

федеральное государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования  
«Курский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

**Микаелян Павел Керопович**

**Оптимизация лечебно-хирургической тактики при остром  
билиарном панкреатите с учетом тяжести заболевания  
и показателей иммунореактивности  
(экспериментально-клиническое исследование)**

14.01.17 – хирургия

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
доцент **Локтионов А.Л.**

Курск – 2020

## ОГЛАВЛЕНИЕ

	стр.
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	4
<b>1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	13
1.1. Хирургическое лечение острого панкреатита.....	13
1.2. Оценка патогенетической роли иммунной системы на экспериментальных моделях острого панкреатита.....	21
1.3. Фармакологическая эффективность методов медикаментозной терапии различных форм острого панкреатита.....	32
<b>2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ</b> .....	40
2.1. Экспериментальные исследования.....	40
2.2. Моделирование острого панкреатита различной степени тяжести .....	40
2.3. Производители, дозировки и способы введения препаратов.....	46
2.4. Методы оценки иммунореактивности у крыс с экспериментальным острым панкреатитом различной степени тяжести .....	48
2.5. Клинические наблюдения.....	49
2.6. Лабораторные методы исследования пациентов с острым панкреатитом.....	54
2.7. Статистическая обработка результатов исследования.....	55
<b>3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ</b> .....	58
3.1. Моделирование острого панкреатита различной степени тяжести, состояние и коррекция иммунореактивности.....	58
3.1.1. Моделирование острого экспериментального панкреатита легкой степени тяжести, состояние и коррекция иммунореактивности .....	58
3.1.2. Моделирование острого экспериментального панкреатита средней степени тяжести, состояние и коррекция иммунореактивности .....	63
3.1.3. Моделирование острого экспериментального панкреатита тяжелой степени, состояние и коррекция иммунореактивности .....	66

3.2. Сравнительная эффективность комбинированной иммуномодулирующей и мембранопротекторной терапии при экспериментальном остром панкреатите различной степени тяжести .....	69
3.3. Клинико-диагностическое значение показателей иммунореактивности, эффективность применения иммуномодулирующей и мембранопротекторной терапии в лечении больных острым билиарным панкреатитом легкой и средней степени тяжести.....	80
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	94
<b>ВЫВОДЫ</b> .....	104
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b> .....	106
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b> .....	108
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	109

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность.** По данным аналитических обзоров ежегодная заболеваемость острым панкреатитом (ОП) составляет не менее 40 случаев на 100 000 населения, проживающего на территории РФ, из которых до 10-15% составляют пациенты с тяжелыми формами. Неблагоприятные исходы ОП не имеют тенденции к снижению и наблюдаются у 30% от числа госпитализированных больных, в 80% из которых летальный исход по данным патологоанатомических вскрытий обусловлен тяжелой формой заболевания. Основные пики летальности при ОП приходятся на две основные фазы – раннюю, чаще всего связанную с явлениями панкреатогенного шока, и позднюю, обусловленную инфекционными осложнениями деструктивных форм. Гнойные осложнения ОП настолько разнообразны по форме и локализации, что требуют практически индивидуального подхода к лечению каждого конкретного пациента. Обсуждаемой и недостаточно однозначной в настоящее время остается хирургическая тактика при различных по этиологии формах ОП. В связи с существующей классификацией этого заболевания, лечебная тактика во многом зависит от тяжести общего состояния пациента, без учета причин развития болезни. Поэтому разработка фармакотерапевтических методов лечения ОП требует не только понимания патогенетических механизмов, но и формирования подходов, обеспечивающих профилактику и улучшающих результаты лечения различных по степени тяжести и по этиологии форм ОП [19, 40, 44, 74, 75, 91, 202].

Известно, что основной причиной развития острого билиарного панкреатита (ОБП) является блок желчеоттока в дистальном отделе холедоха, и в первую очередь на уровне большого сосочка двенадцатиперстной кишки, с последующим развитием рефлюкса в панкреатический проток, как следствие, развитием ОП на фоне внутрипротоковой активации ферментов поджелудочной железы. С учетом негативных реакций на уровне нервной, сердечно-сосудистой, пищеварительной, эндокринной и иммунной систем на фоне ОП, можно утверждать, что в патогене-

зе этого заболевания особую роль играют локальные и системные нарушения адаптивных реакций регуляторных систем организма.

Существенную помощь в оценке патогенетических механизмов развития болезней оказывают экспериментальные модели, которые позволяют оценить отдельные реакции органов и систем регуляции, но однозначно трактовать обнаруживаемые нарушения, например, со стороны иммунной системы, с последующей экстраполяцией данных на больных с ОП нельзя. Анализ экспериментальных и клинических исследований показывает, что результаты лечения ОП находятся в прямой зависимости от масштаба некробиотических изменений в поджелудочной железе, степени полиорганной дисфункции, вероятности развития синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) [41, 44, 46, 74].

**Степень разработанности темы исследования.** Согласно существующим национальным клиническим рекомендациям (НКР), в современных клиниках используется трехступенная классификация ОП: легкий, среднетяжелый и тяжелый. С учетом предлагаемой классификации построена и лечебная тактика этого заболевания. Обращает на себя внимание то, что определенные в НКР лабораторные и инструментальные методы диагностики не позволяют прогнозировать развитие, а лишь констатируют факт наличия или отсутствия тех или иных осложнений ОП. Это неминуемо приводит к «опозданиям» в использовании различных хирургических методов лечения. В литературе отсутствует единое мнение о значимости патогенетических факторов в развитии ОП их участии в фазовом развитии этого заболевания [52, 85, 111, 192, 197]. В то же время можно выделить несколько этапов смены значимых ферментов и биологических соединений при развитии ОП. Манифест заболевания принято связывать с такими ферментами, как трипсин, химотрипсин, фосфолипаза- $A_2$ , липаза, следующий каскад биологически активных соединений обусловлен процессами воспаления, активацией калликреин-кининовой системы (брадикинин, гистамин, серотонин), повышающие проницаемость капиллярного русла, вызывающие процессы отека, формирования тромбов, ишемически-гипоксических состояний, изменений кислотно-основного равновесия. Иммунная система, ее клетки и медиаторы также вносят существенный вклад

в развитие ранних и поздних осложнений ОП, явления некробиоза и репаративной регенерации в тканях, формирование ССВО, при гипоксии, продуцируя цитокины (IL-1, IL-6 и IL-8, TNF, простагландин, тромбоксан, лейкотриены, метаболиты оксида азота), обуславливающие процессы дисрегуляции иммунитета при ОП. Не меньший негативный вклад несут при ОП соединения, образующиеся в самой поджелудочной железе, в частности, внутриклеточные ферментативные системы, продукты распада клеток и тканей железы. Исходом деструктивных форм ОП являются гнойные осложнения, причиной которых служит бактериальная транслокация, возникающая в связи с нарушениями проницаемости гистогематических барьеров, что связано с процессами воспаления в поджелудочной железе, а также с транзиторной бактериемией, приводя к поражению нервной, сердечно-сосудистой, пищеварительной, эндокринной, иммунной систем [21, 85, 149, 198].

Таким образом, за счет иммунной системы при ОП обеспечивается как минимум две патогенетические цепи: продукция цитокинов и связанное с альтерацией клеток поджелудочной железы выделение внутриклеточных ферментов и продуктов дегградации белково-липидных компонентов панкреатоцитов. В связи с этим при оценке патогенетических механизмов ОП необходима не просто оценка динамики цитокинов воспалительной реакции (IL-1 $\beta$ , TNF, IL-6, IL-8, IL-10, системы комплемента, метаболитов оксида азота и т.д.), но их взаимодействие между собой и следствие подобных интеракций для организма. Некоторые из этих медиаторов обнаруживались в плазме крови у больных с тяжелым ОП в больших концентрациях. Доклинические исследования доказывают, что ряд из этих соединений могут утяжелять болезнь и становиться причиной неблагоприятных исходов. Напротив, другие цитокины могут тормозить воспалительную реакцию и препятствовать прогрессированию панкреатической деструкции. Понимание основных механизмов ОП включает не только определение присутствующих медиаторов, но и прогнозирование появления других, а также изменений содержания имеющихся. Это позволит не только оценить степень воспаления, но и использовать эти маркеры с прогностической целью, чтобы улучшить результаты лечения ОП и его осложнений [82, 130, 181].

Среди имеющегося в настоящее время арсенала консервативных и хирургических методов лечения фармакотерапевтические методики занимают немаловажное место, но проблема заключается в том, что существующие стандарты не учитывают фазовость течения ОП, его этиологию и тяжесть, а сочетания медикаментозных средств назначаются эмпирически, основываясь на личном опыте врача. Мало изученным и спорным является иммунофармакотерапевтическое направление при ОП, включение в стандартный набор лекарственных препаратов с иммуномодулирующими, антиоксидантными и мембранопротективными свойствами. Обнаруживаемые у больных с ОП нарушения со стороны иммунной системы в настоящее время не являются основанием для назначения иммуномодуляторов, антиоксидантов и их сочетаний. Низкий уровень доказательности о применении иммунофармакотерапии при ОП не позволяют включать их в стандарт лечения этого заболевания, тем более в зависимости от степени тяжести. В связи с этим, консервативное лечение ОП требует пересмотра существующих алгоритмов, введение стандартизации, уточнения, определения места иммуотропных препаратов в комплексной фармакотерапии заболевания вне зависимости от личных предпочтений врача [37, 41, 46, 78, 181].

**Цель исследования** – оптимизация лечебно-хирургической тактики при остром билиарном панкреатите различной степени тяжести с учетом оценки показателей иммунореактивности.

#### **Задачи исследования**

1. Разработать экспериментальную модель острого билиарно-зависимого панкреатита с различной степенью тяжести.
2. Оценить характер, степень нарушений показателей иммунитета, их диагностическую значимость при оценке степени тяжести экспериментального острого билиарного панкреатита.
3. Оценить эффективность сочетаний ферровира, мексидола, фосфоглива и полиоксидония, эмоксипина, эссенциале Н в коррекции показателей иммунореактивности при остром экспериментальном панкреатите различной степени тяжести, влияние этих сочетаний на выживаемость подопытных животных.

4. Определить клинические и лабораторные эффекты совместного применения полиоксидония и эссенциале Н у больных острым билиарным панкреатитом легкой и средней степени тяжести.

5. Оптимизировать лечебно-хирургический алгоритм острого билиарно-зависимого панкреатита с различной степенью тяжести с учетом динамики иммунологических показателей.

### **Научная новизна**

1. Впервые разработана (на крысах) модель (патент № 2709220 от 17.12.2019) острого панкреатита, позволяющая экспериментально воспроизводить это заболевание с различной степенью тяжести.

2. Уточнены закономерности изменений параметров иммунитета, их диагностическая ценность при различных степенях тяжести моделируемого острого билиарного панкреатита у крыс.

3. Определена взаимосвязь клинической картины острого билиарно-зависимого панкреатита с различной степенью тяжести с изменениями показателей иммунореактивности, позволяющая своевременно корректировать лечебно-хирургический алгоритм.

4. Установлено преимущество сочетания полиоксидония, эмоксипина и эссенциале Н по сравнению с ферровиром, мексидолом и фосфогливом в коррекции симптомов и показателей иммунитета при моделировании острого билиарного панкреатита различной степени тяжести.

5. Модифицирован лечебно-хирургический алгоритм у больных острым билиарно-зависимым панкреатитом с различной степенью тяжести с учетом динамики показателей иммунореактивности.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Перевязка одного или одновременно двух протоков поджелудочной железы крысы с последующей однократной внутрипротоковой инъекцией 50% раствора желчи с рН=6, в дозе 0,2 мг/кг позволяет моделировать острый панкреатит с различной степенью тяжести, что подтверждено изменениями объективного статуса экспериментальных животных, морфологически и лабораторно при оценке показателей иммунитета.

Экспериментально установлены наиболее информативные лабораторные показатели иммунного статуса, определение которых позволит прогнозировать течение острого билиарно-зависимого панкреатита, проводить оценку эффективности фармакотерапии при различной степени тяжести. Введение сочетания полиоксидония, эмоксипина и эссенциале Н крысам с экспериментальным острым билиарным панкреатитом различной степени тяжести по совокупности скоррегированных показателей иммунореактивности эффективнее сочетания ферровира, мексидола и фосфоглива. Оценка у больных острым билиарным панкреатитом изменений TNF, IL-2, IL-4, IL-10, C<sub>3</sub>-компонента системы комплемента, ОАА позволяет проводить более точную оценку степени тяжести заболевания и своевременно корректировать лечебно-диагностический алгоритм.

**Методология и методы исследования.** В проведенном исследовании выполнено экспериментальное моделирование острого панкреатита различной степени тяжести. Оценка показателей иммунореактивности при моделировании на крысах острого билиарного панкреатита различной степени тяжести и у больных в клинике производилась с использованием методов иммуноферментного анализа, наборов реактивов для биохимического анализа. План диссертационного исследования составлялся с соблюдением правил лабораторной практики РФ и в соответствии с требованиями этического комитета к проведению клинических исследований. Изменения показателей иммунореактивности, сочетания фармакологических препаратов, полученные результаты в эксперименте на животных и в клинической части работы сопоставлялись с результатами и направлениями в отечественной и зарубежной литературе по данной проблеме. Исследование выполнено на необходимом количестве экспериментальных животных, с применением современного оборудования и необходимых методов, позволивших получить объективные результаты и выводы.

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

1. Предложенная модель экспериментального острого панкреатита характеризуется различными по характеру и степени выраженности изменениями показателей иммунореактивности, характеризующихся провоспалительной направлен-

ностью, коррелирующих с объективной симптоматикой моделируемого заболевания, процентом выживаемости.

2. Введение сочетания ферровир (по 20 мг/кг, парентерально, 1 раз в день, десятикратно), мескидол (50 мг/кг парентерально, 1 раз в день, десятикратно) и фосфоглиф (800 мг/кг per os в 1% суспензии крахмала, 1 раз в день, десятикратно) при экспериментальном остром панкреатите с различной степенью тяжести оказалось менее эффективным по сравнению с комбинацией полиоксидоний (0,03 мг парентерально, 1 раз в день, десятикратно), эмоксипин (0,5 мл готового раствора вводили парентерально, 1 раз в день, десятикратно) и эссенциале Н (0,03 мл, интраперитонеально, 1 раз в день, десятикратно) как по изменениям симптоматики заболевания и летальности экспериментальных крыс, так и по количеству нормализованных показателей иммунореактивности.

3. По степени диагностической значимости для клинической оценки легкой степени острого билиарного панкреатита информативными являются TNF, IL-2, IL-4, IL-10, C<sub>3</sub>-компонент системы комплемента, МДА, активность каталазы, ОАА, при средней степени тяжести – IL-2, IL-10, C<sub>3</sub>-компонент комплемента, ОАА.

5. Дополнительное включение в медикаментозную терапию больных с острым билиарно-зависимым панкреатитом при легкой степени комбинации полиоксидония и эссенциале Н статистически не значимо ( $p > 0,05$ ), а при средней степени тяжести – достоверно ( $p < 0,05$ ) корригирует клиническую симптоматику и изученные лабораторные показатели, что позволяет производить своевременно оценку и коррекцию хирургической тактики.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Научные положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации диссертационной работы являются логическим результатом поставленных задач, реализуемых использованием современных методов лабораторной диагностики, клинической оценки острого билиарно-зависимого панкреатита с различной степенью тяжести в эксперименте и в клинике. Для оценки полученных результатов использованы адекватные и необходимые методы математической статистики, что позволило сделать объектив-

ные выводы, дать рекомендации и оценить дальнейшие перспективы разработки темы.

Результаты диссертации освещены в материалах XVI Российского национального конгресса «Человек и лекарство» (в Москве, в 2009); II Международной конференции «Новейшие достижения биотехнологии» (в Киеве, в 2013); XX Всемирного конгресса по реабилитации в медицине и иммунореабилитации (в Нью-Йорке, в 2014); XXI Всемирного конгресса по реабилитации в медицине и иммунореабилитации (в Сингапуре, в 2015); XV Всероссийского научного форума «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (в Санкт-Петербурге, в 2015), на межкафедральном заседании кафедр хирургического профиля ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России (2020).

**Личный вклад автора.** При подготовке работы диссертантом составлялись планы и направления исследований, анализировались отечественные и зарубежные источники литературы по теме диссертации, разрабатывалась модель ЭОП и лично проводилось моделирование на крысах острого панкреатита легкой, средней и тяжелой степеней тяжести. Диссертантом выполнены: обследование пациентов с острым панкреатитом с различной степенью тяжести билиарной этиологии, забор крови, анализ показателей иммунореактивности, самостоятельно проанализированы и обобщены результаты, проведено их составление в таблицах и графиках, подготовлена рукопись диссертации. Доля автора в совместных публикациях составила 85%.

**Научная специальность и отрасль науки, которым соответствует диссертация.** Области исследования представленной научной работы Микаеляна Павла Кероповича являются разработка и усовершенствование методов диагностики и предупреждения хирургических заболеваний (п. 2), экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику (п. 4) паспорта специальности 14.01.17 – хирургия. Указанная область и способы исследования соответствуют специальности 14.01.17 – хирургия, отрасль науки – медицинские науки.

**Публикации.** По материалам квалификации на степень опубликовано 10 работ, 3 из них в изданиях, которые входят в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, 1 – в издании, которое входит в международные реферативные базы данных и системы цитирования (Scopus, WoS (ESCI)). В них содержится полный объем информации, касающейся темы диссертации. Получен патент на изобретение (№ 2709220 от 17.12.2019) РФ.

**Внедрение результатов исследования.** Материалы диссертации внедрены в учебные программы и применяются в лекционных занятиях и на семинарах кафедр хирургического профиля: ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России; ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки. Материалы также внедрены в работу Бюджетного медицинского учреждения «Курская областная клиническая больница» комитета здравоохранения Курской области.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 131 странице машинописного текста, иллюстрирована 25 таблицами и 4 рисунками, состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования, изложения собственных результатов, заключения, выводов, библиографического указателя, включающего 144 отечественных и 58 иностранных источников.

## 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Хирургическое лечение острого панкреатита

В последние годы наметился определенный прогресс в формировании единых взглядов на диагностический и лечебный алгоритмы при различных формах ОП. В первую очередь это обусловлено скоординированной работой мировых групп врачей в области данной проблемы, проведением заседаний различных масштабов как в России, так и за рубежом [52, 85, 107, 131].

По новейшей литературе употребляется определение ОП как первоначально асептическое воспаление поджелудочной железы, при котором возможно поражение окружающих тканей и отдаленных органов, а также систем [16, 110, 141, 149].

С 2014 года в РФ согласно НКР используется трехстепенная классификация ОП, официально анасированная Российским обществом хирургов, разработанная на основании классификации Атланта-92 и ее изменений, принятых в 2011 г. в г. Кочин Международной Ассоциацией панкреатологов и в 2012 г. Изменениями, принятыми Международной рабочей группой по классификации ОП [21, 52, 75, 149, 169].

По принятой в РФ классификации ОП [21, 149]

По типу ОП выделяют:

1. Интерстициальный отечный острый панкреатит.
2. Некротизирующий острый панкреатит.

По тяжести клинической картины заболевания:

1. Легкий ОП, либо интерстициальный, при котором клинически значимые некробиотические изменения в ткани поджелудочной железы не происходят и не вызывают развитие синдрома органной дисфункции. При этой форме ОП имеет место минимально возможная сумма баллов по любой из

шкал для оценки степени тяжести общего состояния, таких как SOFA, Marshall, APACHE II, III, шкала критериев первичной экспресс-оценки тяжести ОП СПб НИИ СП имени И.И. Джанелидзе и т.д.

2. Острый панкреатит средней степени тяжести обусловлен морфологически формированием небольших очагов деструкции ткани поджелудочной железы и обуславливает развитие одного из локальных осложнений (панкреатического инфильтрата, псевдокисты, абсцесса), транзиторной органной дисфункции продолжительностью меньше 48 часов. Обычно при среднетяжелом течении заболевания определяются средние значения суммы баллов по оценочным шкалам.

3. Острый панкреатит тяжелого течения обуславливает возможный летальный исход в первую фазу, тяжелые некробиотические изменения в поджелудочной железе, распространенный инфильтрат и парапанкреатит с перспективой гнойных осложнений, персистирующей органной дисфункцией, продолжающейся более 48 часов. В этом случае определяется максимальная сумма баллов оценочных шкал [186, 192, 195].

В дальнейшем основная идея исследования базировалась на классификации ОП по степени тяжести.

По фазам течения ОП.

При легком интерстициальном ОП фазовое течение отсутствует. Такие формы ОП составляют по частоте не менее 80%. При тяжелом и среднетяжелом ОП фазовое течение определяется всегда. Такие формы ОП характеризуются двумя основными пиками летальности – ранним и поздним в фазу гнойных осложнений.

I фаза, ранняя, может состоять из 2 частей:

- IA – длится не более 1 недели. В этот период в ткани поджелудочной железы и парапанкреатической клетчатке образуются очаги некробиоза. Проявления интоксикации у больных легкие, либо могут сопровождаться систем-

ными нарушениями, органной дисфункцией. Длительность подобных изменений не превышает 72 часов. При ОП тяжелого течения формирование деструктивных изменений в ткани поджелудочной железы ускоряется до 24-36 часов. Интраперитонеально и парапанкреатически и забрюшинно накапливается ферментативный выпот отграниченных и неотграниченных экссудативных образований [42, 43, 104]. В клиническом течении тяжелого ОП преобладают явления органной дисфункции;

- IV – обычно проявляется через 7-14 дней от манифеста заболевания и проявляется ответом организма на возникшие очаги некробиоза. Клинико-инструментально у больных наблюдается резорбтивная лихорадка наличие парапанкреатического инфильтрата.

В поздней II фазе, начинающейся через 2-3 недели от начала заболевания наблюдается формирование секвестров в поджелудочной железе и в забрюшинной клетчатке, развитие гнойно-некротических изменений в окружающих тканях, наиболее тяжелыми из которых являются кровотечения и сепсис [6, 15, 20, 52, 74, 131].

Существует два основных направления этой фазы:

- неинфекционное или стерильное, клинически проявляющееся формированием жидкостных скоплений в паренхиме поджелудочной железы, парапанкреатической и забрюшинной клетчатке, постнекротических псевдокист [143];

- инфицирование участков деструкции поджелудочной железы и парапанкреатической клетчатки, проявляющееся гнойными осложнениями деструктивного процесса (абсцессом брюшной полости, флегмоной парапанкреатической клетчатки, гнойным перитонитом, аррозионным кровотечением, развитием наружных или внутренних свищей, сепсисом и т.д.).

По этиологии развития ОП:

1. Острый алкогольный, либо алиментарный панкреатит – до 55%.

2. Острый билиарно-зависимый панкреатит, обусловленный забросом желчи в проток поджелудочной железы и активацией ее ферментов интрадуктально, обычно возникающий на фоне холелитиаза, а также дивертикулита, папиллита, паразитарного поражения протоков и т.д. – до 35%.

3. Острый панкреатит травматический, обусловленный травматическим повреждением поджелудочной железы, в том при оперативных и эндоскопических вмешательствах – до 2-4% [88, 119].

4. Экстрапанкреатические причины ОП: поражение аутоиммунными антителами ткани pancreas, сосудистые катастрофы, неблагоприятные воздействия медикаментов, гормонов, вирусные и бактериальные инфекции, аллергия, патология, шоковые состояния, изменения гормонального статуса при физиологических состояниях, неопластические процессы – до 6-8%.

В соответствии с современными воззрениями приоритет в развитии этого заболевания остается за ферментами pancreas – трипсином, липазой, фосфолипазой- $A_2$ , лизосомальными ферментами, запускающими острые сосудистые катастрофы, тромбозы, гипоксию, альтерацию панкреатоцитов [154].

Осложнения острого панкреатита условно делятся на осложнения самого заболевания и экстрапанкреатические [174].

Осложнения самого ОП включают:

- ферментативный перитонит
- острое жидкостное скопление брюшной полости или забрюшинного пространства (стерильное/инфицированное)
- острое некротическое скопление (стерильное/инфицированное)
- псевдокисту (стерильная/инфицированная)
- гнойные осложнения – гнойный парапанкреатит, абсцесс, флегмона
- панкреатический свищ

Экстрапанкреатические осложнения ОП:

- тромбоз вен портальной системы

- варикозное расширение вен пищевода и желудка
- артериальная псевдоаневризма
- скопление жидкости в полостях
- аррозивное кровотечение
- дигестивные свищи
- инфекционно-токсический шок
- сепсис

Основными факторами метаболической агрессии при ОП : [52, 84, 85, 89, 149, 192]:

*Начальные ферментативные факторы:*

- а) ферменты ПЖ вызывающие разрушение основных белковых составляющих мембран клеток и в свою очередь тканей (трипсин, химотрипсин);
- б) фосфолипаза- $A_2$ , повреждающая мембраны клеток;
- в) липаза, участвующая в метаболизме триглицеридов с последующим формированием некрозов в ткани *pancreas*;
- г) фермент разрушающий все слои сосудов и соединительнотканые структуры, вызывая их некробиоз - эластаза.

*Вторичные ферментативно-воспалительные* - определены выходом ферментов *pancreas*, запускающих калликреин-кининовую систему и выход медиаторов в виде серотонина, гистамина, брадикинина. Эти соединения патогенетически обуславливают нарушения циркуляции крови в капиллярах, микротромбозы, экссудативные изменения, отек интерстиция, гипоскические состояния тканей, изменения кислотно-основного равновесия.

*Иммунные причины* – клетки иммунной системы (макрофаг, гранулоцит), выделяющие различные кинины при ОП и при развитии ССВО (IL-1, IL-6 и IL-8, TNF), тромбоксан, лейкотриены,  $CM_{NO}$ , инициируя нарушения функций иммунитета.

*Продукты деградации клеток pancreas* – кинины, недоокисленные продукты белков и липидов, комплексы активных и неактивных ферментов, нарушающие проницаемость мембран, стенки кишки, обуславливающие бактериальную транслокацию, накопление токсических продуктов, транзиторную бактериемию, органную недостаточность [21, 85, 149, 150].

По современным национальным клиническим рекомендациям план терапии ОП выстроен тремя протоколами.

По протоколу терапии острого панкреатита легкой степени необходимо лечение в хирургическом стационаре. Для лечения легкого панкреатита достаточно проведения базисного лечебного комплекса: голод, зондирование и аспирация желудочного содержимого, местная гипотермия (холод на живот), анальгетики, спазмолитики, инфузионная терапия в объеме до 40 мл на 1 кг массы тела пациента с форсированием диуреза в течение 24-48 часов [118].

Первичную медикаментозную тепию нужно поддерживать ингибиторами секреции pancreas.

При отсутствии положительной динамики лечения ОП, появлении в первые 6 часов признаков тяжелого течения заболевания, увеличению суммы баллов по оценочным шкалам следует рассматривать случай как тяжелый/среднетяжелый ОП, осуществлять перевод больного в реанимационное отделение для проведения интенсивной терапии соответствующей тяжелому, либо среднетяжелому ОП.

Протокол интенсивной терапии среднетяжелого ОП состоит в консервативном лечении. Описанный ранее медикаментозный комплекс необходимо усилить специализированными лекарственными средствами. Эффективность лечения в данном случае наибольшая в первые сутки от старта заболевания. При госпитализации пациентов с ОП среднетяжелого течения сразу нужно начинать лечение в реанимационном отделении (ОРИТ). Если у больного отсутствуют признаки органной недостаточности в течение 24 часов, то такого

больного переводят в профильное хирургическое отделение. Если у больного с ОП среднетяжелого течения в момент нахождения в ОРИТ обнаруживаются признаки органических нарушений с явлениями гипотонии, острой дыхательной недостаточности, то пациент задерживается в реанимационном отделении еще на сутки.

Специализированную и целенаправленную терапию необходимо дополнять ингибиторами секреции, активной реологической терапией, инфузионной терапией в объеме не меньше 40 мл инфузионных растворов на 1 кг массы тела с форсированным диурезом, при обнаружении дисфункции органов, антиоксидантной и антигипоксантажной терапией. Кроме того, необходима перкутанная под УЗИ-контролем эвакуация экссудативных очагов. При перитоните ферментативного генеза необходима санация брюшной полости, выполнение лапароскопического дренирования или же разнокалиберного дренирования брюшной полости под УЗ-контролем [82].

В протоколе интенсивной терапии ОП тяжелого течения основным видом лечения является интенсивная терапия. Приведенная базовая фармакотерапия чаще всего при ОП тяжелого течения оказывается неэффективной. Возникает необходимость дополнительного медикаментозного комплекса с учетом имеющихся системных нарушений. Успех в лечении ОП тяжелого течения зависит от сроков правильно подобранной лекарственной терапии (до 12 часов). Основным правилом лечения ОП тяжелого течения является размещение больных в реанимационно отделении сразу при поступлении, скорое начало посиндромного лечения, компенсации органной недостаточности и утраченных функций. Ввиду тяжести общего состояния, такие больные чаще всего весь период лечения до формирования инфильтрата, а также при развитии гнойных осложнений находятся в реанимационных отделениях, что удорожает стоимость лечения [100].

Способы экстракорпоральной детоксикации используются строго по определенным показаниям и определенным подходящим группам больных. Самыми действенными считаются плазмаферез и ультрадиализация. Кроме того, необходимо зондирование желудка для эвакуации застойного отделяемого и потенциальной энтеральной поддержки. Доказанной является проведение блокады эпидуральной растворами местных анестетиков. Использование антибактериальных препаратов с профилактической целью не является необходимым на начале заболевания. Эффективно применение дезагрегантов и антикоагулянтов [101].

## 1.2. Оценка патогенетической роли иммунной системы на экспериментальных моделях острого панкреатита

В связи с тем, что иммунные механизмы в патогенезе ОП составляют факторы агрессии третьего и четвертого порядков, большое внимание авторами уделяется изучению реакций иммунной системы при этом заболевании на экспериментальных моделях [40, 56, 77, 86]. Как уже было обозначено в предыдущей главе, к третичным факторам агрессии при ОП относятся клеточные механизмы адаптивных и врожденных форм иммунного ответа. В этой связи, с нашей точки зрения, интерес представляют работы, в которых имеет место отдельное изучение параметров иммунной реакции при различных по степени тяжести формах ОП.

В литературе встречается описание участия в процессах воспаления гена  $p8$  при ОП. По данным авторов,  $p8$  отвечает за синтез белков, обеспечивающих миграцию лейкоцитов в очаг воспаления. Была исследована представительность иммуноцитов у юных мышей, имеющих функционирующий ген  $p8$ , и у взрослых мышей, с выключенным геном  $p8$  ( $p8(-/-)$ ). У юных мышей, имеющих  $p8$ , не было существенной разницы в представительности в крови и селезенке  $CD3(+)$ ,  $CD3(+)$  $CD4(+)$ ,  $CD3(+)$  $CD8(+)$ ,  $CD11b(+)$  $Gr-1(-)$  и  $Gr-1$  cells. У взрослых мышей с выключенным  $p8(-/-)$  нарастало содержание в селезенке  $CD4$ ,  $CD25$ ,  $FoxP3$ -клеток. Кроме того, отмечалось нарастание маргинальной зоны белой пульпы селезенки. При остром панкреатите в селезенке и периферической крови число  $CD3(+)$  and  $CD3$ ,  $CD4$  снижалось в большей степени при моделировании ОП у мышей  $p8(-/-)$ . В селезенке  $p8(-/-)$  мышей установлена более тяжелая гипоплазия белой и гиперплазия красной пульпы, что связано с увеличением числа апоптозов. Авторы пришли к заключению, что  $p8$  не влияет на клеточную композицию адаптивного и врожденного иммунитета у интактных мышей. Вместе с тем  $p8$  может контролировать иммунный гомеостаз при моделировании ОП [134, 180].

Известно, что рецепторы В7-Н3 и В7 являются регуляторами воспаления и развития Т-клеточного иммунного ответа. У пациентов с ОП в крови регистрируется высокий уровень протеина В7-Н3 (sВ7-Н3), ассоциированный с клиникой заболевания. Было установлено, что при L-аргининовой модели ОП, введение мышам моноклональных антител к В7-Н3 снижало уровень провоспалительных цитокинов в крови, деактивировало NF-κB, но не влияло на продукцию провоспалительных цитокинов ацинарными клетками и культурой макрофагов, стимулированных L-аргинином. Таким образом, уровень В7-Н3 позволяет косвенно судить о тяжести ОП, а введение моноклональных антител к В7-Н3 снижает выраженность воспалительной реакции при L-аргининовой модели ОП [146, 148, 152].

При тяжелом остром деструктивном панкреатите соотношение между механизмами ССВО и ССПО играет ключевую роль в исходах заболевания и частоте летальности. У пациентов с острым панкреатитом обнаруживается снижение количества Т-лимфоцитов, но повышение хелперной популяции клеток. Оценка популяционного состава Т-лимфоцитов производилась при экспериментальном деструктивном панкреатите. Моделирование острого деструктивного панкреатита у мышей осуществляли введением таурохолата в общий желчный проток. Контрольная группа животных получала инъекции 0,5% раствора хлорида натрия. Выведение животных из эксперимента осуществлялось через 6, 12, 24 и 48 часов после постановки эксперимента. Определение субпопуляций Т-лимфоцитов производилось в крови, тканях печени и селезенки методами проточной цитометрии. Полученные результаты свидетельствовали о повышении содержания CD4 во всех тканях при неизменном уровне CD8. Представительство CD45RB в различных тканях различалось. Авторами утверждается, что по изменению профиля исследованных субпопуляций Т-клеток можно судить о соотношении ССВО и ССПО [179, 197].

При развитии стерильного воспаления некротические клетки и ткани становятся источником биологически активных соединений, способных воздействовать на Toll-рецепторы, активировать сигнальные пути через IkB-

киназу и NF-κB. В работе была проанализирована роль механизмов контроля активности NF-κB, активности В-клеток лимфомы 3 (BCL3), транскрипторных факторов, ассоциированных с NF-κ, у мышей с моделируемым острым билиарным панкреатитом. ОП индуцировали у C57BL/6 (контрольная) и Bcl3(-/-) мышей интраперитонеальной инъекцией церулеина или внутриванкреатическим введением таурохолата натрия. Также были изучены мыши Mdr2(-/-) со спонтанно развивающимся воспалением в ткани поджелудочной железы. Кроме того, для сравнения были проведен иммуногистохимический анализ воспалительно измененных и интактных участков панкреатической ткани у больных, умерших от ОП, либо билиарного тракта у больных, умерших от склерозирующего холангита. Иммунные клетки идентифицировали флюоресцентным методом. В воспалительно измененной ткани поджелудочной железы или билиарного тракта у больных ОП и склерозирующим холангитом по сравнению с интактными участками иммуногистохимически был обнаружен высокий уровень BCL3, фосфорилированных RelA и IκBα. Содержание BCL3 в тканях поджелудочной железы было выше у мышей с церулеиновой моделью ОП и в протоках мышей Mdr2(-/-) по сравнению с контрольной группой. У мышей группы Bcl3(-/-) развивался более тяжелый острый панкреатит при введении церулеина, либо таурохолата натрия, а в ткани поджелудочной железы был гораздо более высокий уровень макрофагов, миелоидных клеток, лендритных клеток, гранулоцитов по сравнению с контрольной группой животных, а также отмечалась более пролонгированная активация NF-κB. У Bcl3(-/-) и Mdr2(-/-) мышей развивался более выраженный холестаза, отмечалось повышение маркеров повреждения печени. Было обнаружено, что BCL3 ингибируют протеосомно-обусловленную дегрануляцию p50, что пролонгирует переход гетеродимеров NF-κB в ДНК. Таким образом, BCL3 – это регулируемый воспалительный медиатор поражения ткани поджелудочной железы и билиарного тракта как у животных, так и у людей с ОП или с холангитом. Его появление купирует воспаление через протеосомно-опосредованный механизм дегрануляции p50 гомодимеров [150, 180].

Пероксисомные активаторы пролиферации являются лигандами, активирующими транскрипцию белков, и принадлежат к суперсемейству ядерных рецепторов. Их активация оказывает значительное влияние на местную иммунную реакцию и впоследствии вызывает развитие хронических воспалительных заболеваний. Относительно мало известно о роли этих рецепторов в регуляции иммунного ответа при воспалительных заболеваниях, в частности при ОП. Отечную форму ОП у мышей индуцировали сверхвысокими дозами церулеина, а некротическую – внутрипротоковым введением таурохолата натрия. После моделирования отечной и деструктивной форм ОП все органы мышей подвергали тщательному анализу. Особое внимание уделяли весу поджелудочной железы, оценке активности амилазы, липазы в плазме крови, концентрациям TNF, IL-1 $\beta$ , молекул адгезии, нитротирозина, поли-АДФ-рибозы, индуцибельного оксида азота. Иммуногистохимически оценивали экспрессию FAS-лиганда, Bax, Bcl-2, активность миелопероксидазы поджелудочной железы, а также методом иммуноблотинга исследовали активность NF- $\kappa$ B. Внутрибрюшинное введение церулеина достоверно вызывало отек ткани поджелудочной железы, нейтрофильную инфильтрацию, сопровождаемую апоптозом клеток. При внутрипротоковом введении таурохолата развивались более тяжелые некробиотические изменения в ткани поджелудочной железы, отмечалось повышение активности ее ферментов, отмечались характерные сдвиги цитокинового баланса в сторону воспалительных изменений, обусловленных изменением активности NF- $\kappa$ B [182, 192, 193].

В следующей представленной работе авторы демонстрируют, что активация макрофагального звена при тяжелом ОП происходит за счет гликированных фрагментов главного комплекса гистосовместимости MHC III путем активации и модулирования dsRNA-зависимой протеинкиназы. Фармакологическое и генетическое ингибирование dsRNA-зависимой протеинкиназы в эксперименте на мышах с L-аргининовой или церулеиновой моделью острого панкреатита уменьшает экзосомальное выделение IL-1 $\beta$ , купирует системное воспаление, уменьшает частоту летальных исходов в исследуемой группе.

Изучение нуклеосомнозависимых механизмов выделения воспалительных медиаторов позволит разрабатывать патогенетически обоснованные методы лечения тяжелого острого панкреатита [198].

Апоптоз – запрограммированная клеточная гибель, полезная форма некроза клеток при ОП. Однако мало известно о том, как индукция апоптоза может повлиять на степень тяжести ОП, поскольку клиренс апоптотических клеток мог бы уменьшать воспаление и регулировать иммунные реакции. Кроме того, ряд исследователей утверждают, что клетки, погибающие в ходе апоптоза, стимулируют противовоспалительную реакцию. Для проверки этой гипотезы авторами был проведен эксперимент, заключающийся в культивировании резидентных макрофагов с ацинарными клетками, погибшими в ходе апоптоза. В последующем в культуральной жидкости исследовали уровень IL-10 и экспрессию рецепторов фагоцитоза. Результаты свидетельствовали о повышении представленности на мембранах макрофагов CD36 и повышении продукции IL-10, который, как известно, является противовоспалительным цитокином [7, 24, 61, 98].

Исследователями была установлена взаимосвязь между Fas, экспрессией FasL с апоптозом лимфоцитов в реализации патологического иммунного ответа при инфекционных осложнениях тяжелого ОП, моделируемого у мышей. Сорок мышей Balb/c мужского пола путем случайной выборки были разделены на контрольную группу, группу с ОП средней степени тяжести и с тяжелым ОП. Экспрессия Fas/FasL, матричной рибонуклеиновой кислоты (mRNA) и белка наблюдалась в активированных лимфоцитах группы с тяжелым ОП ( $p < 0,01$ ). Активация процессов апоптоза привела к уменьшению числа циркулирующих лимфоцитов в этой группе, что в дальнейшем вызвало увеличение процента развивающихся гнойных осложнений в группе с тяжелым ОП. Математический анализ позволил определить положительные достоверные корреляционные связи между экспрессией Fas/FasL и апоптозом лимфоцитов и отрицательные корреляционные связи между экспрессией Fas/FasL, CD4 (+), CD19 (+)-лимфоцитами и соотношением CD4 (+)/CD8 (+) при тяжелом ОП

( $p < 0,01$ ). Результаты, полученные в работе, позволяют утверждать, что экспрессия Fas/FasL связана с инфекционными осложнениями и тяжестью ОП, обусловленными повышением процента апоптоза лимфоцитов [116, 145, 179].

Инфицирование очагов панкреонекроза за счет бактериальной транслокации является основной причиной неблагоприятных исходов тяжелого ОП. Модели на животных призваны решить три основные проблемы, связанные с транслокацией бактерий: избыточный рост микрофлоры кишечника, нарушение барьерных свойств кишки, иммунные нарушения. Недостаточно изучен вопрос о способах профилактики бактериальной транслокации обоснованной антибактериальной терапии при ОП. В отдельных экспериментальных работах для торможения бактериальной транслокации предлагают повышение барьерных свойств слизистой кишечника, а также коррекцию микробиоценоза кишечника [170].

Некоторые авторы утверждают, что независимо от причин, ОП – это тканевая деструкция, инициируемая иммунным воспалением. Проведенная работа была сконцентрирована на изучении универсальных путей клеточной активации при различных моделях ОП, применяемых для разработки новых подходов к диагностике и лечению этого заболевания. Различные модели ОП ассоциированы со стрессом эндоплазматического ретикулума, оксидантными нарушениями, и изменениями процессов поглощения некротически измененных ацинарных клеток. Определенная роль в этом процессе принадлежит взаимодействию Toll4-подобного рецептора, провоспалительных сигнальных молекул, липополисахаридов клеточных мембран грам-отрицательных микроорганизмов кишки и погибших ацинарных клеток. Кроме того, авторы убеждены, что Toll4-рецепторы могут стать мишенью для фармакотерапевтических средств, которые либо уже применяются, либо можно будет применять при ОП [168, 170].

При тяжелом ОП эндотоксиновая и бактериальная транслокация из просвета кишки является основной причиной инфекционного воспаления и высоких показателей летальности. Toll-подобные рецепторы (TLRs) позволяют

клеткам распознавать микроорганизмы и формировать различные формы иммунного ответа. Исследование посвящено оценке экспрессии TLR2 и TLR4 на клетках кишечного эпителия при тяжелом ОП. ОП моделировали инъекцией 3% раствора диоксихолата натрия в проток поджелудочной железы крысы. Образцы терминального отдела подвздошной кишки у животных забирали через 2, 6, 12 и 18 часов после моделирования ОП. Представительность TLR2/4 оценивали иммуногистохимически. Активность NF- $\kappa$ B – по активности продуцируемых ферментов. Экспрессия TLR2/4 возрастала через 2 и 6 часов после индукции ОП и снижалась через 12 и 18 часов от момента постановки эксперимента. Максимальная активность NF- $\kappa$ B отмечалась через 6 часов и снижалась через 18 часов после индукции. Иммунная реактивность на уровне эпителия кишечника повышается в первые часы развития ОП и снижается уже через 18 часов от момента заболевания. TLRs могут играть определенную роль в транслокации бактериальных клеток через кишечную стенку [168]. TLR2 распознают липотиохолевую кислоту грам-положительных бактерий, а TLR4 – липополисахариды грам-отрицательных бактерий. Исследование было посвящено изучению медиаторных эффектов экспрессии TLRs на макрофагах при тяжелом ОП у крыс. Тяжелый ОП у крыс Wistar индуцировали введением 3% раствора диоксихолата натрия в проток поджелудочной железы. Макрофаги выделяли из промывных вод после бронхоальвеолярного лаважа через 6 часов после индукции ОП. TLR2 и TLR4 регистрировали методом иммуноблоттинга в режиме реального времени. Продукцию макрофагами TNF оценивали через 4 часа после их стимуляции *in vitro* липотиохолевой кислотой, либо липополисахаридами грам-отрицательных бактерий. Экспрессия TLR2, TLR4 (мРНК и белка) и стимулированная липотиохолевой кислотой, либо липополисахаридом продукция TNF снижались при моделировании тяжелого ОП. Результаты позволили авторам утверждать, что подобная супрессия на ранних стадиях ОП может быть причиной инфекционных осложнений ОП [168, 183].

Цитокины вносят большой вклад в патогенез ОП, а их изучение позволяет не только глубже понять патогенез этого заболевания, но и разработать па-

тогенетически обоснованные терапевтические стратегии по ограничению поражения ткани поджелудочной железы и уменьшению риска полиорганной дисфункции. Основное значение экспериментальных исследований ОП заключается в оценке риска и причин развития этого заболевания, а также степени полиорганной дисфункции, обусловленной системным воспалением. Недостаточно изучен вопрос о соотношении провоспалительных цитокинов, их роли в развитии ССВО. Детальное понимание патофизиологических процессов цитокинового каскада может быть полезным при разработке лечебной тактики ОП, снижении летальности и смертности от этого заболевания [181].

TNF – это плеiotропный цитокин, вызывающий эффекты повреждения при аутоиммунных и воспалительных заболеваниях. Исследователи утверждают, что это ключ для регуляции провоспалительных цитокинов, молекул лейкоцитарной адгезии и активаторов иммунного ответа. Экспериментальные работы последних лет указывают на ведущую роль TNF в патогенезе ОП, а также степень его тяжести, выраженности системных воспалительных изменений и полиорганной дисфункции.

Текущие клинические исследования динамики концентрации TNF при ОП позволят прогнозировать тяжесть заболевания и риск развития полиорганной недостаточности, а также септического шока.

Однако TNF быстро элиминируется из кровотока, и точность измерений его содержания находится в жесткой временной зависимости. Таким образом, потенциальное прогностическое значение этого медиатора имеет место быть только в первые дни после начала болезни. В этой связи на экспериментальных моделях ОП для последующего внедрения в клинику оценки содержания TNF должны быть точно разработаны критерии включения и исключения, а также четкие временные критерии определения уровня этого медиатора [34, 76, 123].

Индуклируемый глюкокортикоидами рецептор к TNF (белок GITR) является коstimулятором Т-лимфоцитов и может модулировать врожденный и адаптивный иммунный ответ, кроме того, участвует во многих процессах реа-

лизации воспалительной реакции при различных заболеваниях. В работе было проанализировано, влияет ли блокирование GITR на течение и исходы экспериментального ОП. У мышей GITR (-/-) и GITR (+/+) ОП моделировали введением сверхмаксимальной дозы церулеина. Животных с GITR (+/+) также разделили на несколько групп, одной из которых вводили церулеин для индукции ОП, другой – дополнительно вводили белок Fc-GITR (до 6,25 мкг на мышь). Наименее выраженные изменения обнаруживались у мышей GITR (-/-), по сравнению с мышами GITR (+/+), с заметными различиями в степени отека ткани поджелудочной железы, нейтрофильной инфильтрации. Введение мышам с ОП GITR (+/+) белка Fc-GITR уменьшало воспалительные изменения в панкреатической ткани по сравнению с группой, не получавшей этого соединения. Блокирование GITR модулировало активность NF-κB, содержание в крови TNF, IL-1β, индуцибельной NO-синтазы, нитротирозина, поли-АДФ-рибозы, молекул межклеточной адгезии, Р-селектина. Таким образом, система GITR играет важную роль при развитии ОП у мышей, а эффекты Fc-GITR могут быть полезными при лечении ОП [195].

Наличие на клетках VIP-рецептора указывает на возможное участие этих клеток в иммунитете и воспалительной реакции. Существует 2 подтипа VIP-рецепторов (VPAC1-R и его агонист VPAC2-R). ОП моделировали на мышах четырьмя интраперитонеальными инъекциями церулеина в сочетании с липополисахаридом. Подтверждением развития служили повышенный уровень амилазы и соответствующие гистологические изменения в тканях. В культуре моноцитов оценивалась продуцирующая способность клеток IL-6 и TNF, а также экспрессия VPAC1-R и VPAC2-R. При наличии VPAC1-R уровень амилазы крови снижался, тогда как при наличии VPAC2-R – заметно увеличивался. В присутствии на клетках VPAC1-R уменьшалась выраженность изменений в тканях поджелудочной железы. При наличии VPAC2-R таких изменений не происходило. То же отмечалось при исследовании концентрации IL-6 и TNF в плазме крови [177].

Нарушения в жизненно важных органах при ОП зачастую играют основную роль в танатогенезе заболевания. Одним из таких органов-мишеней при ОП является головной мозг. Авторы работы гипотетически предположили, что при ОП патологический иммунный и воспалительный ответы могут зависеть от содержания в головном мозге индоламин-2,3-диоксигеназы и серотонина. Около 210 взрослых крыс было рандомизировано на 5 групп: контрольная 0 часов, экспериментальные – 6, 24, 48 и 72 ч. ОП индуцировали интрапанкреатическим введением таурохолата натрия. Произведена оценка плазменного уровня TNF и IL-6, серотонина, 5-НИАА. Уровень индоламин-2,3-диоксигеназы и моноаминоксидазы оценивали в различных участках головного мозга крыс. Концентрация IL-6 и TNF нарастала через 24, 48 и 72 ч после моделирования ОП. Отмечалось повышение содержания индоламин-2,3-диоксигеназы в гиппокампе и коре преимущественно через 48 и 72 ч от момента развития ОП. В других отделах головного мозга уровень этого соединения достоверно не нарастал. Уровень моноаминоксидазы в группах 6 и 24 ч снижался в стрие, гиппокампе и фронтальной коре. Таким образом, при ОП такие цитокины, как IL-6 и TNF, могут играть важную роль в активации нервных путей использования индоламин-2,3-диоксигеназы, обуславливая мозговую симптоматику при ОП [172].

Система комплемента является частью гуморальной иммунной системы и первой линией в борьбе с патогенами, поскольку ее медиаторы составляют комплекс ранней воспалительной реакции. Кроме того, за счет медиаторов системы комплемента активируются различные направления реакций иммунной системы. Различные заболевания, такие как острый панкреатит, потенциально опасны в плане развития ССВО и ДВС, так как протеазы могут активировать ключевые эффективные звенья системы комплемента, запускаящие эти процессы. Кроме того, комплемент при взаимодействии с поджелудочной железой может переключать про- и противовоспалительные механизмы, которые по сей день остаются недостаточно изученными. Успех в лечении острого

панкреатита может заключаться в разработке терапевтических стратегий коррекции системы комплемента [162].

Отдельного внимания заслуживают работы, в которых производится оценка участия метаболитов в патогенезе ОП. Активированный С-реактивный белок оказывает плеiotропные эффекты на иммунную систему, гемостаз, атопические пути воспаления, что делает возможным развитие кровотечения из сосудов парапанкреатической клетчатки. Экспериментальные и клинические исследования тяжелого ОП, осложненного сепсисом и полиорганной дисфункцией, свидетельствуют о важной роли С-реактивного белка в этих процессах [37, 182].

Сероводород играет важную роль для сердечно-сосудистой, центральной нервной и желудочно-кишечной систем, так как это соединение обладает вазодилатирующим действием. В этой связи актуален интерес к сероводороду как к участнику воспаления при многих заболеваниях. Другим соединением, играющим важную роль при воспалении, является протеин Р, который выделяется из нервных окончаний и связывается с нейрокином-1 в качестве посредника для возникновения боли. Кроме того, вещество Р повышает капиллярную проницаемость и может быть причиной кровоизлияний. Авторами на экспериментальных моделях ОП, сепсиса, ожоговой болезни установлена важная роль сероводорода и вещества Р как провоспалительных медиаторов [152].

### **1.3. Фармакологическая эффективность методов медикаментозной терапии различных форм острого панкреатита**

В доступной литературе очень небольшое количество экспериментальных работ, в которых проводится оценка влияния фармакотерапевтических средств либо соединений на основные патогенетические механизмы развития острого панкреатита. В одних исследованиях проводится оценка фармакологических эффектов уже известных и используемых в хирургической практике средств, в других – соединений и препаратов, которые ранее не применялись при ОП [37, 172].

Одним из известных препаратов для применения при ОП является 5-фторурацил. Задача исследования заключалась в оценке его модулирующих эффектов на про- и противовоспалительные цитокины при ОП и определении механизмов этих эффектов. Все крысы были разделены на 3 группы: 1-я – с ложной лапаротомией; 2-я – с моделью ОП, индуцируемой введением 5% холата натрия в дозе 1,0 мл/кг без всякого лечения, 3-я группа – с моделируемым ОП, которым дополнительно водили 40 мг/кг 5-фторурацила. Животные 2-й и 3-й групп выводились из эксперимента через 2, 6 и 24 часа после моделирования ОП. В крови подопытных животных при помощи ИФА определяли TNF, IL-1, IL-6, IL-10, TGFb. Кроме того, оценивали массу поджелудочной железы и общий анализ крови. Четыре крысы во 2-й группе и одна в 3-й умерли после моделирования ОП. У крыс с ОП отмечалось повышение провоспалительных цитокинов (TNF, IL-1, IL-6) через 2 и 6 часов после индукции, при этом противовоспалительные цитокины (IL-10, TGFb) повышались через 24 часа. После применения 5-фторурацила уровни TNF, IL-1 и IL-6 в плазме крови снижались через 2 и 6 часов после операции, а уровни IL-10, TGFb снижались через 24 часа от момента постановки эксперимента. Об уменьшении степени тяжести ОП говорило снижение активности амилазы в крови, массы ткани поджелудочной железы, а также количества нейтрофилов в клиническом анализе крови. 5-фторурацил – это антиметаболит и иммуносупрессор, спо-

способный минимизировать негативные эффекты провоспалительных цитокинов, а также уменьшить патофизиологические нарушения во внутренних органах при ОП [166].

Формирование различных форм иммунного ответа регулируется нервной системой, в частности блуждающим нервом. Кроме того, напрямую зависит от наличия про- и противовоспалительных цитокинов. При прогрессировании острого панкреатита из локальной в генерализованную форму эти медиаторы играют доминирующую роль. Исследование было посвящено оценке влияния фармакологической стимуляции холинергических рецепторов при моделировании деструктивной формы тяжелого ОП. Экспериментальный тяжелый ОП моделировали у крыс Wistar введением гликодезоксихолевой кислоты. Животных разделили на 4 группы: 1-я – с ОП, не получавшие препаратов, 2-я, 3-я, 4-я группы с ОП получали соответственно никотиновую кислоту, физостигмин, неостигмин (суммарно 36 крыс). Двенадцать часов спустя после индукции ОП отмечалось повышение миелопероксидазной активности панкреатоцитов, а также высокая летальность в группах. Это подтверждало тяжелое течение заболевания. Применение холинергических препаратов снижало активность миелопероксидазы панкреатоцитов, тяжесть течения заболевания, следовательно, и частоту летальных исходов. Таким образом, стимуляция холинергических рецепторов позволяет эффективно проводить профилактику осложнений и ограничивать распространенность поражения поджелудочной железы [183].

Достаточно большой раздел в современных исследованиях занимают антимедиаторные препараты и соединения. Одной из таких работ является оценка фармакологических эффектов тоцилизумаба (антител к IL-6 рецепторам) при тяжелом остром панкреатите, осложненном поражением легких. В исследовании подобрана оптимальная дозировка тоцилизумаба для ингибирования рецепторов к IL-6 при экспериментальной таурохолатной модели ОП. ОП индуцировали ретроградным введением таурохолата натрия в билиарный тракт в дозе 50 мг/кг. Крысы были разделены на несколько групп в зависимости от

вводимой дозы тоцилизумаба (1, 2, 4, 8 и 16 мг/кг). Введение рецепторного антагониста осуществляли в хвостовую вену после моделирования тяжелого острого панкреатита. В качестве контрольной группы исследовали интактных крыс, которым вводили гипердозы тоцилизумаба (8, 16, 32 и 64 мг/кг). Плазму крови и ткани экспериментальных животных исследовали в различные временные промежутки после постановки эксперимента (через 2, 6, 12, 18 и 24 часа). При введении тоцилизумаба крысам с моделируемым ОП, в отличие от животных, не получавших препарата, наблюдались гистологические изменения в поджелудочной железе, легких, лабораторные параметры тяжести ОП, такие как уровень активности амилазы, С-реактивный белок, сурфактант, миелопероксидазная активность, изменялись в меньшей степени. При оценке фармакологических эффектов тоцилизумаба была установлена его оптимальная терапевтическая доза – 2 мг/кг. Токсических и реверсивных эффектов тоцилизумаба у интактных животных обнаружено не было. Кроме того, при введении тоцилизумаба отмечалась деактивация NF-κB, активатора транскрипции 3, хемокинов (C-X-C motif). Таким образом, экспериментальное исследование подтверждает эффективность и безопасность применения тоцилизумаба при экспериментальном тяжелом остром панкреатите, осложненном дыхательными нарушениями, и позволяет рекомендовать исследование его фармакологических эффектов в клинике [166].

Было также показано, что TNF может быть новой точкой приложения фармакотерапевтических эффектов при лечении ОП. Однако роль талидомидина и иммуномодуляторов-ингибиторов TNF изучена недостаточно. ОП индуцировали внутрибрюшинными инъекциями мышам церулеина в дозе 50 мг/кг через 1 час пятикратно, в другой группе животных за час до первой инъекции церулеина вводили талидомидин в дозе 200 мг/кг. Через 24 часа отмечалось развитие ОП. У мышей оценивали гистологическую картину внутренних органов, активность амилазы, липазы крови, уровни TNF, IL-1β, миелопероксидазную активность, провоспалительные цитокины, адгезию лейкоцитов, TNF, сосудистые эндотелиальные факторы роста, апоптотические бел-

ки. Введение талидомида снижало степень активности ферментов, уровни цитокинов и уменьшало степень отека и некротических изменений ткани поджелудочной железы по гистологическим данным [35, 162].

Не менее интересные результаты получены авторами при исследовании эффектов антимикробных пептидов, в частности, кателицидин-связанного антимикробного пептида. Кателицидин способен модулировать различные клетки иммунной системы, которые начинают выделять в кровь антимикробные пептиды. Но эти механизмы изучены недостаточно. В исследование включали две серии мышей – с отсутствующим CNLP геном и с фенотипом C57BL/6J. Моделирование ОП осуществляли введением субмаксимальной дозы церулеина. После этого оценивали активность амилазы крови, панкреатической миелопероксидазы и концентрацию провоспалительных цитокинов. Последовательная оценка тяжести общего состояния, содержания воспалительных маркеров в исследуемых группах животных позволила установить, что по сравнению с контрольной и 2-й группами животных (C57BL/6J) у мышей с CNLP наиболее «тяжелые» фенотип и провоспалительный ответ при моделировании острого панкреатита. Это подтверждалось более высокими значениями активности амилазы крови, панкреатической миелопероксидазы и уровнем TNF. Лабораторные исследования подтверждались худшей морфологической картиной поджелудочной железы в этой группе животных [157].

Включение иммуномодулирующих средств в лечение ОП является предметом дискуссии во многих экспериментальных и клинических исследованиях. У крыс на модели тяжелого ОП, вызванного внутривенным введением таурохолата натрия, была проведена оценка иммуномодулирующих эффектов рекомбинантного IF $\gamma$  и иммуносупрессорных эффектов соединения FK506. Животных выводили из эксперимента через 3, 6, 24 часа, а также 3 и 7 дней. Производилась оценка местных и системных признаков воспаления. Введение IF $\gamma$  и FK506 уменьшало прогрессию интрапанкреатического некроза в течение первых 24 часов после индукции ОП, наряду с существенным сокращением последующей инфильтрации ткани нейтрофилами и сниженной

активностью миелопероксидазы. Расширение участков некроза ткани поджелудочной железы за счет апоптоза было наиболее низким в группе, получавшей FK506. В ткани поджелудочной железы крыс с ОП отмечалось повышение экспрессии РНК таких медиаторов, как IL-1 $\beta$ , TNF и IL-2. Однако у крыс, получавших рекомбинантный IF $\gamma$  и FK506, эти параметры были существенно ниже. Таким образом, тяжелый острый панкреатит связан с ранней альтерацией, обусловленной активацией иммунной системы за счет Т-лимфоцитов, снижением функциональной активности моноцитов и макрофагов. Рекомбинантный интерферон и соединение FK506 эффективно купируют указанные иммунологические сдвиги [148].

Лечебная тактика при ОП, в том числе, должна включать профилактику инфицирования очагов некроза. Исследования *in vitro* доказали, что специально отобранные пробиотики могут тормозить бактериальную транслокацию. Выполненная в Нидерландах работа позволила создать специальный комплекс пробиотиков «Probiotics in pancreatitis trial» (PROPATRIA), эффективный при ОП для торможения бактериальной транслокации через стенку толстой кишки [146]. Накопление клинических и экспериментальных знаний позволяет утверждать, что раннее начало энтерального питания дает возможность уменьшить воспаление, а в ряде случаев предотвратить инфицирование очагов панкреонекроза. Очевидно, что энтеральное питание должно быть подобрано таким образом, чтобы стимулировать иммунную систему. Следовательно в состав должны входить растительные волокна, живые молочнокислые бактерии, что особенно важно для поддержания иммунной реактивности, а также для уменьшения выраженности ССВО и полиорганной недостаточности. В качестве энтерального питания авторы использовали препарат, включающий бактериальные симбионты [157].

Известно, что гемофильтрация позитивно влияет на процессы репаративной регенерации при инфекционных процессах, удаляя медиаторы сепсиса. В исследовании была произведена оценка воздействия различных методик непрерывной гемофильтрации на состояние иммунного статуса при панкреато-

генном сепсисе у свинок. ОП у свинок вызывали внутривенным введением 4% таурохолата натрия в дозе на 1 мл/кг и энтерокиназы в дозе 2 мл/кг. Животные были разделены на несколько групп: в 1-й группе проводили гемофильтрацию низкого объема (BW на 20 мл/кг), во 2-й с теми же параметрами, но фильтры меняли каждые 12 часов, в 3-й группе гемофильтрация большого объема (BW на 100 мл/кг), фильтры меняли каждые 12 часов. Основным критерием эффективности было выживание. В крови оценивали уровень цитокинов, МНС II, CD14 на лейкоцитах, наличие в крови эндотоксинов. Гемофильтрация большим объемом была более эффективной по сравнению с менее интенсивными методиками лечения в профилактике сепсиса. Долгосрочное выживание (более 60 часов) отмечалось у 67% свинок этой группы, в отличие от 33% животных групп, получавших низкоинтенсивную гемофильтрацию. Высокоинтенсивная гемофильтрация повышала содержание TNF, содержание МНС II, экспрессию на моноцитах CD14, в отличие от низкоинтенсивной гемофильтрации. Кроме того, эта методика улучшала параметры оксидантной системы, активность фагоцитоза. Авторы делают вывод, что применение этой методики при ОП необходимо в клинике [169, 183].

### Резюме.

В связи с разнообразием форм, осложнений и частотой летальных исходов, преимущественно при тяжелом остром панкреатите, изучение этого заболевания не теряет своей актуальности. В современной панкреатологии в основном удалось добиться единых взглядов на классификацию острого панкреатита и его осложнений. Надо отметить, что особые перспективы для консервативного и хирургического лечения тяжелых осложненных форм отводятся острому панкреатиту билиарной этиологии, поскольку ликвидация протоковой гипертензии и обоснованная медикаментозная терапия практически полностью могут купировать развитие этого грозного заболевания на ранних сроках [167].

Патогенез этого заболевания остается сложной и окончательно не решенной проблемой. Большинство авторов признают роль иммунной системы не только в прогрессировании острого панкреатита, но и в развитии локальных и системных осложнений. В первую очередь это касается медиаторов воспалительной реакции, которые продуцируют различные клетки, обеспечивающие формирование адаптивных и врожденных форм иммунного ответа. Различные по химической структуре биологически активные соединения, в том числе цитокины, компоненты и регуляторы системы комплемента, метаболиты оксидантной системы, антиоксидантные ферменты, принимают непосредственное участие в формировании синдрома системной воспалительной реакции. Этот патологический феномен не является основным патогенетическим механизмом альтерации ткани поджелудочной железы и парапанкреатической клетчатки, но его развитие существенно утяжеляет течение заболевания и его исход, а также может быть лишь одним из симптомокомплексов сепсиса. Процессы перекисного окисления липидов наряду с гипоксией и нарушениями свертывающей системы крови являются универсальными патологическими механизмами, приводящими к дисрегуляции иммунной системы и нарушению процессов репаративной регенерации. Однако исследованию ок-

сидантного статуса и взаимодействий между иммунной и оксидантной системами при остром панкреатите уделяется недостаточное внимание.

Недостаточно ясны результаты некоторых исследований, которые свидетельствуют об отсутствии оксидантных нарушений при остром панкреатите легкой степени тяжести. Мало изучены вопросы взаимодействия иммунной и оксидантной систем при этом заболевании, в частности при остром билиарном панкреатите. Открытым остается вопрос о необходимости проведения иммуномодулирующей, мембранопротекторной и антиоксидантной терапии при ОП. При этом билиарная этиология заболевания уже свидетельствует о необходимости включения этих препаратов в комплексное лечение, а существующие протоколы и стандарты лечения ОП позволяют применять такие комбинации лекарственных средств только по дополнительным показаниям. Дискутабельность этого вопроса еще обусловлена тем, что отсутствуют четкие показания в зависимости от формы и тяжести заболевания, его стадии. Однако ряд исследований, проведенных ранее, указывает на положительные результаты от совместного применения сочетаний препаратов с иммуномодулирующей, антиоксидантной и мембранопротекторной активностью при деструктивных формах ОП, в том числе билиарной этиологии. В то же время при легких по степени тяжести формах ОП проведение иммунокоррекции либо сомнительно, либо проводится исключительно с применением иммуномодулятора.

## **2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

### **2.1. Экспериментальные исследования**

Воспроизведение ЭОП осуществляли на 250 крысах Wistar массой от 180 до 250 г без внешних признаков заболеваний. Основную и контрольную группы группировали по сле карантинизации в специальных зонах вивария ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России. Во всех группах соблюдали одинаковые режимы пребывания: содержания, пищевой и питьевой режим, перемены ночь/день. Получение достоверных результатов обеспечивалось группировкой репрезентативных групп от 18 до 20 крыс с учетом летальности. В контрольные и опытные группы вводили крыс одной поло-возрастной группы, закупленные в питомнике «Столбовая». Вариация массы экспериментальных животных составляла не более 10%. Лабораторные и морфологические показатели оценивали в одно и то же время суток (с 8 до 12 ч), с соблюдением принципов гуманности, изложенных в Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей (г. Страсбург, Франция, 1986), и в соответствии с правилами лабораторной практики РФ (приказ МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 г.).

### **2.2. Моделирование острого панкреатита различной степени тяжести**

Литературные данные и стартовые исследования проведенные при подготовке работы с последующим морфологическим исследованием материала убеждают, что использование токсикантов и интрадуктарное введение препаратов приводят к деструктивным изменениям в поджелудочной железе экспериментальных животных, поэтому для воспроизведения ЭОП легкой степени (интерстициальный по патологоанатомическим данным) была использована дисциркуляторная модель этого заболевания. Опытным животным выполняли вскрытие брюшной полости, после этого, используя жидкий азот производили дозирован-

ную аппликацию на одну из долей. Через 3 часа у 80% крыс развивался интерстициальный ЭОП легкой степени тяжести [46]. Для чистоты исследования дальнейший анализ результатов выполняли только у тех животных, у которых регистрировалось развитие интерстициального ЭОП легкой степени по данным морфологического исследования.

Моделирование уживных форм ЭОП средней степени тяжести и тяжелого осуществляли по разработанной методике (патент № 2709220 от 17.12.2019). Поставленная задача решается тем, что для моделирования острого панкреатита вместо специальной буферной системы использовался 50% раствор желчи (рН = 6,0) с последующим его внутрипротоковым введением, без канюляции большого сосочка двенадцатиперстной кишки. С целью контроля над уровнем тяжести и площадью распространения процесса поражения *pancreas* мы используем этапное наложение турникетов на места впадения добавочных протоков *pancreas* и *ductus choledochus*, что дает старт запуску острого панкреатита средней и тяжелой степени тяжести.

Итогом такого метода является запуск острого панкреатита (ОП) методом лигирования протоков левой и/или правой долей поджелудочной железы крысы с последующим разовым внутрипротоковым введением 50% раствора желчи с рН=6, в дозе 0,2 мг/кг. При таком способе моделирования ОП в *pancreas* развивается деструкция, что подтверждается морфологически.

У животных с экспериментальной моделью обструктивного панкреатита при морфологическом исследовании *pancreas* выявлены большие фрагменты разрушенных тканей в виде обширных бесструктурных эозинофильных очагов некроза с выраженной перифокальной воспалительной инфильтрацией преимущественно полиморфноядерными лейкоцитами (рисунок 1-а). При этом некротические изменения распространялись на парапанкреатическую клетчатку с ее воспалительной инфильтрацией (рисунок 1-в, г). В сохранившейся ткани поджелудочной железы, особенно вблизи очагов некроза, развивались выраженное полнокровие сосудов и интерстициальный отек (рисунок 1-б).

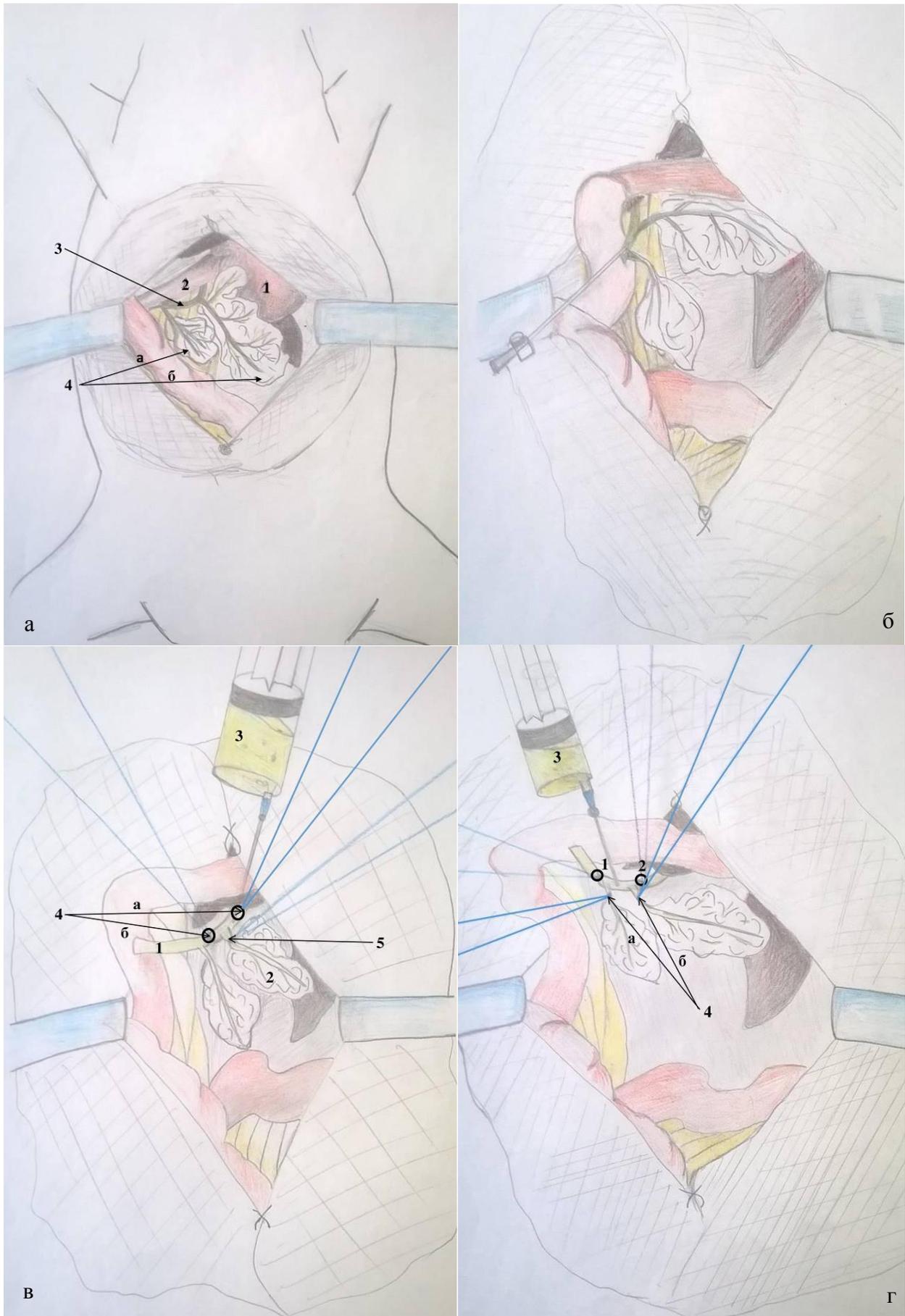
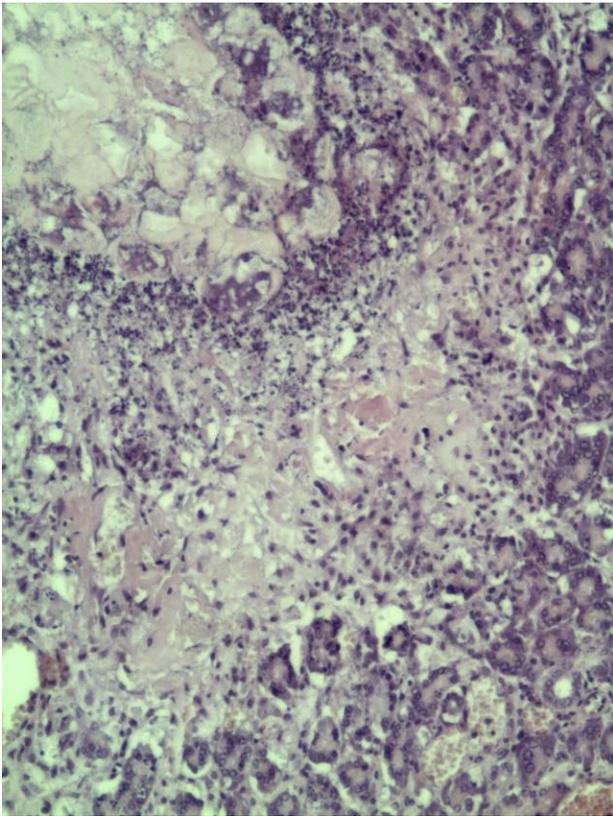
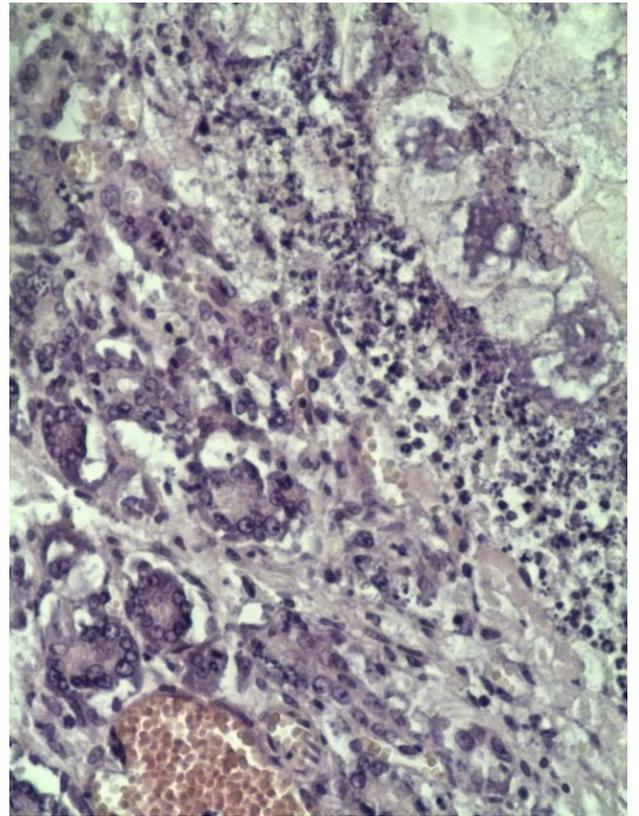


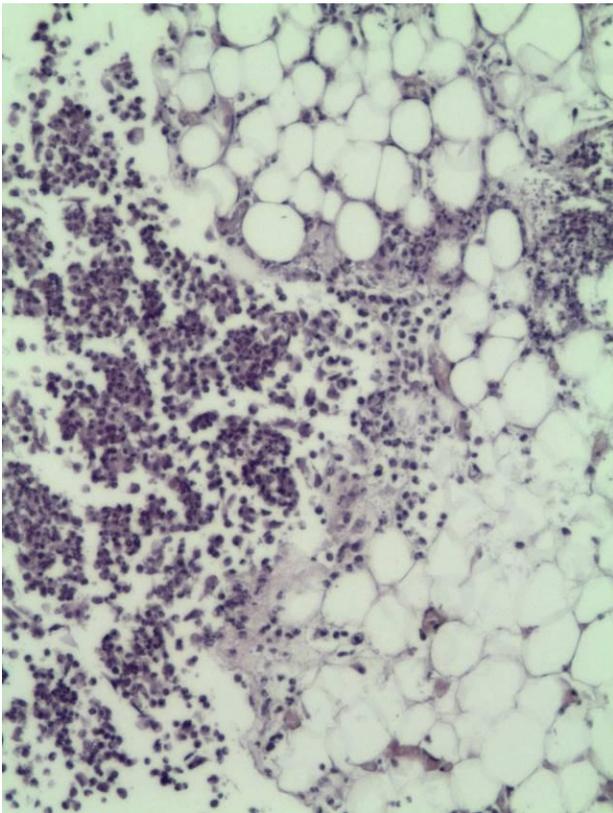
Рисунок 1 – Схема моделирования острого деструктивного панкреатита.



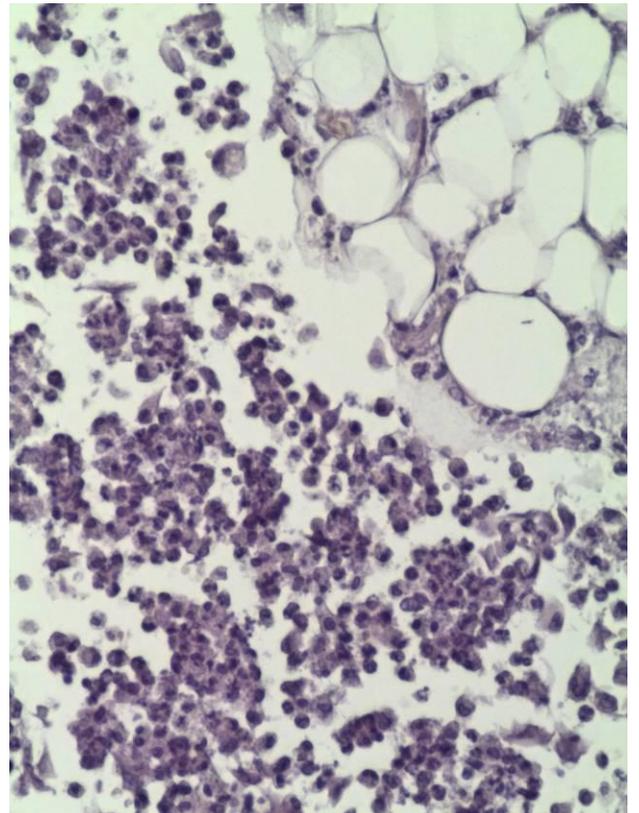
а



б



в



г

Рисунок 2. – Морфологические изменения ткани поджелудочной железы у крыс с острым деструктивным панкреатитом. Микрофото. Окр. гематоксилином и эозином; а, в –  $\times 100$ ; б, г –  $\times 200$ .

При вскрытии брюшной полости (рисунок 1а) в рану выводится петля двенадцатиперстной кишки (рисунок 1а (2)). В гепатодуоденальной связке определяется общий желчный проток крысы (рисунок 1а (3)) диаметром 0,27- 0,57 мм. На расстоянии приблизительно 1,5 см от ворот печени в общий желчный проток по задней поверхности впадает дистальный панкреатический проток диаметром приблизительно около 0,2-0,3 мм, что лучше видно при рассечении связки *lig. gastrocolicum* и отведении желудка (рисунок 1а (1)). При этом мы увидим общий желчный проток, впадающий в него дистальный панкреатический проток (рисунок 1а (4а)), часть поджелудочной железы, прилежащую к задней стенке желудка и к воротам селезенки. При данном доступе можно увидеть дуоденальную часть поджелудочной железы, дренирующуюся дополнительным протоком добавочной долей поджелудочной железы (рисунок 1а (4б)), который впадает в общий желчный проток по задней его поверхности на расстоянии около 0,5 см от места вхождения общего желчного протока в стенку двенадцатиперстной кишки. Произвели забор желчи из общего желчного протока с помощью катетера для приготовления ее 50% раствора с рН=6 (рисунок 1а (2)).

Отличие метода от существующих заключается в возможности моделирования ОП различной степени тяжести без канюлизации большого сосочка двенадцатиперстной кишки за счет воспроизведения модели с наложением турникетов (рисунок 1в (4а), рисунок 1в (4б)) на общий желчный проток (рисунок 1в (1)) выше и ниже места впадения дистального протока поджелудочной железы (рисунок 1в (2)) и введения по катетеру 50% раствора желчи в дозе 0,2 мг/кг (рисунок 1в (3)), с последующей перевязкой данного протока (рисунок 1в (5)), в результате чего наблюдается формирование ОП средней степени тяжести (рисунок 1в). Моделирование ОП тяжелой степени достигается наложением двух турникетов на общий желчный проток выше места впадения дистального протока поджелудочной железы (рисунок 1г (1)) и ниже места впадения проксимального протока добавочной доли поджелудочной железы (рисунок 1г (2)), введения 50% раствора желчи в дозе 0,2 мг/кг (рисунок 1г (3)), с последующей перевязкой двух протоков поджелудочной железы крысы (рисунок 1г (4а), рисунок 1г (4б)). Во всех случаях перевяз-

ка протоковой системы поджелудочной железы происходит через 15 мин, затем турникеты снимаются, рана послойно ушивается.

Экспериментальные модели ОП воспроизводили за 5 суток до окончания эксперимента, поскольку именно в эти сроки развиваются максимально выраженные изменения лабораторного статуса как по данным литературы, так и по данным наших исследований. Кровь для лабораторных исследований забирали внутрипредсердной инъекцией на 5-е сутки с момента воспроизведения ОП, с использованием средств для наркоза и соблюдением правил асептики и антисептики. Выведение из эксперимента лабораторных животных осуществляли передозировкой наркотических препаратов.

Таким образом, при этом способе отмечается:

- высокая повторяемость положительных лабораторных результатов с высокой достоверностью;
- способы технически просты и доступны для воспроизведения;
- методы позволяют длительное время (до 5 суток) наблюдать за экспериментальными животными, создают условия для проведения фармакотерапии, испытания новых лекарственных форм и сочетаний для лечения и изучения их влияния.

Экспериментальные серии крыс с ЭОП различной степени тяжести делили на 3 группы: 1-я – без введения препаратов (14, 16 и 17 животных соответственно), 2-я – с применением комбинации ферровир (по 20 мг/кг, интрамустикулярно, 1 раз в день, десятикратно), мескидол (50 мг/кг интраперитонеально, 1 раз в день, десятикратно) и фосфоглиф (800 мг/кг per os в 1% суспензии крахмала, 1 раз в день, десятикратно) (по 15, 17, 18 крыс в сериях с легкой, средней и тяжелой степенями тяжести) и 3-я – с применением комбинации полиоксидоний (0,03 мг интрамустикулярно, 1 раз в день, десятикратно), эмоксипина (0,5 мл готового раствора вводили интрамустикулярно, 1 раз в день, десятикратно) и эссенциале Н (0,03 мл, интраперитонеально, 1 раз в день, десятикратно) (15, 18 и 18 крыс соответственно). В качестве контроля исследовали лабораторные показатели у 32 интактных крыс (таблица 1).

Таблица 1 – Распределение крыс с экспериментальным острым панкреатитом различной степени тяжести

№ группы	Условия опытов в группе	Кол-во животных
Интактные животные		11
ЭОП легкой степени тяжести	Без препаратов	14
	Введение ферровира, мексидола и фосфоглива	15
	Введение полиоксидония, эмоксипина и эссенциале Н	15
Интактные животные		11
ЭОП средней степени тяжести	Без препаратов	16
	Введение ферровира, мексидола и фосфоглива	17
	Введение полиоксидония, эмоксипина и эссенциале Н	18
Интактные животные		10
ЭОП тяжелой степени	Без препаратов	17
	Введение ферровира, мексидола и фосфоглива	18
	Введение полиоксидония, эмоксипина и эссенциале Н	18
ИТОГО		180

В 1-й серии животных летальные исходы в основном были обусловлены индивидуальной реакцией животных на наркоз и составляли не более 5,4%. Во 2-й и 3-й сериях животных с ЭОП средней и тяжелой степенями летальность в группах достигала 19,8%.

### 2.3. Производители, дозировки и способы введения препаратов

Выбор комбинаций антиоксидант, мембранопротектор, иммуномодулятор, осуществляли эмпирически на основании предыдущего опыта и результатов других исследователей. В качестве таких лекарственных средств были избраны фосфоглив, эссенциале Н, ферровир, эмоксипин мексидол, и полиоксидоний (таблица 2).

Таблица 2 – Выбор препаратов, дозировки, способы и кратность введения при экспериментальном остром панкреатите для коррекции иммунометаболических нарушений

Препарат	Производитель	Способ введения	Разовая доза мг, мл/кг	Схема введения	
				Количество инъекций (введений)	Интервал между инъекциями (введениями), ч
Ферровир	Техномед-сервис ЗАО ФП (Россия)	парентерально	20 мг	10	24
Полиоксидоний	НПО Петровакс ФАРМ ООО (Россия)	парентерально	0,03 мг	10	24
Мексидол	Фармасофт НПК ООО (Россия)	интраперитонеально	50 мг	10	24
Эмоксипин	Московский эндокринный завод ФГУП (Россия)	парентерально	(0,5 мл после разведения 1 мл 1% раствора препарата в 20 мл 0,9% раствора натрия хлорида	10	24
Эссенциале Н	Санофи Россия АО (Россия)	интраперитонеально	0,03 мл	10	24
Фосфоглив	Фармстандарт Уфа-ВИТА ОАО (Россия)	перорально в 1% крахмальной суспензии	800 мг	10	24

Ферровир (20 мг/кг парентерально, через 24 часа, № 10), мексидол (50 мг/кг интраперитонеально, через 24 часа, № 10), фосфоглив (800 мг/кг перорально в 1% крахмальной суспензии, через 24 часа, № 10).

Полиоксидоний (0,03 мг парентерально, через 24 часа, № 10), эмоксипин (1 мл 1% раствора разводили в 20 мл 0,9% раствора натрия хлорида; 0,5 мл готового

раствора вводили парентерально, через 24 часа, № 10), эссенциале Н (0,03 мл, интраперитонеально, через 24 часа, № 10).

#### **2.4. Методы оценки иммунореактивности у крыс с экспериментальным острым панкреатитом различной степени тяжести**

Для иммунизации экспериментальных животных вводили эритроциты барана (ЭБ) интраперитонеально, из расчета  $10^8$  клеток на 1 кг массы тела. На 5 сутки с момента введения ЭБ исследовали степень развития гуморального иммунного ответа (ГИО) путем подсчета в специальной камере числа антителообразующих клеток (АОК) пульпе селезенки [29]. Клеточную форму иммунного ответа оценивали в реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) на введение эритроцитов барана. Оценку проводили по РК и РМ контрлатерального и регионального *nodī lymphaticī* спустя 24 часа от парентеральной инъекции ЭБ (на 6-е сутки после сенсibilизации ЭБ). Введение антигенов выполняли до окончания эксперимента за 5-6 суток. Изучали активность нейтрофилов периферической крови по фагоцитарному показателю (ФП), фагоцитарному числу (ФЧ) и индексу активности фагоцитоза (ИАФ) [65].  $O_2$ -зависимую активность клеток оценивали фотометрически в реакции восстановления нитросинего тетразолия по показателям оптической плотности (mOD) в НСТ сп. (спонтанный НСТ-тест), НСТ ст. нз (стимулированный неопсонизированным зимозаном НСТ-тест), НСТ ст. оз (стимулированный опсонизированным зимозаном НСТ-тест) и вычисляли коэффициенты функционального резерва – КАо (отношение опсонизированного НСТ-теста к спонтанной реакции), КАН (отношение неопсонизированного НСТ-теста к спонтанной реакции) и КО (соотношение опсонизированного и неопсонизированного НСТ-теста) [33]. Степень процессов перекисного окисления липидов оценивали по содержанию в плазме крови ацилгидроперекисей (АГП) и малонового диальдегида (МДА) [117]. Из всего многообразия антиоксидантных ферментов изучали показатели активности каталазы [67]. Концентрации лабораторно определяемых

метаболитов оксида азота в плазме крови определяли при помощи спектрофотометра и реактива Грисса. Конечные результаты вычисляли по калибровочной кривой с применением растворов нитрита натрия различной концентрации.

## 2.5. Клинические наблюдения

В хирургическом отделении ОБУЗ «Курская городская клиническая больница № 4» было обследовано 46 пациентов в возрасте от 24 до 60 лет с различным по степеням тяжести ОБП, из которых в исследование были включены 23 больных с ОБП легкого течения, для лечения которых требовалось только использование малоинвазивных хирургических методов, и 23 пациента с ОБП среднетяжелого течения, для лечения которых и предотвращения осложнений панкреонекроза, хирургического лечения желчнокаменной болезни использовали только малоинвазивные методы [30, 70, 81, 109, 201, 202]. Распределение больных по проводимому лечению представлено в таблице 3.

Таблица 3 – Распределение больных с острым билиарным панкреатитом различной степени тяжести по проводимому лечению

Степень тяжести	№ группы	Схема лечения	Кол-во
ОБП легкой степени, оперированный	1	Стандартное лечение	11
	2	Стандартное лечение + полиоксидоний + эссенциале Н	12
ОБП средней степени тяжести	1	Стандартное лечение	11
	2	Стандартное лечение + полиоксидоний + эссенциале Н	12
Итого			46
Доноры			20

Критериями для включения в исследование служили: верифицированный диагноз ОБП; показатель суммы баллов по шкале АРАСНЕ II не более 6; лица, поступающие в стационар не позднее 3 суток с момента манифеста заболевания; отсутствие обострения сопутствующей патологии; переносимость

всех исследованных в работе лекарственных средств; письменное информированное согласие на участие в проводимых исследованиях.

Критерии исключения: возраст старше 70 лет; общее состояние больных тяжелое и крайне тяжелое; пациенты с обострением, либо с неполной ремиссией сопутствующей соматической патологией, с онкопатологией и аллергической реакцией на проводимое лечение и отказавшиеся от проводимого исследования.

Рандомизация больных с ОП проводилась по способу лечения, сопутствующей патологии, осложнениям, длительности и этиологии заболевания.

Обе группы больных с ОБП легкого и среднетяжелого течения делились на 2 подгруппы, одна из которых получала стандартную фармакотерапию, во второй дополнительно применяли сочетание полиоксидония (по 6 мг через день, 5 инъекций) и эссенциале Н (10 мл/сут., 5 дней).

Для установления диагноза ОП (после исключения других хирургических заболеваний) пользовались протоколом первичной диагностики сочетания минимум двух из обнаруженных признаков:

а) классическая клиническая картина ОП (интенсивные некупируемые спазмолитиками боли опоясывающего характера, неукротимая рвота, вздутие живота, наличие ЖКБ в анамнезе);

б) характерные признаки по данным УЗИ: увеличение размеров, снижение эхогенности, нечеткость контуров поджелудочной железы; наличие свободной жидкости в брюшной полости;

в) гиперферментемия (гиперамилаземия или гиперлипаземия), превышающая верхнюю границу нормы в три раза и более.

У всех больных с ОБП предпочитали использовать активную хирургическую тактику [78, 112, 112, 124, 173]. У пациентов с легким ОП билиарной этиологии распределение по возрасту было представлено следующим образом. Медиана среднего возраста оказалась в диапазоне между 41 и 60 годами (таблица 4).

Таблица 4 – Распределение больных с ОП билиарной этиологии легкой степени тяжести по возрасту

Больные с ОП билиарной этиологии легкой степени	Схема лечения	Стандартное	Стандартное лечение + полиоксидоний + эссенциале Н	Всего
20-30 лет		0	0	0
31-40 лет		4	3	7
41-50 лет		4	5	9
51-60 лет		3	4	7
Всего		11	12	23

Мужчин и женщин в представленной группе больных с ОБП легкой степени тяжести было приблизительно поровну (таблица 5).

Таблица 5 – Распределение больных с легким ОБП по полу

Больные с ОП билиарной этиологии легкой степени	Схема лечения	Стандартное	Стандартное лечение + полиоксидоний + эссенциале Н	Всего
Мужчин		5	5	11
Женщин		6	7	12
Всего		11	12	23

Из сопутствующих заболеваний у пациентов с ОБП легкого течения доминировали хронический гастрит, затем ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертония (таблица 6).

Таблица 6 – Сопутствующие заболевания у больных с ОБП легкой степени тяжести

Больные с ОП билиарной этиологии легкой степени	Стандартное	Стандартное лечение + полиоксидоний + эссенциале Н	Всего
Хронический гастрит	6	8	14
Ишемическая болезнь сердца	4	3	7
Артериальная гипертония	3	4	7

Больные с ОБП средней тяжести по возрасту распределялись следующим образом: средний возраст пациентов колебался в пределах 54-56 лет (таблица 7).

Таблица 7 – Распределение больных с ОП билиарной этиологии средней степени тяжести по возрасту

Больные с ОП билиарной этиологии средней степени тяжести	Стандартное	Стандартное лечение + полиоксидоний + эссенциале Н	Всего
20-30 лет	0	0	0
31-40 лет	1	2	3
41-50 лет	6	5	11
51-60 лет	4	5	9
Всего	11	12	23

Мужчин и женщин в этой группе больных с ОБП среднетяжелого течения также было одинаковое количество (таблица 8).

Из сопутствующих заболеваний у больных со среднетяжелым ОП билиарной этиологии на первом месте был хронический гастрит, второе место занимали ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертония (таблица 9).

Таблица 8 – Распределение больных с ОП билиарной этиологии средней степени тяжести по полу

Больные с ОП билиарной этиологии средней степени тяжести	Стандартное	Стандартное лечение + полиоксидоний + эссенциале Н	Всего
Мужчин	5	6	11
Женщин	6	6	11
Всего	11	12	23

Таблица 9 – Сопутствующие заболевания у больных с ОП билиарной этиологии средней степени тяжести

Больные с ОП билиарной этиологии средней степени тяжести	Стандартное	Стандартное лечение + полиоксидоний + эссенциале Н	Всего
Хронический гастрит	6	10	16
Ишемическая болезнь сердца	4	4	8
Артериальная гипертония	2	3	5
Сахарный диабет	0	2	2

Поскольку критериями включения в исследование были ОБП легкого, среднетяжелого и тяжелого течения, то в лечебном алгоритме использовали протоколы лечения именно этих форм ОП.

Для лечения ОБП легкого течения применяли: голод, зондирование и аспирацию содержимого желудка, введение анальгетиков, спазмолитиков, инфузионной терапии в объеме до 40 мл на 1 кг массы тела пациента с форсированием диуреза в течение 24-48 часов, а также вводили ингибиторы панкреатической секреции. При отсутствии эффекта от проводимой стандартной терапии в течение 6 часов и наличии хотя бы еще одного из признаков декомпенсации больного констатировали среднетяжелый (тяжелый) ОБП.

При ОБП среднетяжелого течения проводили следующее лечение. При условии появления у больных ОБП средней тяжести, находящихся в хирургии-

ческом отделении, признаков органной дисфункции, свидетельствующих о прогрессировании заболевания, – гипотонии (АД<100 мм рт. ст.), дыхательной недостаточности (ЧД>30 в 1 минуту), делирия и др., осуществляли перевод в отделение реанимации. Основным видом лечения – консервативная терапия, дополняемая посиндромным лечением в условиях отделения реанимации. Наблюдение в отделении реанимации больных с среднетяжелым ОП проводили в течение суток, а при отсутствии явлений органной дисфункции и прогрессирования заболевания по истечении суток больных ОБП среднетяжелого течения переводили в хирургическое отделение.

Специализированное лечение включало применение ингибиторов секреции поджелудочной железы (оптимальный срок – первые трое суток заболевания), инфузионную терапию в общей сложности не менее 40 мл соответствующих инфузионных средств на 1 кг массы тела с форсированием диуреза при наличии органной дисфункции (при отсутствии противопоказаний), эвакуацию хирургическими методами токсических экссудатов. При ферментативном перитоните – санационная лапароскопия. При наличии предшествовавших операций на органах брюшной полости выполняли чрескожное дренирование брюшной полости под УЗИ-контролем.

## **2.6. Лабораторные методы исследования пациентов с острым панкреатитом**

При проведении лабораторных тестов у больных с ОБП за норму принимали физиологические показатели, соответствующие международной системе единиц в клинических исследованиях. Для изучения показателей иммунореактивности проводили забор плазмы крови. Концентрацию в крови TNF, IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8, IL-18, G-КСФ, IF $\alpha$ , IF $\gamma$ , IL-4, IL-10, IL-1Ra, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>-компонентов системы комплемента, фактора Н и С<sub>1</sub>-ингибитора определяли с помощью наборов реагентов для ЗАО «Вектор Бест» (г. Новосибирск) и ООО

«Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург) методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Изучали активность нейтрофилов в крови по фагоцитарному индексу, фагоцитарному числу и индексу активности фагоцитоза [65]. O<sub>2</sub>-зависимую активность нейтрофилов исследовали в реакции восстановления нитросинего тетразолия, спонтанного и стимулированного зимозаном, с расчетом функционального резерва нейтрофилов [140].

Продукты перекисного окисления липидов оценивали по интегральным показателям – концентрации ацилгидроперекисей и малонового диальдегида [117]. Антиоксидантные ферментные системы – по активности каталазы [67] и супероксиддисмутазы [51], общей антиокислительной активности. Концентрацию метаболитических продуктов оксида азота устанавливали с помощью набора для радиоиммунного анализа фирмы Amersham (США).

## 2.7. Статистическая обработка результатов исследования

В клинических исследованиях статистическую обработку результатов исследования у пациентов, страдающих ОП, и существенность различий показателей производили по U-критерию [26]. Статистически значимыми считали различия с  $p=0,05$ . Определялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Степень расстройств для некоторых лабораторных показателей рассчитывали по формуле (1) [32]:

$$\left[ \frac{\text{Показатель конкретного больного}}{\text{Показатель, принятый за норму}} - 1 \right] \times 100\%. \quad (1)$$

Если рассчитанная величина имеет знак «минус», у пациента определяется иммунная недостаточность, при знаке «плюс» – гиперфункция иммунной системы. Когда полученная величина лежит в интервале от 1 до 33%, то это соответст-

вует первой степени иммунных расстройств, от 34 до 66% – второй, более 66% в – третьей.

По всем показателям рассчитывали коэффициент диагностической ценности (2) [31]:

$$K_j = \frac{2(\sigma_1^2 + \sigma_2^2)}{(M_1 - M_2)^2}, \quad (2)$$

где  $\sigma_1, \sigma_2$  – средние квадратичные отклонения,  $M_1$  и  $M_2$  – средние арифметические величины показателей.

С помощью коэффициента диагностической ценности определяли формулу расстройств путем выбора из всех изученных параметров трех ведущих, наиболее отличающихся от уровня нормы.

Рейтинговый алгоритм устанавливали по величине степени расстройств, для чего исследованные параметры иммунного и оксидантного статусов выстраиваются в порядке снижающейся значимости отличий от заданных значений [32]. Степень изменения показателей под влиянием фармакологических средств определялась по формуле (3) [31]:

$$\left[ 1 - \frac{\text{\% больных со 2-3 степенью расстройств показателей после лечения разработанными методами}}{\text{\% больных со 2-3 степенью расстройств показателей после базисного лечения}} \right] \times 100\%. \quad (3)$$

Для каждой схемы лечения вычисляли собственные корректирующие эффекты препарата, а затем – сумму показателей степеней коррекции [32].

В экспериментальных исследованиях достоверность наблюдавшихся при действии исследованных препаратов изменений параметров, как абсолютных, так и в приростах от исходного уровня, определяли разностным методом описательной статистики с нахождением средних значений сдвигов ( $M$ ), средней ошибки средней арифметической ( $\pm m$ ) и вероятности возможной ошибки ( $p$ ), рассчитанной с использованием t-test для групп с различной дисперсией. Раз-

личия оценивали как достоверные при  $p=0,05$ . При оценке различий в клинических группах использовали непараметрический U-критерий. Для расчетов использовали программу для статистического анализа Microsoft Excel 7.0 [26].

### **3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

#### **3.1. Моделирование острого панкреатита различной степени тяжести, состояние и коррекция иммунореактивности**

##### **3.1.1. Моделирование острого экспериментального панкреатита легкой степени тяжести, состояние и коррекция иммунореактивности**

В настоящее время полученные опытным путем схемы различных нозологий являются не только вариантом доказательства причины и следствия различных патологических состояний, но и дают возможность выявить самые действенные векторы приложения медикаментозных средств с целью стабилизации имеющихся нарушений. Сложным и не любимым вопросом для многих служит ОП, ведь уже сейчас доступно около 200 моделей ЭОП. В свою очередь все эти модели условно можно сгруппировать на три большие группы: токсические, дисциркуляторные и каналикулярно-гипертензионные. Важно выделить, что по научным исследованиям нет ведущего, единого патогенеза дефекта *pancreas* при ЭОП, однако, существует целый ряд источников, приводящих к старту и прогрессированию заболевания. Создание единой формы ЭОП, максимально сложно и трудоемко, ведь при патологоанатомическом разборе в исследуемых кагортах животных имеются особи с интерстициальной и с деструктивной ЭОП [22].

Обнаружено, что метаболические сдвиги присущи, в том числе, ОП легкого течения вне зависимости от этиологии. С учетом предшествующего опыта по исследованию показателей иммунореактивности при различных заболеваниях и результатов их коррекции сочетаниями иммуномодулятор, антиоксидант и мембранопротектор при ЭОП в дальнейшем проводили в сравнительном аспекте в зависимости от степени тяжести ОП [72, 92, 122].

В качестве комбинации иммуномодулятор, мембранопротектор и антиоксидант были избраны препараты, которые ранее проявили положительный фармако-терапевтический эффект при других болезнях гепатопанкреатобилиарной систе-

мы: ферровир, мексидол, фосфоглив и полиоксидоний, эмоксипин и эссенциале Н [13, 36, 38].

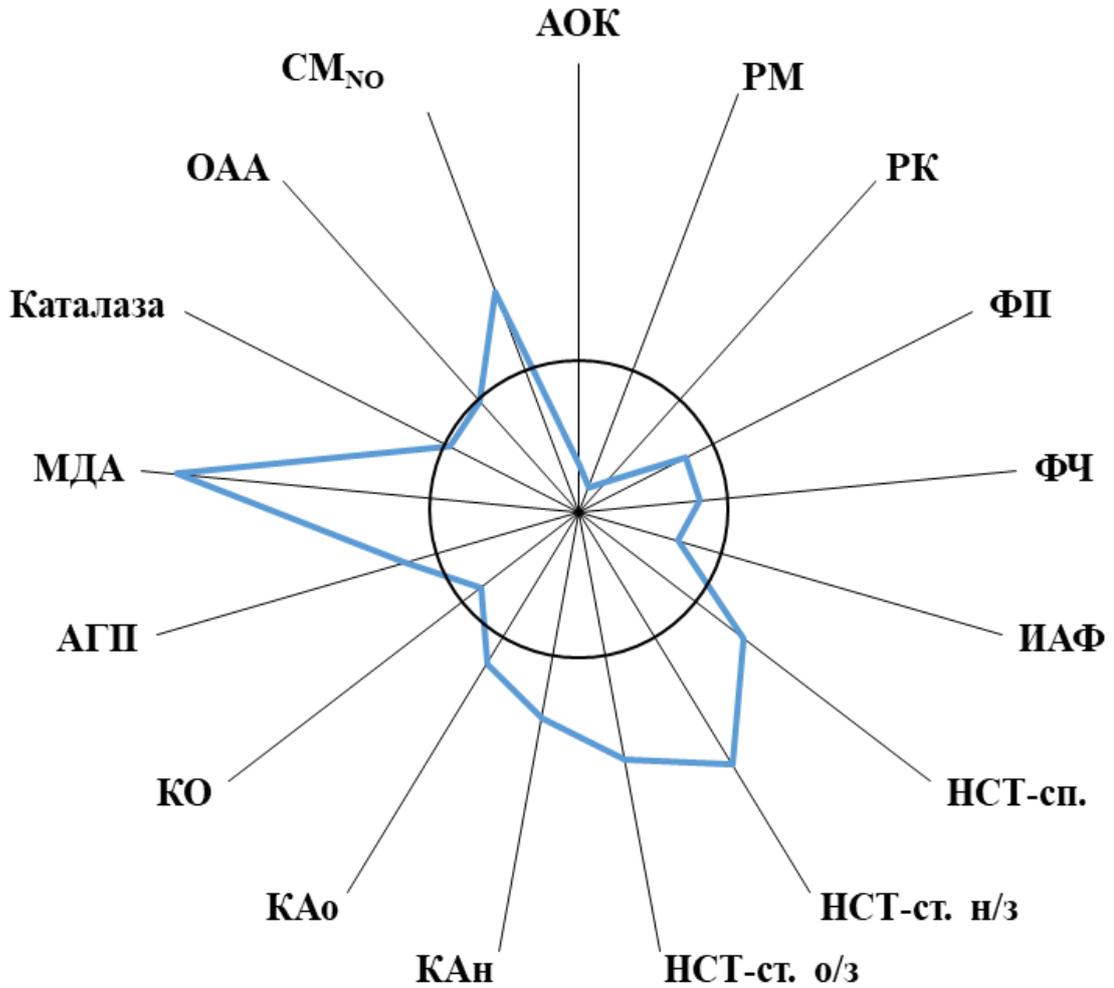
В группе животных с легкой степенью тяжести ЭОП четко выявлено подавление организации гуморального (уменьшение иммунных АОК в splenum) и клеточного иммунного ответа (уменьшение РК и РМ контрлатерального и регионарного *nodii lymphatici*). Выявлено и уменьшение значений фагоцитарной активности с ростом кислородзависимой активности полиморфноядерных лейкоцитов в периферической крови (в НСТ-тестах спонтанном и стимулированном неопсонизированным и опсонизированным зимозаном, коэффициентов КАН, КАо). При трактовке полученных результатов оксидантной системы прослеживается запуск развития окисления липидов (рост двух показателей МДА и АГП), малый рост показателя  $CM_{NO}$  при полном отсутствии колебаний значений каталазы и ОАА (таблица 10, рисунок 3).

Введение животным с легкой степенью тяжести экспериментального острого панкреатита комбинации ферровир, мексидол и фосфоглив нормализовало развитие гуморальной, корригировало, но не до показателей здоровых животных формирование клеточной (РМ, РК) формы иммунного ответа, полностью нормализовало функциональную активность нейтрофилов и оксидантных показателей (таблица 10).

Использование нескольких препаратов, а именно: эссенциале Н, эмоксипина и полиоксидония привело к нормальным значениям измененные значения гуморального и клеточного иммунного ответа, совместно с функционально-метаболическую активность гранулоцитов и оксидантных показателей, а также содержание  $CM_{NO}$  (таблица 10).

Таблица 10 – Иммуномодулирующая и мембранопротекторная терапия экспериментального острого панкреатита легкой степени тяжести

Показатель	Единицы измерения	1	2	3	4
		Контроль-ная группа	ЭОП легкой степени тяжести		
			Без препаратов	Ферровир + мексидол + фосфоглив	Полиоксидоний + эмоксипин + эссенциале Н
АОК	тыс./селезен.	26,4±2,1	8,2±1,5 <sup>*1</sup>	27,2±0,7 <sup>*2</sup>	26,0±1,1 <sup>*2</sup>
РМ	мг	2,43±0,02	0,43±0,03 <sup>*1</sup>	1,56±0,02 <sup>*1,2</sup>	2,47±0,01 <sup>*2</sup>
РК	10 <sup>6</sup> лимфоцитов	1,81±0,03	0,51±0,05 <sup>*1</sup>	1,03±0,13 <sup>*1,2</sup>	1,93±0,05 <sup>*2</sup>
ФП	%	77,5±2,6	63,3±2,3 <sup>*1</sup>	66,2±1,4 <sup>*1</sup>	79,1±2,2 <sup>*2</sup>
ФЧ	абс.	2,18±0,03	1,8±0,09 <sup>*1</sup>	1,99±0,19 <sup>*2</sup>	2,31±0,09 <sup>*2</sup>
ИАФ	—	1,62±0,09	1,14±0,04 <sup>*1</sup>	1,31±0,23 <sup>*2</sup>	1,82±0,23 <sup>*2</sup>
НСТ-сп.	mOD	0,85±0,04	1,2±0,03 <sup>*1</sup>	0,81±0,05 <sup>*2</sup>	0,91±0,06 <sup>*2</sup>
НСТ-ст. н/з	mOD	1,31±0,03	2,6±0,02 <sup>*1</sup>	1,26±0,07 <sup>*2</sup>	1,38±0,05 <sup>*2</sup>
НСТ-ст. о/з	mOD	1,6±0,07	2,7±0,06 <sup>*1</sup>	1,55±0,04 <sup>*2</sup>	1,7±0,08 <sup>*2</sup>
КАн	—	1,54±0,02	2,17±0,03 <sup>*1</sup>	1,55±0,01 <sup>*2</sup>	1,51±0,01 <sup>*2</sup>
КАо	—	1,88±0,01	2,25±0,07 <sup>*1</sup>	1,91±0,03 <sup>*2</sup>	1,86±0,02 <sup>*2</sup>
КО	—	1,22±0,03	1,03±0,02 <sup>*1</sup>	1,23±0,03 <sup>*2</sup>	1,23±0,02 <sup>*2</sup>
АГП	усл. ед.	0,37±0,03	0,46±0,03 <sup>*1</sup>	0,25±0,06 <sup>*2</sup>	0,35±0,04 <sup>*2</sup>
МДА	мкмоль/л	1,76±0,07	4,86±0,02 <sup>*1</sup>	1,71±0,02 <sup>*2</sup>	1,69±0,01 <sup>*2</sup>
Каталаза	мкат/л	12,1±0,31	11,9±0,21	12,6±0,08	11,6±0,18
ОАА	%	47,9±0,55	48,1±0,65	41,5±0,06	47,6±0,56
СМ <sub>NO</sub>	мкмоль/л	1,75±0,09	2,77±0,04 <sup>*1</sup>	1,89±0,12 <sup>*2</sup>	1,69±0,03 <sup>*2</sup>



Обозначения:

1. Радиус окружности – показатели здоровых животных.
2. Показатели животных с легкой степенью тяжести ЭОП.

Примечание: поскольку предлагаемая комбинация полиоксидония, эмоксипина и эссенциале Н полностью нормализовала иммунные и метаболические сдвиги, эти показатели на рисунке не отражены.

Рисунок 3 – Состояние иммунных и метаболических показателей у животных с легкой степенью экспериментального острого панкреатита.

У всех животных в раннем послеоперационном периоде отмечались прищуривание глаз, снижение активности, выгибание задней части, падения, спотыкания, дебалансировка, появление симптома «гусиной кожи», снижение аппетита, агрессия, тахикардия и тахипноэ. Учитывая то, что все животные были выведены из эксперимента, клиническим критерием эффективности фармакотерапии явился процент летальных случаев. В группе животных, не получавших, препараты послеоперационная летальность составила 6,7%, у животных, получавших сочетание комбинации ферровир, мексидол и фосфоглив, летальность была 5,4%, при совместном введении препаратов эссенциале Н, иммуностимулятора полиоксидония и ангиопротектора эмоксипина летальность была минимальной и составляла 4,5%.

### 3.1.2. Моделирование острого экспериментального панкреатита средней степени тяжести, состояние и коррекция иммунореактивности

При ЭОП средней степени тяжести у исследуемых животных выявлено более сильное, в сопоставлении с легким ЭОП, уменьшение иммунных АОК в splenum, РМ и РК контрлатерального и регионарного *nodi lymphatici*, основных фагоцитарных значений (ИАФ, ФЧ,ФП), рост исследуемых критериев кислородзависимой активности нейтрофилов периферической крови, повышение показателя отражающего функциональный резерва нейтрофилов периферической крови – КАН, при четком параллельном уменьшения коэффициента опсонизации (КО) и нормального функционального резерва на опсонизированный зимозан – КАо. Более того, показан явный мощный запуск процессов перекисидации липидов (рост АГП и МДА), уменьшение значения показателей каталазы и ОАА. Рост значений, характеризующих метаболиты оксида азота дает возможность характеризовать более мощный старт реакций перекисного окисления липидов (таблица 11).

Сочетание ферровира, мексидола и фосфоглива нормализовало количество иммунных АОК в селезенке крыс, корригировало процессы фагоцитоза (ФП, ФЧ, ИАФ), содержание продуктов перекисного окисления липидов, активность каталазы, ОАА, повышало в плазме крови уровень  $SM_{NO}$ , но не влияло на показатели, показывающие поведение клеточного иммунитета, кислородзависимую активность нейтрофилов периферической крови (таблица 11).

Совместное введение гепатопротектора эссенциале Н, иммуностимулятора полиоксидония и ангиопротектора эмоксипина привело к значениям нормы иммунные АОК в селезенке, показатели фагоцитоза, корригировало, но не до нормы РМ и РК регионального и контрлатерального лимфатических узлов, НСТ-ст. неопсонизированным зимозаном, содержание в плазме крови промежуточных и конечных продуктов перекисного окисления липидов, ОАА. При этом имело место повышение резервов функциональной активности нейтрофилов периферической крови, судя по увеличению коэффициентов КАН и КАо, повышалась активность каталазы и значений  $SM_{NO}$  (таблица 11).

Таблица 11 – Влияние комбинации полиоксидония, эмоксипина и эссенциале Н на иммунные и оксидантные показатели при экспериментальном остром панкреатите средней степени тяжести

Показатель	Единицы измерения	1	2	3	4
		Контроль-ная группа	ЭОП средней степени тяжести		
			Без препаратов	Ферровир + мексидол + фосфоглив	Полиоксидоний+эмоксипин +эссенциале Н
АОК	тыс./селезен.	26,4±2,1	7,7±1,8 <sup>*1</sup>	26,2±1,1 <sup>*2</sup>	26,2±1,3 <sup>*2</sup>
РМ	мг	2,43±0,02	0,24±0,01 <sup>*1</sup>	0,51±0,04 <sup>*1</sup>	1,51±0,02 <sup>*1,2</sup>
РК	10 <sup>6</sup> лимфоцитов	1,81±0,03	0,11±0,03 <sup>*1</sup>	0,15±0,03 <sup>*1</sup>	0,71±0,06 <sup>*1,2</sup>
ФП	%	77,5±2,6	60,1±1,8 <sup>*1</sup>	67,1±2,2 <sup>*1,2</sup>	75,3±4,1 <sup>*2,3</sup>
ФЧ	абс.	2,18±0,03	1,4±0,18 <sup>*1</sup>	1,85±0,11 <sup>*1,2</sup>	2,35±0,21 <sup>*2,3</sup>
ИАФ	—	1,62±0,09	0,84±0,03 <sup>*1</sup>	1,24±0,02 <sup>*1,2</sup>	1,77±0,06 <sup>*2,3</sup>
НСТ-сп.	mOD	0,85±0,04	2,1±0,04 <sup>*1</sup>	2,13±0,15 <sup>*1</sup>	1,13±0,15 <sup>*1-3</sup>
НСТ-ст. н/з	mOD	1,31±0,03	3,74±0,06 <sup>*1</sup>	3,22±0,16 <sup>*1</sup>	2,18±0,13 <sup>*1-3</sup>
НСТ-ст. о/з	mOD	1,6±0,07	3,87±0,02 <sup>*1</sup>	3,77±0,06 <sup>*1</sup>	2,23±0,15 <sup>*1-3</sup>
КАн	—	1,54±0,02	1,78±0,02 <sup>*1</sup>	1,51±0,02 <sup>*2</sup>	1,92±0,03 <sup>*1,3</sup>
КАо	—	1,88±0,01	1,84±0,04	1,77±0,06	1,97±0,07 <sup>*1-3</sup>
КО	—	1,22±0,03	1,03±0,06 <sup>*1</sup>	1,17±0,05 <sup>*2</sup>	1,02±0,02 <sup>*1,3</sup>
АГП	усл. ед.	0,37±0,03	7,20±0,07 <sup>*1</sup>	5,44±0,04 <sup>*1,2</sup>	1,32±0,08 <sup>*1-3</sup>
МДА	мкмоль/л	1,76±0,07	19,11±1,93 <sup>*1</sup>	15,4±1,33 <sup>*1,2</sup>	11,14±1,79 <sup>*1-3</sup>
Каталаза	мкат/л	12,1±0,31	4,0±1,8 <sup>*1</sup>	6,5±0,2 <sup>*1,2</sup>	18,5±1,2 <sup>*1-3</sup>
ОАА	%	47,9±0,55	21,1±1,5 <sup>*1</sup>	24,2±0,22 <sup>*1,2</sup>	34,12±0,12 <sup>*1-3</sup>
СМ <sub>NO</sub>	мкмоль/л	1,75±0,09	2,5±0,1 <sup>*1</sup>	3,02±0,03 <sup>*1,2</sup>	3,81±0,01 <sup>*1-3</sup>

При моделировании ОП средней степени тяжести у всех животных в раннем послеоперационном периоде отмечались наличие порфирина вокруг глаз и носа, эффект «гусиной кожи» (пилоэрекция), огрубение шерсти, в большей степени проявление агрессии по сравнению с легким ОП, уменьшение любопытства и желания исследовать окружение, облизывание, царапание больных мест (вплоть до самотравмирования), нежелание двигаться, скрежет зубов, значительное снижение аппетита, тахикардию, тахипноэ, гипергидроз. В группе животных, не получавших препараты, послеоперационная летальность составила 14,7%, у животных, получавших сочетание комбинации ферровир, мексидол и фосфоглив, летальность была 12,9%, при совместном введении гепатопротектора эссенциале Н, иммуностимулятора полиоксидония и ангиопротектора эмоксипина летальность составляла 11,8%. Существенных статистических различий в проценте летальности в группах с ОП, получавших комбинации препаратов, не было.

### **3.1.3. Моделирование острого экспериментального панкреатита тяжелой степени, состояние и коррекция иммунореактивности**

По сравнению с другими группами крыс при ЭОП тяжелого течения обнаружено максимальное снижение параметров адаптивных форм иммунного ответа (АОК, РМ и РК), фагоцитарной активности полиморфноядерных лейкоцитов крови, активности каталазы и ОАА, на фоне наиболее существенного повышения кислородзависимого метаболизма сегментоядерных клеток и интенсивности процессов перекисного окисления липидов. При этом из всех коэффициентов активности гранулоцитов крови повышенным был только КАо в связи со значительной разницей между НСТ-ст о/з и НСТ-сп. тестами (таблица 12).

Введение экспериментальным животным с тяжелым ЭОП сочетания ферровир, мексидол, фосфоглив не влияло на уменьшение значений клеточного и гуморального иммунитета, концентрацию продуктов перекисного окисления липидов, ОАА, улучшало, но не до уровня группы контроля, цифры показателей функциональной активности нейтрофилов периферической крови, динамичность каталазы, концентрацию  $SM_{NO}$  в плазме крови (таблица 12).

Ни один из исследованных иммунных и оксидантных показателей не удалось нормализовать при введении сочетания полиоксидоний, эмоксипин и эссенциале Н. Применение этой комбинации при тяжелом ЭОП улучшало, но не до нормальных значений адаптивные формы иммунного ответа (АОК, РМ, РК), ФЧ, ИАФ, НСТ-сп. тест и стимулированные опсонизированным и неопсонизированным зимозаном, концентрацию МДА и АГП, активность каталазы, ОАА и уровень  $SM_{NO}$ . При этом позитивным, на наш взгляд, сдвигом оказалось повышение резервов функциональной активности нейтрофилов периферической крови (КО, КАо) (таблица 12).

Таблица 12 – Влияние комбинации полиоксидония, эмоксипина и эссенциале Н на иммунные и оксидантные показатели при экспериментальном остром панкреатите тяжелой степени

Показатель	Единицы измерения	1	2	3	4
		Контрольная группа	ЭОП тяжелой степени		
	Без препаратов		Ферровир + мексидол + фосфоглив	Полиоксидоний + эмоксипин + эссенциале Н	
АОК	тыс./селезен.	26,4±2,1	5,7±1,5 <sup>*1</sup>	5,5±1,2 <sup>*1</sup>	16,2±1,1 <sup>*1-3</sup>
РМ	мг	2,43±0,02	0,14±0,02 <sup>*1</sup>	0,1±0,01 <sup>*1</sup>	0,8±0,01 <sup>*1-3</sup>
РК	10 <sup>6</sup> лимфоцитов	1,81±0,03	0,06±0,03 <sup>*1</sup>	0,03±0,01 <sup>*1</sup>	0,11±0,02 <sup>*1-3</sup>
ФП	%	77,5±2,6	50,3±2,8 <sup>*1</sup>	59,2±1,2 <sup>*1,2</sup>	63,3±2,1 <sup>*1,2</sup>
ФЧ	абс.	2,18±0,03	1,1±0,08 <sup>*1</sup>	1,8±0,11 <sup>*1,2</sup>	1,7±0,21 <sup>*1,2</sup>
ИАФ	—	1,62±0,09	0,55±0,02 <sup>*1</sup>	1,06±0,09 <sup>*1,2</sup>	1,07±0,11 <sup>*1,2</sup>
НСТ-сп.	mOD	0,85±0,04	3,5±0,08 <sup>*1</sup>	2,53±0,12 <sup>*1,2</sup>	2,13±0,15 <sup>*1-3</sup>
НСТ-ст. н/з	mOD	1,31±0,03	5,74±0,16 <sup>*1</sup>	4,13±0,11 <sup>*1,2</sup>	3,23±0,31 <sup>*1-3</sup>
НСТ-ст. о/з	mOD	1,6±0,07	7,82±0,17 <sup>*1</sup>	6,87±0,12 <sup>*1,2</sup>	5,54±0,28 <sup>*1-3</sup>
КАн	—	1,54±0,02	1,64±0,01 <sup>*1</sup>	1,63±0,01 <sup>*1</sup>	1,51±0,01 <sup>*1,2</sup>
КАо	—	1,88±0,01	2,23±0,08 <sup>*1</sup>	2,72±0,03 <sup>*1,2</sup>	2,6±0,05 <sup>*1,2</sup>
КО	—	1,22±0,03	1,36±0,04	1,67±0,05 <sup>*1,2</sup>	1,7±0,03 <sup>*1,2</sup>
АГП	усл. ед.	0,37±0,03	17,40±0,04 <sup>*1</sup>	16,99±0,23 <sup>*1</sup>	4,51±0,03 <sup>*1-3</sup>
МДА	мкмоль/л	1,76±0,07	29,1±2,91 <sup>*1</sup>	30,1±2,54 <sup>*1</sup>	17,14±1,99 <sup>*1-3</sup>
Каталаза	мкат/л	12,1±0,31	2,0±1,4 <sup>*1</sup>	2,6±1,0 <sup>*1,2</sup>	8,5±1,0 <sup>*1-3</sup>
ОАА	%	47,9±0,55	10,0±1,2 <sup>*1</sup>	11,1±0,13 <sup>*1</sup>	17,22±0,14 <sup>*1,2</sup>
СМ <sub>NO</sub>	мкмоль/л	1,75±0,09	0,5±0,3 <sup>*1</sup>	0,76±0,03 <sup>*1,2</sup>	0,81±0,05 <sup>*1,2</sup>

Таким образом, при ЭОП легкого, среднетяжелого и тяжелого течения обнаруживались различные по степени нарушения иммунореактивности с выраженной провоспалительной направленностью. Кроме того, наблюдалась прямая зависимость степени нарушений иммунореактивности от тяжести моделируемого ОП. Если при легком ЭОП регистрировались минимальные изменения, которые достаточно полно корригировали комбинации ферровир, мексидол и фосфоглив или полиоксидоний, эмоксипин и эссенциале Н, то при ЭОП среднетяжелого и тяжелого течения имели место более серьезные нарушения показателей иммунореактивности, плохо корригируемые сочетаниями изученных лекарственных препаратов. В этой связи последующая задача работы была в сравнительной оценке степени эффективности сочетаний иммуномодулятор, антиоксидант и мембранопротектор при различных степенях тяжести ЭОП.

В группе животных с тяжелым ОП наблюдали закрытые глаза, бледный цвет кожи, обезвоживание, снижение веса, отсутствие реакции на раздражители, вздутый живот, гипотермию, попытки есть несъедобные материалы, расчесы, отсутствие аппетита, сгорбленную позу, подворачивание головы, ненормальную, прихрамывающую походку, нарушение координации, неопрятность, недержание мочи, затрудненное частое дыхание, тахикардию, большинство животных старалось спрятаться в углу клетки, у некоторых отмечалось поскуливание. В группе крыс, не получавших препараты, послеоперационная летальность составила 22,4%, у животных, получавших сочетание комбинации ферровир, мексидол и фосфоглив, летальность была 19,8%, при введении комбинации полиоксидония, эмоксипина и эссенциале Н летальность была 19,6%. То есть аналогично предыдущей группе существенных различий в проценте летальности в группах с ОП, получавших комбинации препаратов, не было.

### **3.2. Сравнительная эффективность комбинированной иммуномодулирующей и мембранопротекторной терапии при экспериментальном остром панкреатите различной степени тяжести**

Полученные в предыдущей главе результаты свидетельствуют о выраженных иммунных и оксидантных нарушениях при экспериментальных моделях ОП, напрямую зависящих от тяжести моделируемого заболевания. Однако оценки в сравнительном аспекте, а также взаимосвязи между иммунными и оксидантными показателями в условиях ОП различной степени тяжести не проводилось. В этой связи мы попытались первоначально оценить направленность изменений каждого из показателей, изученных при ОП, в зависимости от степени тяжести заболевания. Кроме того, попытались изучить сходства и различия в реакциях организма в зависимости от тяжести возникающих повреждений ткани поджелудочной железы.

При сравнительном исследовании направленности изменений гуморальной и клеточной форм иммунного ответа была обнаружена однонаправленность изменений, так как показатели, характеризующие обе формы иммунного ответа, снижались. При этом в условиях легкой степени тяжести ОП число иммунных АОК в селезенке крыс, а также разница массы и количества кариоцитов регионарного и контрлатерального лимфатических узлов нормализовались при введении сочетания иммуномодулятора, мембранопротектора и антиоксиданта. При средней степени тяжести ОП под действием полиоксидония, эмоксипина и эссенциале Н нормализовались только показатели гуморального иммунного ответа, а параметры клеточной формы иммунитета были вдвое ниже по сравнению с нормой. При тяжелом ЭОП у крыс наблюдались максимально сниженные показатели гуморального и клеточного иммунитета, при этом введение полиоксидония, эмоксипина и эссенциале Н не значимо влияло существующую иммунную недостаточность, так как по сравнению с нормой показатели после применения этой схемы были в 3 раза ниже, чем в контрольной группе (таблица 13).

Таблица 13 – Сравнительная оценка параметров гуморальной и клеточной форм иммунного ответа при введении комбинации полиоксидония, эмоксипина и эссенциале Н при различном по степени тяжести ЭОП

Показатель	Единицы измерения	1	2	3	4	5	6	7
		Контрольная группа	ЭОП легкой степени тяжести		ЭОП средней степени тяжести		ЭОП тяжелой степени тяжести	
			Без препаратов	Полиоксидоний + эмоксипин + эссенциале Н	Без препаратов	Полиоксидоний + эмоксипин + эссенциале Н	Без препаратов	Полиоксидоний + эмоксипин + эссенциале Н
АОК	тыс./селезен.	26,4±2,1	8,2±1,5 <sup>*1</sup>	26,0±1,1 <sup>*2</sup>	7,7±1,8 <sup>*1,3</sup>	26,2±1,3 <sup>*2,4</sup>	5,7±1,5 <sup>*1-5</sup>	16,2±1,1 <sup>*1-6</sup>
			↓	N	↓↓↓	N	↓↓↓↓	↓
PM	мг	2,43±0,02	0,43±0,03 <sup>*1</sup>	2,47±0,01 <sup>*2</sup>	0,24±0,01 <sup>*1-3</sup>	1,51±0,02 <sup>*1-4</sup>	0,14±0,02 <sup>*1-5</sup>	0,8±0,01 <sup>*1-6</sup>
			↓	N	↓↓↓	↓	↓↓↓↓	↓↓
PK	10 <sup>6</sup> лимфоцитов	1,81±0,03	0,51±0,05 <sup>*1</sup>	1,93±0,05 <sup>*2</sup>	0,11±0,03 <sup>*1-3</sup>	0,71±0,06 <sup>*1-4</sup>	0,06±0,03 <sup>*1-5</sup>	0,11±0,02 <sup>*1-3,4,5</sup>
			↓	N	↓↓↓	↓	↓↓↓↓	↓↓

При сравнительном анализе показателей фагоцитоза нейтрофилов периферической крови установлено, что вне зависимости от степени тяжести ОП отмечается снижение показателей, характеризующих фагоцитарную активность этих клеток. Введение крысам комбинации полиоксидония, эмоксипина и эссенциале Н при легкой и средней степени тяжести ЭОП позволяет удерживать на нормальном уровне ФП, ФЧ и ИАФ, а при тяжелом ОП используемая комбинация лекарственных средств допускает снижение параметров поглощающей способности нейтрофилов до 40% от нормы (таблица 14).

При оценке кислородзависимой активности клеток обнаружено, что в зависимости от тяжести (от легкого к тяжелому ЭОП) повышается продукция активных радикалов кислорода нейтрофилами периферической крови, но это неминуемо ведет к снижению либо к отсутствию изменений резервов функциональной активности гранулоцитов. Эта ситуация, по нашему мнению, является начальной точкой истощения запасов резистентности врожденной формы иммунитета и, как следствие, одной из основных причин дальнейшего развития инфекционных осложнений деструктивного ОП, а также вторичной иммунной недостаточности. Введение комбинации преапартов с иммуномодулирующими, мембранопротекторными и антиоксидантными эффектами позволяет удержать стремительный рост продуцирующей способности нейтрофилов в отношении активных форм кислорода, но при этом сохранить на нормальном, а в некоторых случаях даже повышенном уровне резервы функциональной активности этих клеток. Как это ни парадоксально, при тяжелом ЭОП реакция нейтрофилов на фоне сочетания полиоксидония, эмоксипина и эссенциале Н оказалась более сдержанной по сравнению с ЭОП средней степени тяжести. Возможно, при тяжелом ЭОП дополнительно включаются еще какие-то компенсаторные механизмы, исключающие необходимость максимальной активации сегментоядерных лейкоцитов либо максимальное по степени негативное воздействие повреждающего фактора не позволяет высвободить необходимое количество медиаторов воспалительной реакции (таблица 14).

Таблица 14 – Сравнительная оценка параметров врожденного иммунитета при использовании сочетания полиоксидония, эмоксипина и эссенциале Н при остром панкреатите различной степени тяжести

Показатель	Единицы измерения	1	2	3	4	5	6	7
		Контрольная группа	ЭОП легкой степени тяжести		ЭОП средней степени тяжести		ЭОП тяжелой степени тяжести	
	Без препаратов		Полиоксидоний + эмоксипин + эссенциале Н	Без препаратов	Полиоксидоний + эмоксипин + эссенциале Н	Без препаратов	Полиоксидоний + эмоксипин + эссенциале Н	
ФП	%	77,5±2,6	63,3±2,3 <sup>*1</sup>	79,1±2,2 <sup>*2</sup>	60,1±1,8 <sup>*1,3</sup>	75,3±4,1 <sup>*2,4</sup>	50,3±2,8 <sup>*1-5</sup>	63,3±2,1 <sup>*1,3,5,6</sup>
			↓	N	↓	N	↓↓↓	↓
ФЧ	абс.	2,18±0,03	1,8±0,09 <sup>*1</sup>	2,31±0,09 <sup>*2</sup>	1,4±0,18 <sup>*1-3</sup>	2,35±0,21 <sup>*2,4</sup>	1,1±0,08 <sup>*1-5</sup>	1,7±0,21 <sup>*1-6</sup>
			↓	N	↓↓	N	↓↓↓	↓
ИАФ	—	1,62±0,09	1,14±0,04 <sup>*1</sup>	1,82±0,23 <sup>*2</sup>	0,84±0,03 <sup>*1-3</sup>	1,77±0,06 <sup>*2,4</sup>	0,55±0,02 <sup>*1-5</sup>	1,07±0,11 <sup>*1-6</sup>
			↓	N	↓↓	N	↓↓↓	↓
НСТ-сп.	mOD	0,85±0,04	1,2±0,03 <sup>*1</sup>	0,91±0,06 <sup>*2</sup>	2,1±0,04 <sup>*1-3</sup>	1,13±0,15 <sup>*1,3,4</sup>	3,5±0,08 <sup>*1-5</sup>	2,13±0,15 <sup>*1-3,5,6</sup>
			↑	N	↑↑	↑	↑↑↑	↑↑
НСТ-ст. н/з	mOD	1,31±0,03	2,6±0,02 <sup>*1</sup>	1,38±0,05 <sup>*2</sup>	3,74±0,06 <sup>*1-3</sup>	2,18±0,13 <sup>*</sup>	5,74±0,16 <sup>*1-5</sup>	3,23±0,31 <sup>*1-6</sup>
			↑	N	↑↑	↑	↑↑↑	↑↑
НСТ-ст. о/з	mOD	1,6±0,07	2,7±0,06 <sup>*1</sup>	1,7±0,08 <sup>*2</sup>	3,87±0,02 <sup>*1-3</sup>	2,23±0,15 <sup>*1,3,4</sup>	7,82±0,17 <sup>*1-5</sup>	5,54±0,28 <sup>*1-6</sup>
			↑	N	↑↑	↑	↑↑↑	↑↑
КАн	—	1,54±0,02	2,17±0,03 <sup>*1</sup>	1,51±0,01 <sup>*2</sup>	1,78±0,02 <sup>*1-3</sup>	1,92±0,03 <sup>*1-3</sup>	1,64±0,01 <sup>*2,5</sup>	1,51±0,05 <sup>*2,4,5</sup>
			↑↑	N	↑	↑↑	N	N
КАо	—	1,88±0,01	2,25±0,07 <sup>*1</sup>	1,86±0,02 <sup>*2</sup>	1,84±0,04 <sup>*2</sup>	1,97±0,07 <sup>*1,2,4</sup>	2,23±0,08 <sup>*1,3-5</sup>	2,6±0,05 <sup>*1-6</sup>
			↑↑	N	N	↑	↑↑	↑↑↑
КО	—	1,22±0,03	1,03±0,02 <sup>*1</sup>	1,23±0,02 <sup>*2</sup>	1,03±0,06 <sup>*1,3</sup>	1,02±0,02 <sup>*1,3</sup>	1,36±0,04 <sup>*2,4,5</sup>	1,7±0,03 <sup>*1-6</sup>
			↓	N	↓	↓	N	↑↑

При всех степенях тяжести ЭОП наблюдается активация процессов перекисного окисления липидов, при этом содержание продуктов (МДА и АГП) увеличивается пропорционально степени тяжести ЭОП. При легком ЭОП изменения прооксидантных соединений минимальны и сдвиги метаболической активности антиоксидантов, в частности каталазы и ОАА, отсутствуют. Комбинация полиоксидония, эмоксипина и эссенциале Н полностью корригирует метаболические нарушения у крыс с легким ЭОП. При тяжелой и средней степени тяжести ЭОП показатели МДА и АГП повышаются максимально. При этом в условиях средней степени тяжести в организме животных сохраняются прооксидантные резервы, о чем свидетельствует повышение активности каталазы на фоне введения полиоксидония, эмоксипина и эссенциале Н. При этом, уровень ОАА снижается, но, судя по увеличению уровня  $SM_{NO}$ , возрастает способность эндотелия к продукции оксида азота и его дериватов. Тяжелый ЭОП характеризуется максимально сниженной активностью антиоксидантных соединений и снижением активности эндотелиоцитов в плане продукции оксида азота. Именно этот факт может объяснить явления тканевой гипоксии и ишемические нарушения в панкреатоцитах и окружающей клетчатке при тяжелом ОП (таблица 15).

Проведенный анализ подвояет утверждать, что при различных степенях тяжести ОП наблюдаются однонаправленные, но не равнозначные изменения иммунных и оксидантных показателей, которые в различной степени корригируются сочетанием полиоксидония, эмоксипина и эссенциале Н.

Следующим шагом стала оценка степеней расстройств иммунных и оксидантных показателей при различных по степеням тяжести ОП корреляционной взаимосвязи нарушений лабораторных показателей.

При легкой степени тяжести ЭОП без введения препаратов были нарушенными в различной степени 15 из 17 изученных иммунометаболических показателей, причем с III СР оказалось 5, со II СР – 4, с I СР – 6 показателей, а ФР включала НСТ-ст.  $n/3^+$ ,  $PM_3^-$ ,  $PK_3^-$ . После применения полиоксидония, эмоксипина и эссенциале Н при легком ЭОП все показатели нормализовались (таблица 16).

Таблица 15 – Сравнительная оценка показателей оксидантной системы при введении сочетания полиоксидония, эмокси-пина и эссенциале Н при различных степенях тяжести экспериментального острого панкреатита.

Показатель	Единицы измерения	1	2	3	4	5	6	7
		Контрольная группа	ЭОП легкой степени тяжести		ЭОП средней степени тяжести		ЭОП тяжелой степени тяжести	
	Без препаратов		Полиоксидоний + эмоксипин + эссенциале Н	Без препаратов	Полиоксидоний + эмоксипин + эссенциале Н	Без препаратов	Полиоксидоний + эмоксипин + эссенциале Н	
АГП	усл. ед.	0,37±0,03	0,46±0,03 <sup>*1</sup>	0,35±0,04 <sup>*2</sup>	7,20±0,07 <sup>*1-3</sup>	1,32±0,08 <sup>*1-4</sup>	17,40±0,04 <sup>*1-5</sup>	4,51±0,03 <sup>*1-6</sup>
			↑	N	↑↑	↑	↑↑↑↑	↑↑
МДА	мкмоль/л	1,76±0,07	4,86±0,02 <sup>*1</sup>	1,69±0,01 <sup>*2</sup>	19,11±1,93 <sup>*1-3</sup>	11,14±1,79 <sup>*1-4</sup>	29,1±2,91 <sup>*1-5</sup>	17,14±1,99 <sup>*1-3,5,6</sup>
			↑↑	N	↑↑↑	↑↑	↑↑↑↑	↑↑
Ката-лаза	мкат/л	12,1±0,31	11,9±0,21	11,6±0,18	4,0±1,8 <sup>*1-3</sup>	18,5±1,2 <sup>*1-4</sup>	2,0±1,4 <sup>*1-5</sup>	8,5±1,0 <sup>*1-6</sup>
			N	N	↓	↑↑	↓↓	↓
ОАА	%	47,9±0,55	48,1±0,65	47,6±0,56	21,1±1,5 <sup>*1-3</sup>	34,12±0,12 <sup>*1-4</sup>	10,0±1,2 <sup>*1-5</sup>	17,22±0,14 <sup>*1-6</sup>
			N	N	↓↓	↓	↓↓↓	↓↓
СМ <sub>NO</sub>	мкмоль/л	1,75±0,09	2,77±0,04 <sup>*1</sup>	1,69±0,03 <sup>*2</sup>	2,5±0,1 <sup>*1,3</sup>	3,81±0,01 <sup>*1-4</sup>	0,5±0,3 <sup>*1-5</sup>	0,81±0,05 <sup>*1-6</sup>
			↑	N	↑	↑↑↑	↓↓	↓

Таблица 16 – Рейтинговый алгоритм лабораторных показателей при различных степенях тяжести ЭОП до лечения и после применения комбинации иммуномодулятора, мембранопротектора и антиоксиданта

Группы животных		РАНГИ							Кол-во показателей		
									III CP	II CP	I CP
ЭОП легкой степени тяжести	без препаратов	НСТ-ст. н/з <sup>+3</sup>	PM <sup>-3</sup>	PK <sup>-3</sup>	НСТ-ст. о/з <sup>+3</sup>	АОК <sup>-3</sup>	МДА <sup>-2</sup>	CM <sub>NO</sub> <sup>+2</sup>	5	4	6
	НСТ-сп. <sup>+2</sup>				КАн <sup>+2</sup>	ИАФ <sup>-1</sup>	АГП <sup>+1</sup>				
КАо <sup>+1</sup>	ФП <sup>-1</sup>				ФЧ <sup>-1</sup>	КО <sup>-1</sup>					
	полиоксидоний + эмосипин + эссенциале Н	Нормализованы все исследованные показатели.							0		
ЭОП средней степени тяжести	без препаратов	АГП <sup>+3</sup>	PK <sup>-3</sup>	МДА <sup>+3</sup>	PM <sup>-3</sup>	АОК <sup>-3</sup>	Кат <sup>-3</sup>	НСТ-ст. н/з <sup>+2</sup>	6	7	3
	НСТ-сп. <sup>+2</sup>				НСТ-ст. о/з <sup>+2</sup>	ОАА <sup>-2</sup>	ИАФ <sup>-2</sup>				
CM <sub>NO</sub> <sup>+2</sup>	ФЧ <sup>-2</sup>				ФП <sup>-1</sup>	КО <sup>-1</sup>					
КАн <sup>+1</sup>											
	полиоксидоний + эмосипин + эссенциале Н	МДА <sup>+3</sup>	АГП <sup>+3</sup>	НСТ-ст. н/з <sup>+2</sup>	PK <sup>-2</sup>	CM <sub>NO</sub> <sup>+2</sup>	Кат <sup>+2</sup>	НСТ-ст. о/з <sup>+2</sup>	2	6	5
PM <sup>-2</sup>	НСТ-сп. <sup>+1</sup>				ОАА <sup>-1</sup>	КАн <sup>+1</sup>					
КО <sup>-1</sup>						КАо <sup>+1</sup>					
ЭОП тяжелой степени тяжести	без препаратов	АГП <sup>+3</sup>	PK <sup>-3</sup>	МДА <sup>+3</sup>	PM <sup>-3</sup>	Кат <sup>-3</sup>	НСТ-ст. о/з <sup>+3</sup>	ОАА <sup>-3</sup>	12	2	1
	АОК <sup>-3</sup>				НСТ-ст. н/з <sup>+3</sup>	НСТ-сп. <sup>+3</sup>	CM <sub>NO</sub> <sup>-3</sup>				
ИАФ <sup>-3</sup>	ФЧ <sup>-2</sup>				ФП <sup>-2</sup>	КАо <sup>+1</sup>					
PK <sup>-3</sup>	PM <sup>-3</sup>				ОАА <sup>-2</sup>	НСТ-сп. <sup>+2</sup>					
	полиоксидоний + эмосипин + эссенциале Н	АГП <sup>+3</sup>	МДА <sup>+3</sup>	НСТ-ст. о/з <sup>+3</sup>	НСТ-ст. н/з <sup>+2</sup>	CM <sub>NO</sub> <sup>-2</sup>	КО <sup>+2</sup>	АОК <sup>-2</sup>	5	8	3
КАо <sup>+2</sup>	ИАФ <sup>-2</sup>				Кат <sup>-1</sup>	ФЧ <sup>-1</sup>					
						ФП <sup>-1</sup>					

Примечание: ФР -

При ЭОП средней степени тяжести число нарушенных показателей у крыс, не получавших препараты, было 16, при этом с III СР было 6 показателей, со II СР – 7, а с I СР – 3, а ФР состояла из АГП<sup>+</sup><sub>3</sub>, РК<sup>-</sup><sub>3</sub>, МДА<sup>+</sup><sub>3</sub>. Введение сочетания полиоксидония, эмоксипина и эссенциале Н крысам с ЭОП средней степени тяжести снижало количество нарушенных показателей до 13, с III СР до 2, со II СР – 6, а с I СР – до 5 показателей, характеризующих иммунный и метаболический статусы. ФР при введении комбинации иммуномодулятора, антиоксиданта и мембранопротектора крысам с ЭОП средней степени тяжести составляла МДА<sup>+</sup><sub>3</sub>, АГП<sup>+</sup><sub>3</sub>, НСТ-ст. н/з<sup>+</sup><sub>2</sub> (таблица 16).

При тяжелом ЭОП количество нарушенных показателей у животных, не получавших препараты, составляло 15, с III СР было 12 параметров иммунного и оксидантного статусов, со II СР – 2, с I СР – 1. ФР включала АГП<sup>+</sup><sub>3</sub>, РК<sup>-</sup><sub>3</sub>, МДА<sup>+</sup><sub>3</sub>. При введении крысам с тяжелым ЭОП полиоксидония, эмоксипина и эссенциале Н количество нарушенных в различной степени показателей было 16, но с III СР оказалось 5, со II СР – 8, с I СР – 3 показателя, а ФР состояла из АГП<sup>+</sup><sub>3</sub>, МДА<sup>+</sup><sub>3</sub>, НСТ-ст. о/з<sup>+</sup><sub>3</sub> (таблица 16).

Анализируя результаты, полученные при подсчете количества нарушенных в различной степени показателей, а также формул расстройств, можно констатировать несколько фактов. Во-первых, при введении животным сочетания полиоксидония, эмоксипина и эссенциале Н число параметров иммунной и оксидантной систем с III и II СР было меньше, чем у животных с ЭОП, не получавших препараты. Во-вторых, при легкой степени тяжести ЭОП основные изменения затрагивали функциональную активность нейтрофилов периферической крови и механизмы клеточного иммунитета, а при тяжелой и средней степени тяжести ЭОП преимущественно были нарушенными показатели оксидантной системы и нейтрофильного звена антиинфекционной защиты. Это позволяет утверждать, что при легкой степени тяжести ЭОП процесс более контролируем, чем при тяжелой и средней степени тяжести ЭОП, так как активные формы кислорода существуют доли секунд, но запускают целый каскад патологических цепочек. В этой связи основное внимание при подборе иммуномодулирующего, антиоксидантного и

мембранопротекторного лечения легкого ОП необходимо уделять поиску препаратов, оказывающих основное воздействие на факторы врожденного иммунитета и клеточной формы адаптивного иммунитета, при тяжелом и средней степени тяжести ОП – препаратам, оказывающим основные эффекты на параметры оксидантного статуса.

При оценке матрицы множественных корреляций иммунных и оксидантных показателей при ЭОП легкой степени тяжести обнаружены отрицательные корреляционные связи между показателями адаптивных форм иммунного ответа и процессами фагоцитоза, в то время как между кислородзависимой активностью нейтрофилов периферической крови и оксидантными показателями обнаружены положительные достоверные корреляционные связи. Активность каталазы при легкой степени тяжести ЭОП достоверно не коррелировала с показателями иммунного статуса. Суммарно между параметрами иммунитета и оксидантного статуса выявлено 48 достоверных корреляций (таблица 17).

Таблица 17 – Матрица множественных корреляция Спирмена между показателями иммунного и оксидантного статусов при легком ЭОП

Показатели	МДА	АГП	Каталаза	ОАА	СМ <sub>NO</sub>	Сумма
АОК	<b>-0,98</b>	<b>-1,00</b>	-0,10	<b>-0,79</b>	<b>-1,00</b>	4
РМ	<b>-0,99</b>	<b>-1,00</b>	-0,13	<b>-0,81</b>	<b>-1,00</b>	4
РК	<b>-1,00</b>	<b>-1,00</b>	-0,19	<b>-0,85</b>	<b>-1,00</b>	4
ФП	<b>-1,00</b>	<b>-1,00</b>	-0,21	<b>-0,85</b>	<b>-1,00</b>	4
ФЧ	<b>-1,00</b>	<b>-0,97</b>	-0,35	<b>-0,92</b>	<b>-0,98</b>	4
ИАФ	<b>-0,99</b>	<b>-0,96</b>	-0,39	<b>-0,94</b>	<b>-0,97</b>	4
НСТ-сп.	<b>0,95</b>	<b>0,98</b>	-0,05	<b>0,70</b>	<b>0,98</b>	4
НСТ-ст. н/з	<b>0,98</b>	<b>1,00</b>	0,07	<b>0,77</b>	<b>1,00</b>	4
НСТ-ст. о/з	<b>0,97</b>	<b>0,99</b>	0,03	<b>0,75</b>	<b>0,99</b>	4
КАн	<b>0,99</b>	<b>1,00</b>	0,15	<b>0,83</b>	<b>1,00</b>	4
КАо	<b>0,99</b>	<b>1,00</b>	0,16	<b>0,83</b>	<b>1,00</b>	4
КО	<b>-0,99</b>	<b>-1,00</b>	-0,16	<b>-0,83</b>	<b>-1,00</b>	4
Сумма	12	12	0	12	12	48

Примечания: в таблицах 12, 13, 14 – жирным шрифтом выделены достоверные взаимосвязи ( $p < 0,05$ ).

При ЭОП средней степени тяжести суммарное количество корреляций было меньшим (43). Примечательно, то, что показатели гуморальной, клеточной форм иммунного ответа и продукты перекисного окисления липидов (МДА и АГП) были связаны отрицательными корреляционными связями, а активность каталазы и ОАА – положительными. Что касается кислородзависимой активности нейтрофилов периферической крови, то эта форма активности гранулоцитов имела положительные корреляционные связи с продуктами перекисного окисления липидов и отрицательные – с активностью каталазы и ОАА. Уровень стабильных метаболитов оксида азота практически не коррелировал с параметрами, характеризующими врожденный и адаптивные формы иммунного ответа (таблица 18).

Таблица 18 – Матрица множественных корреляций Спирмена между показателями иммунного и оксидантного статусов при ЭОП средней степени тяжести.

Показатели	МДА	АГП	Каталаза	ОАА	СМ <sub>NO</sub>	Сумма
АОК	<b>-0,99</b>	<b>-0,85</b>	<b>0,89</b>	<b>0,86</b>	0,15	4
РМ	<b>-0,95</b>	<b>-0,99</b>	<b>0,63</b>	<b>0,99</b>	-0,27	4
РК	<b>-0,85</b>	<b>-0,99</b>	0,41	<b>0,99</b>	-0,51	3
ФП	<b>-1,00</b>	<b>-0,90</b>	<b>0,84</b>	<b>0,91</b>	0,04	4
ФЧ	<b>-0,96</b>	<b>-0,74</b>	<b>0,96</b>	<b>0,76</b>	0,32	4
ИАФ	<b>-0,96</b>	<b>-0,75</b>	<b>0,95</b>	<b>0,77</b>	0,30	4
НСТ-сп.	<b>1,00</b>	<b>0,94</b>	<b>-0,78</b>	<b>-0,95</b>	0,06	4
НСТ-ст. н/з	<b>0,97</b>	<b>0,98</b>	-0,68	<b>-0,98</b>	0,20	3
НСТ-ст. о/з	<b>0,99</b>	<b>0,96</b>	<b>-0,75</b>	<b>-0,96</b>	0,12	4
КАн	0,28	<b>0,66</b>	0,30	<b>-0,64</b>	<b>0,95</b>	3
КАо	<b>-0,64</b>	-0,26	<b>0,96</b>	0,28	<b>0,78</b>	3
КО	-0,57	<b>-0,87</b>	0,02	<b>0,85</b>	<b>-0,81</b>	3
Сумма	10	11	8	11	3	43

При моделировании ЭОП тяжелой степени коррелировали все показатели иммунной и оксидантной систем (50 достоверных корреляций). При этом положительные достоверные корреляционные связи, как и при ЭОП средней степени тяжести, выявлены между гуморальной, клеточной формами иммунного ответа, процессами фагоцитоза и активностью каталазы, ОАА, а также уровнем СМ<sub>NO</sub>. Отрицательные корреляционные связи выявлены между антиоксидантными показателями и метаболической активностью нейтрофилов периферической крови, но

положительные связи кислородзависимой активности нейтрофилов периферической крови с содержанием продуктов перекисного окисления липидов (таблица 19).

Таблица 19 – Матрица множественных корреляций Спирмена между показателями оксидантного и иммунного статусов при ЭОП

Показатели	МДА	АГП	Каталаза	ОАА	СМ <sub>NO</sub>	Сумма
АОК	<b>-0,96</b>	<b>-1,00</b>	<b>0,99</b>	<b>0,94</b>	<b>0,96</b>	4
РМ	<b>-0,86</b>	<b>-0,99</b>	<b>0,92</b>	<b>0,99</b>	<b>1,00</b>	4
РК	<b>-0,71</b>	<b>-0,91</b>	<b>0,79</b>	<b>0,99</b>	<b>0,98</b>	4
ФП	<b>-0,95</b>	<b>-1,00</b>	<b>0,98</b>	<b>0,95</b>	<b>0,97</b>	4
ФЧ	<b>-0,97</b>	<b>-0,99</b>	<b>0,99</b>	<b>0,92</b>	<b>0,94</b>	4
ИАФ	<b>-0,95</b>	<b>-1,00</b>	<b>0,98</b>	<b>0,95</b>	<b>0,96</b>	4
НСТ-сп.	<b>0,96</b>	<b>1,00</b>	<b>-0,99</b>	<b>-0,93</b>	<b>-0,95</b>	4
НСТ-ст. н/з	<b>0,98</b>	<b>0,99</b>	<b>-1,00</b>	<b>-0,91</b>	<b>-0,94</b>	4
НСТ-ст. о/з	<b>0,90</b>	<b>1,00</b>	<b>-0,95</b>	<b>-0,98</b>	<b>-0,99</b>	4
КАн	<b>0,90</b>	<b>0,68</b>	<b>-0,84</b>	-0,46	-0,52	3
КАо	0,22	0,55	-0,34	<b>-0,75</b>	<b>-0,71</b>	2
КО	0,00	0,35	-0,12	-0,59	-0,54	0
Сумма	10	10	10	10	10	50

Таким образом, по результатам оценки степеней расстройств лабораторных показателей и корреляционных связей между параметрами иммунореактивности для исследования в клинике можно рекомендовать изучение динамики наиболее диагностически ценных лабораторных показателей в порядке убывания степени их значимости: при легкой степени ЭОП – показатели, характеризующие клеточную форму иммунного ответа, функциональную активность нейтрофилов периферической крови, параметры оксидантной системы, при ЭОП среднетяжелого течения – функциональную активность полиморфноядерных лейкоцитов, клеточное и гуморальное звенья адаптивного иммунитета, параметры оксидантной системы, а при ЭОП тяжелом – оксидантные показатели, затем функциональную активность нейтрофилов периферической крови и параметры адаптивных форм иммунитета.

### **3.3. Клинико-диагностическое значение показателей иммунореактивности, эффективность применения иммуномодулирующей и мембранопротекторной терапии в лечении больных острым билиарным панкреатитом легкой и средней степени тяжести**

Лабораторная диагностика ОП остается сложным и дискуссионным, поскольку в литературе нет единого мнения о значимости и информативности тех или иных лабораторных критериев, необходимых для прогнозирования тяжести и исходов этого заболевания [24, 44, 57]. Отсутствуют единые подходы к фармакотерапии ОП, определению ее объема, сроков и способа проведения. С другой стороны, информативность лабораторных показателей обусловлена наличием фоновых заболеваний, играющих большую роль в развитии, а также утяжелении ОП [115, 122, 162]. Отрицательным моментом большинства современных лабораторных методов является стоимость наборов для исследования. В связи с этим многие клиники продолжают использовать методики скринингового обследования, не позволяющие оценить весь спектр патологических изменений в поджелудочной железе и окружающей ее клетчатке. Основываясь на данных обзора литературы, первым этапом исследования стала дифференцированная оценка изменений показателей, которые являются вторичными, третичными и четвертичными факторами агрессии с учетом тяжести этого заболевания.

Данные литературы об изменениях иммунореактивности при ОП констатируют возможное формирование вторичной иммунной недостаточности [2, 10, 24, 39]. Однако взаимосвязь изменений в зависимости от тяжести, формы и этиологии заболевания установить очень тяжело. Нет указаний на то, в какую фазу делался забор биоматериала для исследований, что также не позволяет определить потребность в коррекции показателей иммунореактивности у конкретного больного. В некоторых работах отмечается отсутствие метаболических сдвигов у больных с ОБП легкого течения [57, 153, 169].

При госпитализации в отделении хирургии все поступающие с ОБП легкого течения (23 человека) жаловались на выраженный болевой синдром опоясывающего характера, локализованный преимущественно в верхних отделах живота, тошноту, различной интенсивности рвоту, значительную слабость. Из анамнеза болезни, четко выявлен факт принятия жирной и/или жареной пищи, из-за чего появился резкий болевой синдром, локализованный в области эпигастрия, не купирующийся спазмолитиками, что и послужило причиной оказания специализированной медицинской помощи. Объективно: при осмотре резкие боли и напряжение верхних отделов живота при пальпации. У всей группы больных при пальпации выявлена напряженная болезненность дна *esica fellea*. Перитонеальные симптомы у всех были отрицательные.

При госпитализации всем проводили УЗ исследование органов брюшной полости, где выявляли конкременты желчного пузыря: микролитиаз - 18 пациентов ( $p < 0,05$ ), а крупные конкременты у 5 больных. Из 23 больных у 9 человек по заключению УЗ исследования имелись признаки острого холецистита, в 13 случаях стенка желчного пузыря не имела патологических нарушений. У 11 пациентов отмечалась желчная гипертензия I-II типа. Со стороны *pancreas* выявлено увеличение в 1,5-1,6 раза ее размеров по сравнению с нормой.

Эндоскопически в 4 случаях был выявлен вклиненный конкремент большого сосочка двенадцатиперстной кишки, ввиду чего была произведена экстренная эндоскопическая папиллотомия на конкременте с последующей ретроградной холангиографией, во всех остальных случаях выполняли антеградные вмешательства на внепеченочных желчных путях. У 18 больных выявлен папиллит и неяркие признаки панкреатита. У 4 больных большой сосочек двенадцатиперстной кишки зрительно был без патологии.

У обследованных пациентов с ОП билиарной этиологии легкой степени, применялись малоинвазивные хирургические вмешательства, объем лечения был выбран из следующих вмешательств (таблица 20).

Таблица 20 – Объем оперативных вмешательств у больных с ОП билиарной этиологии легкой степени тяжести

Больные с ОП билиарной этиологии легкой степени	Стандартное	Стандартное лечение + полиоксидоний + эссенциале Н	Всего
Лапароскопическая холецистэктомия, интраоперационная антеградная холангиография	6	6	12
Лапароскопическая холецистэктомия, интраоперационная антеградная холангиография + антеградная папиллосфинктеротомия	2	3	5
Эндоскопическая папиллосфинктеротомия + ретроградная холангиография + литоэкстракция	1	1	2
1 этап – эндоскопическая папиллосфинктеротомия + ретроградная холангиография + литоэкстракция; 2 этап – лапароскопическая холецистэктомия	1	1	2
Чрескожная чреспеченочная холангиостомия либо холецистостомия	1	1	2
Всего	11	12	23

Лапароскопическая холецистэктомия, интраоперационная антеградная холангиография по разработанной на кафедре хирургических болезней № 2 Курского государственного медицинского университета методике выполнена 12 больным. Аналогичная операция в сочетании с антеградной эндоскопической папиллосфинктеротомией – еще 5 больным. В 2 случаях выполнялась эндоскопическая папиллосфинктеротомия, ретроградная холангиография, литоэкстракция, а у 2 больных это вмешательство было первым этапом, затем выполнялась лапароскопическая холецистэктомия. Манипуляция по поводу чрескожной чреспеченочной холангиостомии, или холецистостомии, проведены еще 2 больным (таблица 20).

У больных с ОП легкой степени тяжести билиарной этиологии, для терапии которых требовалось проведение малоинвазивных хирургических ме-

тодов, перед вмешательством выявлен весовой рост провоспалительных цитокинов (TNF, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, G-КСФ), IL-4, кислородзависимой активности нейтрофилов периферической крови, снижение концентрации C<sub>3</sub>- и C<sub>4</sub>-компонентов системы комплемента, ФП, ФЧ, нормальный уровень IL-10 и НСТ-сп. (таблица 21).

При оценке метаболических показателей обнаружено повышение содержания продуктов перекисного окисления липидов (МДА и АГП), активности каталазы и СОД, а также ОАА (таблица 21).

Стандартное лечение больных с легкой степенью тяжести ОП билиарной этиологии в послеоперационном периоде нормализовало в плазме крови концентрацию IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-4, МДА, АГП, НСТ-сп., корригировало содержание TNF, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>-компонентов системы комплемента, активность СОД, НСТ-ст., не влияло на уровень G-КСФ, активность каталазы, ОАА, но повышало уровень IL-10 (таблица 21).

Включение в комплексное лечение больных с легкой степенью тяжести ОП билиарной этиологии полиоксидония и эссенциале Н после операции нормализовало содержание в крови IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-4, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>-компонентов комплемента, функциональную активность нейтрофилов, уровень МДА и АГП, активность каталазы, СОД и ОАА, в большей степени по сравнению со стандартным лечением корригировало концентрацию TNF, G-КСФ, ФП и повышало уровень IL-10 (таблица 21).

Таблица 21 – Иммунные и метаболические показатели у больных с билиарной этиологией ОП легкой степени тяжести до и после лечения

Показатели	Единицы измерения	1	2	3	4
		Здоровые	До лечения	Стандартное лечение	Стандартное лечение + полиоксидоний + эссенциале Н
TNF	пкг/мл	58,3±7,1	482,7±88,1 <sup>*1</sup>	306,4±18,9 <sup>*1,2</sup>	216,1±20,1 <sup>*1-3</sup>
IL-1β	пкг/мл	86,4±8,3	238,5±4,1 <sup>*1</sup>	105,2±17,4 <sup>*2</sup>	97,4±22,1 <sup>*2,3</sup>
IL-6	пкг/мл	77,1±6,2	249,5±12,7 <sup>*1</sup>	107,5±10,3 <sup>*2</sup>	80,2±4,1 <sup>*2,3</sup>
IL-8	пкг/мл	182,4±19,5	265,0±7,1 <sup>*1</sup>	189,8±12,8 <sup>*2</sup>	194,8±24,0 <sup>*2</sup>
G-КСФ	пкг/мл	192,5±14,9	560,0±12,5 <sup>*1</sup>	598,1±24,6 <sup>*1</sup>	240,2±10,1 <sup>*1-3</sup>
IL-4	пкг/мл	56,0±4,9	638,1±16,6 <sup>*1</sup>	65,2±14,6 <sup>*2</sup>	61,2±2,2 <sup>*2</sup>
IL-10	пкг/мл	25,2±4,0	28,2±2,0	100,0±16,2 <sup>*1,2</sup>	48,1±3,1 <sup>*1-3</sup>
C <sub>3</sub>	мг/л	87,7±10,5	41,3±7,2 <sup>*1</sup>	61,3±7,7 <sup>*1,2</sup>	79,4±10,1 <sup>*2,3</sup>
C <sub>4</sub>	мг/л	824,2±61,3	313,4±36,4 <sup>*1</sup>	622,5±80,5 <sup>*1,2</sup>	783,2±86,1 <sup>*2,3</sup>
ФП	%	60,1±2,3	30,3±1,8 <sup>*1</sup>	50,5±2,4 <sup>*1,2</sup>	51,7±6,3 <sup>*2,3</sup>
ФЧ	абс.	11,2±0,5	9,4±0,2 <sup>*1</sup>	8,2±0,2 <sup>*1,2</sup>	11,8±0,3 <sup>*2,3</sup>
НСТ-сп.	%	18,7±3,5	28,3±2,2 <sup>*1</sup>	20,6±1,5 <sup>*2</sup>	18,8±1,9 <sup>*2</sup>
НСТ-ст.	%	42,6±1,8	67,4±1,3 <sup>*1</sup>	40,8±4,3 <sup>*1,2</sup>	35,5±5,2 <sup>*2,3</sup>
МДА	мкмоль/л	4,1±0,11	6,6±0,31 <sup>*1</sup>	4,2±0,31 <sup>*2</sup>	4,2±0,15 <sup>*2</sup>
АГП	мкмоль/л	0,42±0,04	1,89±0,3 <sup>*1</sup>	0,36±0,23 <sup>*2</sup>	0,38±0,23 <sup>*2</sup>
Кат.	кат/л.	81,4±6,1	223,4±23,6 <sup>*1</sup>	194,1±3,1 <sup>*1</sup>	78,6±2,3 <sup>*2,3</sup>
СОД	усл. ед. /мл	48,2±4,0	76,3±5,6 <sup>*1</sup>	60,2±3,5 <sup>*1,2</sup>	51,2±8,1 <sup>*2,3</sup>
ОАА	%	40,0±3,9	51,8±4,6 <sup>*1</sup>	62,1±1,1 <sup>*1</sup>	40,5±2,1 <sup>*2,3</sup>

Изучая полученные результаты, можно констатировать, что дополнительное применение в лечении больных с легкой степенью тяжести ОП билиарной этиологии полиоксидония и эссенциале Н по сравнению со стандартным лечением не имеет статистически значимых преимуществ по динамике лабораторных показателей.

При сравнении показателей иммунных и оксидантных показателей у больных с легкой степенью ОП билиарной этиологии до операции количество показателей со II-III СР было 76,9% (таблица 22). На фоне стандартного лечения около 16,7% показателей оставались на уровне до лечения. Как при стандартном лечении, так и при дополнительном включении полиоксидония и эссенциале Н удалось добиться практически полной коррекции указанных показателей.

Таблица 22 – Иммунные и оксидантные нарушения у больных с легкой степенью тяжести острого панкреатита билиарной этиологии до и после лечения

№ п/п	Схема лечения	Измененные лабораторные показатели до лечения		После лечения (%):			
				нормализованы	скорригированы	оставшиеся без изменений	
		общее количество	% со II-III СР			общее количество	% со II-III СР
ОП легкой степени билиарной этиологии							
1.	Стандартное лечение	92,3	76,9	38,8	44,6	16,6	16,6
2.	Стандартное лечение + полиоксидоний + эссенциале Н			66,7	33,3	0	30,8

Примечание: все измененные показатели до лечения приняты за 100%.

Таким образом, причина, ухудшающая параметры иммунного статуса при билиарной этиологии ОП, является осложненная желчнокаменная болезнь, требующая хирургической коррекции, что согласуется с литературой [18, 69]. Все пациенты этой группы также были выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии. Тяжесть общего состояния, оцениваемая по шкале АРАСНЕ II не превышала 6, что позволяло осуществлять перевод боль-

ных из реанимационного отделения в хирургическое на следующий день после операции. Купирование болевого синдрома на фоне консервативной инфузионной и спазмолитической терапии наблюдалось в подгруппе, не получавшей иммунореабилитацию до 3-4 суток после операции, а в группе, дополнительно получавшей сочетание полиоксидоний и эссенциале Н, через 2-3 дня после операции. Сроки лечения в стационаре у больных, получавших базисное лечение по НКР, составляли от 15 до 18 дней, в группе, дополнительно получавшей иммуномодулятор, антиоксидант и мембранопротектор – от 14 до 16 дней, совпадая со сроками купирования клинической симптоматики и инструментальных признаков нормализации размеров поджелудочной железы.

Применение коэффициента ранговой корреляции Спирмена позволило установить связи между наиболее измененными лабораторными показателями и клинической симптоматикой у больных с легкой степенью тяжести ОП. На основании полученных данных можно рекомендовать для оценки динамики течения заболевания и эффективности лечения при легкой степени тяжести ОП: TNF, IL-2, IL-4, IL-10, C<sub>3</sub>-компонент системы комплемента, МДА, активность каталазы, ОАА.

У больных с ОП билиарной этиологии средней степени тяжести при поступлении в стационар отмечался стойкий болевой синдром, плохо купируемый применением анальгетиков и спазмолитиков. Все пациенты предъявляли жалобы на выраженный болевой синдром опоясывающего характера, локализованный преимущественно в верхних отделах живота, тошноту, различной интенсивности рвоту, значительную слабость. Из анамнеза болезни, четко выявлен факт принятия жирной и/или жареной пищи, из-за чего появился резкий болевой синдром, локализованный в области эпигастрия, не купирующийся спазмолитиками, что и послужило причиной оказания специализированной медицинской помощи. Объективно: общее состояние больных этой группы было не выше среднетяжелого, а явления транзиторной органной недостаточности, оцениваемой по шкале APACHE II имели место не более 48 часов, что потребовало проведения интенсивной терапии в условиях реанимационного отделения. Объективно: при осмот-

ре резкие боли и напряжение верхних отделов живота при пальпации. У 20 пациентов выявлена напряженная болезненность дна *esica fellea*.

При госпитализации всем проводили УЗ исследование органов брюшной полости, где выявляли конкременты желчного пузыря: микролитиаз - 21 пациент ( $p < 0,05$ ), а крупные конкременты у 2 больных. Из 22 больных у 4 человек по заключению УЗ исследования имелись признаки острого холецистита, у остальных признаки хронического холецистита.

У 12 пациентов отмечалась желчная гипертензия I-II типа. Со стороны *ráncreas* выявлено увеличение в 1,7 раза ее размеров по сравнению с нормой, нечеткость и размытость ее контуров наблюдалась у 20 больных, у всех больных этой группы были обнаружены экссудативные скопления брюшной полости, в 11 случаях в послеоперационном периоде – развитие парапанкреатического инфильтрата.

У 4 больных диагностирован вклиненный камень большого сосочка двенадцатиперстной кишки, ввиду чего была произведена экстренная эндоскопическая папиллосфинктеротомия на конкременте, с последующей ретроградной холангиографией. У 15 больных обнаружены явления папиллита и косвенные признаки панкреатита. У 7 пациентов большой сосочек двенадцатиперстной кишки визуально был не изменен.

Объем оперативных вмешательств, так же как и при легком ОП билиарной этиологии был представлен малоинвазивными хирургическими вмешательствами. Лапароскопическая холецистэктомия, интраоперационная антеградная холангиография выполнена 13 больным. Такая же операция в сочетании с антеградной папиллосфинктеротомией – еще 4 больным. Эндоскопическая папиллосфинктеротомия, ретроградная холангиография, литоэкстракция 2 пациентам. Эндоскопическая папиллосфинктеротомия, ретроградная холангиография, литоэкстракция, а в последующем лапароскопическая холецистэктомия – 2 больным. Чрескожная чреспеченочная холангиостомия либо холецистостомия – 2 пациентам (таблица 23).

Таблица 23 – Объем оперативных вмешательств у больных с ОП билиарной этиологии средней степени тяжести

Больные с ОП билиарной этиологии средней степени тяжести \ Схема лечения	Стандартное	Стандартное лечение + полиоксидоний + эссенциале Н	Всего
Лапароскопическая холецистэктомия, интраоперационная антеградная холангиография	6	7	13
Лапароскопическая холецистэктомия, интраоперационная антеградная холангиография + антеградная папиллосфинктеротомия	2	2	4
Эндоскопическая папиллосфинктеротомия + ретроградная холангиография + литоэкстракция	1	1	2
1 этап – эндоскопическая папиллосфинктеротомия + ретроградная холангиография + литоэкстракция; 2 этап – лапароскопическая холецистэктомия	1	1	2
Чрескожная чреспеченочная холангиостомия либо холецистостомия	1	1	2
Всего	11	12	23

У больных с ОП билиарной этиологии средней степени тяжести до терапии в сопоставлении со здоровыми объектами в работе установлен рост в плазме крови концентрации провоспалительных цитокинов (TNF, IL-1 $\beta$ ), IL-2, IL-4, C4-компонента комплемента, кислородзависимой активности нейтрофилов периферической крови и снижение – IL-1Ra, фагоцитарной активности гранулоцитов, ингибитора системы комплемента – фактора Н. Также у больных с ОП средней степени тяжести билиарной этиологии в крови оказалось повышено как содержание продуктов ПОЛ (МДА и АГП), так и активность каталазы, СОД и ОАА (таблица 24).

Таблица 24 – Состояние иммунных и оксидантных показателей у больных с острым билиарным панкреатитом средней степени тяжести до и после лечения

Показатели	Единицы измерения	1	2	3	4
		Здоровые	До лечения	Стандартное лечение	Стандартное лечение + полиоксидоний + эссенциале Н
TNF	пкг/мл	61,5±9,4	135,8±15,1 <sup>*1</sup>	92,1±7,1 <sup>*1,2</sup>	65,8±7,2 <sup>*2,3</sup>
IL-1β	пкг/мл	1268,6±27,1	1734,2±91,3 <sup>*1</sup>	430,1±81,0 <sup>*1,2</sup>	1407,3±91,2 <sup>*1,2</sup>
IL-6	пкг/мл	88,1±7,8	93,4±13,5	92,7±10,0	94,1±9,5
IL-8	пкг/мл	172,8±12,0	171,3±19,8	161,2±15,2	166,1±16,1
IL-2	пкг/мл	0,08±0,02	25,8±2,2 <sup>*1</sup>	10,3±1,2 <sup>*1,2</sup>	12,4±1,1 <sup>*1,2</sup>
IL-4	пкг/мл	0,27±0,03	1,31±0,07 <sup>*1</sup>	24,8±3,3 <sup>*1,2</sup>	31,8±4,0 <sup>*1-3</sup>
IL-10	пкг/мл	39,6±4,2	41,8±5,1	44,2±5,1	40,1±6,8
IL-1Ra	пкг/мл	444,7±32,1	347,8±35,1 <sup>*1</sup>	421,3±30,8 <sup>*2</sup>	400,1±48,3 <sup>*2</sup>
C <sub>3</sub>	мг/л	92,8±8,8	93,1±9,6	94,1±8,3	96,1±8,1
C <sub>4</sub>	мг/л	231,8±26,1	404,1±47,8 <sup>*1</sup>	333,1±24,2 <sup>*1,2</sup>	239,9±15,7 <sup>*2,3</sup>
Фактор Н	мг/л	112,3±13,1	89,1±9,2 <sup>*1</sup>	107,8±10,1	134,8±10,5 <sup>*2,3</sup>
C <sub>1</sub> -инг.	мг/л	222,1±28,2	164,7±28,3 <sup>*1</sup>	183,3±19,1 <sup>*1</sup>	231,3±21,5 <sup>*2,3</sup>
ФИ	%	60,2±3,7	51,1±4,1 <sup>*1</sup>	59,6±4,2	60,2±4,8
ФЧ	абс.	9,1±0,8	5,5±0,9 <sup>*1</sup>	8,8±0,95 <sup>*2</sup>	8,4±0,87 <sup>*2</sup>
НСТ-сп.	%	15,1±1,5	19,7±1,2 <sup>*1</sup>	20,4±1,9 <sup>*1</sup>	14,0±1,1 <sup>*2,3</sup>
НСТ-ст.	%	48,7±2,8	57,3±4,1 <sup>*1</sup>	58,7±5,1 <sup>*1</sup>	49,3±3,7 <sup>*2,3</sup>
МДА	мкмоль/л	4,1±0,11	7,1±0,51 <sup>*1</sup>	6,0±0,44 <sup>*1,2</sup>	4,31±0,91 <sup>*2,3</sup>
АГП	мкмоль/л	0,42±0,04	2,0±0,5 <sup>*1</sup>	1,89±0,51 <sup>*1,2</sup>	0,91±0,04 <sup>*1-3</sup>
Каталаза	кат/л.	81,4±6,1	611,8±49,7 <sup>*1</sup>	403,7±48,1 <sup>*1,2</sup>	527,3±51,2 <sup>*1,3</sup>
СОД	усл. ед. /мл	48,2±4,0	100,4±8,9 <sup>*1</sup>	107,1±12,9 <sup>*1</sup>	131,2±8,8 <sup>*1-3</sup>
ОАА	%	40,0±3,9	51,3±5,9 <sup>*1</sup>	58,1±4,9 <sup>*1</sup>	40,7±2,1 <sup>*2,3</sup>

Общепринятая терапия лекарственными препаратами в послеоперационном периоде дала возможность у пациентов с ОП билиарной этиологии средней степени тяжести полностью стабилизировать ФЧ и не полностью нормализовать значения МДА, TNF, C<sub>4</sub>-компонента комплемента и IL-2. (таблица 25).

Включение в лечение сочетания полиоксидония и эссенциале Н у больных с ОП средней степени тяжести билиарной этиологии по сравнению со стандартным лечением нормализует дополнительно TNF, содержание C<sub>4</sub>-компонента, кислородзависимую активность нейтрофилов, концентрацию МДА и C<sub>1</sub>-ингибитора, ОАА и повышает концентрацию IL-4, фактора Н, активность каталазы и СОД (таблица 25)

Изучение значений, выявленных до терапии и скорректированных различными методами у пациентов с ОП средней степени тяжести билиарной этиологии, дало возможность констатировать то, что: всего нарушенными было 77,8% показателей, из них со II-III СР – 61,9%. Стандартное лечение при билиарном ОП средней степени тяжести нормализовало и корригировало 14,8% показателей, при этом оставалось со II-III СР 70,4% показателей. Включение в комплексное лечение больных ОП полиоксидония и эссенциале Н нормализовало 49,6% показателей, корригировало 28,6%, при этом без коррекции оставалось 21,8%, из которых со II-III СР – 31,3% иммунных и оксидантных показателей (таблица 26).

Применение коэффициентов ранговой корреляции Спирмена между лабораторными значениями и клиническими проявлениями патологии дало возможность установить достаточно информативно-значимые для их дифференциальной лабораторной диагностики показатели: уровень в плазме крови IL-2, IL-10, ОАА, C<sub>3</sub>-компонента комплемента.

Таблица 25 – Иммунные и оксидантные изменения у больных с ОП средней степени тяжести билиарной этиологии до и после лечения

№ п/п	Группа больных, показатели	Измененные лабораторные показатели до лечения		После лечения (%):			
				нормализованы	скорригированы	оставшиеся без изменений	
		общее кол-во	со II-III СР			общее кол-во	со II-III СР
Пациенты с ОП билиарной этиологии средней степени тяжести							
1.	Стандартное лечение			14,8	14,8	70,4	61,9
2.	Стандартное лечение + полиоксидоний + эссенциале Н	77,8	61,9	49,6	28,6	21,8	31,3

Таким образом, становится ясно, что при ОП средней степени тяжести билиарной этиологии наблюдаются более выраженные изменения иммунных и оксидантных показателей, которые недостаточно эффективно корригируются стандартным лечением. Включение сочетания полиоксидония и эссенциале Н эффективнее корригирует иммунометаболические изменения при ОП средней степени тяжести.

Все пациенты этой группы также были выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии. Тяжесть общего состояния, оцениваемая по шкале АРАСНЕ II, превышала 6 баллов не более 48 часов. В этой связи в сроки от 48 до 72 часов больные получали интенсивную терапию в условиях АРО. Купирование болевого синдрома на фоне консервативной инфузионной и спазмолитической терапии наблюдалось в подгруппе, не получавшей иммунореабилитацию до 4-5 суток после операции, а в группе, дополнительно получавшей сочетание полиоксидония и эссенциале Н – через 3-4 дня после операции. Сроки лечения в стационаре у больных, получавших базисное лечение, по НКР составляли от 20 до 25 дней, в группе, дополнительно получавшей иммуномодулятор, антиоксидант и мембранопротектор, от 18 до 22, совпадая со сроками купирования клинической симптоматики и инструментальных при-

знаков нормализации размеров поджелудочной железы. Разница в сроках госпитализации в этой группе больных статистически значимая ( $p < 0,05$ ).

Выполненная работа дала возможность улучшить лечебно-диагностический алгоритм при остром билиарном панкреатите с учетом применения иммуномодулирующей, антиоксидантной и мембранопротекторной терапии (рисунок 4).



Рисунок 4 – Лечебно-диагностический алгоритм при ОБП при проведении иммуномодулирующей и мембранопротекторной терапии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острый панкреатит не только является очень распространенным заболеванием органов брюшной полости, но и отличается высоким процентом осложнений и уровнем летальности. При тяжелом ОП степень некроза в зоне воспаления и сопутствующее поражение других систем органов определяют развитие заболевания и его исход. Повреждение ткани поджелудочной железы инициируется на молекулярном уровне в ацинарных клетках. Преждевременная активация пищеварительных ферментов, нарушения внутриклеточного метаболизма кальция и активация транскрипционных факторов, таких как NF- $\kappa$ B, характеризуют начальную фазу ОП. Массивный выброс в кровеносное русло цитокинов, активация клеток иммунной системы являются одной из причин утяжеления ОП и развития органной недостаточности, преимущественно со стороны почек и легких. Использование трансгенных или чистолинейных мышей для моделирования ОП путем стимуляции секреции обеспечило значительное понимание роли отдельных клеточных или гуморальных факторов на различных стадиях экспериментального ОП [9, 36, 168, 181].

Интенсивная терапия этого заболевания носит многоцелевой характер направленный на купирование множества осложнений и полиорганной дисфункции. Практически не ощутима грань перехода системного воспаления в клиническую картину сепсиса. В этой связи терапия ОП должна быть направлена на несколько целей, в частности на модулирование про- и противовоспалительного ответа, цитокинов, хемокинов, клеток иммунной системы, адгезивных молекул. Несмотря на большое количество экспериментальных работ, подтверждающих эффективность иммуномодулирующей терапии при экспериментальном ОП, внедрение в клиническую практику этого направления таргетной терапии происходит очень

медленное. Однако это не говорит о стопроцентном экстраполировании экспериментальных результатов, так как барьер между экспериментом и клиникой необходим. Основная причина такого медленного внедрения результатов, по мнению авторов, кроется в недостаточном понимании механизмов воспаления и коммерческой незаинтересованности фармацевтических фирм. Вместе с тем иммуномодулирующая терапия ОП – это факт, а ее результативность можно будет оценить в будущем на конкретных клинических случаях [37, 146, 153].

Моделирование ОП на животных является естественным способом и позволяет решить целый ряд диагностических и лечебных проблем. В современных работах авторами используются различные инвазивные и неинвазивные модели ОП. В мировой литературе можно встретить: гормон-, алкоголь-, иммунологически-, алиментарно-, генно- и L-аргинин-индуцированные, с перекрытием просвета двенадцатиперстной кишки, внутрипротоковыми инъекциями, гиперсекреторной стимуляцией, ишемией, реперфузией, перевязкой протоков [46, 79, 107, 155].

Из-за сложности всех механизмов, ОП развивается при участии многих систем организма, в большей степени это участие иммунной и эндокринной систем, что происходит по множественным патогенетическим цепочкам болезни. В связи с этим большое значение отводится дифференцированному подходу ко всем уровням исследований – клинических, лабораторных и инструментальных с учетом не только симптоматики, но и сути начала данного процесса. Сейчас все больше и больше обращают внимание на лабораторную диагностику, на ее перспективы и особенности, так как они всеобщедоступны, точны, легки в использовании, обоснованно подходить к выбору тактики в любом клиническом случае [24, 32, 37, 50, 57].

**Итоги выполненного исследования.** Изначально бросается в глаза, то что лабораторные отличия и степень их выраженности при различных степенях тяжести ЭОП.

Предложенная экспериментальная модель острого панкреатита позволяет моделировать заболевание с различной степенью тяжести как по клиническим проявлениям, так и по изменениям лабораторных показателей иммунной системы, оксидантного статуса. Суть метода заключается в следующем. При вскрытии брюшной полости в рану выводится петля двенадцатиперстной кишки. В гепатодуоденальной связке определяется общий желчный проток крысы диаметром 0,27-0,57 мм. На расстоянии приблизительно 1,5 см от ворот печени в общий желчный проток по задней поверхности впадает дистальный панкреатический проток диаметром приблизительно около 0,2-0,3 мм, что лучше видно при рассечении связки аналогичной *lig. gastrocolicum* и отведении желудка. При этом мы увидим общий желчный проток, впадающий в него дистальный панкреатический проток, часть поджелудочной железы, прилежащую к задней стенке желудка и к воротам селезенки. При данном доступе можно увидеть дуоденальную часть поджелудочной железы, дренирующуюся дополнительным протоком добавочной доли поджелудочной железы, который впадает в общий желчный проток по задней его поверхности на расстоянии около 0,5 см от места вхождения общего желчного протока в стенку двенадцатиперстной кишки.

Моделирование легкого ОП производили наложением одного турникета на один проток поджелудочной железы, а ОП тяжелой степени – наложением двух турникетов на общий желчный проток выше места впадения дистального протока поджелудочной железы и ниже места впадения проксимального протока добавочной доли поджелудочной железы, с последующим введением 50% раствора желчи в дозе 0,2 мг/кг и перевязкой обоих протоков поджелудочной железы крысы. Во всех случаях перевязка протоковой системы поджелудочной железы происходит через 15 мин, затем турникеты снимаются, рана послойно ушивается.

Во всех группах животных клинические проявления острого панкреатита коррелировали с изменениями лабораторного статуса.

Следующей задачей работы была клиническая апробация результатов исследования показателей иммунореактивности, коррекции с использованием наиболее эффективных сочетаний иммуномодуляторов и антиоксидантов. Так,

у пациентов с легким течением ОП билиарной этиологии было 76,9% показателей отличающихся от нормы в 2-3 раза. Применение коэффициента ранговой корреляции Спирмена позволило установить связи между наиболее измененными лабораторными показателями и клинической симптоматикой у больных с легкой степенью тяжести ОП билиарной этиологии. Полученные данные позволяют рекомендовать для оценки динамики течения заболевания и эффективности лечения при легкой степени тяжести ОБП TNF, IL-2, IL-4, IL-10, C<sub>3</sub>-компонент системы комплемента, МДА, активность каталазы, ОАА.

При деструктивном ОП средней степени тяжести по сравнению с легкой степенью ОП различной этиологии обнаружены более выраженные изменения в иммунных и оксидантных показателях, при этом некоторые из них у больных разнонаправлены, в первую очередь при сравнении с показателями здоровых доноров. В частности, при ОБП средней степени тяжести обнаружено повышение концентрации IL-2, ОАА и нормальное содержание IL-6, IL-10, C<sub>3</sub>-компонента комплемента.

Таким образом, перечисленные показатели являются дифференциально-диагностическим критерием ОБП средней степени тяжести. Использование коэффициентов ранговой корреляции Спирмена между лабораторными показателями и клинической симптоматикой заболевания позволило выделить наиболее информативные для их дифференциальной лабораторной диагностики: содержание в плазме крови IL-2, IL-10, C<sub>3</sub>-компонента комплемента, ОАА.

В связи с тем, что оксидантные нарушения, в отличие от некоторых других работ, были установлены не только при деструктивных, но и при отечной форме ОП, а также с учетом современной классификации ОП, было принято решение об использовании различных моделей ЭОП, которые позволят охарактеризовать различные по степени тяжести формы этого заболевания и оценить эффективность сочетанного применения иммуномодулятора, антиоксиданта и мембранопротектора. Для этих целей были избраны крысы Wistar, у которых моделировали аппликационные и гипертензионные модели ОП. При оценке объективного статуса и морфологических проявлений заболевания бы-

ло доказано, что развивается ЭОП именно той степени тяжести, которая необходима для оценки фармакологических эффектов полиоксидония, эмоксипина и эссенциале Н [38, 58, 90].

Выбранные в работе сочетания препаратов обусловлены тем, что патогенетически обоснованная коррекция иммунометаболических изменений при ОП возможна при применении по отдельности или совместно фармакологических и нефармакологических способов лечения, оказывающих воздействие на клетки поврежденных тканей для исключения появления в крови иммуносупрессирующих метаболитических соединений. В этой связи обоснованным оказалось включение в схему иммунореабилитации при различных степенях тяжести ЭОП сочетаний ферровира, мексидола и фосфоглива, а также полиоксидония, эмоксипина и эссенциале Н. Реализация фармакологических эффектов указанных препаратов заключается не только в химической структуре действующих веществ, но и в механизмах их фармакодинамики [18, 37, 46].

Несколько меньшая эффективность ферровира обусловлена в данном случае тем, что этот препарат является производным нуклеиновых кислот и стимулирует процессы репаративной регенерации, восстановления клеток иммунной системы за счет их деления из клеток-предшественниц. Этот процесс достаточно долгий по времени и не позволяет в короткие сроки обеспечить организм обновленным пулом клеток, необходимых в условиях воспалительного процесса. Можно предположить, что дополнительно этот отсроченный эффект нивелировался за счет глицирризиновой кислоты, входящей в состав фосфоглива, продукты которой обладают, в том числе, иммуномодулирующими эффектами. Мексидол в этой схеме достаточно эффективно корригировал изменения оксидантных показателей, проявляя свои антиоксидантные свойства, а эссенциальные фосфолипиды, входящие в состав фосфоглива, оказывали «заместительный» эффект в отношении нарушенных мембран клеток.

Большая эффективность полиоксидония при заболеваниях, в основе которых лежит воспалительная реакция, обусловлена его способностью восстанавливать иммунные реакции при вторичных иммунодефицитных состояниях, вызван-

ных различными инфекциями, травмами, ожогами, осложнениями хирургических вмешательств. Препарат обладает выраженной дезинтоксикационной и антиоксидантной активностью, способностью выводить из организма токсины, ингибировать перекисное окисление липидов. Эмоксипин, в свою очередь, обеспечивает нейтрализацию свободных радикалов кислорода, прекращение цепных окислительных реакций, а следовательно, предотвращает повреждение жизненно важных биологических молекул – ДНК, белков, ферментов, мембранных структур клеток и т.д. Введение препарата улучшает газотранспортную функцию крови, стабилизирует мембраны эндотелиоцитов к воздействию перекисных соединений, обладает выраженным антиагрегантным эффектом. Благодаря этому улучшается текучесть крови, уменьшается ее вязкость, снижается степень миграции гранулоцитов в очаг воспаления. Эссенциале Н, в свою очередь, заместительным восполняет недостаток разрушенных или поврежденных в ходе окислительных реакций фосфолипидов мембран клеток в очаге воспаления, кроме того, обеспечивает воспалительный очаг субстратом для окисления, предотвращая тем самым распространение патологического очага в глубь тканей [13, 164, 168].

При оценке изменений гуморального и клеточного иммунитета при легком ЭОП была обнаружена однонаправленность изменений, так как показатели, характеризующие обе формы иммунного ответа, снижались. При этом при легкой степени тяжести ОП число иммунных АОК в селезенке крыс, а также разница массы и количества кариоцитов регионарного и контрлатерального лимфатических узлов нормализовались при введении сочетания полиоксидония, эмоксипина и эссенциале Н. При средней степени тяжести ОП под действием полиоксидония, эмоксипина и эссенциале Н нормализовались только показатели гуморального иммунного ответа, а параметры клеточной формы иммунитета были вдвое ниже по сравнению с нормой. При тяжелом ОП у крыс наблюдались максимально сниженные показатели гуморального и клеточного иммунитета, при этом введение полиоксидония, эмоксипина и эссенциале Н значимо не влияло на существующую иммунную недостаточность, так как по сравнению с нормой показатели после применения этой схемы были в 3 раза ниже по сравнению с контрольной группой.

Что касается врожденной формы иммунитета, то при анализе процессов фагоцитоза нейтрофилов периферической крови обнаружено, что вне зависимости от степени тяжести ОП отмечается снижение показателей, характеризующих фагоцитарную активность этих клеток. Введение крысам комбинации полиоксидония, эмоксипина и эссенциале Н при легкой и средней степени тяжести ЭОП позволяет удерживать на нормальном уровне ФП, ФЧ и ИАФ, а при тяжелом ОП используемая комбинация лекарственных средств допускает снижение параметров поглощающей способности нейтрофилов до 40% от нормы.

При оценке кислородзависимой активности клеток обнаружено, что в зависимости от тяжести (от легкого к тяжелому ЭОП) повышается продукция активных радикалов кислорода нейтрофилами периферической крови, но это неминуемо ведет к снижению либо к отсутствию изменений резервов функциональной активности гранулоцитов. Эта ситуация, по нашему мнению, является начальной точкой истощения запасов резистентности врожденной формы иммунитета и, как следствие, одной из основных причин дальнейшего развития инфекционных осложнений деструктивного ОП, а также вторичной иммунной недостаточности. Введение комбинации препаратов с иммуномодулирующими, мембранопротекторными и антиоксидантными эффектами позволяет удержать стремительный рост продуцирующей способности нейтрофилов в отношении активных форм кислорода, но при этом сохранить на нормальном, а в некоторых случаях даже повышенном уровне резервы функциональной активности этих клеток. Как это ни парадоксально, при тяжелом ЭОП реакция нейтрофилов на фоне сочетания полиоксидония, эмоксипина и эссенциале Н оказалась более сдержанной по сравнению с ЭОП средней степени тяжести. Возможно, при тяжелом ЭОП дополнительно включаются еще какие-то компенсаторные механизмы, исключающие необходимость максимальной активации сегментоядерных лейкоцитов, либо максимальное по степени негативное воздействие повреждающего фактора не позволяет высвободить необходимое количество медиаторов воспалительной реакции.

При всех степенях тяжести ЭОП наблюдается активация процессов перекисного окисления липидов, при этом содержание продуктов (МДА и АГП) уве-

личивается пропорционально степени тяжести ЭОП. При легком ЭОП изменения прооксидантных соединений минимальны и сдвиги метаболической активности антиоксидантов, в частности каталазы и ОАА, отсутствуют. Комбинация полиоксидония, эмоксипина и эссенциале Н полностью корригирует метаболические нарушения у крыс с легким ЭОП. При тяжелой и средней степени тяжести ЭОП показатели МДА и АГП повышаются максимально. При этом при средней степени тяжести в организме животных сохраняются прооксидантные резервы, о чем свидетельствует повышение активности каталазы на фоне введения полиоксидония, эмоксипина и эссенциале Н. При этом уровень ОАА снижается, но, судя по увеличению уровня  $SM_{NO}$ , возрастает способность эндотелия к продукции оксида азота и его дериватов. Тяжелый ЭОП характеризуется максимально сниженной активностью антиоксидантных соединений и снижением активности эндотелиоцитов в плане продукции оксида азота. Именно этот факт может объяснить явления тканевой гипоксии и ишемические нарушения в панкреатоцитах и окружающей клетчатке при тяжелом ЭОП.

Проведенный анализ подвояет утверждать, что при различных степенях тяжести ОП наблюдаются однонаправленные, но не равнозначные изменения иммунных и оксидантных показателей, которые в различной степени корригируются сочетанием полиоксидония, эмоксипина и эссенциале Н.

Указанные биологические механизмы не являются специфичными только для какого-либо отдельного вида клеток или тканей, но унифицированы для всех патогенетических звеньев воспалительной реакции, несомненно протекающей с участием эндотелиоцитов, гладкомышечных волокон сосудистых стенок, гистиоцитов пораженной ткани и регуляторных систем, в первую очередь иммунной [24, 158, 159, 170].

Применение статистических методов анализа позволило выделить для каждой степени тяжести ОП показатели, требующие уточнения в клинике, и распределить их по степени значимости.

Таким образом, на основании экспериментальных данных можно утверждать, что комбинированная иммунореабилитация при ОП, вне зависимости от

тяжести заболевания, позволяет воздействовать сразу на несколько патогенетических звеньев, что положительно будет сказываться на течении болезни, ее осложнениях и исходах.

При оценке в клинике наиболее эффективной схемы фармакотерапии было установлено, что у больных с легкой степенью ОП билиарной этиологии до операции количество показателей со II-III СР было 76,9%. На фоне стандартного лечения около 16,7% показателей оставались на уровне до лечения. Как при стандартном лечении, так и при дополнительном включении полиоксидония и эссенциале Н удалось добиться практически полной коррекции указанных показателей.

Все пациенты этой группы также были выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии. Тяжесть общего состояния, оцениваемая по шкале АРАСНЕ II, не превышала 6, что позволяло осуществлять перевод больных из реанимационного отделения в хирургическое на следующий день после операции. Купирование болевого синдрома на фоне консервативной инфузионной и спазмолитической терапии наблюдалось в подгруппе, не получавшей иммунореабилитацию до 3-4 суток после операции, а в группе, дополнительно получавшей сочетание полиоксидония, эссенциале Н, через 2-3 дня после операции. Сроки лечения в стационаре у больных, получавших базисное лечение по НКР, составляли от 15 до 18 дней, в группе, дополнительно получавшей иммуномодулятор и мембранопротектор, – от 14 до 16 дней, совпадая со сроками купирования клинической симптоматики и инструментальных признаков нормализации размеров pancreas.

У больных с ОБП средней степени тяжести до инвазивного лечения было изменены 77,8% показателей, из них со II-III СР – 66,7%. Стандартное лечение при билиарном ОП средней степени тяжести нормализовало и корригировало 14,8% показателей, при этом оставалось со II-III СР 70,4% показателей. Включение в комплексное лечение больных ОП полиоксидония и эссенциале Н нормализовало 49,6% показателей, корригировало 28,6%, при этом без коррекции оставалось 21,8%, из которых со II-III СР – 31,3% иммунных и оксидантных показателей.

Все пациенты этой группы также были выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии. Тяжесть общего состояния, оцениваемая по шкале АРАСНЕ II, превышала 6 баллов не более 48 часов. В этой связи в сроки от 48 до 72 часов больные получали интенсивную терапию в условиях АРО. Купирование болевого синдрома на фоне консервативной инфузионной и спазмолитической терапии наблюдалось в подгруппе, не получавшей иммунореабилитацию до 4-5 суток после операции, а в группе, дополнительно получавшей сочетание полиоксидония, эссенциале Н, через 3-4 дня после операции. Сроки лечения в стационаре у больных, получавших базисное лечение, по НКР составляли от 20 до 25 дней, в группе, дополнительно получавшей иммуномодулятор, антиоксидант и мембранопротектор – от 18 до 22, совпадая со сроками купирования клинической симптоматики и инструментальных признаков нормализации размеров поджелудочной железы. Разница в сроках госпитализации в этой группе больных статистически значимая ( $p < 0,05$ ).

## ВЫВОДЫ

1. Моделирование острого панкреатита у крыс по предложенной методике (патент № 2709220) путем перевязки одного или двух протоков поджелудочной железы с последующим интрадуктальным введением 50% раствора желчи с рН=6, в дозе 0,2 мг/кг позволяет воспроизводить это заболевание с различной степенью тяжести.

2. При экспериментальном остром панкреатите легкой степени тяжести установлены минимально выраженные изменения поведенческих реакций и объективного статуса лабораторных животных, но супрессия формирования гуморальной (снижение количества антителообразующих клеток в селезенке крыс в 2 раза,  $p < 0,05$ ) и клеточной форм иммунного ответа (снижение параметров в 3,6 раза,  $p < 0,05$ ), снижение показателей фагоцитарной (в 1,2 раза,  $p < 0,05$ ) с одновременным повышением кислородзависимой активности нейтрофилов периферической крови (в 2,5 раза,  $p < 0,05$ ), повышение в плазме крови содержания метаболитов (в 2,8 раза,  $p < 0,05$ ).

3. При экспериментальной модели средней степени тяжести обнаружено выраженное угнетение поведенческих реакций опытных животных, клинико-лабораторные признаки полиорганных нарушений, дополнительное трехкратное снижение активности каталазы ( $p < 0,05$ ), а при экспериментальном тяжелом остром панкреатите – максимально выраженные клинические и лабораторные признаки полиорганной дисфункции, иммунной недостаточности.

4. Комбинации ферровира, мексидола, фосфоглива и полиоксидония, эмоксипина, эссенциале Н у крыс с легкой степенью тяжести экспериментального острого панкреатита сопоставимы по эффективности и характеризуются минимальной летальностью (5,4% и 4,5% соответственно  $p > 0,05$ ), полностью нормализуют измененные иммунные и оксидантные показатели; при средней и тяжелой степенях экспериментального острого панкреатита первое сочетание препаратов снижает летальность в группах животных до 12,9% и 19,8% соответственно, второе сочетание препаратов обладает большей клинико-лабораторной эффективностью,

достоверно уменьшая (до 11,8% и 19,6% соответственно,  $p < 0,05$ ) показатели летальности, и частично корректирует параметры иммунной и оксидантной систем.

5. Дополнительное включение полиоксидония и эссенциале Н в комплексное лечение больных острым билиарным панкреатитом легкой степени тяжести клинически и лабораторно не имеет статистических преимуществ по сравнению со стандартным лечением ( $p > 0,05$ ), а при средней степени тяжести заболевания предложенная схема позволяет скорректировать до 78,4% показателей иммунореактивности, что коррелирует с изменениями клинической симптоматики ( $p < 0,05$ ).

6. Оценка показателей иммунореактивности (TNF, IL-2, IL-4, IL-10, C<sub>3</sub>-компонента системы комплемента, МДА, активности каталазы, ОАА) при остром билиарном панкреатите различной степени тяжести позволяет оптимизировать лечебно-хирургический алгоритм за счет более точной по сравнению со стандартными лабораторными методиками оценки степени тяжести заболевания: преобладание (до 70%,  $p < 0,05$ ) показателей с I степенью расстройств свидетельствует о легком течении заболевания, наличие до 25% диагностически значимых показателей с III степенью расстройств – о средней степени тяжести заболевания ( $p < 0,05$ ), наличие до 40% диагностически значимых показателей с III степенью расстройств – о тяжелом остром панкреатите ( $p < 0,05$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовать применение разработанной модели острого панкреатита различной степени тяжести, что достигается путем перевязки одного, либо двух протоков поджелудочной железы крысы, с последующим однократным внутрипротоковым введением 50% раствора желчи с рН=6, в дозе 0,2 мг/кг при экспериментальном изучении эффективности хирургических и консервативных методов лечения этого заболевания.

2. Рекомендовать в дополнение к имеющимся в клинике лабораторным показателям исследование в крови содержания TNF, IL-2, IL-4, IL-10, C<sub>3</sub>-компонента системы комплемента, МДА, активности каталазы, ОАА для оценки динамики течения, эффективности лечения и прогноза острого билиарного панкреатита различной степени тяжести.

3. Рекомендовать в комплексном лечении больных с острым билиарным панкреатитом средней степени тяжести с целью коррекции иммунных, метаболических нарушений дополнительно к стандартному лечению использование сочетания полиоксидония (по 6 мг через день, 5 инъекций) и эссенциале Н (10 мл/сут., 5 дней).

4. Рекомендовать разработку и исследование клинико-лабораторной эффективности комбинированного лекарственного препарата, включающего иммуномодулятор, антиоксидант и мембранопротектор.

### Перспективы дальнейшей разработки темы

1. На предложенной модели изучить динамику клинических и лабораторных показателей при моделировании острого панкреатита небилиарной этиологии различной степени тяжести.

2. Для дальнейшей клинической проверки следует изучить динамику наиболее диагностически ценных лабораторных показателей в порядке убывания степени их значимости при остром панкреатите небилиарной этиологии различной степени тяжести.

3. Провести сравнительную оценку изменений иммунных и оксидантных показателей на экспериментальных моделях острого панкреатита и в клинике с различной степенью тяжести, отражающих билиарную и небилиарную этиологию заболевания.

4. Проанализировать клиническую и лабораторную эффективность других препаратов и их сочетаний с иммуномодулирующими, антиоксидантными и мембранопротективными эффектами как эксперименте, так и в клинике.

5. Клинически и лабораторно доказать преимущества оценки параметров иммунной и оксидантной систем при различных по этиологии и степени тяжести формах острого панкреатита по сравнению со стандартными лабораторными методами.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГП	– ацилгидроперекиси, усл. ед.
АОК	– антителообразующие клетки, тыс./орг
ИАФ	– индекс активации фагоцитов
КАн	– коэффициент активации на неопсонизированный зимозан
КАо	– коэффициент активации на опсонизированный зимозан
Кат	– каталаза, мккат/л
КО	– коэффициент опсонизации
МДА	– малоновый диальдегид, нмоль * 10 <sup>6</sup> эр
НКР	– национальные клинические рекомендации
НСТ-сп.	– тест восстановления нитросинего тетразолия спонтанный
НСТ-ст. (н/з, о/з)	– тест восстановления нитросинего тетразолия стимулированный неопсонизированным или опсонизированным зимозаном
ОАА	– общая антиокислительная активность
ОБП	– острый билиарный панкреатит
ОП	– острый панкреатит
РК	– разница массы кариоцитов
РМ	– разница массы лимфатических узлов
СКПО	– синдром компенсаторного противовоспалительного ответа
СМ <sub>NO</sub>	– стабильные метаболиты оксида азота
СОД	– супероксиддисмутаза, у.е./мл
СР	– степень расстройств
ССВО	– синдром системной воспалительной реакции
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФГДС	– фиброгастроуденоскопия
ФП	– фагоцитарный показатель
ФР	– формула расстройств
ФЧ	– фагоцитарное число
ЭОП	– экспериментальный острый панкреатит
ЭРХПГ	– эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография
G-КСФ	– гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
IL-1Ra	– рецепторный антагонист ИЛ-1
IL-1 $\beta$ , 8, 4, 2, 10	– интерлейкины – 1 $\beta$ , 8, 4, 2, 10
NF-kB	– универсальный фактор транскрипции, контролирующий экспрессию генов иммунного ответа
TGF-b	– трансформирующий ростовой фактор бета (transforming growth factor beta)
Th9, 10, 17, 22	– Т-хелперы
TLR	– toll-подобные рецепторы
TNF	– (tumor necrosis factor) фактор некроза опухоли
Treg	– регуляторные Т-клетки
С <sub>3, 4, 5</sub>	– компоненты комплемента, мг/дл, нг/мл

### Список литературы

1. Агаев, Б. А. Комплексное лечение острого панкреатита / Б. А. Агаев, З. Е. Джафарли // Хирургия. – 2010. – № 4. – С. 63-66.
2. Агапов, М. А. Коррекция системного воспалительного ответа при остром панкреатите / М. А. Агапов, М. В. Хорева, В. А. Горский // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – № 7. – С. 18-23.
3. Агафонова, Н. А. Патология билиарного тракта как причина внешне-секреторной недостаточности поджелудочной железы и развития билиарного панкреатита / Н. А. Агафонова // Гастроэнтерология. – 2012. – № 2. – С. 26-30.
4. Активация мононуклеаров крови человека липополисахаридами разного состава / С. В. Зубова, Е. В. Волошина, Н. И. Косякова [и др.] // Медицинская иммунология. – 2010. – Т. 12, № 4-5. – С. 405-408.
5. Алгоритм диагностики и лечения острого панкреатита / В. К. Агапов, Н. П. Истомин, К. В. Агапов [и др.] // Российские медицинские вести. – 2012. – Т. 17, № 2. – С. 54-61.
6. Александрова, А. К. Диагностика и оценка эффективности лечения острого панкреатита / А. К. Александрова, М. П. Мотина, И. Д. Чунчиев // Концепт : научно-методический электронный журнал. – 2017. – № 2. – С. 371-375.
7. Алексашина, Д. С. Новый подход к дифференциальной диагностике и оценке эффективности лечения острого панкреатита / Д. С. Алексашина, Д. И. Гайдарова, А. Я. Алибекова // Инновационные механизмы решения проблем научного развития : сборник статей международной научно-практической конференции. – Уфа, 2017. – Ч. 3. – С. 163-168.
8. Антиишемическая активность нового отечественного антиоксиданта – производного 3-оксипиридина этоксида / Д. С. Блинов, Л. Н. Сернов, В. П. Балашов [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011. – Т. 152, № 11. – С. 514-517.
9. Антимедиаторная терапия в комплексном лечении острого деструктивного панкреатита / В. А. Горский, Л. В. Ковальчук, М. А. Агапов [и др.] // Хирургия. – 2010. – № 3. – С. 54-61.

10. Аутоиммунный панкреатит в педиатрической практике / Е. А. Корниенко, Т. Б. Лобода, С. А. Фаина [и др.] // Фарматека. – 2011. – № 1. – С. 47-52.
11. Балаклеец, Е. Н. Роль белков нейтрофильных лейкоцитов в развитии острого панкреатита / Е. Н. Балаклеец, А. Н. Лищенко, А. А. Славинский // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2010. – № 3 – С. 88.
12. Балынков, С. И. Прогнозирование исхода заболевания у больных некротическим панкреатитом / С. И. Балынков, Т. Ф. Петренко // Хирургия. – 2010. – № 3. – С. 37-40.
13. Белково-липидный спектр мембраны эритроцитов у больных острым панкреатитом различной этиологии до и после лечения / А. Л. Локтионов, А. И. Конопля, С. А. Долгарева [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 11. – С. 316-320.
14. Бельченко, Д. И. Нелимфоидные клетки в поддержании антигенного гомеостаза системы крови / Д. И. Бельченко // Гематология и трансфузиология. – 2011. – Т. 56, № 3. – С. 36-40.
15. Бондарев, Г. А. Комплексное хирургическое лечение панкреонекроза : дисс... д-ра мед. наук : 14.00.27 / Г. А. Бондарев. – Курск : Изд-во КГМУ, 2005. – 235 с.
16. Бухвалов, А. Г. Возможности снижения числа послеоперационных осложнений и летальных исходов при гнойно-деструктивных осложнениях небилиарного острого тяжелого панкреатита / А. Г. Бухвалов, Н. М. Грекова, Ю. В. Лебедева // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1 (ч. 1). – С. 41-45.
17. Влияние рефортана на цитокинпродуцирующую активность перитонеальных макрофагов при остром панкреатите / А. Л. Локтионов, А. В. Караулов, А. И. Конопля, О. А. Суняйкина // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2010. – Т. 9, № 3. – С. 712-717.
18. Возможности минимально инвазивных методов в диагностике и лечении деструктивного панкреатита / Ю. В. Иванов, Д. Н. Панченков, А. В. Мамошин [и др.] // Доктор.Ру. – 2015. – № S1. – С. 15-19.

19. Волков, В. Е. Острый панкреатит: нерешенные вопросы классификации и тактики при локальных гнойно-воспалительных осложнениях / В. Е. Волков, С. В. Волков, Н. Н. Чеснокова // Актуальные вопросы клинической хирургии : материалы XIII научной конференции хирургов Чувашской Республики. – Чебоксары, 2019. – С. 52-61.

20. Волков, В. Е. Диагностика и хирургическое лечение забрюшинной флегмоны с абсцедированием и гнойно-некротической секвестрацией тканей у больных острым некротическим панкреатитом / В. Е. Волков, С. В. Волков // Современная кардиология и вопросы междисциплинарного взаимодействия : материалы Республиканской научно-практической конференции / под редакцией Е. И. Бусалаевой. – Чебоксары, 2018. – С. 143-147.

21. Воробей, А. В. Международная классификация острого панкреатита (Атланта, 1992) – современные тенденции в пересмотре / А. В. Воробей, А. А. Литвин, В. М. Хоха // Новости хирургии. – 2010. – Т. 18, № 10. – С. 149-159.

22. Выбор модели острого некротизирующего панкреатита у крыс / А. В. Воробей, Е. И. Вижинис, В. С. Камышников, Т. М. Юрага // Здоровоохранение. – 2018. – № 4. – С. 28-32.

23. Гаврилюк, В. П. Структурно-функциональные свойства эритроцитов в условиях интраабдоминальной инфекции у детей / В. П. Гаврилюк, А. И. Конопля, С. В. Костин // Детская хирургия. – 2010. – № 4. – С. 38-40.

24. Горский, В. А. Синдром системной воспалительной реакции и возможный путь коррекции при остром панкреатите / В. А. Горский, М. А. Агапов, М. В. Хорева // Врач. – 2014. – № 7. – С. 47-49.

25. Гребенюк, В. В. Острый панкреатит : учебное пособие / В. В. Гребенюк. – Благовещенск : Амурская гос. мед. академия, 2011. – 48 с.

26. Гублер, Е. В. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях / Е. В. Гублер, А. А. Генкин. – Ленинград : Медицина, 1973. – 141 с.

27. Демин, Д. Б. Применение пункционно-дренирующих вмешательств под ультразвуковым контролем в лечении панкреонекроза / Д. Б. Демин, Д. В. Волков, В. С. Тарасенко // Хирург. – 2011. – № 11. – С. 13-15.
28. Диагностика и лечение острого билиарного панкреатита / И. П. Парфенов, А. Л. Ярош, А. В. Солошенко [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2012. – № 1. – С. 19-21.
29. Зауэр, Х. Метод иммунных розеток // Иммунологические методы / под ред. Х. Фримеля ; пер. с нем. – Москва : Мир, 1987. – С. 273-282.
30. Зайратьянц, Г. О. Динамика морфологических изменений при остром почечном повреждении на фоне тяжелого острого панкреатита / Г. О. Зайратьянц, В. С. Фомин, Д. А. Гудков // Высокотехнологическая медицина. – 2019. – Т. 6, № 1. – С. 4-11.
31. Зверева, А. А. Эндоскопические изменения верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных с острым панкреатитом и панкреонекрозом / А. А. Зверева, А. Е. Котовский, К. Г. Глебов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – № 4 (140). – С. 22-26.
32. Земсков, А. М. Методы оценки эффективности иммунокоррекции / А. М. Земсков, В. М. Земсков, С. Д. Полякова // Журнал микробиологии. – 1997. – № 1. – С. 52.
33. Зинкин, В. Ю. Способ оценки кислородзависимого метаболизма нейтрофильных гранулоцитов человека / В. Ю. Зинкин, В. Г. Годков // Клиническая и лабораторная диагностика. – 2004. – № 2. – С. 27-31.
34. Зубрицкий, В. Ф. Принципы мониторинга клинического течения острого панкреатита в стадии панкреатогенного бактериального перитонита / В. Ф. Зубрицкий, М. В. Забелин // Медицинский вестник МВД. – 2018. – № 4 (95). – С. 11-18.
35. Зурнаджянц, В. А. Клинико-диагностическое значение определения лактоферрина и ферритина при остром панкреатите / В. А. Зурнаджянц, Э. А. Кчибеков, М. А. Сердюков, Д. С. Алексашина // Вестник новых медицинских технологий. – 2016. – Т. 23, № 2. – С. 134-140.

36. Зямбахтина, М. А. Острый панкреатит (клинический случай) / М. А. Зямбахтина, Е. К. Пантелеева // Форум молодых ученых. – 2017. – № 12 (16). – С. 765-767.

37. Иммунокорректирующие и антиоксидантные эффекты производных 3-гидоксипиридина при остром экспериментальном панкреатите / И. Л. Локтионова, В. А. Рагулина, А. И. Конопля, М. В. Покровский // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. – Т. 121, № 7. – С. 101-104.

38. Иммунокорректирующие эффекты полиоксидония и имунофана при остром панкреатите / Д. П. Назаренко, А. И. Конопля, С. В. Иванов, А. Л. Локтионов // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2005. – № 4. – С. 45.

39. Информативность прокальцитонинового теста в диагностике инфицированного панкреонекроза / М. В. Кукош, Н. К. Разумовский, О. В. Вопилова, Д. Л. Колесников [и др.] // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2010. – № 3. – С. 107.

40. История развития диагностики, профилактики и тактики лечения острого панкреатита / А. С. Бейшеналиев, Н. С. Осмонбекова, А. К. Ниязов [и др.] // Вестник Международного университета Кыргызстана. – 2017. – № 3 (33). – С. 75-82.

41. Караулов, А. В. Иммунология, микробиология, иммунопатология кожи / А. В. Караулов, С. А. Быков, А. С. Быков. – Москва : Бином, 2012. – 328 с.

42. Карман, А. Д. Эдемометрия в лечении и диагностике острого панкреатита / А. Д. Карман // Хирургия Восточной Европы. – 2016. – № 3 (19). – С. 381-386.

43. Клиническая оценка данных КТ и МРТ при остром панкреатите / А. В. Шабунин, А. В. Араблинский, В. В. Бедин [и др.] // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2015. – Т. 5, № 2. – С. 20-32.

44. Клиническая хирургия : учебное пособие для клинических ординаторов и врачей-хирургов / под ред. проф. В. А. Лазаренко. – Курск : Изд-во КГМУ, 2016. – 924 с.

45. Колобов, В. В. Интерлейкин-33 – ключевой посредник в реализации иммунного ответа / В. В. Колобов // Цитокины и воспаление. – 2011. – Т. 10, № 3. – С. 5-9.
46. Конопля А. И. Взаимосвязь иммунометаболических и эритроцитарных нарушений с этиологией острого панкреатита / А. И. Конопля, В. А. Лазаренко, А. Л. Локтионов – Курск : Изд-во КГМУ, 2013. – 162 с.
47. Коррекция гемокоагуляционных нарушений при экспериментальном панкреонекрозе / М. А. Ранцев, П. А. Старопульцев, Н. Н. Кузнецов [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2012. – № 1 (93). – С. 26-29.
48. Коррекция коагулянтной и протеолитической активности фагоцитов у больных панкреонекрозом / Е. А. Цеймах, В. А. Бомбизо, А. Д. Меликсетян [и др.] // Анналы хирургии. – 2010. – № 5. – С. 123-125.
49. Коррекция нарушений структурно-функциональных свойств эритроцитов и иммунного статуса у больных острым билиарным панкреатитом / А. Л. Ярош, А. И. Конопля, С. А. Долгарева, А. Л. Локтионов // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2010. – Т. 9, № 4. – С. 847-851.
50. Коррекция синдрома эндогенной интоксикации при остром панкреатите / А. П. Власов, В. Г. Крылов, Т. И. Григорьева [и др.] // Хирургия. – 2010. – № 5. – С. 60-64.
51. Костюк, В. А. Простой и чувствительный метод определения супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина / В. А. Костюк, А. Н. Потапов, Ж. В. Ковалева // Вопросы медицинской химии. – 1990. – № 2. – С. 88-91.
52. Крохин, А. А. Оценка риска формирования наружных панкреатических свищей после хирургического лечения деструктивных панкреатитов / А. А. Крохин, А. Г. Бухвалов, Д. М. Смирнов // Актуальные вопросы хирургии : сборник научно-практических работ. – Челябинск, 2014. – Вып. 10. – С. 52.
53. Лабораторная диагностика инфицированного панкреонекроза / С. В. Михайлузов, Е. В. Моисеевкова, Н. А. Смирнова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2010. – №11. – С. 3-7.

54. Лакин, Г. Ф. Биометрия / Г. Ф. Лакин. – Москва : Высшая школа, 1980. – 293 с.

55. Лечение воспалительных заболеваний поджелудочной железы, осложненных ферментативным перитонитом / Е. Е. Ачкасов, Ю. А. Гараев, Ж. Г. Набиева [и др.] // *Анналы хирургии*. – 2012. – № 2. – С. 27-31.

56. Литвин, А. А. Системы поддержки принятия решений на основе искусственных нейронных сетей в диагностике и лечении острого панкреатита: обзор литературы / А. А. Литвин, О. Ю. Реброва // *Вестник клуба панкреатологов*. – 2015. – № 1 (26). – С. 4-8.

57. Локтионов, А. Л. Острый панкреатит как клиничко-иммунологическая проблема (обзор литературы) / А. Л. Локтионов, А. И. Конопля, И. В. Евсегнеева // *Физиология и патология иммунной системы. Иммунофармакогенетика*. – 2013. – Т. 17, № 11. – С. 3-11.

58. Лонгидаза и рефортан в коррекции функциональной активности перитонеальных макрофагов при остром панкреатите / В. А. Лазаренко, А. И. Конопля, А. Л. Локтионов [и др.] // *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация*. – 2011. – № 4 (99), вып. 13. – С. 42-50.

59. Макаренко, Е. В. Комплексное определение активности супероксиддисмутазы и глутатионредуктазы в эритроцитах больных с хроническими заболеваниями печени / Е. В. Макаренко // *Лабораторное дело*. – 1988. – № 11. – С. 48–50.

60. Макаров, А. И. Лабораторные маркеры системного воспаления при острой панкреатобилиарной патологии / А. И. Марков, Н. А. Воробьева // *Инфекции в хирургии*. – 2010. – № 1. – С. 30.

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

62. Малоинвазивные методы санации панкреатогенных флегмон / В. А. Лазаренко, О. И. Охотников, С. Н. Григорьев [и др.] // *Актуальные вопросы*

хирургии : материалы научно-практической конференции хирургов Центрального Федерального округа Российской Федерации. – Белгород, 2010. – С. 160-161.

63. Мальберг, К. Метод локального гемолиза / К. Мальберг, Э. Зигль // Иммунологические методы / под ред. Г. Фримеля ; пер. с нем. – Москва : Медицина, 1987. – С. 262-267.

64. Машковский, М. Д. Лекарственные средства : в 2 т / М. Д. Машковский. – Москва : Новая Волна, 2011. – 540 с.

65. Медведев, А. Н. Способ исследования поглотительной фазы фагоцитоза / А. Н. Медведев, В. В. Чаленко // Лабораторное дело. – 1991. – № 2. – С. 19-20.

66. Меньшиков, В. В. Лабораторные методы исследования в клинике / В. В. Меньшиков. – Москва : Медицина, 1987. – 365 с.

67. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова [и др.] // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16-19.

68. Микробиологическая характеристика пунктатов панкреатогенных жидкостных формирований / Д. В. Мизгирев, Б. Л. Дуберман, А. В. Тарабукин [и др.] // Инфекции в хирургии. – 2010. – № 2. – С. 24-28.

69. Миниинвазивная и эндоскопическая хирургия в лечении острого деструктивного панкреатита / К. Н. Жандаров, И. А. Безмен, А. Л. Ушкевич [и др.] // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2010. – № 3. – С. 99.

70. Миниинвазивные технологии диагностики и лечения острого деструктивного панкреатита / А. В. Мамошин, А. В. Борсуков, Ю. В. Иванов, Н. П. Истомин // Клиническая практика. – 2016. – № 2 (26). – С. 32-39.

71. Муштакова, В. М. Влияние ионов некоторых металлов на пероксидазную систему нейтрофилов крови человека / В. М. Муштакова, В. А. Фомина, В. В. Роговин // Токсикологический вестник. – 2010. – № 4. – С. 18-20.

72. Назаренко, Д. П. Разработка патогенетически обоснованных консервативных и хирургических способов лечения острого панкреатита : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.27 / Д. П. Назаренко. – Курск, 2006. – 320 с.

73. Назаренко, П. М. Хирургические и эндоскопические методы лечения заболеваний большого сосочка двенадцатиперстной кишки и их клинко-анатомическое обоснование / П. М. Назаренко, Ю. В. Канищев, Д. П. Назаренко. – Курск, 2005. – 143 с.

74. Наш опыт хирургического лечения острого билиарного панкреатита / П. М. Назаренко, Д. П. Назаренко, Т. А. Самгина, Ю. В. Канищев // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2017. – № 4. – С. 57-66.

75. Неотложная хирургия. Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи населению Уральского федерального округа / под рук. М. И. Прудкова. – Екатеринбург, 2013. – 88 с.

76. Нехаев, С. Г. Полиморфноядерные лейкоциты как система антиэндотоксиновой защиты организма / С. Г. Нехаев, Ю. И. Григорьев // Иммунология. – 2010. – № 3. – С. 116-118.

77. Нечеткие математические модели системы поддержки принятия решений для решения задачи прогнозирования острого панкреатита / А. В. Иванов, В. Н. Мишустин, Л. П. Лазурина, В. И. Серебровский // Врач и информационные технологии. – 2013. – № 6. – С. 60-66.

78. Общехирургические аспекты диагностики и лечения острого панкреатита / С. А. Колесников, В. Д. Луценко, А. А. Мигунов, К. А. Пашкова // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2018. – № 1. – С. 34-35.

79. Определение цитокинового статуса крыс с панкреонекрозом с помощью мультиплексной технологии / П. Г. Распутин, О. В. Машковцев, Н. В. Исаева [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2011. – Т. 12, № 3. – С. 305.

80. Коррекция нарушений иммунного гомеостаза производными 3-гидроксипиридина при патологии органов панкреатобилиарной области / Е. А. Орлова, В. А. Рагулина, А. Л. Локтионов, А. И. Конопля // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2010. – Т. 9, № 4. – С. 759-763.

81. Осложнения и летальность при миниинвазивном лечении острого некротического панкреатита / Д. В. Мизгирёв, Б. Л. Дуберман, А. М. Эпштейн [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2014. – Т. 19, № 2. – С. 66-71.

82. Особенности диагностики холедохолитиаза при остром билиарном панкреатите / Е. В. Батиг, В. Р. Гольцов, В. Е. Савелло, Д. Н. Перунова // Российский биомедицинский журнал. – 2015. – Т. 16, № 4. – С. 948-962.

83. Острый некротизирующий панкреатит, осложненный перфорацией полых органов и кровотечением / Е. И. Вижинис, А. В. Воробей, А. Ч. Шулейко [и др.] // Хирургия Беларуси на современном этапе : материалы XVI съезда хирургов Республики Беларусь и Республиканской научно-практической конференции. – Гродно, 2018. – Ч. 1. – С. 422-424.

84. Острый панкреатит (проект протоколов диагностики и лечения острого панкреатита в ОАР № 3 ГБУЗ ИОКБ) / Е. Г. Григорьев, Г. П. Спасов, С. Г. Спасов [и др.] // Актуальные вопросы интенсивной терапии. – 2015. – № 32. – С. 43-47.

85. Острый некротический панкреатит – причины летальных исходов: одноцентровое ретроспективное исследование / Д. В. Мизгирёв, В. В. Кремлёв, Л. А. Неледова [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2019. – Т. 12, № 1. – С. 29-37.

86. Острый панкреатит в молодом возрасте / А. А. Акимов, С. Н. Стяжкина, А. А. Валинуров [и др.] // Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т. 20, № 4. – С. 18-21.

87. Острый панкреатит в практике ургентной хирургии / Г. Д. Одишелашвили, Д. В. Пахнов, А. Д. Салман, Л. Г. Одишелашвили // Актуальные вопросы современной медицины : материалы III Международной конференции Прикаспийских государств. – Астрахань, 2018. – С. 145-146.

88. Острый панкреатит после коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения / Д. В. Белов, Д. В. Гарбузенко, А. А. Фокин, В. Н. Бордуновский // Альманах Института хирургии им. А.В.Вишневского. – 2018. – № 1. – С. 282-283.

89. Острый панкреатит при ущемленном конкременте терминального отдела холедоха / А. А. Зверева, А. Е. Котовский, К. Г. Глебов, Т. Г. Дюжева // Инфекции в хирургии. – 2018. – Т. 16, № 1-2. – С. 48-49.

90. Острый панкреатит: современная классификация и общие принципы лечения / В. Е. Волков, Л. И. Черкесов, С. В. Волков, Н. Н. Чеснокова // *Здравоохранение Чувашии*. – 2017. – № 3. – С. 57-60.
91. Острый панкреатит: современные аспекты диагностики и лечения / Ф. А. Бабаев, Г. В. Вакулин, А. О. Ледин [и др.] // *Верхневолжский медицинский журнал*. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 15-22.
92. Подолужный, В. И. Острый панкреатит: современные представления об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении / В. И. Подолужный // *Фундаментальная и клиническая медицина*. – 2017. – Т. 2, № 4. – С. 62-71.
93. Причины летальности при панкреонекрозе и пути ее снижения / М. Д. Дибиров, Г. С. Рыбаков, А. А. Ашимова [и др.] // *Инфекции в хирургии*. – 2012. – № 2. – С. 21-25.
94. Прогноз развития острого билиарного панкреатита / И. П. Парфенов, А. Л. Ярош, А. В. Солошенко [и др.] // *Хирургия*. – 2011. – № 8. – С. 47-50.
95. Профилактика и лечение ренальной дисфункции при панкреатогенном эндотоксикозе / М. Д. Дибиров, М. В. Костюченко, Ю. И. Рамазанова [и др.] // *Хирургия*. – 2011. – № 12. – С. 33-37.
96. Проценко, С. И. Патоморфогенез органов панкреатодуоденальной зоны при экспериментальном панкреонекрозе, индуцированном введением трипсина / С. И. Проценко, А. А. Асатрян, В. Г. Вискунов // *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. – 2011. – Т. 4, № 2. – С. 334-339.
97. Прудков, М. И. Эволюция инфицированного панкреонекроза, топическая диагностика и лечение гнойных осложнений / М. И. Прудков, Ф. В. Галимзянов // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2012. – Т. 17, № 2. – С. 42-59.
98. Раповка, В. Г. Современные возможности диагностики деструктивных форм острого панкреатита / В. Г. Раповка, К. А. Заводов, О. А. Соболевская // *Тихоокеанский медицинский журнал*. – 2016. – № 1 (63). – С. 52-55.
99. Регуляторное влияние фракций нейтрофилокинов на функциональную активность макрофагов / Г. И. Васильева, И. А. Иванова, И. А. Беспалова [и др.] // *Медицинская иммунология*. – 2010. – Т. 12, № 4-5. – С. 305-310.

100. Результаты диагностики и лечения острого панкреатита / Б. С. Суковатов, О. В. Алименко, А. И. Итинсон [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2015. – Т. 8, № 3. – С. 263-268.

101. Ризаев, К. С. Оптимизация диагностики и лечения острого панкреатита / К. С. Ризаев, Б. К. Алтиев, Ш. Э. Баймурадов // Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии : материалы XXIV Международного Конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. – Санкт-Петербург, 2017. – С. 73-74.

102. Ризаев, К. С. Острый билиарный панкреатит как осложнение эндоскопических вмешательств / К. С. Ризаев, М. А. Хашимов, Ш. Э. Баймурадов // Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии : материалы XXIV Международного Конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. – Санкт-Петербург, 2017. – С. 74-75.

103. Роль органно-тканевых барьеров в формировании системной воспалительной реакции и нефтрализации токсинов при панкреонекрозе, выбор рациональной тактики комплексного хирургического лечения / В. Г. Лубянский, В. Ф. Черненко, А. Р. Алиев [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2011. – Т. 4, № 1. – С. 51-56.

104. Роль ультразвуковой диагностики в миниинвазивном лечении острого деструктивного панкреатита / А. В. Мамошин, А. В. Борсуков, В. Ф. Мурадян [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2015. – № 5S. – С. 108b.

105. Сафронова, Н. Н. Сравнительный анализ диагностической ценности интегральных шкал тяжести в прогнозе неблагоприятного исхода при панкреонекрозе / Н.Н. Сафронова, В.А. Руднов // Инфекции в хирургии. – 2012. – № 2. – С. 34-38.

106. Свиридов, С. В. Тактика инфузионной терапии при лечении острого панкреатита / С. В. Свиридов, Д. А. Гафоров, В. С. Бакушин // Российский медицинский журнал. – 2011. – № 3. – С. 51-53.

107. Скутова, В. А. Острый панкреатит: актуальные вопросы диагностики и комплексного лечения / В. А. Скутова, А. И. Данилов, Ж. А. Феоктистова //

Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2016. – Т. 15. № 2. – С. 78-84.

108. Современные медицинские, экономические и организационные аспекты лечения панкреонекроза / Ю. В. Иванов, О. Р. Шабловский, Н. П. Истомин [и др.] // Хирург. – 2010. – № 11. – С. 4-17.

109. Современные подходы в лечении деструктивных форм панкреатита, пути снижения летальности / Н. А. Бородин, О. В. Мальцева, Б. К. Гиберт, Е. Ю. Зайцев // Медицинская наука и образование Урала. – 2015. – Т. 16, № 2-1 (82). – С. 70-73.

110. Современные подходы к лечению острого панкреатита (обзор международных рекомендаций) / С. И. Ситкин, В. Н. Силаев, Е. Ю. Бозова, С. И. Токарева // Тверской медицинский журнал. – 2015. – № 2. – С. 33-43.

111. Современные представления о патогенезе, диагностике и хирургическом лечении билиарного панкреатита / С. Я. Ивануса, М. В. Лазуткин, Д. П. Шершень [и др.] // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2017. – Т. 176, № 1. – С. 120-124.

112. Современные хирургические подходы в лечении острого некротического панкреатита / А. И. Дронов, И. А. Ковальская, А. И. Горлач [и др.] // Хирургия Восточной Европы. – 2019. – № 1. – С. 26-33.

113. Совцов, С. А. Острый панкреатит – различные оперативные подходы при лечении его осложнений / С. А. Совцов // Инфекции в хирургии. – 2018. – Т. 16, № 1-2. – С. 52.

114. Спонтанная и индуцированная реструктуризация хроматина ядер нейтрофильных гранулоцитов при остром деструктивном панкреатите в стадии гнойных осложнений / И. В. Нестерова, Н. В. Колесникова, А. А. Евглевский [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2010. – Т. 9, № 2. – С. 13-17.

115. Способ снижения эндотоксикоза при панкреонекрозе в эксперименте / М. А. Ранцев, П. А. Сарапульцев, Н. Н. Кузнецов [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2012. – № 1(93). – С. 22-25.

116. Сравнительный анализ методов медикаментозной профилактики ЭРХПГ-индуцированного панкреатита / И. Х. Аминов, М. В. Чуркин, Е. Ю. Плотникова [и др.] // Вестник клуба панкреатологов. – 2016. – № 3 (32). – С. 49-56.

117. Стальная, И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили / Современные методы в биохимии. – Москва : Медицина, 1977. – С. 67-69.

118. Статистическая характеристика объемов и структура госпитализаций и лечения больных с острым холециститом и острым панкреатитом / В. И. Подолужный, О. В. Ооржак, К. А. Краснов, В. А. Пельц // Актуальные вопросы urgentной абдоминальной хирургии : материалы межрегиональной научно-практической конференции. – 2018. – С. 60-63.

119. Стяжкина, С. Н. Послеоперационный острый панкреатит / С. Н. Стяжкина, М. А. Булатова, Д. А. Гырдымова // Вестник науки. – 2018. – Т. 3, № 9 (9). – С. 179-181.

120. Стяжкина, С. Н. Частота встречаемости диагноза «острый панкреатит» среди пациентов хирургического отделения 1 РКБ УР / С. Н. Стяжкина, А. С. Воробьева, О. Н. Наумова // Наука и образование сегодня. – 2019. – № 1 (36). – С. 89-92.

121. Толмачев, Д. А. Острый деструктивный панкреатит как медико-социальная проблема смертности людей с хирургической патологией в Удмуртской республике / Д. А. Толмачев, Л. Р. Ракита, И. В. Вахрушева // Авиценна. – 2018. – № 26. – С. 63-66.

122. Тяжелый острый панкреатит: факторы риска неблагоприятного исхода и возможности их устранения / В. В. Дарвин, С. В. Онищенко, Е. В. Логинов, А. А. Кабанов // Анналы хирургической гепатологии. – 2018. – Т. 23, № 2. – С. 76-83.

123. Уханова, И. Ю. Функциональная активность перитонеальных макрофагов при остром панкреатите : дис ... канд. мед. наук / И. Ю. Уханова. – Курск, 2011. – 111 с.

124. Ушаков, А. А. Современные аспекты этиологии, патогенеза, классификации острого панкреатита / А. А. Ушаков, В. И. Овчинников, Д. А. Бабушкин // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 2. – С. 16.

125. Фирсова, В. Г. Проблемные вопросы диагностики тяжелых форм острого панкреатита и прогнозирования его течения / В. Г. Фирсова, В. В. Паршиков // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2012. – Т. 5, № 1. – С. 200-205.

126. Черешнев, В. А. Фундаментально-прикладные аспекты системного воспаления с позиции теории физиологических и типовых патологических процессов / В. А. Черешнев, Е. Ю. Гусев, Н. В. Зотова // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2010. – Т. 96, № 7. – С. 696-706.

127. Функциональная активность перитонеальных макрофагов при остром деструктивном панкреатите: оценка, значение / И. Ю. Уханова, А. В. Караулов, А. Л. Локтионов, О. А. Суняйкина // Клиническая лабораторная диагностика. – 2011. – № 6. – С. 42-44.

128. Хаитов, Р. М. Руководство по клинической иммунологии: иммунодиагностика заболеваний иммунной системы / Р. М. Хаитов, А. А. Ярилин, Б. В. Пинегин. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 352 с.

129. Хаитов, Р. М. Физиологические особенности активации и торможения функций клеток иммунной системы. Рецепторные структуры и внутриклеточные сигнальные пути макрофагов и естественных клеток-киллеров / Р. М. Хаитов, В. М. Манько // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2006. – Т. 92, № 6. – С. 662-673.

130. Халидов, О. Х. Острое повреждение почек при тяжелом остром панкреатите (обзор литературы) / О. Х. Халидов, Д. А. Гудков, В. С. Фомин // Хирургическая практика. – 2018. – № 1 (33). – С. 57-64.

131. Хирургическая тактика при остром билиарном панкреатите / П. М. Назаренко, Д. П. Назаренко, Ю. В. Канищев [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2011. – Т. 16, № 3. – С. 71-76.

132. Цитокинотерапия в комплексном лечении острого гнойного деструктивного панкреатита у хирургических больных / Е. И. Возлюбленный, Р. А. Беловалова, Д. Е. Возлюбленный [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2010. – Т. 9, № 4. – С. 71-72.
133. Цитокинопродуцирующая активность перитонеальных макрофагов в зависимости от этиологии острого панкреатита / А. Л. Локтионов, И. Ю. Уханова, В. Ф. Ликов [и др.] // Иммунология. – 2010. – № 6. – С. 321-325.
134. Черватюк, М.И. Острый панкреатит: этиология, патогенез, диагностика, лечение / М. И. Черватюк, М. М. Амичба // Аллея науки. – 2018. – Т.4, № 11 (27). – С. 521-524.
135. Черешнев, В. А. Иммунологические механизмы локального воспаления / В. А. Черешнев, М. В. Черешнева // Медицинская иммунология. – 2011. – Т. 13, № 6. – С. 557-568.
136. Черешнев, В. А. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления / В. А. Черешнев, Е. Ю. Гусев // Медицинская иммунология. – 2012. – Т. 14, № 1-2. – С. 9-20.
137. Швыдченко, И. Н. Нейтрофильные гранулоциты как источник цитокинов семейства интерлейкина-1 / И. Н. Швыдченко // Цитокины и воспаление. – 2012. – Т. 11, № 9. – С. 17-25.
138. Шишкина, Л. Н. Липиды эритроцитов крови и их функциональная активность / Л. Н. Шишкина, О. Г. Шевченко // Успехи современной биологии. – 2010. – Т. 130, № 6. – С. 587-602.
139. Шугаев, А. И. Критерии, определяющие показания к оперативному лечению гнойных осложнений острого панкреатита у больных, перенесших эндоскопическое вмешательство в ферментативной фазе / А. И. Шугаев, В. В. Папшева, С. С. Мосоян // Вестник хирургии. – 2011. – Т. 170, № 1. – С. 15-17.
140. Щербаков, В. И. Применение НСТ-теста для оценки чувствительности нейтрофилов к стимуляторам / В. И. Щербаков // Лабораторное дело. – 1989. – № 2. – С. 30-33.

141. Экономическая эффективность минимально инвазивных методик при остром тяжелом небилиарном панкреатите / А. Г. Бухвалов, Ю. В. Лебедева, Н. М. Грекова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6. – С. 1177.

142. Эндотелиальная дисфункция в хирургии – современный взгляд на проблему / С. В. Поройский, А. В. Воронков, И. Н. Тюренков [и др.] // Вестник ВолгГМУ. – 2011. – Вып. 3(39). – С. 13-17.

143. Этапное дренирование распространенной септической секвестрации забрюшинной клетчатки у больных острым панкреатитом тяжелой степени / Ф. В. Галимзянов, Б. Б. Гафуров, М. И. Прудков, В. Я. Крохалев // Уральский медицинский журнал. – 2016. – № 5 (138). – С. 101-108.

144. Ярилин, А. А. Иммунология : учебник / А. А. Ярилин. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.

145. Acute pancreatitis due to scrub typhus / A. S. Ahmed, A. P. Kundavaram, S. Sathyendra, O. C. Abraham // Journal of global infectious diseases. – 2014. – Vol. 6, Iss. 1. – P. 31-34.

146. Akinosoglou, K. Immune-modulating therapy in acute pancreatitis: fact or fiction / K. Akinosoglou, C. Gogos // World journal of gastroenterology. – 2014. – Vol. 20, Iss. 41. – P.15200-15215.

147. Alterations in Ca<sup>2+</sup> homeostasis and oxidative damage induced by ethion in erythrocytes of Wistar rats: ameliorative effect of vitamin E / G. K. Bhatti, J. S. Bhatti, R. Kiran, R. Sandhir // Environmental toxicology and pharmacolog. – 2011. – Vol. 31, Iss. 3. – P. 378-386.

148. Anti-B7-H3 monoclonal antibody ameliorates the damage of acute experimental pancreatitis by attenuating the inflammatory response / X. Zhuang, J. Shen, Z. Jia [et al.] // International immunopharmacology. – 2016. – Vol. 35. – P. 1-6.

149. Banks P.A. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of Atlanta classification and definitions by international consensus // P.A. Banks, T.L. Bollen, C. Dervenis [et al.] // Gut. – 2013. – Vol. 62, Iss. 1. – P. 102–111.

150. BCL3 Reduces the Sterile Inflammatory Response in Pancreatic and Biliary Tissues / L. Song, S. Wörmann, J. Ai [et al.] // *Gastroenterology*. – 2016. – Vol. 150, Iss. 2. – P. 499-512.

151. Belić, B. Impact of oxygen toxic action on the erythrocyte membrane and possibility of estimating central nervous system function disturbances / B. Belić, M. R. Cincović // *Vojnosanitetski pregljed*. – 2011. – Vol. 68, Iss. 7. – P. 539-543.

152. Bhatia, M. Hydrogen sulfide and substance P in inflammation / M. Bhatia // *Antioxidants & redox signaling*. – 2010. – Vol. 12, Iss. 10. – P. 1191-1202.

153. Bid regulates the immunological profile of murine microglia and macrophages / L. Mayo, A. Levy, J. Jacob-Hirsch [et al.] // *Glia*. – 2011. – Vol. 59, Iss. 3. – P. 397-412.

154. Body mass index influences the outcome of acute pancreatitis: an analysis based on the Japanese administrative database / M. Taguchi, T. Kubo, M. Yamamoto [et al.] // *Pancreas*. – 2014. – Vol. 43, Iss. 6. – P. 863-866.

155. Bone, R. C. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process / R. C. Bone, C. J. Godzin, R. A. Balk // *Chest*. – 1997. – Vol. 112, Iss. 1. – P. 235-243.

156. Bone, R. C. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS and CARS / R. C. Bone // *Critical care medicine*. – 1996. – Vol. 24, Iss. 7. – P. 1125-1129.

157. Cathelicidin-related antimicrobial peptide modulates the severity of acute pancreatitis in mice / Y. Y. Deng, M. Shamoan, Y. He [et al.] // *Molecular medicine reports*. – 2016. – Vol. 3, Iss. 5. – P. 3881-3885.

158. Chikezie, P. C. Membrane stability of sickle erythrocytes incubated in extracts of three medicinal plants: *Anacardium occidentale*, *Psidium guajava*, and *Terminalia catappa* / P. C. Chikezie, A. A. Uwakwe // *Pharmacognosy magazine*. – 2011. – Vol. 7, Iss. 26. – P. 121-125.

159. Chronological evaluation of inflammatory mediators during peritoneal adhesion formation using a rat model / M. Binnebösel, C. D. Klink, J. Serno [et al.] // *Langenbeck's archives of surgery*. – 2011. – Vol. 396, Iss. 3. – P. 371-378.

160. Chuang, W. L. Anti-Stress Effects of Glycine tomentella Hayata in Tilapia: Inhibiting COX-2 Expression and Enhancing EPA Synthesis in Erythrocyte Membrane and Fish Growth / W. L. Chuang, B. Sun Pan // *Journal of agricultural and food chemistry*. – 2011. – Vol. 59, Iss. 17. – P. 9532-9541.

161. Comparative antioxidant capacities of quercetin and butylated hydroxyanisole in cholesterol-modified erythrocytes damaged by tert-butylhydroperoxide / J. L. Sánchez-Gallego, A. López-Revuelta, A. Hernández-Hernández [et al.] // *Food and chemical toxicology*. – 2011. – Vol. 49, Iss. 9. – P. 2212-2221.

162. Complement in Pancreatic Disease – Perpetrator or Savior? / L. Bettac, S. Denk, T. Seufferlein, M. Huber-Lang // *Frontiers in immunology*. – 2017. – Vol. 17, Iss. 8. – P. 15.

163. Correlation of band 3 protein in erythrocytes with physiological status of middle-aged and elderly people / W. Chang, Y. Sun, Q. Wang [et al.] // *Wei Sheng Yan Jiu*. – 2011. – Vol. 40, No 3. – P. 323-326.

164. Effects of immunomodulatory drugs on TNF- $\alpha$  and IL-12 production by purified epidermal langerhans cells and peritoneal macrophages / S. R. Campelo, M. B. da Silva, J. L. Vieira [et al.] // *BMC Res Notes*. – 2011. – No 4. – Art. 24.

165. Effects of some membrane lipids on the hemolysis induced by hemolytic toxin from *Karenia mikimotoi* / Z. Shi, J. Liu, H. Li [et al.] // *Wei Sheng Yan Jiu*. – 2011. – Vol. 40, Iss. 3. – P. 308-311.

166. Effects of Tocilizumab on Experimental Severe Acute Pancreatitis and Associated Acute Lung Injury / K. L. Chen, Z. Y. Lv, H. W. Yang [et al.] // *Critical care medicine*. – 2016. – Vol. 44, Iss. 8. – e 664-677.

167. Endoscopic sphincterotomy and cholecystectomy in acute biliary pancreatitis / D. W. da Costa, N. J. Schepers, T. E. Römken [et al.] // *The surgeon*. – 2016. – Vol. 14, Iss. 2. – P. 99-108.

168. Expression of toll-like receptor 2 and 4 in intestinal mucosa in experimental severe acute pancreatitis / H. Sawa, T. Ueda, Y. Takeyama [et al.] // *Hepatogastroenterology*. – 2008. – Vol. 55, No 88. – P. 2247-2251.

169. Granger, J. Acute pancreatitis: models, markers, and mediators / J. Granger, D. Remick // *Shock*. – 2005. – Vol. 24, Suppl. 1. – P. 45-51.

170. Hall, J. C. The conspiracy of autophagy, stress and inflammation in acute pancreatitis / J. C. Hall, H. C. Crawford // *Current opinion in gastroenterology*. – 2014. – Vol. 30, Iss. 5. – P. 495-499.

171. Human cells and cell membrane molecular models are affected in vitro by the nonsteroidal anti-inflammatory drug ibuprofen / M. Manrique-Moreno, F. Villena, C. P. Sotomayor [et al.] // *Biochimica et biophysica acta*. – 2011. – Vol. 1808, Iss. 11. – P. 2656-2664.

172. Indoleamine 2,3-dioxygenase is upregulated in the brain of rats with acute pancreatitis / H. Jiang, F. Li, S. Liu [et al.] // *Pancreatology*. – 2015. – Vol. 15, Iss. 3. – P. 281-285.

173. Long-term effectiveness of cholecystectomy and endoscopic sphincterotomy in the management of gallstone pancreatitis / A. Mustafa, I. Begaj, M. Deakin [et al.] // *Surgical endoscopy*. – 2014 – Vol. 28, Iss. 1. – P. 127-133.

174. Management of pancreatic fluid collections: A comprehensive review of the literature / A. Tyberg, K. Karia, M. Gabr [et al.] // *World journal of gastroenterology*. – 2016. – Vol. 22, Iss. 7. – P. 2256-2270.

175. Marar, T. Amelioration of glucose induced hemolysis of human erythrocytes by vitamin E / T. Marar // *Chemico-biological interactions*. – 2011. – Vol. 193, Iss. 2. – P. 149-153.

176. Medina, E. In vivo and ex vivo protocols for measuring the killing of extracellular pathogens by macrophages / E. Medina, O. Goldmann // *Current protocols in immunology*. – 2011. – Vol. 92, Iss. 8. – P. 14.19.1-14.19.17.

177. New diagnostic criteria of acute pancreatitis / S. Kiriya, T. Gabata, T. Takada [et al.] // *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*. – 2010. – Vol. 17, Iss. 1. – P. 24-36.

178. Ogawa, K. Activin in humoral immune responses / K. Ogawa, M. Funaba // *Vitamins and hormones*. – 2011. – Vol. 85. – P. 235-253.

179. Overexpression of Fas and FasL is associated with infectious complications and severity of experimental severe acute pancreatitis by promoting apoptosis of lymphocytes / L. Pinhu, Y. Qin, B. Xiong, Y. You [et al.] / *Inflammation*. – 2014. – Vol. 37, Iss. 4. – P. 1202-1212.
180. p8 Deficiency causes siderosis in spleens and lymphocyte apoptosis in acute pancreatitis / S. Weis, T. C. Schlaich, F. Dehghani [et al.] // *Pancreas*. – 2014. – Vol. 43, Iss. 8. – P. 1277-1285.
181. Pathophysiological mechanisms of acute pancreatitis define inflammatory markers of clinical prognosis / G. A. Minkov, K. S. Halacheva, Y. P. Yovtchev [et al.] // *Pancreas*. – 2015. – Vol. 44, Iss. 5. – P. 713-717.
182. Peroxisome proliferator-activated receptor  $\beta/\delta$  agonist GW0742 ameliorates cerulein- and taurocholate-induced acute pancreatitis in mice / I. Paterniti, E. Mazzon, L. Riccardi [et al.] // *Surgery*. – 2012. – Vol. 152, Iss. 1. – P. 90-106.
183. Pharmacological cholinergic stimulation as a therapeutic tool in experimental necrotizing pancreatitis / L. Schneider, B. Jabrailova, H. Soliman [et al.] // *Pancreas*. – 2014. – Vol. 43, Iss. 1. – P. 41-46.
184. Phosphorylation-dependent perturbations of the 4.1R-associated multiprotein complex of the erythrocyte membrane / E. Gauthier, X. Guo, N. Mohandas [et al.] // *Biochemistry*. – 2011. – Vol. 50, Iss. 21. – P. 4561-4567.
185. Protein kinase d regulates cell death pathways in experimental pancreatitis / J. Yuan, Y. Liu, T. Tan [et al.] // *Frontiers in physiology*. – 2012. – Vol. 3. – Art. 60.
186. Ranson, J. H. Statistical methods for quantifying the severity of clinical acute pancreatitis / J. H. Ranson, B. S. Pasternack // *The Journal of surgical research*. – 1977. – Vol. 22, Iss. 2. – P. 79-91.
187. Regulation of membrane-cytoskeletal interactions by tyrosine phosphorylation of erythrocyte band 3 / E. Ferru, K. Giger, A. Pantaleo [et al.] // *Blood*. – 2011. – Vol. 117, Iss. 22. – P. 5998-6006.
188. Reinvestigation of the formation of a mononuclear Fe(III) hydroperoxido complex using high pressure kinetics / T. Nebe, A. Beitat, C. Würtele [et al.] // *Dalton transactions*. – 2010. – Vol. 39, Iss. 33. – P. 7768-7773.

189. Serum lipid and fatty acid profiles are highly changed in patients with alcohol induced acute pancreatitis / J. Khan, T. Solakivi, H. Seppänen [et al.] // *Pancreatol.* – 2012. – Vol. 12, Iss. 1. – P 44-48.

190. Shrivastava, P. Essential role of monocytes and macrophages in the progression of acute pancreatitis / P. Shrivastava, M. Bhatia // *World journal of gastroenterology.* – 2010. – Vol. 16, Iss. 32. – P. 3995-4002.

191. Srivastava, S. K. Direct current insulator-based dielectrophoretic characterization of erythrocytes: ABO-Rh human blood typing / S. K. Srivastava, A. Artemiou, A. R. Minerick // *Electrophoresis.* – 2011. – Vol. 32, Iss. 18. – P. 2530-2540.

192. American College of Gastroenterology Guideline (ACG): Management of Acute Pancreatitis / S. Tenner, J. Baillie, J. De Witt, S. Swaroop // *The American journal of gastroenterology.* – 2013. – Vol. 108, Iss. 9. – P. 1400-1415.

193. Kolh, P. The Concept of Risk Assessment and Being Unfit for Surgery / P. Kolh, S. De Hert, P. De Rango // *European journal of vascular and endovascular surgery.* – 2016. – Vol. 51, Iss. 6. – P. 857–866.

194. The ethanolamide metabolite of DHA, docosahexaenoylethanolamine, shows immunomodulating effects in mouse peritoneal and RAW264.7 macrophages: evidence for a new link between fish oil and inflammation / J. Meijerink, P. Plastina, J. P. Vincken [et al.] // *The British journal of nutrition.* – 2011. – Vol. 105, Iss. 12. – P. 1798-1807.

195. The glucocorticoid-induced TNF receptor family-related protein (GITR) is critical to the development of acute pancreatitis in mice / M. Galuppo, G. Nocentini, E. Mazzon [et al.] // *British journal of pharmacology.* – 2011. – Vol. 162, Iss. 5. – P. 1186-1201.

196. The influence of PAMAM-OH dendrimers on the activity of human erythrocytes ATPases / M. Ciolkowski, M. Rozanek, M. Szewczyk [et al.] // *Biochimica et biophysica acta.* – 2011. – Vol. 1808, Iss. 11. – P. 2714-2723.

197. The predominance of a naive T helper cell subset in the immune response of experimental acute pancreatitis / A. I. Schmidt, C. Kühlbrey, R. Lauch [et al.] // *Pancreatology.* – 2017. – Vol. 17, Iss. 2. – P. 209-218.

198. The Receptor for Advanced Glycation End Products Activates the AIM2 Inflammasome in Acute Pancreatitis / R. Kang, R. Chen, M. Xie [et al.] // *Journal of immunology*. – 2016. – Vol. 196, Iss. 10. – P. 4331-4337.

199. The relationship between calcium and the metabolism of plasma membrane phospholipids in hemolysis induced by brown spider venom phospholipase-D toxin / D. Chaves-Moreira, F. N. Souza, R. T. Fogaça [et al.] // *Journal of cellular biochemistry*. – 2011. – Vol. 112, Iss. 9. – P. 2529-2540.

200. The relationships between erythrocyte membrane n-6 to n-3 polyunsaturated fatty acids ratio and blood lipids and C-reactive protein in Chinese adults: an observational study / B. Zhang, P. Wang, Q. Zhou [et al.] // *Biomedical and environmental sciences*. – 2011. – Vol. 24, Iss. 3. – P. 234-242.

201. The role of endoscopy in the diagnosis and treatment of inflammatory pancreatic fluid collections. ASGE Standards of Practice Committee / V. R. Muthusamy, V. Chandrasekhara, R. D. Acosta [et al.] // *Gastrointestinal endoscopy*. – 2016. – Vol. 83, Iss. 3. – P. 481-488.

202. Transpapillary drainage has no added benefit on treatment outcomes in patients undergoing EUS-guided transmural drainage of pancreatic pseudocysts: a large multicenter study / D. Yang, S. Amin, S. Gonzalez [et al.] // *Gastrointestinal endoscopy*. – 2016. – Vol. 83, Iss. 4. – P. 720-729.