее уменьшение этого показателя портальной гемодинамики – на 22,4, 21,3, 20,6, 32,1 и 34,6 % ($p<0,05$), а по отношению к данным III группы– на 14,8, 13,7, 5,5, 16,2 и 15,8 % ($p<0,05$) (Рис. 3.6.).

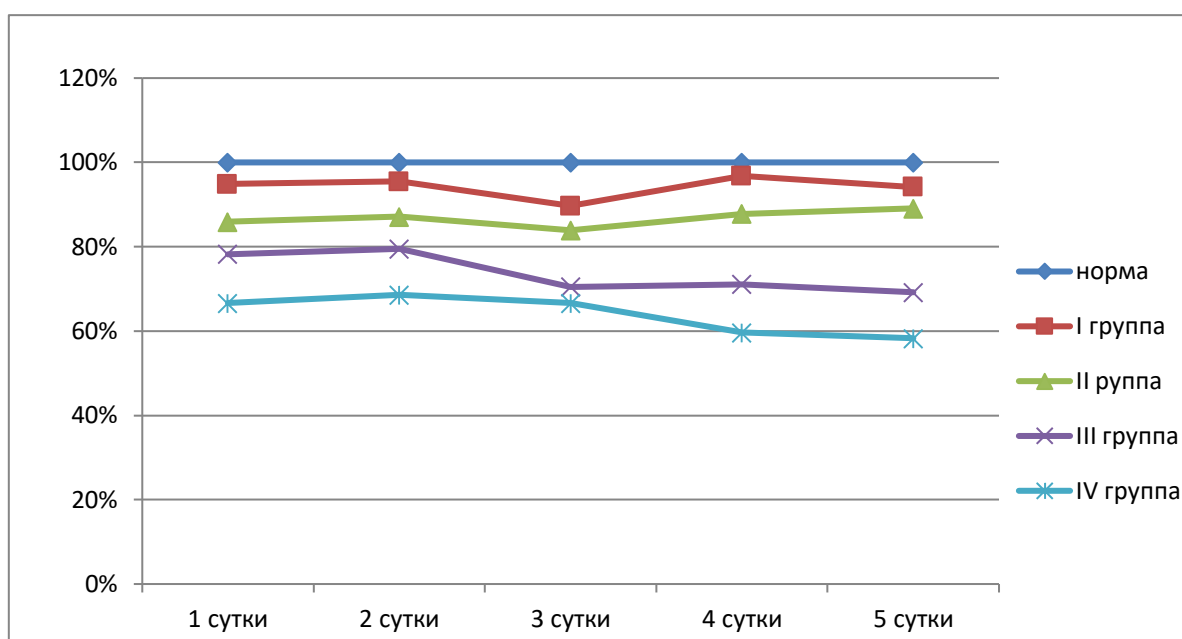


Рис. 3.6. Линейная скорость кровотока в воротной вене по отношению к норме.

Изучение объемного кровотока показало, что при всех формах острого панкреатита наблюдалось уменьшение объемного кровотока в воротной вене от 9 до 49 % относительно нормы. Значительное достоверное снижение объемного кровотока в воротной вене наблюдалось у пациентов с тяжелым панкреатитом алкогольного происхождения с прогрессирующим течением (IV группа). Объемная скорость кровотока в воротной вене у пациентов I группы снизилась в первые сутки до $882,2 \pm 55,6$ мл/мин (на 9,7 %), на 2-е сутки – до $891,3 \pm 60,1$ мл/мин (на 8,7 %), на 3-и – до $813,3 \pm 59,0$ мл/мин (на 16,7 %), на 4-е до $896,2 \pm 63,3$ мл/мин (на 8,2 %) и на пятые сутки – до $887,9 \pm 69,2$ мл/мин (на 9,1 %). У II группы пациентов зарегистрированы более низкие показатели – 25,1, 25,4, 22,5, 25,4 и 20,0 % ($p < 0,05$) ниже нормы (первые, вторые, третьи, четвертые и пятые сутки исследования). По отношению к I группе, показатели были ниже в первые сутки на 17,1 % ($p = 0,035$), на вторые – на 18,3 % ($p = 0,023$), на третьи – на 7,1 % ($p = 0,041$), на четвертые – на 18,7 % ($p = 0,037$) и на пятые сутки – на 12,0 % ($p = 0,04$).

У больных III группы (пациенты тяжелым панкреатитом неалкогольного происхождения с прогрессирующим течением) показатель объемной скорости

кровотока в воротной вене снизился относительно нормы на – 32,8, 37,4, 38,2, 35,5 и 36,1 % ($p<0,05$). Относительно I группы, наблюдали колебания значений показателя в сторону их снижения на 25,6, 31,4, 25,8, 29,7 и 29,8 % в разные сутки наблюдения ($p<0,05$) (рис. 3.7.).

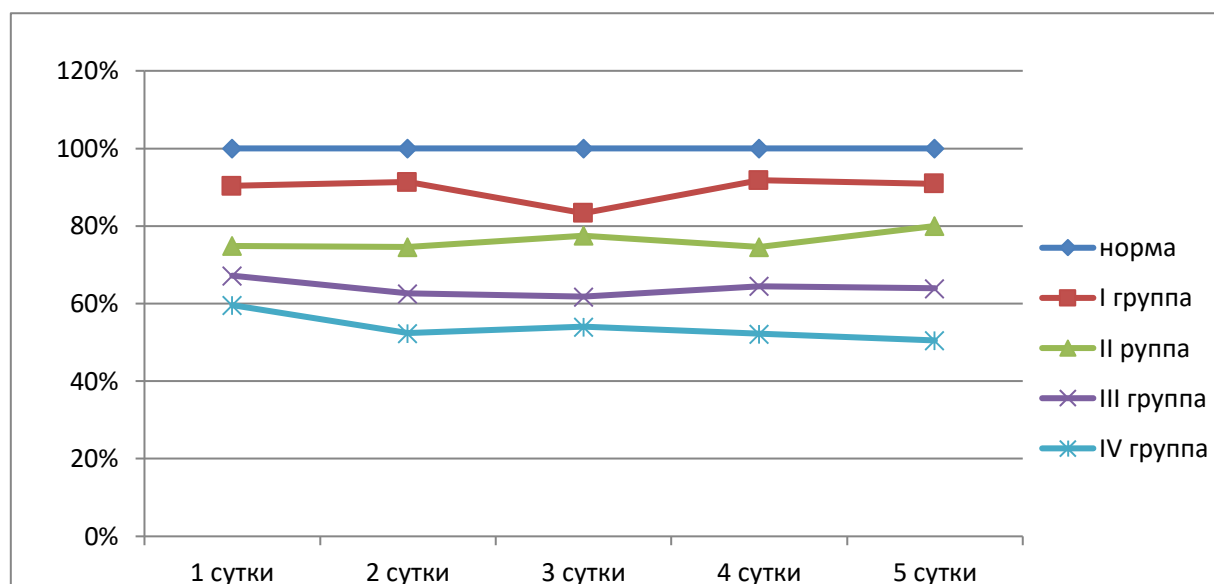


Рис. 3.7. Объемная скорость кровотока в воротной вене по отношению к норме

Для пациентов IV группы показатель ОСК оказался самым низким среди всех исследуемых групп.

Так в первые сутки отмечено его снижение до $582,2 \pm 54,3$ мл/мин (на 40,4 %), на 2-е сутки – до $511,6 \pm 50,5$ мл/мин (на 47,6 %), на 3-и – до $528,3 \pm 47,7$ мл/мин (на 46 %), на 4-е – до $509,7 \pm 44,4$ мл/мин (на 47,8 %) и на пятые сутки отмечено снижение его уровня до $493,2 \pm 50,8$ мл/мин (на 49,5 %). Относительно данных II группы пациентов, зарегистрированы следующие уменьшения этого показателя гемодинамики в воротной вене – 20,4, 29,8, 30,2, 30,1 и 36,9 % ($p<0,05$) (первые, вторые, третьи, четвертые и пятые сутки эксперимента), а по отношению к III группе значения исследуемого показателя уменьшились – на 11,3, 16,4, 12,5, 19,2 и 21,0 % ($p<0,05$).

При изучении у больных острым панкреатитом других исследованных функционально-морфологических показателей состояния портальной системы нами были выявлены следующие изменения (табл. 3.7).

Таблица 3.7. Диаметр воротной вены при остром панкреатите ($M \pm m$)

Показатель	Норма	Группа	Этапы наблюдения (сутки)				
			1	2	3	4	5
ДВВ мм	14,3± 0,61	I	13,3± 0,57	13,6± 0,49	14,1± 0,63	14,5± 0,68	13,9± 0,54
			p1>0,05	p1>0,05	p1>0,05	p1>0,05	p1>0,05
		II	12,6± 0,52	12,3± 0,55	13,1± 0,61	13,2± 0,53	12,5± 0,67
			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	12,7± 0,66	12,9± 0,61	12,6± 0,51	11,0± 0,53	11,3± 0,61
			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	12,1± 0,63	12,2± 0,56	11,4± 0,54	10,5± 0,61	10,2± 0,57
			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

При тяжелом панкреатите неалкогольного происхождения с abortивным течением (I группа) отмечалось незначительное уменьшение диаметра воротной вены. У II группы пациентов отмечено снижение этого показателя по сравнению с нормой на – 11,9, 14, 8,4, 7,7 и 12,6 % ($p < 0,05$). Относительно I группы диаметр воротной вены был ниже на 5,3 % ($p = 0,068$) на первые сутки исследований, затем наблюдали еще большее его достоверное снижение – на 9,6, 7,1, 9,0 и 10,1 % ($p < 0,05$). У пациентов III группы так же отмечалось снижение данного показателя относительно исходных значений на – 11,2, 9,8, 11,9, 23,1 и 21,0 % ($p < 0,05$), снижение сохранялось в течение всего периода наблюдения. По отношению к I

группе зарегистрированы следующие отклонения в сторону уменьшения показателя – на 4,6 ($p=0,059$), 5,2 ($p=0,072$), 10,6 ($p=0,042$), 24,1 ($p=0,019$) и 18,7 % ($p=0,052$) в период наблюдения. При тяжелом панкреатите алкогольного происхождения с прогрессирующим течением (IV группа), нами отмечалось уменьшение диаметра воротной вены за весь период наблюдения – на 15,4, 14,7, 20,3, 26,6 и 28,7 % ($10,2 \pm 0,57$ мм) на разных сроках эксперимента ($p < 0,05$). Относительно II группы пациентов получены следующие показатели уменьшения диаметра воротной вены – 4 % ($p=0,062$), 0,9 % ($p=0,052$), 13 % ($p=0,028$) 20,5 ($p=0,011$) и 18,4% ($p=0,041$)(первые, вторые, третьи, четвертые и пятые сутки), а по отношению к III группе– 4,7, 5,4, 9,5, 4,6 ($p > 0,05$) и 9,7 % ($p=0,036$) соответственно срокам наблюдений (рис. 3.8.).

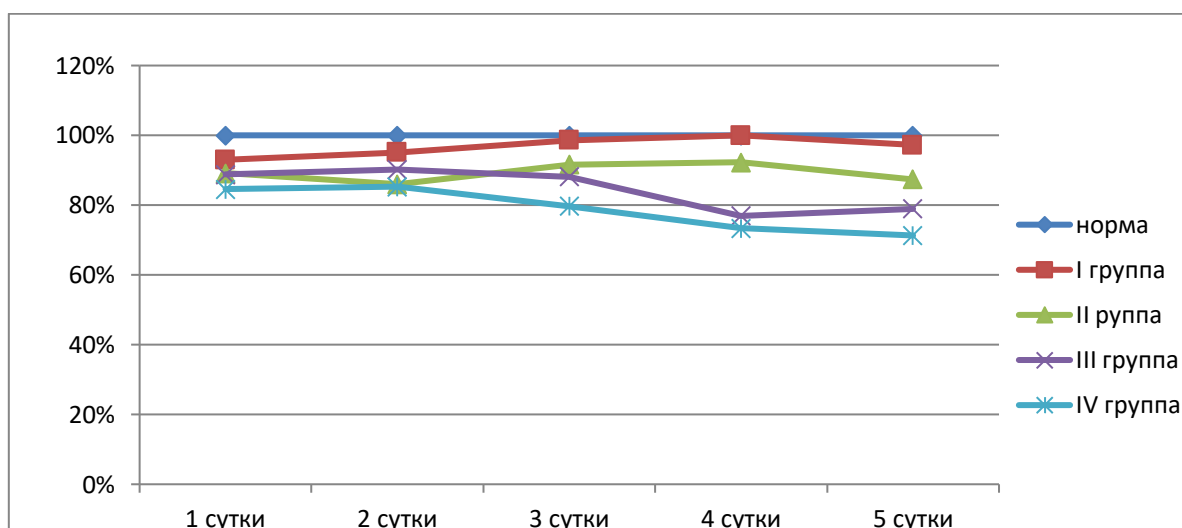


Рис. 3.8. Диаметр воротной вены у больных ОП по отношению к норме.

Таким образом, результаты исследования больных 4-х групп острым тяжелым панкреатитом показывают, что при остром воспалении поджелудочной железы, обусловленное прежде всего алкогольной этиологией, в организме больного более выражено развивается синдром ЭИ, более значительно повышается активность и фосфолипазы A_2 , и альфа-амилазы, усиливается интенсификация процессов перекисного окисления липидов и усугубляются явления гипоксии, при этом угнетается антиоксидантная защита организма,

претерпевает выраженные нарушения функционально-метаболического состояния печени и почек.

3.2. Интенсивность процессов перекисного окисления липидов при остром тяжелом панкреатите

Нами изучена выраженность процессов перекисного окисления липидов у больных острым тяжелым панкреатитом (табл. 3.8., 3.9.).

В ходе исследования установлено, что при ОП в организме имеет место выраженная активация процессов ПОЛ, что в данном случае проявилось повышением уровня и диеновых и триеновых конъюгатов, а также ТБК-активных продуктов в плазме крови пациентов. Обнаружена также значительно выраженная активация ФЛА2.

Так, в I группе пациентов с тяжелым панкреатитом неалкогольного происхождения с абортивным течением, уровень диеновых конъюгатов содержащихся в плазме крови достоверно превосходил норму на первые, вторые, третьи, четвертые и пятые сутки наблюдения на 40,4, 44,8, 40, 20,6 и 6,6 % ($p<0,05$).

Во II группе пациентов с тяжелым панкреатитом алкогольного происхождения с абортивным течением уровень диеновых конъюгатов оставался так же выше нормы на всех сроках наблюдения – на 46,3, 49,6, 55,5, 50,3 и 51,1 % ($p<0,05$).

Таблица 3.8. Показатели перекисного окисления мембранных липидов плазмы крови при остром панкреатите ($M\pm m$).

Показатель	Норма	Гр.	Этапы наблюдения (сутки)				
			1	2	3	4	5
ДК	0,27	I	0,382 $\pm$ 0,015	0,394 $\pm$ 0,017	0,381 $\pm$ 0,014	0,328 $\pm$ 0,016	0,290 $\pm$ 0,013

усл.ед ./мг липид ов	2±0, 013		p1<0,05	p1<0,05	p1<0,05	p1<0,05	p1>0,05
		II	0,398±0,018	0,407±0,016	0,423±0,017	0,409±0,016	0,411±0,015
			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	0,389±0,019	0,489±0,022	0,508±0,027	0,516±0,021	0,502±0,029
			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	0,411±0,014	0,563±0,019	0,592±0,023	0,581±0,024	0,609±0,026
			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
		I	0,328±0,014	0,346±0,017	0,319±0,014	0,291±0,017	0,246±0,015
			p1<0,05	p1<0,05	p1<0,05	p1<0,05	p1<0,05
ТК усл.ед ./мг липид ов	0,18 1±0, 015	II	0,354±0,016	0,369±0,014	0,374±0,017	0,385±0,016	0,353±0,015
			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	0,378±0,013	0,397±0,016	0,390±0,019	0,401±0,023	0,395±0,022
			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	0,391±0,021	0,427±0,019	0,455±0,022	0,480±0,020	0,493±0,025
			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
		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
МДА нмоль /г белка	2,31 ± 0,14	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

Относительно группы пациентов с тяжелым панкреатитом неалкогольного происхождения с абортивным течением, данный показатель сохранялся во все сроки исследования выше. Так, в первые сутки на 4,1 % (p=0,057), на вторые – на 3,3 % (p=0,053), на третьи – на 11 % (p=0,027), на четвертые – 24,7 % (p=0,012), на пятые сутки – на 41,7 % (p=0,009).

В III группе пациентов с тяжелым панкреатитом неалкогольного происхождения с прогрессирующим течением уровень диеновых конъюгатов достоверно был выше нормы – на 43, 79,8, 86,7, 89,7 и 84,5 % ($p<0,05$) на 1-е, 2-е, 3-и, 4-е и 5-е сутки наблюдений. Рассматривая показатели относительно группы пациентов с тяжелым панкреатитом алкогольного происхождения с абортивным течением, были получены данные достоверно выше во все сроки наблюдения (за исключением первых суток): со вторых по пятые сутки наблюдали динамическое повышение показателя на – 24,1, 33,3, 57,3 и 73,1 % ($p<0,05$) (рис. 3.9.).

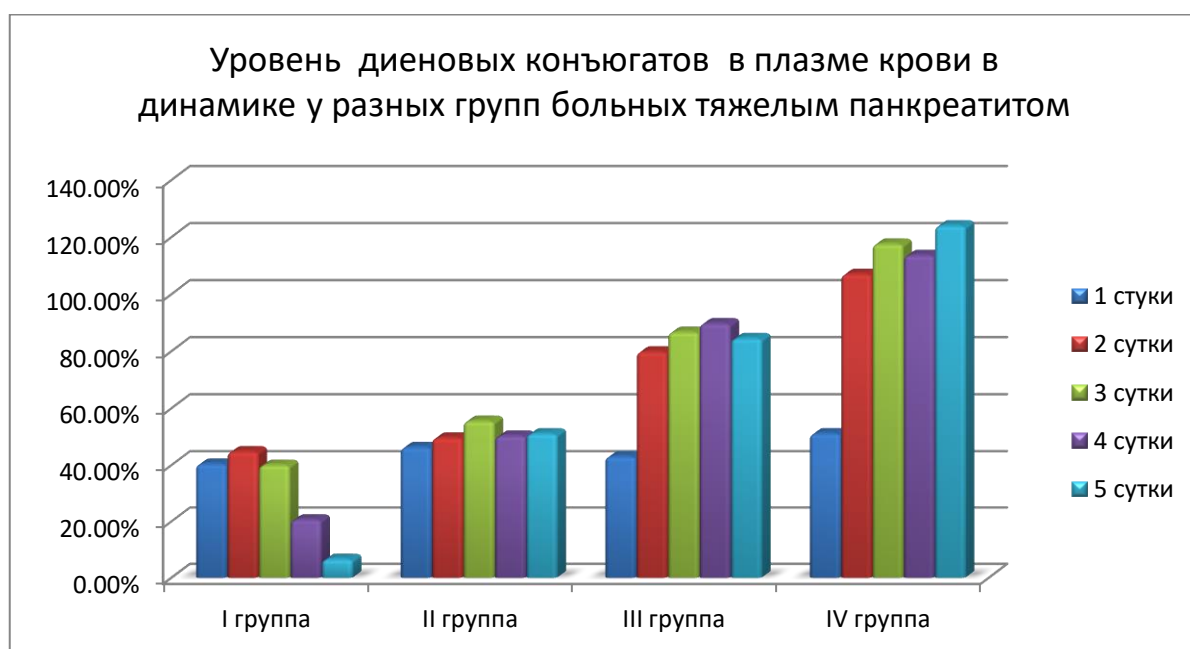


Рис. 3.9. Динамика содержания диеновых конъюгатов у больных острым тяжелым панкреатитом.

Для IV группы пациентов с тяжелым панкреатитом алкогольного происхождения с прогрессирующим течением уровень диеновых конъюгатов достоверно превышал норму за все время (первые, вторые, третьи, четвертые и пятые сутки) наблюдения на 51,1, 107, 117,6, 113,6 и 124%. Относительно II группы пациентов были зарегистрированы следующие показатели: на первые сутки выше на 3,2 % ($p=0,061$), на вторые – на 38,3 % ($p=0,013$), на третьи – на 39,9 % ($p=0,01$), на четвертые – на 42 % ($p=0,0089$), на пятые сутки – на 48,2 % ($p=0,0095$). В этой группе пациентов относительно III группы уровень диеновых

конъюгатов был выше на первые, вторые, третьи, четвертые и пятые сутки наблюдения на – на 5,6 и 15,1 % ($p>0,05$); 16,5, 12,6 и 21,3 % ($p<0,05$)

Установлено, что уровень триеновых конъюгатов у пациентов I группы на первые сутки наблюдения был выше нормы соответственно срокам наблюдения на 81,2, 91,1, 76,2, 60,8 и на 35,9 % ($p<0,05$). Так у больных II группы данный показатель был достоверно выше нормы на первые, вторые, третьи, четвертые и пятые сутки эксперимента на 95,6, 103,9, 106,6, 112,7 и 95 % ($p<0,05$). Определено, что относительно I группы пациентов (с тяжелым панкреатитом неалкогольного происхождения с абортивным течением), уровень этого показателя сохранялся во все сроки наблюдений повышенным. Так выявлено, что на первые сутки клинического исследования он был больше на 7,9 % ($p=0,071$), на вторые – на 6,6 % ($p=0,069$), на третьи – на 17,2 % ($p=0,075$), на четвертые – 32,3 % ($p=0,014$), на пятые сутки – на 43,5 % ($p=0,024$).

В III исследуемой группе в указанные сроки (первый, второй, третий, четвертый и пятый день наблюдения) данный показатель достоверно был выше на 108,8, 119,3, 115,5, 121,5 и 118,2 % ($p<0,05$). Относительно I группы пациентов (с тяжелым панкреатитом неалкогольного происхождения с абортивным течением) зарегистрированы следующие изменения с начала наблюдения по завершающие сутки исследования: содержание триеновых конъюгатов было выше на 15,2, 14,7, 22,2, 37,8 и 60,6 % ($p<0,05$).

Для IV группы пациентов с тяжелым панкреатитом алкогольного происхождения с прогрессирующим течением, уровень триеновых конъюгатов достоверно превышал норму на всех контрольных точках периода наблюдения (первые, вторые, третьи, четвертые и пятые сутки) – на 116, 135,9, 151, 165,2 и 172,4 % ($p<0,05$). Относительно II группы пациентов были зарегистрированы следующие изменения показателя: в первые сутки произошло увеличение на 10,4% ($p=0,074$), на вторые сутки – на 15,7 % ($p=0,029$), на третьи сутки – на 21,6 % ($p=0,037$), на четвертые сутки – на 24,7 % ($p=0,017$), а на пятые – на 39,7 % ($p=0,0098$). По отношению к III группе уровень триеновых конъюгатов был выше

на всех этапах исследования – на 3,4, 7,5 % ($p>0,05$), 16,7, 19,7 и 24,8 % ($p<0,05$) (рис. 3.10.).

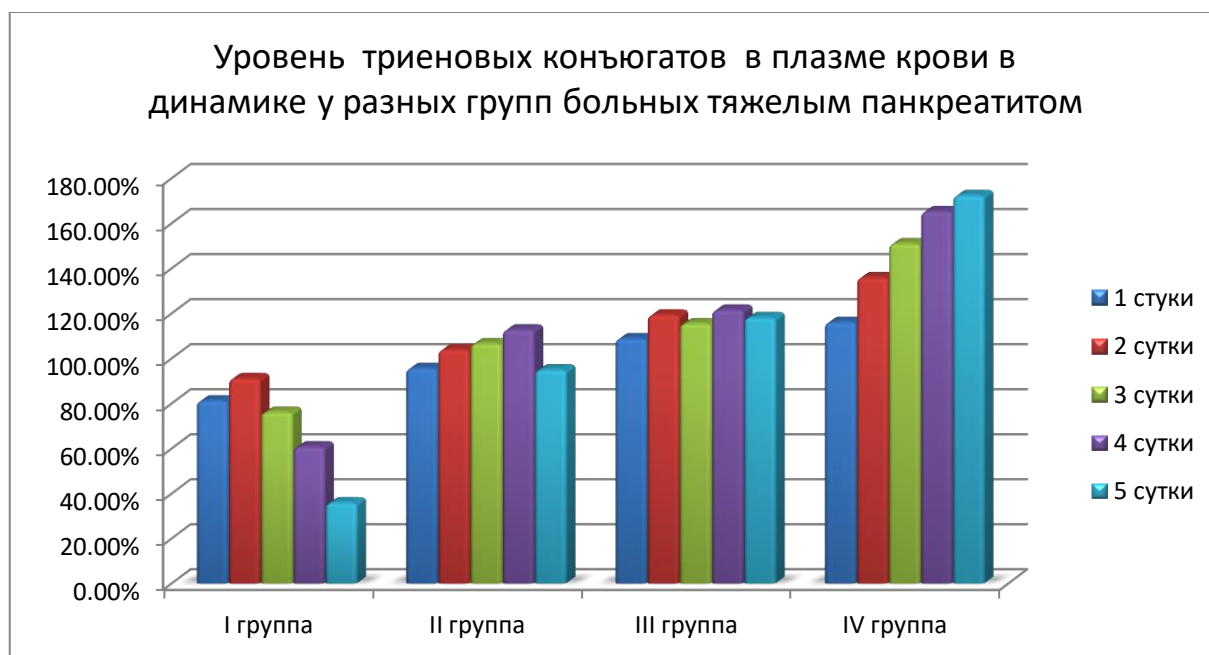


Рис. 3.10. Динамика содержания триеновых конъюгатов плазмы крови больных острым тяжелым панкреатитом.

Рассматривая содержание малонового диальдегида в плазме крови в динамике, было установлено, что в I группе пациентов показатель был выше нормы на протяжении всего эксперимента на – 47,6, 45,5, 49,3, 36,8 и 24,7 % ($p<0,05$).

У II группы пациентов уровень МДА был достоверно выше на первые, вторые, третьи, четвертые и пятые сутки наблюдения на 56,7, 80,5, 81,4, 83,5 и 63,6 % ($p<0,05$). По отношению к I группе уровень МДА был выше в первые сутки – на 6,1 % ($p=0,056$), на вторые – на 24,1 % ($p=0,026$), на третьи – на 21,4 % ($p=0,016$), на четвертые – на 34,2 % ($p=0,011$), на пятые сутки – на 31,2 % ($p=0,015$).

В III исследуемой группе пациентов в указанные сроки (первый, второй, третий, четвертый и пятый день наблюдения) данный показатель достоверно был выше на 52,4 %, 77 %, 85,2 %, 111,7 % и 117,3 % ($p<0,05$). Относительно I группы пациентов (с тяжелым панкреатитом неалкогольного происхождения с абортным течением), зарегистрированы следующие изменения значений

показателя: в первые сутки он был выше на 3,2 % ($p=0,051$), на вторые – на 21,7 % ($p=0,025$), на третьи – на 24 % ($p=0,018$), на четвертые – 54,7 % ($p=0,0083$), на пятые сутки – на 74,3 % ($p=0,0069$).

У больных IV группы отмечено достоверное повышение показателя МДА, как по отношению к норме, на – 68,4, 89,1, 131,6, 145,9 и 155 % ($p<0,05$), так и относительно II и III групп. По отношению к II группе выявлены следующие изменения: в первые сутки он был выше на 7,4 % ($p=0,064$), на вторые – на 4,7 % ($p=0,054$), на третьи – на 27,7 % ($p=0,028$), на четвертые – 34 % ($p=0,019$), на пятые сутки – на 55,8 % ($p=0,0087$). По отношению к III группе в указанные сроки наблюдения (первые, вторые, третьи, четвертые и пятые сутки) также зарегистрирован прирост значения этого показателя ПОЛ на 10,5, 6,8 % ($p>0,05$), 25, 16,6 и 17,3 % ($p<0,05$) (рис. 3.11.).

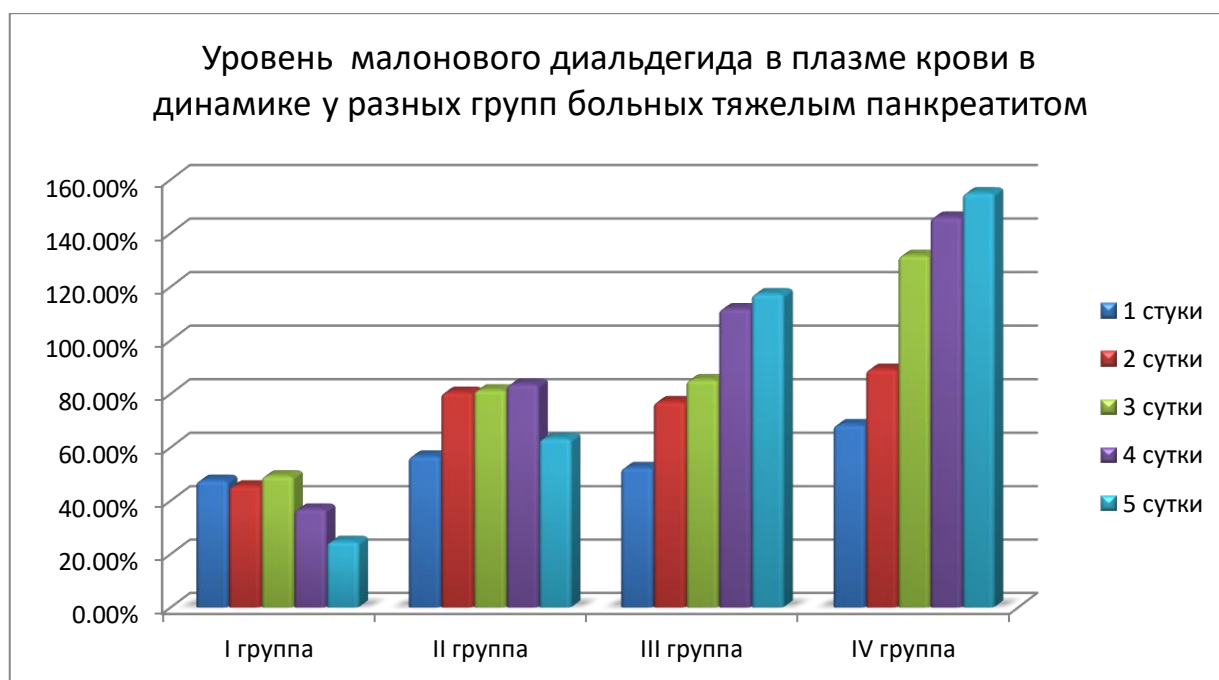


Рис. 3.11. Динамика содержания малонового диальдегида в плазме крови больных тяжелым панкреатитом

У больных тяжелым панкреатитом в значительной степени повышалась фосфолипазная активность. Так, активность ФЛА2 в исследуемых группах достоверно превышала норму на всех сроках наблюдения.

Таблица 3.9. Активность фосфолипазы A_2 и супероксиддисмутазы в плазме крови при остром панкреатите ($M \pm m$).

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
СОД усл. ед.	8,75 $\pm$ 0,41	I	7,17 $\pm$ 0,45	6,98 $\pm$ 0,38	7,17 $\pm$ 0,43	7,28 $\pm$ 0,51	7,97 $\pm$ 0,48
			p1<0,05	p1<0,05	p1<0,05	p1<0,05	p1>0,05
		II	6,99 $\pm$ 0,50	6,59 $\pm$ 0,37	6,33 $\pm$ 0,52	6,29 $\pm$ 0,49	6,88 $\pm$ 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 $\pm$ 0,49	6,11 $\pm$ 0,47	6,02 $\pm$ 0,46	5,75 $\pm$ 0,51	6,07 $\pm$ 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 $\pm$ 0,52	6,08 $\pm$ 0,53	5,87 $\pm$ 0,49	5,38 $\pm$ 0,34	5,20 $\pm$ 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

У пациентов тяжелым панкреатитом неалкогольного происхождения с abortивным течением (I группа) показатель был выше нормы на 416, 500, 310, 287 и 177 % ($p<0,05$), у II группы больных тяжелым панкреатитом алкогольного происхождения с abortивным течением – на 433, 547, 459, 398 и 321 % ($p<0,05$), у III группы больных тяжелым панкреатитом неалкогольного происхождения с прогрессирующим течением – на 431, 531, 544, 532, 490 % ($p<0,05$) соответственно, у IV группы больных тяжелым панкреатитом алкогольного

происхождения с прогрессирующим течением – на 455, 542, 563, 609, 604 % ($p<0,05$).

Во II группе пациентов с тяжелым панкреатитом алкогольного происхождения с abortивным течением, относительно группы больных тяжелым панкреатитом неалкогольного происхождения с abortивным течением активность фосфолипазы A2 была выше на первые, вторые, третьи, четвертые и пятые сутки исследования на 3,5 % ($p=0,066$), 7,9 % ($p=0,073$), 36 % ($p=0,02$), 28,6 % ($p=0,027$) и 51,7 % ($p=0,008$). В III группе пациентов с тяжелым панкреатитом неалкогольного происхождения с прогрессирующим течением относительно II группы пациентов с тяжелым панкреатитом алкогольного происхождения с abortивным течением активность ФЛА2 в первые и вторые сутки наблюдения была ниже несущественно (на 0,6 % и 2,5 %), а на третьи, четвертые и пятые сутки выше на 15,2, 26,8 и 40,2 % ($p<0,05$). У IV группы, относительно пациентов II группы данный показатель соответствовал таковому, а на третьи, четвертые и пятые сутки существенно повышался на 18,6, 42,3 и 67,2 % ($p<0,05$). Относительно III группы исследуемый показатель был достоверно выше, начиная с третьих суток на 12,2 % ($p=0,039$) и 19,3 % ($p=0,031$) (рис. 3.12.).

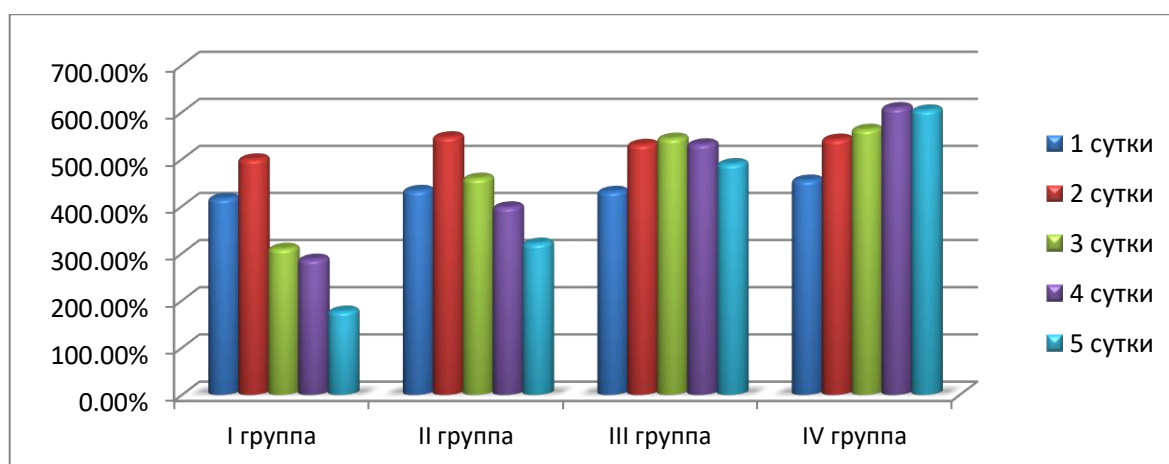


Рис. 3.12. Динамика активности фосфолипазы A₂ у больных тяжелым панкреатитом

Активность супероксиддисмутазы (СОД) у первой группы пациентов по данным наблюдения за первые, вторые, третьи, четвертые и пятые сутки снижалась по отношению к норме на 18, 20,2, 18, 16,8 % ($p<0,05$) и 9 % ($p=0,063$).

У II группы пациентов тяжелым панкреатитом алкогольного происхождения с abortивным течением была достоверно ниже нормы на 20,1, 24,7, 27,7, 28,1 и 21,4 % ($p<0,05$) соответственно срокам наблюдения. Для III группы пациентов с тяжелым панкреатитом неалкогольного происхождения с прогрессирующим течением этот показатель на первые, вторые, третьи, четвертые и пятые сутки был достоверно ниже нормы на 22, 30,8, 31,2, 34,3, 30,6 % ($p<0,05$), а у IV группы больных тяжелым панкреатитом алкогольного происхождения с прогрессирующим течением достоверно ниже на 22,9, 30,5, 33,0, 38,5, 40,6 % ($p<0,05$).

Рассматривая показатели II группы пациентов тяжелым панкреатитом алкогольного происхождения с abortивным течением относительно I группы было установлено, что активность СОД на всех сроках наблюдения была ниже, а с третьих суток – достоверно ниже на 13,2, 15,7 и 15,8 % ($p<0,05$). Для III группы пациентов с тяжелым панкреатитом неалкогольного происхождения с прогрессирующим течением, относительно такового II группы, этот показатель был достоверно ниже с четвертых суток периода наблюдения на 9,4 % ($p=0,041$) и 13,3 % ($p=0,035$) (рис. 3.13.).

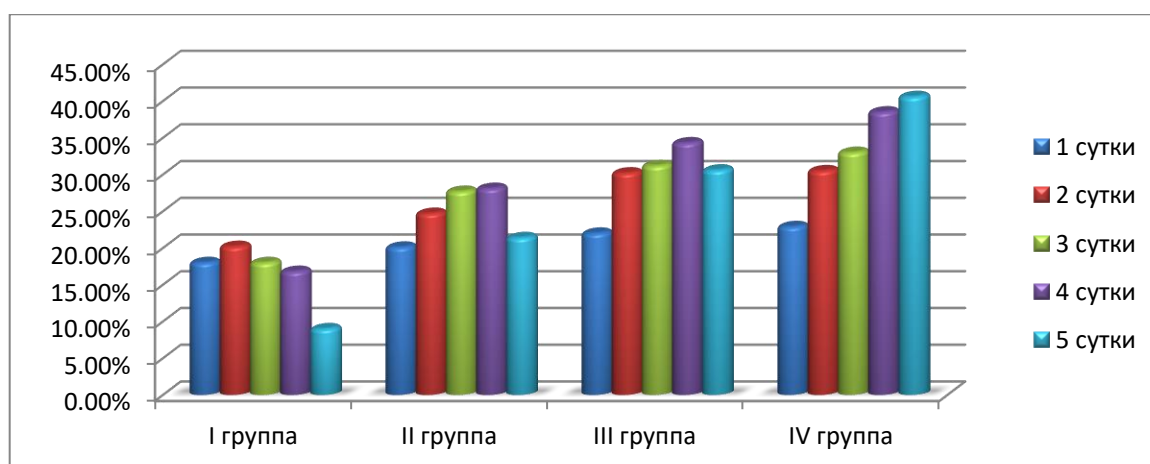


Рис. 3.13. Динамика снижения активности супероксиддисмутазы относительно нормы у больных острым тяжелым панкреатитом

У IV группы больных тяжелым панкреатитом алкогольного происхождения с прогрессирующим течением относительно II группы зарегистрировано

снижение СОД на 3,5 % ($p=0,055$), 8,4 % ($p=0,076$), 7,8 % ($p=0,07$), 16,9 % ($p=0,029$), 32,3 % ($p=0,012$), а относительно III группы он был достоверно ниже только на пятые сутки – на 16,7 % ($p=0,021$)

Таким образом, анализируя полученные данные, можно говорить о том, что во всех исследуемых группах с тяжелыми панкреатитами происходит активация процессов ПОЛ, повышение активности ФлА2 и снижение СОД, но наиболее отчетливо эти показатели регистрируется у пациентов с тяжелым панкреатитом алкогольного происхождения с прогрессирующим течением (IV группа).

3.3. Динамика показателей эндогенной интоксикации при остром панкреатите тяжелой степени

Одним из важнейших проявлений острого тяжелого панкреатита явился синдром эндогенной интоксикации, который, как указано во второй главе, нами оценен по содержанию токсических продуктов гидрофильной и гидрофобной природы

Оценивая результаты исследования, укажем, что во всех четырех группах получено повышенное содержание в плазме крови таких токсических субстанций, как МСМ определяемых при длине волны $\lambda=280$ и 254 нм, особенно выраженное у группы больных с тяжелым панкреатитом алкогольного происхождения с прогрессирующим течением.

Так, в I группе пациентов с тяжелым панкреатитом неалкогольного происхождения с abortивным течением уровень МСМ ($\lambda=280$ нм) доподлинно превышал условную норму на первые, вторые, третьи и четвертые сутки наблюдения на 69,0, 63,9, 47,4 и 17,5 % ($p<0,05$) соответственно, а к пятым суткам – приближался к норме (табл. 3.10.).

Таблица 3.10. Уровень токсических продуктов гидрофильной природы у больных острым тяжелым панкреатитом

Показатель	Норма	Группа	Этапы наблюдения (сутки)				
			1	2	3	4	5
МСМ ($\lambda=280$ нм) усл. ед. ($\times 10^{-3}$)	350,2 $\pm$ 17,3	I	591,7 $\pm$ 21,3	573,8 $\pm$ 19,5	516,3 $\pm$ 14,8	411,4 $\pm$ 19,5	341,8 $\pm$ 16,3
			p1<0,05	p1<0,05	p1<0,05	p1<0,05	p1>0,05
		II	628,7 $\pm$ 19,1	599,8 $\pm$ 17,3	546,3 $\pm$ 25,2	499,4 $\pm$ 18,8	435,6 $\pm$ 15,6
			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
		III	646,1 $\pm$ 19,6	658,3 $\pm$ 20,3	671,6 $\pm$ 19,3	655, $\pm$ 17,7	617,0 $\pm$ 21,5
			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	691,3 $\pm$ 22,8	729,7 $\pm$ 19,8	744,3 $\pm$ 23,6	785,1 $\pm$ 26,3	713,3 $\pm$ 24,2
			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
МСМ ($\lambda=254$ нм) усл. ед. ($\times 10^{-3}$)	293,3 $\pm$ 16,9	I	436,7 $\pm$ 19,8	432,2 $\pm$ 17,8	411,3 $\pm$ 19,0	368,2 $\pm$ 15,1	332,3 $\pm$ 17,2
			p1<0,05	p1<0,05	p1<0,05	p1<0,05	p1>0,05
		II	489,3 $\pm$ 20,6	492,4 $\pm$ 16,3	478,1 $\pm$ 19,4	412,3 $\pm$ 17,8	387,1 $\pm$ 19,6
			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
		III	512,3 $\pm$ 19,7	539,9 $\pm$ 16,2	512,7 $\pm$ 20,4	489,6 $\pm$ 19,8	469,5 $\pm$ 15,4
			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	568,4 $\pm$ 17,8	636,8 $\pm$ 22,9*	612,7 $\pm$ 26,0*	631,8 $\pm$ 20,2*	646,4 $\pm$ 24,1*
			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

Во II группе пациентов с тяжелым панкреатитом алкогольного происхождения с abortивным течением изучаемый показатель оставался сверх нормы на всех сроках наблюдения: выше на 79,5, 71,3, 56,0, 56,3 и 24,4 % ($p<0,05$). Относительно группы пациентов с тяжелым панкреатитом неалкогольного происхождения с abortивным течением, концентрация изучаемого субстрата оставалась во все сроки исследования повышенной, причем начиная с четвертых суток отмечена достоверная разница: выше на 21,3 % ($p=0,03$) и на пятые – на 27,4 % ($p=0,013$).

Установлено, что в III группе пациентов с тяжелым панкреатитом неалкогольного происхождения с прогрессирующим течением, уровень МСМ ($\lambda=280$ нм) существенно был выше нормы на всех этапах эксперимента на: 84,4, 88,0, 91,8, 87,0 и 76,2 % ($p<0,05$).

Рассматривая показатели касательно группы больных с тяжелым панкреатитом алкогольного происхождения с abortивным течением (II группа), было установлено достоверное повышение показателя во все сроки наблюдения за исключением первых суток: так со вторых суток по пятые отмечено повышение на 9,7, 22,9, 31,1 и 41,6 % ($p < 0,05$).

Для IV группы пациентов с тяжелым панкреатитом алкогольного происхождения с прогрессирующим течением уровень МСМ ($\lambda = 280$ нм) достоверно превышал норму за все время периода наблюдения (первые, вторые, третьи, четвертые и пятые сутки) наблюдения на 97,4, 108,3, 112,5, 124,2 и 103,7 % ($p < 0,05$).

Относительно II группы пациентов были зарегистрированы достоверные повышения уровня этого олигопептида на всех сроках наблюдения на: 9,9, 21,6, 36,2, 51,8 и 63,7 % ($p < 0,05$).

Определено в ходе исследования, что в IV группе пациентов относительно III группы, уровень МСМ ($\lambda = 280$ нм) достоверно был выше на первые, вторые, третьи, четвертые и пятые сутки наблюдения на 7,0, 10,7, 10,8, 19,9 и 15,6 % ($p < 0,05$).

Анализируя уровень МСМ ($\lambda = 254$ нм) в I группе пациентов с тяжелым панкреатитом неалкогольного происхождения с abortивным течением на первые, вторые, третьи, четвертые и пятые сутки наблюдения зарегистрированы повышения значений показателя на 48,9, 47,3, 40,2, 25,5 и 13,4 % ($p < 0,05$).

Во II группе пациентов с тяжелым панкреатитом алкогольного происхождения с abortивным течением зафиксировано, что уровень МСМ оставался повышенным по отношению к норме во все сроки наблюдения, разница составила: 66,8, 67,8, 63,0, 40,6 и 28,9 % ($p < 0,05$).

Относительно группы пациентов с тяжелым панкреатитом неалкогольного происхождения с abortивным течением зарегистрировано, что показатель был достоверно больше на 12,0, 13,9, 16,2, 12,0 и 13,8% ($p < 0,05$) в каждый период исследования.

В III группе пациентов с тяжелым панкреатитом неалкогольного происхождения с прогрессирующим течением, уровень МСМ ($\lambda=254$ нм) существенно был выше нормы на: 74,7, 84,0, 74,8, 66,9 и 60,0 % ($p<0,05$).

Рассматривая значение этого показателя относительно группы пациентов с тяжелым панкреатитом алкогольного происхождения с абортным течением, были получены данные, которые оказались достоверно выше на всех сроках клинического наблюдения на: 4,7, 9,6, 7,2, 18,7 и 21,3 % ($p<0,05$).

У IV группы больных тяжелым панкреатитом алкогольного происхождения с прогрессирующим течением уровень МСМ ($\lambda=280$ нм) достоверно превышал норму за весь период наблюдения (первые, вторые, третьи, четвертые и пятые сутки) на 93,8, 117,1, 108,9, 115,4 и 120,4 % ($p<0,05$).

Установлено, что относительно II группы пациентов уровень исследованного токсического вещества в плазме крови больных этой группы был существенно выше на всех сроках наблюдения и разница составила: 16,2 29,7, 28,1, 53,2 и 67,0 % ($p<0,05$). Достоверные отличия выявлены и по сравнению с таковым III группы пациентов: уровень МСМ ($\lambda=280$ нм) достоверно был выше на этапах периода наблюдения на 10,9, 17,9, 19,5, 29,0 и 37,7 % ($p<0,05$).

Нами установлены существенные модификации уровня токсических продуктов и гидрофобной природы, которые нами оценены на основе определения в плазме крови уровня общей (ОКА) и эффективной концентрации альбумина (ЭКА) (табл. 3.11.).

У I группы пациентов тяжелым панкреатитом неалкогольного происхождения с абортным течением зарегистрировано снижение ОКА в плазме крови относительно нормы на 1, 2, 3, 4-е, а также и 5-ые сутки на 16,7, 17,5, 21,0, 23,0 и 20,6 % ($p<0,05$).

Таблица 3.11. Уровень токсических продуктов гидрофобной природы у больных острым тяжелым панкреатитом

Показатель	Норма	Группа	Этапы наблюдения (сутки)				
			1	2	3	4	5
ОКА, г/л	50,9± 1,38	I	42,4±1,66	42,0±1,51	40,2±1,52	39,2±1,69	40,4±1,39
			p1<0,05	p1<0,05	p1<0,05	p1<0,05	p1>0,05
		II	38,3±1,52	38,1±1,67	35,5±1,49	36,0±1,56	38,4±1,61
			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	40,2±1,54	39,9±1,26	34,1±1,52	33,6±1,39	32,9±1,57
			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	39,1±1,49	34,5±1,50*	30,6±1,62	28,1±1,47	27,2±1,38
			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
		I	37,3±1,32	36,1±1,51	38,3±1,52	37,8±1,32	38,9±1,41
			p1<0,05	p1<0,05	p1<0,05	p1<0,05	p1>0,05
		II	35,8±1,46	32,54±1,45	30,6±1,59	31,6±1,60	33,4±1,52
			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
ЭКА, г/л	47,2± 1,44	III	33,1±1,57	31,0±1,42	29,3±1,39	28,8±1,47	28,4±1,60
			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	32,2±1,50	27,1±1,43	23,2±1,51	20,3±1,34	19,0±1,59
			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
		I	0,88±0,04	0,86±0,03	0,95±0,05	0,96±0,02	0,96±0,03
			p1>0,05	p1<0,05	p1>0,05	p1>0,05	p1>0,05
		II	0,93±0,04	0,85±0,03	0,86±0,02	0,88±0,03	0,87±0,03
			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	0,82±0,03	0,78±0,05	0,86±0,04	0,85±0,03	0,86±0,03
			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	0,82±0,03	0,77±0,05	0,76±0,04	0,72±0,03	0,70±0,03
			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
РСА, усл. ед. РСА= ЭКА/ОКА	0,93± 0,03	I	0,88±0,04	0,86±0,03	0,95±0,05	0,96±0,02	0,96±0,03
			p1>0,05	p1<0,05	p1>0,05	p1>0,05	p1>0,05
		II	0,93±0,04	0,85±0,03	0,86±0,02	0,88±0,03	0,87±0,03
			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	0,82±0,03	0,78±0,05	0,86±0,04	0,85±0,03	0,86±0,03
			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	0,82±0,03	0,77±0,05	0,76±0,04	0,72±0,03	0,70±0,03
			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
		I	0,88±0,04	0,86±0,03	0,95±0,05	0,96±0,02	0,96±0,03
			p1>0,05	p1<0,05	p1>0,05	p1>0,05	p1>0,05
		II	0,93±0,04	0,85±0,03	0,86±0,02	0,88±0,03	0,87±0,03
			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

У II группы пациентов с тяжелым панкреатитом алкогольного происхождения с абортным течением, относительно нормы, данный показатель также снизился на: 24,7, 25,2, 30,2, 29,3 и 24,6 % (p<0,05).

Таким образом, относительно I группы пациентов отмечены более выраженные достоверные отклонения (уменьшение) значений этого показателя в первые трое суток на 9,7, 9,3 и 11,7 % ($p<0,05$).

У III группы пациентов с тяжелым панкреатитом неалкогольного происхождения с прогрессирующим течением, относительно нормы данный показатель снизился в первые, вторые, третьи, четвертые и пятые сутки на 21,0, 21,6, 23,0, 24,0, 23,4 % ($p<0,05$).

По сравнению с данными I группы пациентов получены достоверные уменьшения значений показателя (за исключением первых двух суток). Так с третьего дня исследования до его завершения исследуемый показатель снизился на 15,2, 14,3 и 18,5 % ($p<0,05$).

Выявлено, что у пациентов с тяжелым панкреатитом алкогольного происхождения с прогрессирующим течением (IV группа), установлено, что уровень снижения ОКА относительно нормы за период наблюдения (первые, вторые, третьи, четвертые и пятые сутки) наблюдения составил 23,2, 32,2, 39,9, 44,8 и 46,6 % ($p<0,05$).

Относительно II группы пациентов отмечены существенные уменьшения показателя (за исключением первых суток) на вторые, третьи, четвертые и пятые сутки наблюдения 9,5, 13,8, 22,0, 29,2 % ($p<0,05$). Относительно данных III группы уровень ОКА у пациентов тяжелым панкреатитом алкогольного происхождения с прогрессирующим течением достоверно был ниже в те же сроки : на вторые, третьи, четвертые и пятые сутки наблюдения на 13,5, 10,3, 16,4 и 17,3 % ($p<0,05$).

Оценка ЭКА в плазме крови относительно нормы показала следующее. У I группы пациентов с тяжелым панкреатитом неалкогольного происхождения с абортным течением отмечено поэтапное достоверное снижение на: 21,0, 13,5, 18,9, 15,7 и на 17,6 % ($p<0,05$).

У II группы пациентов с тяжелым панкреатитом алкогольного происхождения с абортным течением, относительно нормы, данный показатель

(ЭКА) снизился на разных этапах исследования на – 24,2, 24,7, 35,2, 23 и 29,3 % ($p<0,05$).

Выявлено, что относительно I группы пациентов зарегистрированы следующие уменьшения значений показателя: в первый день – на 4 % ($p=0,052$), во второй – на 9,9 % ($p=0,042$), в третий – на 20,1 % ($p=0,032$), в 4-ый – на 20,6 % ($p=0,025$), в пятый день исследования – на 14,1% ($p=0,023$).

У III группы пациентов с тяжелым панкреатитом неалкогольного происхождения с прогрессирующим течением, относительно нормы, эффективная концентрация альбумина снижалась на первые, вторые, третьи, четвертые и пятые сутки на 70,1, 65,7, 62,0, 61,0, 60,1 % ($p<0,05$).

Относительно I группы пациентов выявлены следующие изменения (уменьшения) значений показателя: 11,0, 13,97, 23,5, 23,8 и 27,0 % ($p<0,05$).

В свою очередь, у пациентов с тяжелым панкреатитом алкогольного происхождения с прогрессирующим течением (IV группа) зарегистрирован следующий уровень снижения ЭКА относительно нормы за весь период наблюдения (первый, второй, третий, четвертый и пятый день): на 68,2, 57,4, 49,2, 43,0 и 40,2 % ($p<0,05$).

Установлено, что относительно II группы пациентов также в основном отмечены достоверные снижения значений показателя со вторых суток до завершения исследования на: 16,8, 24,2, 35,8, 43,1 % ($p<0,05$). Относительно III группы, уровень ЭКА у пациентов тяжелым панкреатитом алкогольного происхождения с прогрессирующим течением также был достоверно ниже на вторые, третьи, четвертые и пятые сутки наблюдения на 12,6, 20,9, 29,5, 23,1 % ($p<0,05$).

Учитывая вышеизложенные результаты исследования, установлено, что уровни ОКА и ЭКА в целом снизились во всех четырех группах, но наиболее существенное снижение этих показателей отмечается в группе пациентов с тяжелым панкреатитом алкогольного происхождения с прогрессирующим течением, причем, как относительно нормы, так и относительно остальных групп.

Анализируя динамику изменений показателя РСА (который является расчетным, исходя из значений ОКА и ЭКА), были получены данные, динамика которых в основном соответствовала вышеуказанным изменениям концентрации альбумина. Во всех исследуемых группах больных, за исключение I группы, где только в первые 2 суток наблюдения показатель был снижен, а начиная с третьих суток он соответствовал норме, он был достоверно ниже нормы. Особенно низкий его уровень за все время наблюдения зарегистрирован в IV группе.

Так, у пациентов с тяжелым панкреатитом неалкогольного происхождения с абортивным течением (I группа) за время наблюдения выявлено снижение (достоверное) РСА только на вторые сутки – на 7,5 % ($p < 0,05$), в остальные дни он был в пределах нормы. Во II группе в первые сутки наблюдения зарегистрирован показатель соответствующий норме, а в последующие дни (вторые, третьи, четвертые, пятые сутки) отмечалось его постепенное снижение – на 8,6, 7,5, 5,4, 6,5% соответственно. У больных III группы РСА снижался в первый день на 11,9%, во 2-ой – на 16,1%, а в 3-ий – на 7,5%, 4-ый – на 7,6% и 5-ый – на 7,5% ($p < 0,05$). По сравнению с I группой пациентов зарегистрированы следующие достоверные уменьшения значений показателя: на вторые сутки установлено уменьшение на 9,3% ($p < 0,05$), на третьи снижение – на 9,5% ($p < 0,05$), на четвертые – на 11,5% ($p < 0,05$), а на пятые сутки снизился – на 10,4% ($p < 0,05$). Тогда как у пациентов IV группы отмечалось прогрессирующее снижение показателя по сравнению с нормой в первые, вторые, третьи и четвертые на 11,8, 16,1, 18,3, 22,6% ($p < 0,05$) соответственно, а на пятые сутки отмечен самое низкое снижение показателя за все время исследования: снижение на 24,7% ($p < 0,05$).

Индекс токсичности плазмы (ИТ) у больных I группы существенно не изменялся и соответствовал значениям нормы (табл. 3.12.).

У больных II группы в первые сутки наблюдения показатель оставался в пределах нормы, а начиная со вторых суток отмечалось его увеличение на 54,5 %

($p=0,044$), с последующим сохранением высокого уровня на третьи, четвертые и пятые сутки – на 45,4, 27,3 и 36,4 % ($p<0,05$).

Таблица 3.10. Динамика индекса токсичности и коэффициента интоксикации у больных острым тяжелым панкреатитом

Показатель	Норма	Группа	Этапы наблюдения (сутки)				
			1	2	3	4	5
1	2	3	4	5	6	7	8
ИТ, усл. ед. ИТ= ОКА/ЭКА- 1;	0,11± 0,02	I	0,14±0,03	0,16±0,03	0,07±0,03	0,05±0,03	0,05±0,04
			$p1>0,05$	$p1>0,05$	$p1>0,05$	$p1>0,05$	$p1>0,05$
		II	0,13±0,04	0,17±0,03	0,16±0,03	0,14±0,03	0,15±0,03
			$p1>0,05$ $p2>0,05$	$p1<0,05$ $p2>0,05$	$p1<0,05$ $p2<0,05$	$p1<0,05$ $p2<0,05$	$p1<0,05$ $p2<0,05$
		III	0,21±0,03	0,29±0,04	0,16±0,02	0,17±0,03	0,16±0,02
			$p1<0,05$ $p2<0,05$	$p1<0,05$ $p2<0,05$	$p1<0,05$ $p2<0,05$	$p1<0,05$ $p2<0,05$	$p1<0,05$ $p2<0,05$
		IV	0,21±0,03	0,27±0,04	0,32±0,02	0,38±0,03	0,43±0,03
			$p1<0,05$ $p3<0,05$ $p4>0,05$	$p1<0,05$ $p3<0,05$ $p4>0,05$	$p1<0,05$ $p3<0,05$ $p4<0,05$	$p1<0,05$ $p3<0,05$ $p4<0,05$	$p1<0,05$ $p3<0,05$ $p4<0,05$
КИ, усл. ед КИ= (МСМ ₂₈₀ / ЭКА)х· 1000	741,9± 34,2	I	1586,3± 33,5	1589,5± 44,9	1348,0± 56,1	1033,7± 60,5	878,7± 41,0
			$p1<0,05$	$p1<0,05$	$p1<0,05$	$p1<0,05$	$p1>0,05$
		II	1756,1± 53,4	1843,3± 66,7	1785,3± 72,2	1580,4± 68,8	1304,2± 51,7
			$p1<0,05$ $p2<0,05$	$p1<0,05$ $p2<0,05$	$p1<0,05$ $p2<0,05$	$p1<0,05$ $p2<0,05$	$p1<0,05$ $p2<0,05$
		III	1951,7± 71,1	2123,5± 85,4	2292,1± 101,7	2274,3± 114,9	2172,5± 108,3
			$p1<0,05$ $p2<0,05$	$p1<0,05$ $p2<0,05$	$p1<0,05$ $p2<0,05$	$p1<0,05$ $p2<0,05$	$p1<0,05$ $p2<0,05$
		IV	2146,9± 132,2	2692,6± 144,7	3208,2± 183,5	3867,5± 203,3	3754,2± 211,5
			$p1<0,05$ $p3<0,05$ $p4>0,05$	$p1<0,05$ $p3>0,05$ $p4<0,05$	$p1<0,05$ $p3<0,05$ $p4<0,05$	$p1<0,05$ $p3<0,05$ $p4<0,05$	$p1<0,05$ $p3<0,05$ $p4<0,05$

Отметим, что в первые два этапа периода наблюдения индекс токсичности плазмы в этой группе существенно не отличался от контрольного (первой

группы), тогда как через трое, четверо, пятеро суток был выше его на 128,6, 240 и 220 % ($p<0,05$) соответственно.

У пациентов III группы отмечалось резкое повышение данного показателя относительно нормы в первые двое суток, затем наблюдали небольшое его снижение, но все же он оставался выше исходных значений на: 90,9, 136,4, 45,4, 54,5 и 45,4 % ($p<0,05$).

Также при сравнительном анализе установлено, что во все этапы наблюдения индекс токсичности плазмы оказался выше контроля (данных первой группы) на 50,0, 81,3, 128,6, 240,0 и 220,0 % ($p<0,05$).

У IV группы пациентов с тяжелым панкреатитом алкогольного происхождения с прогрессирующим течением зарегистрированы самые высокие показатели ИТ с пиком на пятые сутки наблюдения. Так, на первые, вторые, третьи, четвертые и пятые сутки ИТ был выше нормы на – 90,9, 145,4, 190,9, 245,4 и 290,9 % ($p<0,05$).

При сравнительной характеристике показателя по отношению данных второй группы установлено, что во все этапы наблюдения он оказался значительно выше: соответственно этапам периода наблюдения на 133,3, 58,8, 100,0, 171,4 и 186,7 % ($p<0,05$) (рис. 3.14.).

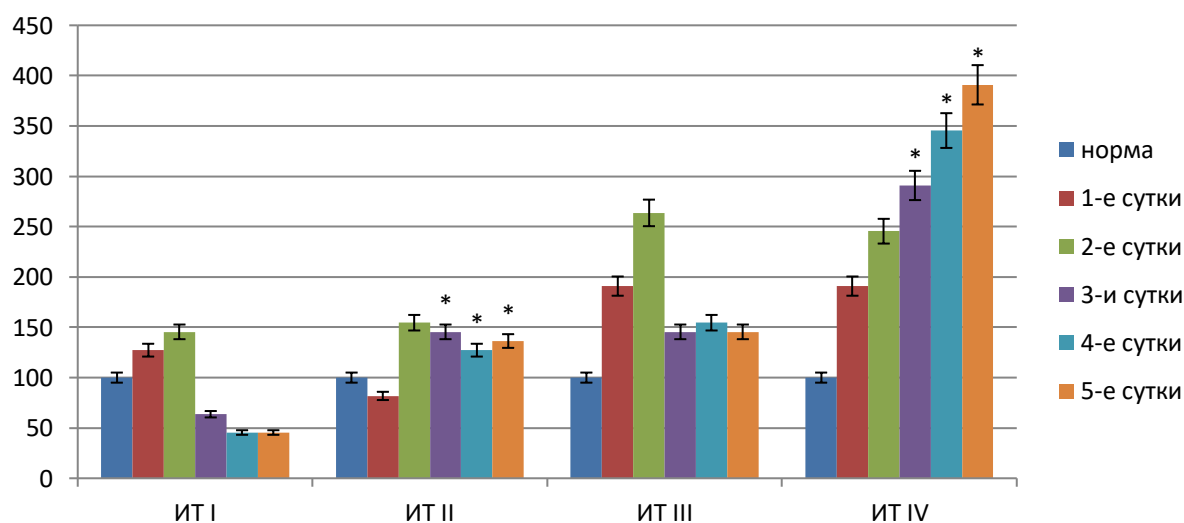


Рис. 3.14. Индекс токсичности (ИТ) – расчетный показатель уровня токсических продуктов гидрофобной природы у пациентов различных групп (* – достоверность отличия показателя пациентов с алкогольным генезом панкреатита

от такового в группе с неалкогольным генезом при одинаковых вариантах течения патологии)

Отметим, что по сравнению с данными третьей группы, в первые два этапа периода наблюдения, индекс токсичности плазмы в этой группе существенно не отличался, тогда как через трое, четверо, пятеро суток был выше его на 100,0, 123,5 и 168,8 % ($p<0,05$).

Важную характеристику выраженности эндогенной интоксикации представляет коэффициент интоксикации, который рассчитывается на основе уровня токсических продуктов как гидрофильной, так и гидрофобной природы по формуле: $КИ=(МСМ_{280}/ЭКА) \cdot 1000$.

Рассчитав показатель КИ, было получено, что в первой группе пациентов за первые, вторые и третьи сутки получены самые высокие значения для этой группы – 113,9, 114,3 и 81,8 % ($p<0,05$). В последующие дни этот показатель уменьшился, но так же оставался выше нормы (на 39,3 и 18,5 % ($p<0,05$)).

У больных второй группы установлен высокий КИ, причем он оставался выше нормы на протяжении всего динамического наблюдения (на 136,7, 148,4, 140,6, 113,0 и 75,8 % ($p<0,05$)). (рис. 3.15).

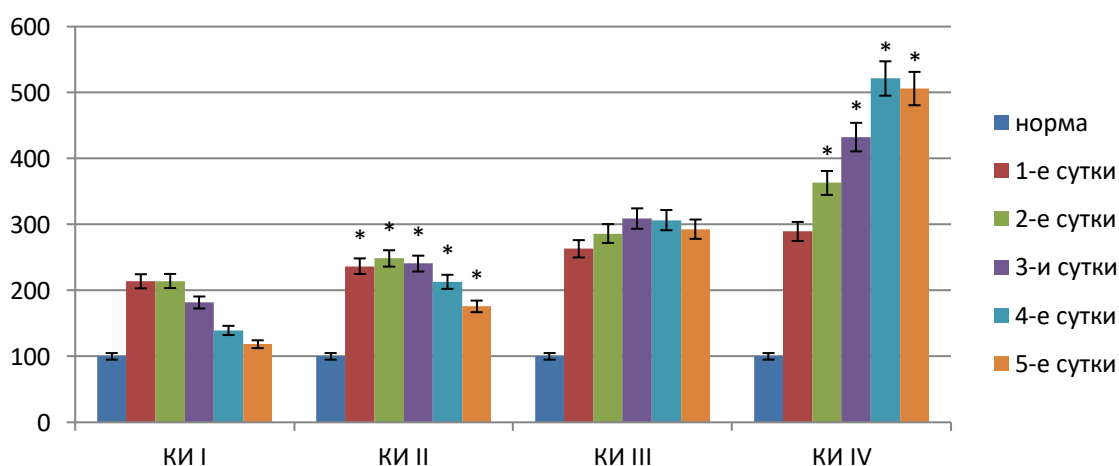


Рис. 3.15. Коэффициент интоксикации (КИ) – расчетный показатель уровня токсических продуктов как гидрофильной, так и гидрофобной природы у пациентов различных групп (* - достоверность отличия показателя пациентов с алкогольным генезом панкреатита от такового в группе с неалкогольным генезом при одинаковых вариантах течения патологии)

По сравнению с данными первой группы КИ в анализируемой группе был выше во все сроки наблюдения соответственно на 11,1, 16,0, 32,4, 53,0 и 48,5 % ($p < 0,05$).

Для больных третьей группы отмечен постепенный рост показателя КИ, он превышал значения нормы на: 163, 186,2, 208,9, 206,5 и 192,8 % ($p < 0,05$) в 1-е, 2-е, 3-и, 4-е и 5-е сутки наблюдения.

По сравнительной оценке с данными первой группы установлено, что этот показатель эндогенной интоксикации был выше во все сроки наблюдения соответственно на 23,0, 33,6, 70,0, 120,1, и 147,4 % ($p < 0,05$).

При анализе полученных данных IV группы пациентов, следует отметить, что как и в предыдущих случаях рассмотрения других показателей (МСМ, ОКА, ЭКА, РСА, ИТ), для данной группы отмечен прогрессирующий рост КИ как относительно нормы, так и относительно других групп, участвующих в нашем исследовании. Уже с первых суток до конечного этапа заметна динамика роста показателя КИ у пациентов с тяжелым панкреатитом алкогольного происхождения с прогрессирующим течением по отношению к норме на: 189,3, 262,9, 332,4, 421,3 и 406,0 % ($p < 0,05$).

При сравнительной оценке показатель КИ по отношению к данным второй группы оказался значительно выше на всех этапах в период наблюдения на 22,2, 46,1, 79,7, 144,7 и 187,9 % ($p < 0,05$).

Установлено, что по сравнению с данными третьей группы в первые сутки периода наблюдения коэффициент интоксикации в этой группе существенно не отличался, тогда как через двое, трое, четверо, пятеро суток был достоверно выше его на 26,8, 40,0, 70,0 и 72,8 % ($p < 0,05$).

Таким образом, анализ результатов исследования показывает, что при остром тяжелом 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. 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.

Глава 4

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА ПО ПРИЗНАКАМ ГЕПАТОДЕПРЕССИИ

4.1. Способ прогнозирования острого панкреатита по признакам гепатодепрессии

В настоящее время имеются способы оценки тяжести острого панкреатита (Ranson, MODS, APACHE II, III, Glasgow, SAPS, SOFA, Balhazar и др.). Данные методы основаны на оценке различных клинико-лабораторных показателей. Прогностическая ценность большинства способов существенно повышается лишь в поздние периоды острого панкреатита. Недостатком их является и то, что эти способы сложны и трудоемки, что представляет определенные трудности в их использовании в ургентной хирургии.

Коротко остановимся на известном способе оценки тяжести течения ОП по шкале APACHE II (Винник Ю.С. 2010). При этом способе используют следующие клинико-лабораторные показатели: возраст больного, ректальная температура, АД, ЧСС в минуту, признаки почечной недостаточности, число дыханий в минуту, оценка комы по шкале Glasgo, хронические заболевания, гемоглобин, лейкоциты, КЩС и газы крови, биохимические показатели крови: натрий, калий, креатинин. Все показатели оценивают в баллах от 0 до 4. По сумме баллов определяют тяжесть течения ОП.

Однако данная система оценки тяжести течения заболевания является весьма трудоемкой и длительной, требующей выполнения многочисленных тестов и исследований, что невозможно позволить в условиях ургентности. Наряду с этим прогностическая ценность данной системы появляется лишь в период разгара болезни (Винник Ю.С. с соавт. 2010).

Для прогнозирования тяжести течения острого панкреатита является способ Ranson (Ranson 1984). Способ представляет собой интегральную шкалу

для определения тяжести и прогноза заболевания, основанную на определении клинико-лабораторных прогностических критериев, выраженных в баллах: возраст больного: до 55 лет - 0 баллов, старше 55 - 1 балл; лейкоцитоз - до 16000 – 0 баллов, свыше 16000 - 1 балл; глюкоза в плазме крови до 11 ммоль/л - 0 баллов, свыше - 1 балл; лактатдегидрогеназа сыворотки крови >400 МЕ/л - 1 балл, ниже - 0 баллов; трансаминазы сыворотки крови (АСТ) >250 МЕ - 1 балл, ниже - 0 баллов; показатели гематокрита (снижение более чем на 10%) - 1 балл, менее 10% - 0 баллов); повышение уровня остаточного азота сыворотки крови свыше 5 мг % - 1 балл, ниже 5 мг % - 0 баллов; концентрация кальция ниже 8 мг % - 1 балл, выше 8 мг % - 0 баллов; PO_2 -артериальной крови (гипоксемия ниже 60 мм рт. ст. - 1 балл, выше - 0 баллов); расчетная потеря жидкости свыше 4000 мл - 1 балл, менее 4000 мл - 0 баллов. По сумме баллов прогнозируют тяжесть течения ОП.

При 0-2 баллах прогнозируют легкое течение (ожидаемая летальность до 5%), при 3-5 баллах прогнозируют средне-тяжелое течение (ожидаемая летальность 15-20%), при 6-11 баллах прогнозируют тяжелое течение (летальность 50%).

Недостатком указанного способа является сложность, необходимость выполнения большого количества лабораторных исследований. Трудоемкость и длительность выполнения способа в условиях ограниченного времени затрудняет постановку и решение лечебно-тактических задач.

Нами предложен способ прогнозирования острого панкреатита по признакам гепатодепрессии.

Как указано выше в главе, посвященной изучению функционально-метаболического состояния печени при остром панкреатите, уже на ранних стадиях этого заболевания 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 клеток печени, что выражается в нарушении различных функций органа. Нами же во внимание взяты одни из основных звеньев – детоксикационная и альбуминметаболизирующая. Причем для их оценки принят только индекс токсичности плазмы по альбумину, по которой представляется возможным и характеризовать эти функции и функциональное состояние печени в целом, что, безусловно, упрощает расчеты.

Итак, у больных острым панкреатитом расчет индекса прогнозирования тяжести заболевания предлагаем на основе индекса токсичности плазмы по альбумину, активности фосфолипазы А2 и альфа-амилазы, содержания малонового диальдегида в плазме крови.

Для этого производим определение уровня альбуминов (общей и эффективной концентрации, а по ним в последующем рассчитываем индекс токсичности плазмы по альбумину $ИТП = ОКА \backslash ЭКА - 1$), активности фосфолипазы А2 и альфа-амилазы, а также малонового диальдегида в венозной крови больных острым панкреатитом (как указано во второй главе) при поступлении и ежедневно в течение первых 5-6 дней нахождения их в клинике. 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, являющаяся

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 по ее своевременной коррекции. Результаты такого рода исследований могут оценивать и ее эффективность в динамике лечения и своевременной ее коррекции, в том числе и назначений операций.

Далее производили расчет индекса прогнозирования тяжести острого панкреатита (ИПТОП) по предложенной формуле:

$$\text{ИПТОП} = \frac{\text{ИТ}_2}{\text{ИТ}_1} + \frac{\text{ФА}_{22}}{\text{ФА}_{21}} + \frac{\text{МДА}_2}{\text{МДА}_1} + \frac{\text{АА}_2}{\text{АА}_1}$$

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.

На основе многочисленных данных расчетного индекса прогнозирования тяжести острого панкреатита и сопоставления их с клиническим течением заболевания, представилось возможным выделить три группы больных с разной степенью вероятности прогрессирования заболевания:

1 группа, при которой индекс прогнозирования тяжести острого панкреатита составляет до 3,22 с тенденцией уменьшения значения – отсутствует вероятность прогрессирования острого панкреатита;

2 группа, при которой индекс прогнозирования тяжести острого панкреатита варьирует от 3,23 до 4,24 с тенденцией уменьшения – низкая степень вероятности прогрессирования острого панкреатита;

3 группа, при которой индекс прогнозирования тяжести острого панкреатита превышает 4,25 с тенденцией увеличения значения – высокая степень вероятности прогрессирования острого панкреатита (табл. 4.1).

Таким образом, определение индекса прогнозирования тяжести острого панкреатита позволяет судить о направленности (прогрессирование или регрессе) течения этого заболевания и оценивать в динамике эффективность лечения.

Таблица 4.1. Индекс прогнозирования тяжести острого панкреатита у больных острым панкреатитом

Показатель	Вероятность прогрессирования острого панкреатита		
	Отсутствие вероятности	Низкая степень	Высокая степень
Индекс прогнозирования тяжести острого панкреатита	<3,22 с тенденцией уменьшения	3,23 – 4,24 С тенденцией уменьшения	4,25 и выше с тенденцией увеличения

Как указано в главе собственных исследований, представленный выше подбор больных в группы нами осуществлялся на основе интегральной оценки ряда лабораторно-инструментально-биохимических показателей и клинического течения заболевания. Оценка таких показателей в динамике позволила выявить некоторые закономерности течения острого панкреатита в зависимости от

тяжести поражения печени и выделить группы больных с абортивным или прогрессирующим течением.

Применение индекса прогнозирования тяжести острого панкреатита уже на самых начальных этапах с большой степенью вероятности определяет течение этой болезни и устанавливает вектор (регресс или прогресс) ее развития.

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

Во-первых, 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.

Во-вторых, 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-третьих, 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.

В-четвертых, одним из базовых показателей является альфа-амилазная активность сыворотки крови, которая позволяет оценить выраженность поражения тканевых структур самой поджелудочной железы.

В-пятых, и это одно из главных положений, 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.

Еще раз отметим, что значение индекса прогнозирования тяжести острого панкреатита до 3,22 с тенденцией уменьшения значения констатируют отсутствие вероятности прогрессирования острого панкреатита и свидетельствует об адекватности проводимой терапии.

Значение индекса прогнозирования тяжести острого панкреатита от 3,23 до 4,24 с 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.

Значение индекса прогнозирования тяжести острого панкреатита 4,25 и выше с тенденцией увеличения констатирует высокую степень вероятности прогрессирования острого панкреатита и свидетельствует о прогрессировании заболевания и развитие осложнений, что определяет необходимость своевременных изменений схем лечения с возможным включением хирургических вмешательств.

К недостаткам способа на сегодняшний день отнесем его сравнительно высокую трудоемкость. Больным ежедневно с момента поступления в клинику в течение нескольких дней требуется проведение указанных биохимических тестов. Однако неуклонное развитие медицины позволит заменить эти достаточно трудоемкие биохимические исследования на исследования при помощи анализаторов, что сделает их рутинными.

Ниже на основе клинико-лабораторных данных представим материалы, доказывающие высокую значимость разработанного индекса прогнозирования течения острого панкреатита.

4.2. Результаты лечения больных острым панкреатитом различной тяжести и их сопряженность с индексом прогнозирования по признакам гепатодепрессии

Отметим, что в группе больных тяжелым панкреатитом неалкогольного происхождения (I группа) в процессе лечения отмечена положительная динамика. Состояние больных уже в самые ранние сроки терапии заметно улучшалось, что проявлялось быстрым (через 2-4 суток) купированием болевого синдрома, рвоты. В большинстве случаев на фоне терапии отмечено отсутствие температурной реакции. У больных отмечено быстрое восстановление моторики кишечника.

При УЗИ-контроле диагностированы признаки отсутствия прогрессирования воспалительного процесса в тканевых структурах поджелудочной железы.

Длительность пребывания больных в стационаре составила $12,3 \pm 1,8$ койко-дней.

Во второй группе больных тяжелым панкреатитом алкогольного происхождения с abortивным течением также определена эффективность консервативной терапии. Однако течение болезни в стационаре заметно отличалось от такового у больных первой группы.

Состояние больных на первые 3-5 суток было тяжелым. Болевой синдром сохранялся до 3-6 суток, рвота – до 2-3 суток. У 6 из 21 пациента этой группы отмечено повышение температуры тела до $37,3 - 37,5^{\circ}\text{C}$. В большинстве случаев (16) признаки пареза кишечника (аускультативно, УЗИ-исследование) сохранялись до 2-3 суток. В последующие сроки состояние больных улучшалось.

При УЗИ исследовании органов брюшной полости в динамике выявлялись: сохраняющиеся воспалительные явления в тканевых структурах поджелудочной железы, наличие в брюшной полости незначительного количества свободной жидкости, признаки гипертензии желчных протоков и желчного пузыря.

Показаний к хирургическому лечению больных этой группы также не возникло. Поэтому длительность пребывания больных этой группы в стационаре составила $13,4 \pm 1,9$ койко-дней.

В третьей группе у больных тяжелым панкреатитом неалкогольного происхождения отмечено прогрессирующее течение заболевания.

В этой группе по характеру осложнений и, в соответствие с этим, лечением (консервативным и хирургическим) выделены две подгруппы.

В первой подгруппе, состоящей из 11 пациентов, состояние больных в первые 5-8 суток сохранялось тяжелым. У них отмечены: выраженный, продолжительный (до 4-7 суток) болевой синдром, рвота – до 3-5 суток, повышение температуры тела до $38,2^{\circ}\text{C}$. У всех больных по клиническим, аускультативным, рентген и УЗИ-исследованиям выявлялись признаки паралитической кишечной непроходимости, которые сохранялись до 3-4 суток. При УЗИ исследовании органов брюшной полости в динамике в тканевых структурах поджелудочной железы определялись выраженные воспалительные явления. В брюшной полости регистрировалась свободная жидкость. Однако ее количество было незначительным и в динамике наблюдения увеличения не происходило.

На фоне терапии через 5-7 суток состояние больных улучшалось. Эффективность комплексной терапии определялась клинически и по лабораторно-инструментальным данным.

У 6 больных второй подгруппы на фоне терапии в первые сроки пребывания больных в стационаре была во многом аналогичная клиническая картина. Однако через 3-5 суток состояние больных ухудшалось, диагностированы перитонеальные признаки, а при лабораторно-инструментальном исследовании в брюшной полости отмечено нарастание количества свободной жидкости, гипертензия желчевыводящих путей, сохранение (увеличение) в плазме крови высокой альфа-амилазной активности, повышение температуры тела до $38,8^{\circ}\text{C}$.

Больные оперированы. Им на первом этапе произведена лапароскопическая санация и дренирование брюшной полости, у трех больных – и транспеченочное наружное дренирование желчного пузыря. В 3 наблюдениях этого объема операции было достаточно для излечения больных и выписке из стационара.

У 3 больных отмечено прогрессирование поражения поджелудочной железы с развитием оментобурсита на 8-12 сутки, очагов панкреонекроза (секвестров) у двух больных на 12 и 14 сутки. Им через 8-12 суток потребовалось проведение других хирургических вмешательств: оментобурсостомии, некрэктомии и др. На фоне прогрессирующей эндогенной интоксикации и развития полиорганной недостаточности двое больных умерли.

Длительность пребывания больных этой группы в стационаре в целом составила $20,7 \pm 2,6$ койко-дней, при этом во второй подгруппе – $32,8 \pm 3,8$ койко-дня.

В четвертой группе у 22 больных тяжелым панкреатитом алкогольного происхождения отмечено сравнительно более тяжелое течение заболевания.

В этой группе, также как и в третьей, по характеру осложнений и, в соответствие с этим, лечением (консервативным и хирургическим) выделены две подгруппы.

В первой подгруппе, состоящей из 12 пациентов, в первые 5-8 суток состояние больных сохранялось тяжелым. У них отмечены: выраженный, продолжительный болевой синдром, рвота, повышение температуры тела до фебрильных цифр. У больных определялись признаки паралитической кишечной непроходимости. При УЗИ исследовании органов брюшной полости в динамике в тканевых структурах поджелудочной железы определялись выраженные воспалительные явления. В брюшной полости, также как и у больных третьей группы, регистрировалась свободная жидкость. Однако ее количество было незначительным и в динамике наблюдения увеличения не происходило.

Дополнительно у 6 больных отмечены явления механической желтухи. Определялись УЗИ признаки увеличения диаметра гепатохоледоха до 9 мм.

Уровень общего билирубина в сыворотке крови достигал 49 мкмоль/л.

На фоне терапии через 5-8 суток состояние больных улучшалось. Эффективность комплексной терапии определялась клинически и по лабораторно-инструментальным данным. Операции в этой подгруппе больных не выполнялись.

У 10 больных второй подгруппы на фоне консервативной терапии состояние больных не улучшалось. Через 2-6 суток состояние больных резко ухудшалось, при объективном обследовании выявлялись перитонеальные признаки, а при лабораторно-инструментальном исследовании в брюшной полости отмечено нарастание количества свободной жидкости, гипертензия желчевыводящих путей, сохранение (увеличение) в плазме крови высокой альфа-амилазной активности, повышение температуры тела до 39,1⁰С.

Больные оперированы. В 8 случаях на первом этапе произведена лапароскопическая санация и дренирование брюшной полости, у пяти больных – и транспеченочное наружное дренирование желчного пузыря. В 4 наблюдениях этого объема операции было достаточно для излечения больных и выписке со стационара.

У 4 больных, также как и в третьей группе, отмечено прогрессирование поражения поджелудочной железы с развитием очагов панкреонекроза (секвестров) (у двух больных через 13 и 15 суток), оментобурсита (у четырех больных через 7-13 суток), параколита (у двух больных через 10 и 14 суток). Этим больным через 10-15 суток потребовалось проведение других хирургических вмешательств: оментобурсостомии, некрэктомии, вскрытие параколических жидкостных скоплений и др.

У 2 больных этой группы через 12 и 14 суток консервативной терапии наряду с развитием острого ферментативного перитонита выявлялись признаки оментобурсита, жидкостных скоплений в параколической клетчатке. Им произведена оментобурсостомия, люмботомия с вскрытием и дренированием параколической клетчатки справа.

В целом в этой группе умерли 5 пациентов. Причина смерти прогрессирующая эндогенная интоксикация, развитие полиорганной недостаточности.

Длительность пребывания больных этой группы в стационаре в целом составила $26,7 \pm 3,2$ койко-дня, при этом во второй подгруппе – $34,6 \pm 4,2$ койко-дня.

Отметим, что течение болезни у рассмотренных групп больных острым панкреатитом тяжелой степени тяжести 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. 4.2).

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 включение в лечение и хирургического компонента.

Таблица 4.2. 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
Консервативное лечение	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
---	---------------	-----------	--	--

В четвертой группе индекс был максимально высоким, что было обусловлено большим поражением печени из-за злоупотребления алкоголя. 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 %.

С патофизиологической точки зрения уместен вопрос относительно сопряженности поражения поджелудочной железы и печени при остром панкреатите. Безусловно, инициирующим является поражение поджелудочной железы. Однако, проведенные исследования, которые дали возможность в

динамике оценить степень мембранодестабилизирующих явлений клеток печени, показывают чрезвычайно важное значение нарушений функционального статуса печени в прогрессировании заболевания. Это обусловлено тем, что печень является первым барьерным органом на пути распространения разного рода биологически активных веществ и продуктов эндогенной интоксикации из воспаленных тканей поджелудочной железы. Нарушение ее функции, по нашим данным, происходит уже через сутки, что, несомненно, является немаловажным в поражении других органов и систем, что в целом является значимым и в прогрессировании основного заболевания – острого панкреатита.

ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из тяжелых, трудно прогнозируемых заболеваний брюшной полости, как в нашей стране, так и за ее пределами остается острый панкреатит. Об этом, в частности, свидетельствует большое число хирургических форумов, в которых обсуждаются вопросы диагностики, прогнозирования и лечения этой патологии. Безусловно, такое внимание к этой болезни не может не отразиться на результатах ее лечения. Благодаря неимоверным усилиям специалистов разного профиля, получены обнадеживающие результаты в ее лечении. Однако, несмотря на эти успехи, проблема остается весьма актуальной, о чем, прежде всего, свидетельствует высокая летальность.

Не вызывает сомнений, что такое состояние проблемы обусловлено особенностями воспалительного процесса при остром панкреатите, при котором в поражении тканевых структур поджелудочной железы участвует каскад разного рода биохимических реакций, патофизиологическое проявление которых не только на местном, но и системном уровнях со всевозможными проявлениями поражения различных органов и систем. Очевидно, что развитие дисрегуляторной патологии не может, не отразиться на течении заболевания. Исходя из изложенного, бесспорно, что успешная терапия острого панкреатита может быть достигнута только при детальном изучении патогенеза с акцентом не только на познаниях происходящих патогенетических событий в самом органе-поражения, но и на организменном уровне.

Известно, 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 чего, без сомнения, участвуют не только патологические события, связанные поражением тканей железы, но других органов. 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, является 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 ее статуса коррекция гомеостатических нарушений становится неполноценной, и на этом фоне появляется реальная возможность сохранения или прогрессирования воспалительно-некротического процесса.

Очевидно, что скорость и характер поражения печени при остром панкреатите определяется многими факторами, в том числе и ее компенсаторными возможностями противостоять факторам агрессии. В этой связи важнейшей задачей хирургии является определение потенциальной возможности печени и установление наиболее значимых факторов, влияющих на нее.

Целью работы и явилось на ранних стадиях острого тяжелого панкреатита установить сопряженность его прогрессирования и развития осложнений с нарушением функционального статуса печени.

Задачами исследования было изучение ряда основных показателей функционального состояния печени и выявление наиболее реактивных функциональных расстройств с ее стороны. А так же установление сопряженности темпа возникновения нарушений функционального статуса печени с прогрессированием острого панкреатита и развитием осложнений. На основе изменений в наиболее реактивных показателях функционального состояния печени у больных острым тяжелым панкреатитом разработать индекс прогнозирования течения болезни.

Указанный перечень поставленных задач показывает, что в работе впервые сделана попытка на фактическом материале показать значимость поражения

печени в прогрессировании острого панкреатита в самые ранние (триггерные) сроки болезни.

Решение цели и поставленных задач в работе могло быть только при расширенном изучении при остром панкреатите состояния основных функций печени, от которых зависит не только гомеостаз организма, но и течение патофизиологических процессов в самой поджелудочной железе. Акцент сделан на изучение детоксикационной, альбуминсинтезирующей, липид- и пигментрегулирующей функций. По перечню исследованных функций представляется возможным не только оценить само состояние органа, но и его «участие» в прогрессировании острого панкреатита. В этой связи особый акцент был сделан на детоксикационной и липидрегулирующей функций, которые напрямую могут принимать участие в прогрессировании острого панкреатита.

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 – сравнительно быстрым и сравнительно медленным поражением печени. Отмечено и другое, что поражением печени при остром панкреатите во многом зависит от этиологического фактора. Показано, что при алкогольном панкреатите поражение печени более выраженное и стойкое.

Итак, на основе указанных параметров нами выделены четыре группы больных:

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.

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 $12,3 \pm 1,8$ койко-дней.

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 $13,4 \pm 1,9$ койко-дней.

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 гипертензии 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 $20,7 \pm 2,6$ койко-дней. Летальность – 2 (11,7%) больных.

У больных острым панкреатитом четвертой группы, у которых причиной развития болезни явился алкоголь, 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 $26,7 \pm 3,2$ 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 сохранения 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.

В работе при остром панкреатите изучены и другие функции печени, а также органнй кровоток на примере воротной вены. 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 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.

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 составляющих функционального статуса печени – 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.

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

$$\text{ИПТОП} = \frac{\text{ИТ}_2}{\text{ИТ}_1} + \frac{\text{ФА}_{22}}{\text{ФА}_{21}} + \frac{\text{МДА}_2}{\text{МДА}_1} + \frac{\text{АА}_2}{\text{АА}_1}$$

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;

AA_2 – активность альфа амилазы в текущий момент;

AA_1 – 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 A_2 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 A2, 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 тенденцией уменьшения констатируют отсутствие вероятности прогрессирования острого панкреатита и свидетельствует об адекватности проводимой терапии;

от 3,23 до 4,24 с 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 развитие осложнений, что определяет необходимость своевременных хирургических вмешательств.

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 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 раз).

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 сравнительно 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 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:

$$\text{ИПТОП} = \frac{\text{ИТ}_2}{\text{ИТ}_1} + \frac{\text{ФА}_{22}}{\text{ФА}_{21}} + \frac{\text{МДА}_2}{\text{МДА}_1} + \frac{\text{АА}_2}{\text{АА}_1}$$

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;

$ФА2_1$ – активность фосфолипазы A2 в предыдущий момент;

$МДА_2$ – содержание малонового диальдегида в текущий момент;

$МДА_1$ – содержание малонового диальдегида в предыдущий момент;

$АА_2$ – активность альфа амилазы в текущий момент;

$АА_1$ – активность альфа амилазы в предыдущий момент.

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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агапов, М.А. Роль цитокинов в развитии острого панкреатита [Текст] / М.А. Агапов, В.А. Горский // Анналы хирургической гепатологии. – 2009. – Т. 14, № 3. – С. 85–90.
2. Актуальные проблемы болезней органов гепато-панкреатодуоденальной зоны [Текст] / В.В. Хрячков [и др.] – Ханты-Мансийск: типография ХМГМИ, 2005. – 189 с.
3. Анналы хирургической гепатологии [Текст] / Индароков В.А. [и др.] – 2009. – Т. 14, № 3. – С. 85–91.
4. Анищенко, В.В. Тактические аспекты в лечении больных с тяжелым острым некротическим панкреатитом [Текст] / В.В. Анищенко, Д.А. Ким, Ю.М. Ковган / Актуальные вопросы современной хирургии: Кемерово, 2016. – С. 18–21.
5. Антимедиаторная терапия в комплексном лечении острого деструктивного панкреатита [Текст] / В.А. Горский [и др.] // Хирургия. – 2010. – № 3. – С. 54–61.
6. Ачкасов, Е.Е. Постнекротические осложнения острого панкреатита: клиника, диагностика, профилактика, лечение [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Е.Е. Ачкасов. – М., 2008. – 312 с.
7. Багненко, С.Ф. Острый панкреатит - современное состояние проблемы и нерешенные вопросы [Текст] / С.Ф. Багненко, В.Р. Гольцов // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. – 2008. – Т.3, № 3. – С. 104–112.
8. Белки плазмы крови у больных панкреонекрозом [Текст] / А.П. Чадаев [и др.] // Хирургия. – 2004. – № 7. – С. 15–19.
9. Белки плазмы крови у больных панкреонекрозом [Текст] / А.П. Чадаев [и др.] // Хирургия. – 2004. – № 7. – С. 15–19.
10. Белый, И.С. Деструктивный панкреатит [Текст] / И.С. Белый, В.И. Десятник, Р.Ш. Вахтангишвили // Киев: Здоровья, 1986. – 128 с.

11. Березкин, С.Ю. Пути улучшения диагностики, прогноза и хирургической тактики при остром панкреатите [Текст]: автореф. дисс. ...канд. мед. наук / С.Ю. Березкин. – Саратов, 2006. – 18 с.
12. Брискин, Б.С. Иммунные и ферментные нарушения у больных острым панкреатитом [Текст] / Б.С. Брискин [и др.] // Хирургия. – 2001. – № 7. – С. 21–24.
13. Брискин, Б.С. Хирургическое лечение острого панкреатита [Текст]. / Б.С. Брискин, Г.С. Рыбаков // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. – 2000. – Т.10, № 2. – С. 67–74.
14. Бромберг, Б.Б. Особенности тромбоцитарной агрегации у больных острым панкреатитом [Текст] / Б.Б. Бромберг, В.Ф. Киричук, А.А. Свирин // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2009. – № 1(25). – С. 715–716.
15. Васильева, А.В. Заболевания поджелудочной железы. Острый и хронический панкреатит [Текст] / А.В. Васильева // М.: Вектор, 2010. – 160 с.
16. Вашетко, Р.В. Острый панкреатит и травмы поджелудочной железы [Текст] / Р.В. Вашетко, А.Д. Толстой, А.П. Курыгин // С-Петербург, 2000. – 309 с.
17. Винник, Ю.С. Эффективность применения глутоксима в комплексном лечении больных острым панкреатитом [Текст] / Ю.С. Винник, Г.В. Булыгин, С.С. Дунаевская // Сибирское медицинское обозрение. – 2002. № 22 (2). – С. 29–32.
18. Винник, Ю.С. Совершенствование дифференциальной диагностики и прогнозирования течения деструктивных форм острого панкреатита [Текст] / Ю.С. Винник, С.В. Миллер, О.В. Теплякова // Вестник хирургии. – 2009. – № 6. – С. 82–86.
19. Винник, Ю.С. Эффективность ранней визуализации для оценки объема поражения поджелудочной железы при некротизирующем панкреатите [Текст] / Ю.С. Винник, С.С. Дунаевская, Д.А. Антюфьева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – № 9 (145). – С. 71–73.

20. Винник, Ю.С. Применение хемилюминесцентного анализа в диагностике острого панкреатита [Текст] / Ю.С. Винник, С.С. Дунаевская / Новости хирургии. – 2017. – Т. 25, № 1. – С. 26–30.
21. Винник, Ю.С. Диагностическая роль интегральных гематологических показателей и хемилюминесценции нейтрофилов при тяжелом остром панкреатите [Текст] / Ю.С. Винник, С.С. Дунаевская, Д.А. Антюфьева / Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – № 10 (134). – С. 86–90.
22. Вискунов, В.Г. Патоморфологический анализ поджелудочной железы при разных формах панкреонекроза [Текст] / В.Г. Вискунов, А.А. Асатрян, С.И. Проценко // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2011. – Т. IV, № 1. – С. 135–139.
23. Виссе, Э. Новые рубежи гепатологии [Текст] / Э. Виссе, Д.Н. Маянский, К. Декер. – Новосибирск, 1992. – 266 с.
24. Власов, А.П. Патогенетические компоненты терапии острого деструктивного панкреатита [Текст] / А.П. Власов, С.Б. Келейников, В.М. Кукош // В кн.: Сборник материалов Всерос. пленума проблемной комиссии «Неотложная хирургия» межведомственного научного совета по хирургии Минздравсоцразвития и РАМН и Всерос. конференции хирургов. – Н. Новгород, 2009. – С. 144.
25. Власов, А.П. Коррекция функционального состояния печени при эндотоксикозе [Текст] / А.П. Власов, А.В. Герасименко, Т.В. Тарасова. – Саранск, 2008. – 116 с.
26. Внутрив брюшная гипертензия и панкреатогенный перитонит [Текст] / В.Ф. Зубрицкий [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2016. – Т. 21, № 4. – С. 41–46.
27. Галеев, Ш.И. Деструктивный панкреатит [Текст] / Ш.И. Галеев, М.А. Рубцов, Я.П. Абдуллаев. – М.: LAP Lambert Academic Publishing, 2011. – 188 с.
28. Гараев, Г.Ш. Структурные изменения поджелудочной железы при перитоните и роль функционального состояния брыжеечных лимфоузлов в его

патогенезе [Текст] / Г. Ш. Гараев, А. Б. Юсифова, Н. Р. Дадашова // Хирург. – 2010. – № 1. – С. 32–36.

29. Гельфанд, Б.Р. Применение активированного протеина С в лечении больных тяжелым сепсисом [Текст] / Б.Р. Гельфанд, С.В. Яковлев, А.И. Ярошецкий // Хирургия. Приложение. – 2004. – № 1. – С. 19–24.

30. Глабай, В.П. Резолюция пленума правления международной общественной организации «Ассоциация хирургов-гепатологов» [Текст] / В.П. Глабай, В.В. Цвиркун // Анналы хирургической гепатологии. – 2014. – Т. 19, № 3. – С. 138–140.

31. Гольцов, В.Р. Диагностика и лечение острого панкреатита в ферментативной фазе заболевания [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.27 / В.Р. Гольцов. – СПб., 2006. – 398 с.

32. Гостищев, В.К. Панкреонекроз и его осложнения, основные принципы хирургического лечения [Текст] / В.К. Гостищев, В.А. Глушко // Хирургия. – 2003. – № 3. – С. 50–54.

33. Гришин, А.В. Выбор метода лечения острого панкреатита в зависимости от особенностей течения заболевания [Текст]: автореф. дисс. ... докт. мед. наук: 14.00.27 / А.В. Гришин – Москва. – 2009. – 324с.

34. Губергриц, Н.Б. Новости мировой панкреатологии (по материалам совместной встречи Международной ассоциации панкреатологов и Корейской панкреатобилиарной ассоциации, Южная Корея, Сеул, 4–7 сентября 2013 г.) [Текст] / Н.Б. Губергриц, Н.В. Беляева // Вестник клуба панкреатологов. – 2014. – № 1. – С. 4–10.

35. Гусейнов, А. З. Вестник новых медицинских технологий: периодический теоретический и научно-практический журнал. [Текст] / А.З. Гусейнов, А.В. Карапыш – 2010. – Том 17, № 3. – С. 198–200.

36. Даниленко, М.В. Интенсивная послеоперационная терапия [Текст] / М.В. Даниленко, А.П. Чепкий, И.Д. Тимчук // Киев: Здоров'я, 1984. – 227 с.

37. Диагностика и лечение деструктивных форм острого панкреатита [Текст] / О.Л. Дегтярев [и др.] // Материалы форума «Пироговская хирургическая неделя». – СПб. : Б.и., 2011. – С. 323–324.
38. Диагностика и лечение острого панкреатита [Текст] / А.С. Ермолов [и др.] // Изд-во: Видар-М, 2013. – 384 с.
39. Дюжева, Т.Г. Роль повышения внутрибрюшного давления в развитии полиорганной недостаточности при тяжелом остром панкреатите [Текст] / Т.Г. Дюжева, А.В. Шефер // Анналы хирургической гепатологии. – 2009. – Т. 14, № 1. – С. 34–38.
40. Ершов, А.В. Компартмент-синдром при экспериментальном деструктивном панкреатите [Текст] / А.В. Ершов, В.Т. Долгих // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2015. – № 5. – С. 22–27.
41. Ершов, А.В. Влияние панкреатогенных факторов на сократимость и метаболизм изолированного сердца крысы [Текст] / А.В. Ершов, В.Т. Долгих // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2015. – № 6. – С. 62–68.
42. Жариков, О.Г. Прогнозирование гнойно-септических осложнений тяжелого острого панкреатита [Текст] / О. Г. Жариков // Новости хирургии. – 2008. – Т. 16, № 4. – С. 117–125.
43. Ивашкин, В. Т. Хронический панкреатит и стеатоз поджелудочной железы: моногр. [Текст] / В.Т. Ивашкин, О.С. Шифрин, И.А. Соколова. – М.: Литтерра, 2012. – 128 с.
44. Имаева, А.К. Острый деструктивный панкреатит / А.К. Имаева, Т.И. Мустафин, И.А. Шарифгалиев // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2014. – Т. 131, № 8. – С. 14–20.
45. Иммунные и ферментные нарушения у больных острым панкреатитом [Текст] / Б.С. Брискин [и др.] // Хирургия. – 2001. – № 7. – С. 21–24.
46. Иммунологическая оценка тяжести и прогноза острого панкреатита [Текст] / А.С. Ермолов [и др.] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2005. – Т. 164, № 6. – С. 22–28.

47. Иммунокорригирующая терапия с использованием галавита в лечении больных деструктивным панкреатитом [Текст] / Ю. С. Винник [и др.] // Красноярск : Енисей-Знак, 2006. – 35 с.

48. К вопросу о значимости сывороточной амилазы в диагностике панкреонекроза [Текст] / Э.Г. Топузов [и др.] // Вестник Российской Военно-Медицинской Академии. Прил. – 2009. – Т. 25, № 1. – С. 769.

49. Калиев, А.А. Макромикроскопическая анатомия и внутриорганный топография поджелудочной железы при остром деструктивном панкреатите [Текст] / А.А. Калиев // Морфологические ведомости. – 2013. – № 2. – С. 33–38.

50. Классификация острого панкреатита: современное состояние проблемы / С.Ф. Багненко [Текст] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова, 2015. – Т. 174, № 5. – С. 86–92.

51. Корымасов, Е.А. Факторы, определяющие режим повторных операций при панкреонекрозе [Текст] / Е.А. Корымасов, С.А. Иванов, А.М. Кричмар // Перитонит от А до Я. Материалы IX Всероссийской конференции общих хирургов с международным участием. – 2016. – С. 716–717.

52. Корымасов, Е.А. Способ антибиотикотерапии при панкреонекрозе [Текст] / Е.А. Корымасов, С.А. Иванов, В.В. Хайдаров // Материалы пленума правления ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. – Самара, 2015. – С. 70–71.

53. Кетлинский, С.А. Цитокины [Текст] / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев // Спб.: ООО «Издательство Фолиант», 2008. – 552 с.

54. Козаченко, А.В. Острый панкреатит [Текст] / А.В. Козаченко // Медицина неотложных состояний. – 2011. – № 5. – С. 36–42.

55. Конфигурация некроза поджелудочной железы и дифференцированное лечение острого панкреатита [Текст] / Т.Г. Дюжева [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2013. – Т. 18, № 1. – С. 92–102.

56. Коррекция свободнорадикальных процессов и эндотоксемии у больных панкреонекрозом [Текст] / Ю.гоП. Орлов [и др.] // Хирургия. Журнал им. Пирогова. – 2015. – № 10. – С. 36–43.
57. Кузнецов, Н.А. Результаты применения синтетических антиоксидантов в лечении больных деструктивным панкреатитом [Текст] / Н.А. Кузнецов, Г.В. Родоман, А.Т. Бронтвейн // Хирургия. – 2005. – № 3. – С. 36–39.
58. Кукош, М.В. Применение многопараметрического анализа спектров сыворотки крови для прогнозирования исхода острого панкреатита [Текст] / М.В. Кукош, М.С. Петров / Анналы хирургической гепатологии. – 2005. – Т. 10, № 2. – С. 203.
59. Лечебно-диагностическая тактика при остром деструктивном панкреатите в зависимости от показателей интегральных шкал тяжести [Текст] / В.К. Гостищев [и др.] // Неотложная хирургия и инфекция в хирургии Межведомственного науч. совета по хирургии РАМН и Минздравсоцразвития РФ : материалы VII Всероссийской конф. общих хирургов с междунар. участием совместно с Пленумом проблемных комиссий. – Красноярск, 2012. – С. 66–71.
60. Лечение острого деструктивного панкреатита [Текст] / З.А. Топчиашвили [и др.] // Хирургия. – 1990. – № 10. – С. 89–94.
61. Лешкова, В.Е., Миронов П.И. Анализ применения шкалы SOFA для прогнозирования летальных исходов в отечественных отделениях интенсивной терапии [Текст] / В.Е. Лешкова // Интенсивная терапия. – 2009. – № 2. – С. 94–96.
62. Лисиенко, В.М. Изменения показателя преломления сыворотки крови больных при остром панкреатите в динамике течения патологического процесса [Текст] / В.М. Лисиенко, Ф.В. Галимзянов, Э.В. Микаелян // Актуальные проблемы хирургической гепатологии. – Екатеринбург, 2009. – С. 80–81.
63. Лупальцов, В.И. Острый послеоперационный панкреатит [Текст] / В.И. Лупальцов // Киев; Здоров'я, 1988. – 134 с.
64. Мальцева, Л.О. Острые панкреатиты [Текст] / Л.О. Мальцева, О.Б. Кутовой, Ю.Ю. Кобеляцкий // Дніпропетровськ: Лізунов Прес, 2014. – С. 192.

65. Медведев, О. И. Оценка факторов риска, тяжести и прогноза персистентной органной дисфункции у больных острым деструктивным панкреатитом [Текст]: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.01.17 / О.И. Медведев – Красноярск, 2012.
66. Метаболические структуры сыворотки крови - маркеры острого панкреатита [Текст] /Л.В. Савина [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2006. – № 3. – С. 62–67.
67. Метаболические нарушения при остром панкреатите [Текст] / А.П. Власов [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2013. – Т. 18, № 2. – С. 90–94.
68. Миниинвазивные вмешательства и эндогенная интоксикация у больных панкреонекрозом [Текст] / А.В. Гришин [и др.] // Врач. – 2010. – № 11. – С. 44–46.
69. Морфофункциональные изменения гепатоцитов у крыс при экспериментальном остром панкреатите [Текст] / Акопян Л.А. [и др.] // Цитология. – 1994. – Т. 36, № 8. – С. 829–833.
70. Морфофункциональные изменения органов желудочно-кишечного тракта и их роль в патогенезе развития полиорганной недостаточности при остром панкреатите [Текст] / Р.В. Вашетко [и др.] // Скорая медицинская помощь. – 2015. – № 2(16). – С. 49–52.
71. Мухин, А.С. Особенности антибиотикотерапии при лечении инфицированного панкреонекроза полукоткрытым методом с активным проточно-промывным дренированием [Текст] / А.С. Мухин, О.А. Мокеев, М.Н. Киселев // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2016. – № 4 (40). – С. 60–67.
72. Нарушение функционально-метаболического статуса печени в патогенезе острого панкреатита [Текст] / Т.И. Григорьева [и др.] // Актуальные проблемы патофизиологии. XV Межгородская конференция молодых ученых. – СПб: СПбГМУ, 2009. – С. 27–28.

73. Национальные клинические рекомендации по острому панкреатиту: [Электронный ресурс] // Российское общество хирургов: 2015. URL: // <http://обществохирургов.pf/stranica-pravlenija/unkr/urgentnaja-abdominalnaja-hirurgija/nacionalnyeklinicheskie-rekomendaci-po-ostromu-pankreatitu.html>.
74. Недашковский, Э.В. Острый панкреатит: рук. для врачей [Текст] / под ред. проф. Э.В. Недашковского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 272 с.
75. Некоторые вопросы печеночной недостаточности при остром панкреатите [Текст] / М.И. Гульман [и др.] // Деп. в ВИНТИ 28.12.89. – № 7732-В89.
76. Некротический панкреатит, протоколы лечения [Текст] / В.Д. Сахно [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2005. – Т. 10, № 1. – С. 107–112.
77. Новые критерии определения расстройств гомеостаза при остром панкреатите [Текст] / А.П. Власов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – Т. XVII, № 5. – Приложение № 30. – С. 160.
78. Объективная оценка тяжести больных острым панкреатитом с помощью прогностических шкал [Текст] / Ю.С. Винник [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2010. – Т. 66, № 6. – С. 12–26.
79. Оптимизация лечения инфицированного панкреонекроза [Текст] / Жакиев Б.С. [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – № 5. – С. 91–95.
80. Основные принципы и результаты лечения панкреонекроза [Текст] / М.Д. Дибиров [и др.] // Неотложная хирургия и инфекция в хирургии Межведомственного науч. совета по хирургии РАМН и Минздравсоцразвития РФ: материалы VII Всероссийской конф. общих хирургов с междунар. участием совместно с Пленумом проблемных комиссий. – Красноярск : Б.и., 2012. – С. 86–89.
81. Особенности этиологии возбудителей инфекции области оперативного вмешательства у больных инфицированным панкреонекрозом

[Текст] / А.С. Мухин [и др.] // Аспирантский вестник Поволжья. – 2016. – № 5–6. – С. 131–135.

82. Особенности клинической картины у больных с инфицированными формами панкреонекроза [Текст] / Д.В. Черданцев [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 6. – С. 28.

83. Острый деструктивный панкреатит: анализ традиционных и малоинвазивных вмешательств [Текст] / В.В. Дарвин [и др.] // Неотложная хирургия и инфекция в хирургии Межведомственного науч. совета по хирургии РАМН и Минздравсоцразвития РФ: материалы VII Всероссийской конф. общих хирургов с междунар. участием совместно с Пленумом проблемных комиссий. – Красноярск : Б.и., 2012. – С. 78–81.

84. Острый деструктивный панкреатит: диагностика и лечение [Текст] / С.Н. Стяжкина [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2011. – № 5. – С. 110–112.

85. Острый панкреатит [Текст] / М.И. Филимонов [и др.] // Под ред. В.С. Савельева // М.: НЦССХ РАМН. – 2000. – 60 с.

86. Острый панкреатит: морфологические аспекты течения заболевания [Текст] / В.Г. Фирсова [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2014. – Т. 19, № 1. – С. 86–95.

87. Острый панкреатит, взгляд на проблему [Текст] / Е.И. Брехов [и др.] // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2015. – № 3. – С. 166–174.

88. Острый панкреатит и травмы поджелудочной железы [Текст] / Р.В. Вашетко [и др.] // СПб.: Питер, 2000. – 320 с.

89. Острый панкреатит: метод. реком. [Текст] / М.Ю. Гилевич [и др.] – Ростов-на-Дону, 2005. – 80 с.

90. Острый панкреатит: дифференцированная лечебно-диагностическая тактика: практическое руководство [Текст] / М.В. Лысенко [и др.]. – М. : Литтерра, 2010. – 192 с.

91. Оценка тяжести иммунных расстройств и прогнозирование развития гнойно-септических осложнений у пациентов с неотложной хирургической патологией [Текст] / Г.В. Булава [и др.] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2009. – Т. 168, № 3. – С. 10–16.
92. Панкреатогенное поражение плевры и легкого [Текст] / И.В. Маев [и др.] // Consilium Medicum. – 2009. – Т. 11, № 8. – С. 2.
93. Панкреонекроз, осложненный множественными кишечными свищами [Текст] / А.В. Базаев [и др.] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2005. – № 5. – С. 94.
94. Панкреонекроз – основная причина летальности при перитоните у умерших вне стационара [Текст] / В.К. Островский [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 11. – С. 1313.
95. Парапанкреатит: прогноз распространенности воспалительных изменений и предупреждение их дальнейшего развития [Текст] / Э.И. Гальперин [и др.] // Актуальные проблемы хирургической гепатологии: тезисы XVII междунар. конгр. хирургов-гепатологов России и стран СНГ. – Уфа: Б.и., 2010. – С. 24.
96. Паскарь, С.В. Полиорганная дисфункция и ее влияние на исход лечения больных с тяжелым острым панкреатитом [Текст] / С.В. Паскарь // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2010. – № 4 (32). – С. 79–81.
97. Подолужный, В. И. Острый панкреатит [Текст] / В. И. Подолужный, И. Х. Аминов, И. А. Родионов // Кемерово: Полиграф, 2017. – 136 с.
98. Подымова, С.Д. Болезни печени. [Текст] / С.Д. Подымова. - М.: Медицина. 1993. – 544с.
99. Прогностические критерии развития отдаленных осложнений острого панкреатита [Текст] / А.В. Ершов [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2015. – № 7. – С. 83–88.

100. Проявления вторичного иммунодефицита у пациентов с острым деструктивным панкреатитом [Текст] / А.В. Ершов [и др.] // Медицинская иммунология. – 2012. – Т.14, № 6. – С. 549–554.

101. Пугаев, А.В. Острый панкреатит [Текст] / А.В. Пугаев, Е.Е. Ачкасов. – М.: Профиль, 2007. – 336 с.

102. Рабаев, Г.Р. Острый панкреатит: актуальные вопросы диагностики [Текст] // Современные тенденции развития науки и технологий. – 2016. – № 32. – С. 44–48.

103. Радионов, И.А. Оценка качества жизни пациентов после дренирующих и резекционных хирургических вмешательств при хроническом панкреатите [Текст] / И.А. Радионов, В.И. Подолужный // Политравма. – 2012. – № 1. – С.49–53.

104. Резолюция XX международного конгресса хирургов-гепатологов стран СНГ "Актуальные проблемы хирургической гепатологии" [Текст] // Анналы хирургической гепатологии. – 2013. – Т. 18, № 4. – С. 131–134.

105. Ризаев, К.С. Оптимизация диагностики и лечения острого панкреатита [Текст] / К.С.Ризаев, Б.К. Алтиев, Ш.Э. Баймурадов // Материалы XXIV международного конгресса ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ "Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии". – Санкт-Петербург : Б.и., 2017. – С. 73–74.

106. Роль микроциркуляторных расстройств в триггерных механизмах прогрессирования острого панкреатита [Текст] / А.П. Власов [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2014. – Т. 19, № 4. – С. 83–88.

107. Российское общество хирургов. Ассоциация гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ: Клинические рекомендации «Острый панкреатит у взрослых». – М. 2015. – <http://cr.rosminzdrav.ru/>.

108. Рубцов, М.А. Сывороточные маркеры в диагностике тяжелого панкреатита [Текст] / М.А.Рубцов, Я.П. Абдуллаев, Ш.И. Галеев // Пироговская хирургическая неделя : материалы форума. – СПб.: Б.и., 2011. – С. 348.

109. Савельев В.С. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости [Текст] / под ред. В.С. Савельева. – М.: Триада-Х, 2004. – 640 с.
110. Савельев, В.С. Современные принципы диагностики и лечения ОП [Текст] // Хирургия. – 1981. – № 12. – С. 22–26.
111. Савельев, В.С. Острый панкреатит [Текст] / В.С. Савельев, М.И. Филимонов, С.З. Бурневич // Национальное руководство по хирургии. – 2009. – Т. 2. – С. 196 – 229.
112. Савельев, В.С. Абдоминальная хирургическая инфекция: Российские национальные рекомендации [Текст] / В.С. Савельев, Б.Р. Гельфанд. – М.: Б.и., 2011. – 98 с.
113. Савельев, В.С. Клиническая хирургия: нац. рук.: в 3 т. [Текст] / под ред. В.С. Савельева, А.И. Кириенко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т. II. – 832 с.
114. Савельев, В.С. Панкреонекрозы [Текст] / В.С. Савельев, М.И. Филимонов, С.З. Бурневич. – М.: МИА, 2008. – 264 с.
115. Салиенко, С.В. Острый деструктивный панкреатит [Текст] / С.В. Салиенко. – Издательство: LAP, 2014. – 140 с.
116. Сборник методических материалов «Школы хирургии РОХ» [Текст] / Острый панкреатит. – М.: Редакция 1. – 2015. – 94 с.
117. Семендяева, М.И. Недостаточность печени [Текст] / М.И. Семендяева, Э.И. Гальперин, Е.А. Неклюдова. – М.: Медицина, 1978. – 328с.
118. Симбирцев, А.С. Цитокины: классификация и биологические функции [Текст] / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 16–21.
119. Симбирцев, А.С. Эндогенные иммуномодуляторы [Текст] / А.С. Симбирцев, С.А. Кетлинский, А.А. Воробьев // СПб.: Гиппократ, 1992. – 255 с.
120. Системное поражение органов пищеварительного тракта при остром перитоните [Текст] / А.П. Власов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – Т. XIX. – № 5. – Приложение № 34. – С. 133.

121. Скутова, В.А. Острый панкреатит: актуальные вопросы диагностики и комплексного лечения [Текст] / В.А. Скутова, А.И. Данилов, Ж.А. Феоктистова // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2016. – Т. 15, № 2. – С. 78–84.
122. Скуя, И.А. Заболевания поджелудочной железы [Текст] / И.А. Скуя. – М.: Медицина, 1986. – 238с.
123. Современные подходы в лечении деструктивных форм панкреатита, пути снижения летальности [Текст] / Н.А. Бородин [и др.] / Медицинская наука и образование Урала. – 2015. – Т. 16, № 2-1 (82). – С. 70–73.
124. Сравнение шкал BISAP, APACHE-II, RANSON`S в прогнозировании тяжести заболевания и летальности при остром панкреатите [Текст] / А.И. Дронов [и др.] // Український Журнал Хірургії. – 2011. – № 5. – С. 39–41.
125. Стерильные и инфицированные формы панкреонекроза как проблема urgentной хирургии (обзор литературы) [Текст] / В.П. Саганов [и др.] // Вестник Бурятского госуниверситета. – 2010. – № 12. – С. 175–179.
126. Тарасенко, В.С. Патоморфологические механизмы развития острого панкреатита [Текст] / В.С. Тарасенко // Инноватика и экспертиза: научные труды. – 2016. – № 3(18). – С. 175–183.
127. Тарасенко, С. В. Классификационные критерии хронического панкреатита [Текст] / С.В. Тарасенко, Т.С. Рахмаев, О.Д. Песков // Российский медико-биологический вестник им. акад. И. П. Павлова. – 2016. – № 1. – С. 91–97.
128. Терапия отрицательным переменным давлением в комплексной лечебной программе панкреатогенного сепсиса [Текст] / Анисимов А.Ю. [и др.] // Журнал им. Н.В. Склифосовского. Неотложная медицинская помощь. – 2017. – Т. 6, № 3. – С. 228–232.
129. 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.

130. Тимербулатов, В.М. Варианты распространения гнойно-некротического процесса при остром панкреатите [Текст] / В.М. Тимербулатов, Т.И. Мустафин, М.В. Тимербулатов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2008. – № 4. – С. 31–35.

131. Токсическое повреждение легких при эндотоксикозе и его коррекция [Текст] / А.П. Власов [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2008. – Т. 13. – № 3. – С. 218–219.

132. Токсическое поражение легких и сердца при остром панкреатите и их коррекция / Э.И. Начкина [и др.] // Медицинский альманах. – 2010. – № 1. С. 159–161.

133. Трунин, М.А. Ферменты и изоферменты лактатдегидрогеназы в диагностике форм острого послеоперационного панкреатита [Текст] / М.А. Трунин, Е.А. Хватова // Хирургия. – 1985. – № 1. – С. 50–55.

134. Участие мутантных генов в патогенезе острого идиопатического панкреатита [Текст] / Ю.С. Винник [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2011. – Т. IV, № 3. – С. 446–449.

135. Факторы, ответственные за развитие гнойных осложнений острого панкреатита в активную фазу [Текст] / А.И. Шугаев [и др.] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2009. – № 168(1). – С. 54–56.

136. Филимонов, М.И. Хирургия панкреонекроза [Текст] / М.И. Филимонов, С.З. Бурневич // 80 лекций по хирургии под редакцией В.С. Савельева. – М.: «Литтера», 2008. – С. 447–455.

137. Фирсова, В.Г. Вопросы тактики лечения больных с жидкостными скоплениями при остром панкреатите в свете новой классификации локальных осложнений острого панкреатита [Текст] / В.Г. Фирсова, В.В. Паршиков, В.П. Градусов // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2016. – Т. 9, № 2. – С. 114–123.

138. Фирсова, В. Г. Острый панкреатит: современные аспекты патогенеза и классификации [Текст] / В.Г. Фирсова, В.В. Паршиков, В.П. Градусов // Современные технологии в медицине. – 2011. – № 2. – С. 127–134.

139. Фирсова, В.Г. Деструктивный панкреатит: механизмы гибели клетки и их возможное клиническое значение [Текст] / В.Г. Фирсова, В.В. Паршиков // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2013. – Т. 6, № 1. – С. 100–106.

140. Хрячков, В. В. Гнойный панкреатит и его осложнения: диагностика, лечение, прогнозирование [Текст] / В.В. Хрячков, С.А. Шуляк. – Челябинск – Ханты-Мансийск, 1998. – 238 с.

141. Чуклин, С.Н. Оксидативный и нитрозативный стресс при остром панкреатите [Текст] / С.Н. Чуклин, И.Ю. Бигальский // Тез. докл. XVII междунар. конгр. хирургов-гепатологов. – Уфа : Б.и., 2010. – С. 142.

142. Шабанов, В. В. Роль цитокинов и других сигнальных молекул в патогенезе острого панкреатита [Текст] / В.В.Шабанов // Вестник РАМН. –2003. – № 9. – С. 44–47.

143. Шалимов, С.А. Острый панкреатит и его осложнения [Текст] / С.А. Шалимов, А.П. Радзиховский, М.Е. Нечитайло // Киев: Наук. думка, 1990. – 272 с.

144. Шугаев, А.И. Острый панкреатит: пособие для врачей [Текст] / А.И. Шугаев, И.Н. Гера, С.С. Мосоян. – СПб., 2009. – 87 с.

145. Шуркалин, Б.К. Синдром эндогенной интоксикации при панкреонекрозе [Текст] / Б.К. Шуркалин, В.А. Горский, А.А. Линденберг // Клиническая медицина. – 1986. – № 8. – С. 15–18.

146. Юдин, В.А. Прогнозирование панкреонекроза [Текст] / В.А. Юдин // IX Всероссийский съезд хирургов. Материалы съезда. Волгоград. – 2000. – С. 135.

147. Юдин, В.А. Прогнозирование тяжести течения панкреонекроза [Текст] / В.А. Юдин // Актуальные проблемы хирургической гепатологии. – Екатеринбург, 2009. – С. 106.

148. Янгуразова, Е.В. Синдром интраабдоминальной гипертензии при панкреонекрозе [Текст] / Е.В. Янгуразова, В.И. Никольский // Материалы межрегиональной науч.-практ. конф. – Саранск: Б.и., 2011. – С. 145–146.

149. Abdominal Compartment Syndrome and Intraabdominal Ischemia in Patients with Severe Acute Pancreatitis [Text] / M. Smit [et al.] // World Journal of Surgery. – 2016. – V. 40(6). – P. 1454–1461.

150. A comparison of multi-factor scoring systems and single serum markers for the early prediction of the severity of acute pancreatitis [Text] / W.H. He [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2017.

151. Acute pancreatitis secondary to hypercalcemia: occurrence in a patient with breastcarcinoma [Text] / U. Gafter [et al.] // Jama. – 1976. – V. 215. – P. 2004–2008.

152. Acute pancreatitis: Does gender matter? [Text] / P.G. Lankisch [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 2001. – Vol. 46. – P. 2470–2474.

153. A Study on the Etiology, Severity, and Mortality of 3260 Patients With Acute Pancreatitis According to the Revised Atlanta Classification in Jiangxi, China Over an 8-Year Period [Text] / Y. Zhu [et al.] // Pancreas. – 2017. – Vol. 46, № 4. – P. 504–509.

154. A unifying concept: pancreatic ductal anatomy both predicts and determines the major complications resulting from pancreatitis [Text] / W.H. Nealon [et al.] // J. Am. Coll. Surg. – 2009. – Vol. 208, № 5. – P. 790–799.

155. Abdominal Compartment Syndrome and Intra-abdominal Ischemia in Patients with Severe Acute Pancreatitis [Text] / M. Smit [et al.] // World J. Surg. – 2016. – Vol. 40, № 6. – P. 1454–1461.

156. Accuracy of a composite score using daily SAPS II and LOD scores for predicting hospital mortality in ICU patients hospitalized for more than 72 h. [Text] / J.F. Timsit [et al.] // Intensive Care Med.. – 2001. – Vol. 27. – P. 1012– 1021.

157. Acharya, C. Role of pancreatic fat in the outcomes of pancreatitis [Text] / C. Acharya, S. Navina, V.P. Singh // Pancreatology. – 2014. – Vol. 14, № 5. – P. 403–408.

158. A comparison of predictive outcomes of APACHE II and SAPS II in a surgical intensive care unit [Text] / J. Mcnelis [et al.] // *Am. J. Med. Qual.* – 2001. – V. 16, № 5. – P. 161–165.
159. Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus [Text] / P.A.Banks [et al.] // *Gut.* – 2013. – Vol. 62, № 1. – P. 102–111.
160. Acute pancreatitis: A 7 year retrospective cohort study of the epidemiology, aetiology and outcome from a tertiary hospital in Jamaica [Text] / G.P. Reid [et al.] // *Ann. Med. Surg. (Lond).* – 2017. – Vol. 20. – P. 103–108.
161. Acute pancreatitis: extrapancreatic necrosis volume as early predictor of severity [Text] / O.Meyrignac [et al.] // *Radiology.* – 2015. – Vol. 6, № 1. – P. 119–128.
162. Age-dependent vulnerability to experimental acute pancreatitis is associated with increased systemic inflammation and thrombosis [Text] / D. Okamura [et al.] // *Aging. Cell.* – 2012. – Vol. 11, № 5. – P. 760–769.
163. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis [Text] / S. Tenner [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 108, № 9. – P. 1400–1416.
164. Baker, S. Diagnosis and management of acute pancreatitis [Text] / S. Baker // *Critical Care and Resuscitation.* – 2004. – Vol. 6. – P. 17–27.
165. Balthazar, E.J. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation [Text] / E.J. Balthazar // *Radiology.* – 2002. – Vol. 223 (3). – P. 603–613.
166. Balthazar, E.J. Staging of acute pancreatitis [Text] / E.J. Balthazar // *Radiol. Clin. North. Am.* – 2002. – Vol. 40, № 6. – P. 1199–1209.
167. Banks, P.A. Practice Guidelines in Acute Pancreatitis [Text] / P.A. Banks, L. Martin, M.L. Freeman // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 101. – P. 2379–2400.
168. Beger, H.G. Acute pancreatitis: research and clinical management [Text] / H.G. Beger, M. Bechler. – Springer London, Limited, 2011. – 412 p.

169. Beger, H.G. Diseases of the Pancreas: Current Surgical Therapy [Text] / H.G. Beger, S. Matsuno, J.L. Cameron. – Berlin: Springer, 2008. – 905 p.
170. Bhatnagar, A. Immunological findings in acute and chronic pancreatitis [Text] / A. Bhatnagar, J. D. Wig, S. Majumdar // ANZ J. Surg. – 2003. – Vol. 73, № 1–2. – P. 59–64.
171. Bradley, E.L. A clinically based classification system for acute pancreatitis: summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis [Text] / E.L. Bradley // Arch. Surg. – 1993. – Vol. 128. – P. 586–590.
172. Calcium signaling of pancreatic acinar cells in the pathogenesis of pancreatitis [Text] / J. Li [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 21–20, № 43. – P. 16146–16152.
173. Caspase recruitment domain protein-6 is a microtubule-interacting protein that positively modulates NF- κ B activation [Text] / A. Dufner [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2006. – Vol. 103(4). – P. 988–993.
174. Chvanov, M. Pharmacologically directed cell disposal labeling damaged cells for phagocytosis as a strategy against acute pancreatitis [Text] // M. Chvanov, O.H. Petersen, A.V. Tepikin // Molecular. Interventions. – 2010. – Vol. 10, № 2. – P. 80–85.
175. Classification of acute pancreatitis [Text] / T. De Campos [et al.] // Rev. Col. Bras. Cir. – 2013. – Vol. 40 (2). – P. 164–168.
176. Clinical evaluation of serum interleukin 10 in patients with acute pancreatitis [Text] / X. C. Han [et al.] // Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. – 2003. – Vol. 2, № 1. – P. 135–138.
177. Comparison of the performance of SAPS II, SAPS 3, APACHE II, and their customized prognostic models in a surgical intensive care unit [Text] / Y. Sakr [et al.] // Br. J. Anaesth. – 2008. – Vol. 101(6). – P. 798–803.
178. Connections between genetics and clinical data: Role of MCP-1, CFTR, and SPINK-1 in the setting of acute, acute recurrent, and chronic pancreatitis [Text] / G.M. Cavestro [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 105, № 1. – P. 199–206.

179. Criddle, D.N. Reactive oxygen species, Ca (2+) stores and acute pancreatitis; a step closer to therapy? [Text] / D.N. Criddle // Cell. Calcium. – 2016. – Vol. 60, № 3. – P. 180–189.
180. Cruickhank, A.H. Non-infective acute pancreatitis [Text] / A.H. Cruickhank // Pathology of Pancreas. – 1995. – P. 12.
181. Cruz-Santamaria, D.M. Update on pathogenesis and clinical management of acute pancreatitis [Text] / D.M. Cruz-Santamaria, C. Taxonera, M. Giner // World J. Gastrointest. Pathophysiol. – 2012. – № 3(3). – P. 60–70.
182. Da Silva, S. Acute Pancreatitis Etiology Investigation: A Workup Algorithm Proposal [Text] / S. Da Silva, M. Rocha, J. Pinto-de-Sousa // Port. J. Gastroenterol. – 2017. – Vol. 24, № 3. – P. 129–136.
183. Determinant based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation / E.P. Dellinger [et al.] // Ann. Surg. – 2012. – Vol. 256 (6). – P. 875–880.
184. Differential roles of inflammatory cells in pancreatitis [Text] / J. Mayerle [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2012. – Vol. 27, Suppl. 2. – P. 47–51.
185. Dinarello, C.A. Biologic basis for interleukin-1 in disease [Text] / C.A. Dinarello // Blood. – 2004. – Vol. 87. – P. 147–167.
186. Dutch Acute Pancreatitis Study Group. Timing and impact of infections in acute pancreatitis [Text] / M.G. Besselink [et al.] // Br. J. Surg. – 2009. – Vol. 96, № 3. – P. 267–273.
187. Dynamic changes of IL-2/IL-10, sFas and expression of Fas in intestinal mucosa in rats with acute necrotizing pancreatitis [Text] / S.C. Dang [et al.] // World Journal of Gastroenterology. – 2008. – Vol. 14, № 14. – P. 2246–2250.
188. Eachempati, S.R. Severity Scoring for Prognostication in Patients With Severe Acute Pancreatitis: Comparative Analysis of the Ranson Score and the APACHE III Score [Text] / S.R. Eachempati, L.I. Hydo, P.S. Barie // Arch Surg. – 2002. – Vol. 137. – P. 730–736.

189. Effects of hypoxia-inducible factor-1 α and matrix metalloproteinase-9 on alveolarcapillary barrier disruption and lung edema in rat models of severe acute pancreatitisassociated lung injury [Text] / B. Qi [et al.] // Exp. Ther. Med. – 2014. – Vol. 8, № 3. – P. 899–906.

190. Effects of the inflammatory response on serum omentin levels in early acute and chronic pancreatitis [Text] / M. Sit [et al.] // Clin.Ter. – 2014. – Vol. 165, № 2. – P. 148–152.

191. Fluid therapy for severe acute pancreatitis in acute response stage [Text] / E.Q. Mao [at al.] // Chin. Med. J. (Engl.) – 2009. – Vol. 122. – P. 169–173.

192. Folch-Puy, E. Markers of severity in acute pancreatitis [Text] / E. Folch-Puy // Med. Clin.(Barc.). – 2007. – Vol. 128, № 11. – P. 417–418.

193. Hemoconcentration is a poor predictor of severity in acute pancreatitis [Text] / J.M. Remes-Troche [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 11, № 44. – P. 7018–7023.

194. Hereditary pancreatitis caused by mutation induced misfolding of human cationic trypsinogen – a novel disease mechanism [Text] / E. Kereszturi [et al.] // Hum. Mutat. – 2009. – Vol. 30, № 4. – P. 575–582.

195. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. Working Group IAP/APA (International Association of Pancreatology /American Pancreatic Association) Acute Pancreatitis Guidelines // Pancreatology. – 2013. – № 13. – P. 1–15.

196. IL-6 and CRP are superior in early differentiation between mild and non-mild acute pancreatitis [Text] / H. Sternby [et al.] // Pancreatology. – 2017. – Vol. 17, № 4. – P. 550–554.

197. Immune function in patients with acute pancreatitis [Text] / S. Uehara [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2003. – Vol. 18, № 4. – P. 363–370.

198. Incidence and reversibility of organ failure in the course of sterile or infected necrotizing pancreatitis [Text] / J. Le Mee [at al.] // Arch. Surg. 2001. – Vol. 136. – P. 1386–1390.

199. Increased levels of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in patients with acute pancreatitis [Text] / T. Yasuda [et al.] // Crit. Care. Med. – 2008. – Vol. 36. – P. 2048–2205.
200. Inflammatory cells regulate p53 and caspases in acute pancreatitis [Text] / Y. Nakamura [et al.] // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol. – 2010. – Vol. 298, № 1. – P. 92–100.
201. Interleukin-12 as a predictor of outcome in patients with severe acute pancreatitis [Text] / P. Gregorić [et al.] // Hepatogastroenterology. – 2014. – Vol. 61, № 129. – P. 208–211.
202. Interrater Reliability of APACHE II Scores for Medical-Surgical Intensive Care Patients: A Prospective Blinded Study [Text] / M.E. Kho [et al.] // Am. J. Crit. Care. – 2007. – Vol. 16. – P. 378–383.
203. Intracapillary leucocyte accumulation as a novel antihaemorrhagic mechanism in acute pancreatitis in mice [Text] / E. Ryschich [et al.] // Gut. – 2009. – Vol. 58, № 11. – P. 1508–1516.
204. Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese Guidelines [Text] / T. Yokoe [et al.] // J. Hepatobiliary Pancreat. Sci. – 2015. – Vol. 22. – P. 405–432.
205. Johnson, C.D. Pancreatic disease: protocols and clinical research [Text] / C.D. Johnson. – N.Y.: CWI-S, 2009. – P. 12.
206. Lankisch, P.G. Morbidity and mortality in acute pancreatitis [Text] / P.G. Lankisch // Gastroenterology. – 1996. – Vol. 34. – P. 371–377.
207. Lankisch, P.G. Acute pancreatitis [Text] / P.G. Lankisch, M. Apte, P.A. Banks // Lancet. – 2015. – Vol. 386. – P. 85–96.
208. Lipotoxicity causes multisystem organ failure and exacerbates acute pancreatitis in obesity [Text] / S. Navina [et al.] // Sci. Transl. Med. – 2011. – № 3. – P. 107–110.

209. Lymphocyte function antigen-1 regulates neutrophil recruitment and tissue damage in acute pancreatitis [Text] / D. Awla [at al.] // Br. J. Pharmacol. – 2011. – Vol. 163, № 2. – P. 413–423.
210. Maheshwari, R. Severe Acute Pancreatitis and Necrotizing Pancreatitis [Text] / R. Maheshwari, R.M. Subramanian // Crit. Care Clin., 2016. – Vol. 32, № 2. – P. 279–290.
211. Management of pancreatic fluid collections: a comprehensive review of the literature [Text] / A. Tyberg [at al.] // World J. Gastroenterol. – 2016. – Vol. 22, № 7. – P. 2256–2270.
212. Management of sterile necrosis in instances of severe acute pancreatitis [Text] / B. Rau [et al.] // J. Am. Coll. Surg. – 1995. – V. 181. – P. 279–288.
213. Matrix Metalloproteinase 9 and Vasodilator-Stimulated Phosphoprotein Related to Acute Kidney Injury in Severe Acute Pancreatitis [Text] / H. Li [at al.] // Rats. Dig. Dis. Sci. – 2015. – Vol. 60, № 12. – P. 3647–3655.
214. Mohmand, H. Renal dysfunction associated with intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome [Text] / H. Mohmand, S. Goldfarb // J. Am. Soc. Nephrol. – 2011. – Vol. 22, № 4. – P. 615–621.
215. Muddana, V. Current management and novel insights in acute pancreatitis [Text] / V. Muddana, D.C. Whitcomb, G.I. Papachristou // Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2009. – Vol. 3, № 4. – P. 435–444.
216. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome [Text] / J.C. Marshall [at al.] // Crit. Care Med. – 1995. – № 23. – P. 1638–1652.
217. Munigala, S. Case-fatality from acute pancreatitis is decreasing but its population mortality shows little change [Text] / S. Munigala, D. Yadav // Pancreatology. – 2016. – Vol. 16(4). – P. 542–550.
218. Necroptosis: a potential, promising target and switch in acute pancreatitis [Text] / G. Wang [et al.] // Apoptosis. – 2016. – Vol. 21, № 2. – P. 121–129.

219. NF- κ B in acute pancreatitis: Mechanisms and therapeutic potential [Text] / A. Jakkampudi [et al.] // *Pancreatology*. – 2016. – Vol. 16, № 4. – P. 477–488.
220. Organ-specific monocyte activation in necrotizing pancreatitis in mice [Text] / A.I. Schmidt [et al.] // *J. Surg. Res.* – 2015. – Vol. 197, № 2. – P. 374–381.
221. Otsuki, M. Criteria for the diagnosis and severity stratification of acute pancreatitis [Text] / M. Otsuki [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 19, № 35. – P. 5798–5805.
222. Pancreatitis Across Nations Clinical Research and Education Alliance (PANCREA). Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation [Text] / E.P. Dellinger [et al.] // *Ann. Surg.* – 2012. – Vol. 256, № 6. – P. 875–880.
223. Papachistou, G.I. Comparison of BISAP, Ranson`s, APACHE-II, and CTSI scores in predictin organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis [Text] / G.I. Papachistou, V. Muddana, Dh. Yadav // *Am. J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 105. – P. 435–441.
224. Peripancreatic fat necrosis worsens acute pancreatitis independent of pancreatic necrosis via unsaturated fatty acids increased in human pancreatic necrosis collections [Text] / P. Noel [et al.] // *Gut*. – 2014. – Vol. 65, № 1. – P. 100–111.
225. Petrov, M.S. Conceptual framework for classifying the severity of acute pancreatitis [Text] / M.S. Petrov, J.A. Windsor // *Clin. Res. Hepatol Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 36, № 4. – P.341–344.
226. Pezzilli, R. Practical guidelines for acute pancreatitis [Text] / R. Pezzilli [et al.] // *Pancreatology*. – 2010. – Vol. 10. – P. 523–535.
227. Phillip, V. Early phase of acute pancreatitis: Assessment and management [Text] / V. Phillip, J.M. Steiner, H. Algul // *World J. Gastrointest Pathophysiol.* – 2014. – Vol. 15, № 3. – P. 158–168.
228. Phospholipases A-II (PLA2-II) induces acute pancreatitis through activation of the transcription factor NF-kappaB [Text] / M.S. Zhang [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2014. – Vol. 18, № 8. – P. 1163–1169.

229. Predictive Capacity of Biomarkers for Severe Acute Pancreatitis [Text] / H. Sternby [et al.] // Eur. Surg. Res. – 2016. – Vol. 56, № 3–4. – P. 154–163.
230. Prevention of severe change in acute pancreatitis: prediction and prevention [Text] / G. Hans [et al.] // J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.. – 2001. – № 8. – P. 140–147.
231. Protein kinase d regulates cell death pathways in experimental pancreatitis [Text] / J. Yuan [et al.] // Front. Physiol. – 2012. – Vol. 3. – P. 60.
232. Qian, Z.Y. Therapeutic strategy for severe acute pancreatitis and pancreatic encephalopathy [Text] / Z.Y. Qian, Y. Miao // Zhonghua Wai Ke Za Zhi. – 2007. – Vol. 45, № 11. – P. 740–741.
233. Ramaiah, S.K. Role of neutrophils in the pathogenesis of acute inflammatory liver injury [Text] / S.K. Ramaiah, H. Jaeschke // Toxicol. Pathol. – 2007. – Vol. 35, № 6. – P. 757–766.
234. Revised Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis 2015: revised concepts and updated points [Text] / S. Isaji [et al.] // J. Hepatobiliary Pancreat. Sci. – 2015. – Vol. 22, № 6. – P. 433–445.
235. Sandberg A.A. Anders Borgstrom Early Prediction of Severity in Acute Pancreatitis. Is This Possible? [Text] / A. A. Sandberg // J. Pancreas (Online). – 2002. – № 3(5). – P. 116–125.
236. Scheppach, W. Abdominal compartment syndrome [Text] / W. Scheppach // Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 23, № 1. – P. 25–33.
237. Schmidt, H. Etiology and pathogenesis of pancreatitis [Text] / H. Schmidt, W. Creutzfeldt // Gastroenterology. – 1976. – Vol. 3. – P. 1005–1019.
238. Sleiberg, W. Acute pancreatitis [Text] / W. Sleiberg, S. Tenner / Engl. Journ. Med. – 1994. – V. 310, № 17. – P. 1198–1209.
239. Staubli, S.M. Laboratory markers predicting severity of acute pancreatitis [Text] / S.M. Staubli, D. Oertli, C.A. Nebiker // Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. – 2015. – Vol. 52, № 6. – P. 273–283.

240. Surgical strategies in severe acute pancreatitis (SAP): indications, complications and surgical approaches [Text] / L. Kiss [et al.] // *Chirurgia (Bucur)*. – 2014. – Vol. 109 (6). – P. 774–782.

241. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study [Text] / B.U. Wu [et al.] // *Gut*. – 2008. – Vol. 57. – P. 1698–1703.

242. The Performance of APACHE III Score in Predicting the Outcome of Patients with Hematologic Malignancy Admitted for Severe Sepsis [Text] / S.B. Smith [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 179. – P. 839.

243. The role of inflammatory and parenchymal cells in acute pancreatitis [Text] / A. Vonlaufen [et al.] // *J. Pathol.* – 2007. – Vol. 213, № 3. – P. 239–248.

244. Ultra-structural disorders in the liver of rats during early stages of experimental acute pancreatitis [Text] / A. Andrzejewska [et al.] // *Polski te-god. lekar.* – 1991. – Vol. 36, № 50–52. – P. 990–992.

245. Unsaturated but not saturated fatty acids induce transcriptional regulation of CCL2 in pancreatic acini. A potential role in acute pancreatitis [Text] / A. Mateu [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2015. – Vol. 1852, № 12. – P. 2671–2677.

246. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis [Text] / *Pancreatology.* – 2013. – Vol. 13, № 4 (Suppl. 2). – P. 1–15.

247. Yang, Z.W. Central role of neutrophil in the pathogenesis of severe acute pancreatitis [Text] / Z.W. Yang, X.X. Meng, P. Xu // *J. Cell Mol. Med.* – 2015. – Vol. 19, № 11. – P. 2513–2520.