

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

На правах рукописи

ТИМОШКИН

Дмитрий Евгеньевич

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ КОРРЕКЦИИ МОЗГОВОЙ
ДИСФУНКЦИИ ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ РАЗЛИЧНОЙ
ТЯЖЕСТИ**

14.03.03 – патологическая физиология

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Саранск, 2019

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
Глава 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	11
1.1. Факторы риска развития мозговых нарушений при остром панкреатите	11
1.2. Современные возможности коррекции основных гомеостатических нарушений при остромпанкреатите	24
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	35
Глава 3. ЦЕРЕБРАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ И РАССТРОЙСТВА ГОМЕОСТАЗА ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ РАЗЛИЧНОЙ ТЯЖЕСТИ НА ФОНЕ ТРАДИЦИОННОЙ ТЕРАПИИ	42
3.1. Выраженность эндогенной интоксикации при остром панкреатите различной тяжести на фоне традиционной терапии	42
3.2. Оксидантная, фосфолипазная и антиоксидантнаяактивность при остром панкреатите различной тяжести на фоне традиционной терапии	46
3.3. Выраженность гипоксических явлений при остром панкреатите различной тяжести на фоне традиционной терапии	49
3.4. Проявления церебральной дисфункции при остром панкреатите различной тяжести на фоне традиционной терапии	51
Глава 4. ЦЕРЕБРАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ И РАССТРОЙСТВА ГОМЕОСТАЗА ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ РАЗЛИЧНОЙ ТЯЖЕСТИ НА ФОНЕ ТРАДИЦИОННО-КВАНТОВОЙ ТЕРАПИИ	56
4.1. Выраженность эндогенной интоксикации при остром панкреатите различной тяжести на фоне традиционно-квантовой терапии.....	56
4.1.1. Выраженность эндогенной интоксикации при остром панкреатите легкой степени тяжести.....	56
4.1.2. Выраженность эндогенной интоксикации при остром панкреатите тяжелой степени.....	58
4.2. Оксидантная, фосфолипазная, протеазная и антиоксидантная активность при остром панкреатите различной тяжести на фоне традиционно-квантовой терапии	60

4.2.1. Оксидантная, фосфолипазная, протеазная и антиоксидантная активность при остром панкреатите легкой степени	61
4.2.2. Оксидантная, фосфолипазная, протеазная и антиоксидантная активность при остром панкреатите тяжелой степени.....	62
4.3. Выраженность гипоксических явлений при остром панкреатите различной тяжести на фоне традиционно-квантовой терапии.....	64
4.3.1.Выраженность гипоксических явлений при остром панкреатите легкой степени.....	64
4.3.2.Выраженность гипоксических явлений при остром панкреатите тяжелой степени.....	65
4.4. Проявления церебральной дисфункции при остром панкреатите различной тяжести на фоне традиционно-квантовой терапии.....	67
4.4.1. Проявления церебральной дисфункции при остром панкреатите легкой степени.....	67
4.4.2. Проявления церебральной дисфункции при остром панкреатите тяжелой степени.....	68
Глава 5. ЦЕРЕБРАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ И РАССТРОЙСТВА ГОМЕОСТАЗА ПРИ ОСТРОМ ТЯЖЕЛОМ ПАНКРЕАТИТЕ НА ФОНЕ ТРАДИЦИОННО-КВАНТОВО-МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ.....	73
5.1. Выраженность эндогенной интоксикации при остром тяжелом панкреатите на фоне традиционно-квантово-метаболической терапии	73
5.2. Оксидантная, фосфолипазная и антиоксидантнаяактивность при остром тяжелом панкреатите на фоне традиционно-квантово-метаболической терапии..	76
5.3. Выраженность гипоксических явлений при остром тяжелом панкреатите на фоне традиционно-квантово-метаболической терапии	79
5.4. Проявления церебральной дисфункции при остром тяжелом панкреатите на фоне традиционно-квантово-метаболической терапии	81

ОБСУЖДЕНИЕ	86
ВЫВОДЫ.....	102
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	104
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	105
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	106

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы. В настоящей медицине острый панкреатит (ОП) остается актуальным заболеванием. Это обусловлено трагически нарастанием (двукратно) показателей распространенности ОП в России, многофакторной этиологией, высокими расходами на лечение, возрастом пациентов – трудоспособным, и высокой летальностью (Нурмаков Д.А., 2017; Козина А.А. и др., 2018).

В основе развития данной патологии лежат разные причины, патогенетические механизмы которых до конца не раскрыты. В независимости от этиологического фактора пусковым звеном патогенеза острого панкреатита является активацией панкреатических ферментов, которые ведут к иницированию перекисного окисления липидов, фосфолипазной активности, следовательно, и к ингибированию антиоксидантного статуса, микроциркуляторным нарушениям и кислородному голоданию тканей (Власов А.П. и др., 2015; Волков В.Е. и др., 2017; Afghani E. et al., 2015; Maciejczyk M. et al., 2019).

Локальные панкреатогенные изменения в поджелудочной железе сопровождаются развитием системного воспалительного процесса, который способствует прогрессированию болезни и вызывает мультиорганные нарушения, в том числе и церебральные расстройства (Винник Ю.С. и др., 2018; Халидов О.Х. и др., 2018; Elham A. et al., 2015; Nameed A.M. et al., 2015).

Степень разработанности темы исследования

В современных научных работах имеются сведения, что патогенетической основой поражения головного мозга при ОП могут выступать эндогенная интоксикация, микроциркуляторные расстройства, гипоксические явления,

изменения липидного обмена и др. Однако до настоящего времени не сформировано целостное представление о патогенезе церебрального поражения. С другой стороны, остается нерешенным и вопрос относительно разработки наиболее патогенетически обоснованных способов терапии данных патологических процессов (Пряхин В.Ф. и др., 2018; Файзулина Р.Р. и др., 2018; Manxia An et al., 2015; Smith J.A. et al., 2015).

В последнее время особый интерес в медицине отводится метаболической терапии и квантовому лечению (Мышкина Н.А. и др., 2016; Шаимова В.А. и др., 2019; Faghih M. et al., 2019). Однако их влияния на функционально-метаболическое состояние головного мозга при остром панкреатите не изучены.

Цель работы. Установить взаимосвязь развития мозговой дисфункции при остром панкреатите различной тяжести с основными цитocereбротоксическими факторами – эндогенной интоксикацией, фосфолипазной активностью, липопероксидацией, гипоксией; определить патогенетические эффекты лазеротерапии и ремаксола в коррекции энцефалопатии.

Задачи исследования.

1. У больных острым асептическим панкреатитом различной тяжести в ранние сроки развития заболевания в динамике изучить выраженность эндогенной интоксикации, активность фосфолипазных систем (на примере активности фосфолипазы А₂), перекисное окисление мембранных липидов, общей гипоксии.

2. При указанной патологии различной степени тяжести установить взаимосвязь энцефалопатии с эндотоксикозом, активизацией фосфолипаз, пероксидацией липидов, общей гипоксии.

3. Определить эффективность лазеротерапии (надсосудистое лазерное облучение крови) в коррекции мозговой дисфункции при остром панкреатите различной тяжести и установить основные звенья ее воздействия на организм.

4. Установить результативность комбинированного влияния лазеротерапии и ремаксола в коррекции энцефалопатии у больных тяжелым панкреатитом.

Научная новизна. У больных острым асептическим панкреатитом в ранние

сроки заболевания выявлена сопряженность развития мозговой дисфункции с эндогенной интоксикацией организма, активностью фосфолипазы А₂, перекисным окислением мембранных липидов, гипоксией.

Показано, что степень выраженности энцефалопатии коррелирует с тяжестью патологии и расстройствами исследованных компонентов гомеостаза.

Клинико-лабораторными исследованиями выявлено, что применение надсосудистого лазерного облучения крови при остром легком панкреатите приводит к сравнительно быстрой регрессии мозговой дисфункции и сопровождается коррекцией исследованных показателей гомеостаза.

Выявлено, что при тяжелой степени тяжести острого панкреатита применение лазерной терапии в коррекции энцефалопатии менее эффективно и сопряжено со сравнительно невысоким изменением гомеостатических показателей.

Доказано, что эффективность лазерной терапии при остром тяжелом панкреатите существенно повышается при включении в схему лечения ремаксола, обладающего антигипоксантами и антиоксидантным эффектом. При такого рода комбинированной терапии восстановление мозговой функции сопровождается сравнительно быстрой коррекцией расстройств гомеостатического баланса.

Практическая ценность работы. Установлено, что при легкой степени тяжести острого панкреатита в коррекции энцефалопатии патогенетически обоснованным является применение надсосудистого лазерного облучения крови, которое позволяет сравнительно быстро корригировать (препятствует прогрессированию) расстройств гомеостаза.

В работе доказано, что при тяжелой степени тяжести острого панкреатита применение комбинированной терапии (лазерная и ремаксол) приводит к существенному уменьшению церебральной дисфункции за счет депрессии основных церебротоксических агентов.

Методология и методы исследования

Для выполнения работы использованы клинические, лабораторные,

защитно-приспособительными механизмами организма. Указанная область и способы исследования соответствуют специальности 14.03.03– патологическая физиология.

Степень достоверности и апробации результатов

Полученной цифровой материал обрабатывали методами вариационной статистики с использованием критерия t Стьюдента и χ^2 , корреляционную зависимость – критерия r . при помощи компьютерных программ Statistica 6,0, MS Excel 2007. Вычисления и построение диаграмм, отражающих результаты изученных показателей, производили с поддержкой программы Microsoft Excel XP. Применён текстовый процессор Microsoft Word XP.

Апробация работы. Основные результаты работы доложены и обсуждены на Огаревских чтениях – научно-практической конференции Мордовского университета (Саранск, 2016–2018), IV Межрегиональной научной конференции «Актуальные проблемы медицинской науки и образования» (Пенза, 2018), Всероссийской конференции (Ярославль, 2018), общероссийском хирургическом форуме-2018 с международным участием (Москва, 2018), XX Давиденковских чтениях: юбилейном конгрессе с международным участием (Санкт-Петербург, 2018), конференциях молодых ученых Медицинского института Мордовского университета (Саранск, 2018, 2019).

Личный вклад автора в исследование

Автор принимал участие на всех этапах исследования: от разработки концепции научного исследования, его проведения до теоретических обобщений и выводов. Личный вклад автора заключается в наборе клинического материала, лечебной работе, курации больных, консультации больных в раннем послеоперационном периоде, сборе данных лабораторных и инструментальных методов исследования. Автором выполнена статистическая обработка

результатов, подготовлены публикации и апробация материалов по теме диссертации.

Публикации. По диссертационной теме опубликовано 9 научных работ, 4 из них – в изданиях, рекомендованных ВАК МОН РФ.

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

Структура и объем диссертации. Диссертация имеет следующую структуру: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты и обсуждения, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Работа представлена на 126 страницах машинописного текста, содержит 21 таблицу и 10 рисунков. Библиографический указатель включает 181 наименований, из них 105 отечественных и 76 иностранных источников.

Глава1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

До настоящего времени острый панкреатит остается одной из наиболее актуальных проблем в абдоминальной экстренной хирургии [1].

Несмотря на успешные достижения в совершенствовании методов лечения острого панкреатита, общая летальность при его легких формах составляют 3,9 до 21 %, а при тяжелой тяжести достигает до 70%. Летальный исход у больных острым инфицированным панкреатитом наступает в течение первых суток вследствие прогрессирующего токсического шока и развития полиорганной недостаточности, либо на поздних, в результате формирования гнойно-септических осложнений [7].

При остром панкреатите определяется широкий спектр изменений гомеостатических показателей организма [38].

1.1. Факторы риска развития мозговых нарушений при остром панкреатите

Одним из начальных звеньев патогенеза при остром панкреатите являются изменения гемодинамики. В начальной стадии острого панкреатита происходит вазоконстрикция местной микроциркуляторной системы в виде периферического артериолоспазма, что ухудшает тканевую и органную перфузию. Следовательно, нарушается гемотканевый обмен и повышается сосудистая проницаемость для воды и белков более чем в 3 раза [130].

Чрезмерная белковая экстравазация ведет к увлечению коллоидно-осмотического давления, ингибированию ферментных систем во внесосудистом пространстве, ограничению кислородного доступа к тканям, нарушению пластического и энергетического метаболизма, замедленной экскреции тканевых метаболитов[175].

Кислородное голодание совместно с функциональным включением артериоло-венулярных шунтов ведут к сбросу крови из артериальной системы в венозную, минуя капиллярную микроциркуляцию уже в раннюю стадию патологии[88].

Вследствие накопления органических продуктов окисления возникает ацидоз, который вызывает ряд взаимосвязанных явлений в патологическом процессе: активирование протеолитических энзимов; ускорение расщепления протеинов как токсинов жизнедеятельности микроорганизмов, так распада тканей; сосудистая дилатация и повышение проницаемость их стенок; развитие онкотического давления – один из факторов развития отека [109].

Острый панкреатит сопровождается сдвигом коагуляционного потенциала крови, который изменяется в зависимости от стадии патологического процесса. В начальной стадии острого панкреатита система свертывания ускоряется и проявляется гиперкоагуляцией, при этом активность фибринолиза снижается. При прогрессировании патологии развивается диссеминированное внутрисосудистое свёртывание, характеризующее удлинением коагуляционного времени и выраженной фибринолитической активностью крови[113].

Система гемостаза, инициирующая эндо- или экзогенными факторами, ведет к трансформации тромбопластина в кровотоке в тромбин, превращающий фибриноген в фибрин, и возникновению необратимой агрегации эритроцитов и тромбоцитов [96].

Более того, нарастающее кислородное голодание в результате периферического микроциркуляторного расстройства приводит к накоплению биологически активных веществ, которые расширяют прекапилляры, замедляют кровотоки, и повышают вязкость крови [119]. Возрастание данных изменений вызывает прогрессирование патологии и развитие тромбогеморрагического синдрома, что затрудняет лечение заболевания [127].

Известно, что гипоксический синдром, являющийся сложным мультикомпонентным процессом, представляет важное звено в патогенезе

острого панкреатита. Гипоксия является результатом компенсаторно-приспособительного ответа, направленного в первую очередь на мобилизацию кислородтранспортной системы организма. Комбинация снижения уровня кислорода в крови с другими факторами, блокирующими доставку его в капилляры тканей, или повышающими интенсификацию метаболизма является неблагоприятным в прогностическом отношении [71].

Важным этапом в разработке проблемы гипозергоза является теория свободно-радикальных реакций в живых организмах [50]. В последние два десятилетия было выявлено большое, если не первостепенное, значение этих процессов в функционировании клеточных мембран, а также их роль в адаптации организма к различным экстремальным воздействиям, в частности к гипоксии, а также дезадаптации и прямом разрушении клеток больного организма при эндотоксикозе [42].

Свободно-радикальное окисление (СРО) занимает важное место в клеточном метаболизме. Процессы СРО обеспечивают необходимую энергию не только для обеспечения жизнедеятельности клетки, но и всех органов и систем организма. Свободно-радикальные окислительные реакции, служащие источником пластического материала для создания и обновления клеточных структур, участвуют в регуляции углеводного, липидного, белкового метаболизма [9].

СРО занимает лимитирующее звено в морфофункциональном состоянии биомембран, их проницаемости и гомеостаза [51]. Процессы свободнорадикального окисления играют центральную роль в регуляции пролиферации клеток, и биосинтезе простагландинов и катехоламинов. Окислительные реакции митохондрии и микросом при неполном восстановлении кислорода до воды образуют активные формы кислорода: атомарный (синглетный) кислород, гидроксильный радикал, супероксид, перекись водорода, пергидроксильный радикал [112].

При реакции АКФ с ненасыщенными жирными кислотами под воздействием металлов переменной валентности образуются сложные вещества –

перекисные соединения. По этой причине весь процесс с свободнорадикальным характером получил название «свободнорадикальное окисление органических соединений липидов и белков»[98].

СРО, характеризующееся универсальным характером, является показателем функционирования стационарного состояния организма, оказывает влияние на его адаптивные способности, определяют вероятность развития патологии[176]. Это обусловлено высокой биологической активностью веществ, образующихся в процессах реактивного окисления, комплексом системных трансформаций метаболизма, перестройкой межклеточных и межсистемных взаимоотношений, вдобавок жизнедеятельностью биомембран клеток, в структуре которых центральное место занимают липиды с повышенным содержанием ненасыщенных жирных кислот[116].

Содержание тканевых перекисей в организме в норме крайне низкое и составляет $0,1-0,8 \times 10^{-6}$ М/г. Небольшая их концентрация в клетке обуславливает функционированию метаболизма, поэтому как при ускорении, так и резком торможении реакций СРО приводят к развитию патологии [75].

Выделены два типа соединений СРО. Гидроперекиси – органические соединения, которые оказывают физиологическое действие в малых концентрациях и определяются обратимой энзимной инактивацией, обратимым изменением мембраной проницаемости. Малоновый диальдегид и другие ТБК-активные продукты, которые проявляют токсическое влияние за счет сетчатой структуры биополимеров, необратимой инактивации энзимов, повреждений мембран и лизиса клеток [120].

Известно, что к липопероксидации особенно чувствительны паренхиматозные органы, а наиболее сильной антиоксидантной системой обладают эритроциты, что делает их более резистентными к повреждению продуктами свободно-радикального окисления [101]. Согласно данным большинства публикаций, затрагивающих эту тему, перекисное окисление липидов мембраны вызывает окислительный гемолиз эритроцитов

повреждением их мембран, что уменьшает продолжительность их жизни, повышает адгезию красных клеток крови к эндотелию [121].

Система ПОЛ-антиоксидант хорошо сбалансирована и работает по принципу обратной связи. Она входит как основную часть в регуляции адаптационного механизма, направленного на поддержание гомеостаза клеток, и изменения которого лежат в основе многих патологий [128].

Исследования последних лет показывают тесную связь между энергетическим метаболизмом (вариантом использования кислорода) в клетке, ПОЛ и функциональным состоянием мембранных клеточных систем [124]. На модели изолированных клеток печени крыс показал, что при низком содержании кислорода (2мкМ) гибели клеток предшествовала активация ПОЛ, причем только после снижения интенсивности биосинтетических процессов, изменения редокс-состояния и энергетического статуса [78].

Дефицит клеточного аденозинтрифосфата активизирует анаэробный гликолиз для частичной компенсации энергичной недостаточности. Однако длительный ферментативный процесс распада глюкозы вызывает накопление лактата и развитие ацидоза. Смещение кислотно-щелочного баланса организма в сторону увеличения кислотности нарушает течение многих ферментативных реакций и активизирует некоторые фосфолипазы и протеазы, что приводит к усилению распада фосфолипидов и белков, деструкции клеточных структур [141].

При активации фосфолипазы A_2 стартует инициирование свободно-радикальных процессов. Повреждающий механизм активированной ФЛ A_2 заключается в ее способности в фосфолипидном гидролизом, следствием чего является структурные нарушения биомембран клеток и образование непредельных жирных кислот [29]. Непредельные ЖК, подвергающиеся окислительной деградаци по свободно-радикальному типу при помощи активных форм кислорода, образуют промежуточные продукты липопероксидации, которые обладают чрезвычайной агрессивностью и оказывают системные изменения на клетку: ослабление ее защитной функции, увеличение ее

проницаемость для различных органических веществ и ионов, повреждение ее белкового состава, тиоловых соединений, нуклеотидфосфатов и дезоксирибонуклеиновой кислоты [107].

С другой стороны, распад и торможение синтеза белковых компонентов антиоксидантной системы ослабляет защитную функцию ее энзим (супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, каталаза, и др.) и усиливает реакции перекисного окисления липидов [90].

Энергичная недостаточность приводит к накоплению ионов кальция в клеточной цитоплазме, блокировке энергозависимых помп, которые выкачивают данный ион вэндоплазматический ретикулум, усилению его проникновения в клетку. Кумуляция кальция внутри клетки способствует активации кальций-зависимых фосфолипаз, повреждению структуры мембран митохондрий и нарушению их функции, в первую очередь продуцируемой энергии, к большому энергодефициту, необратимому повреждению клеток и их гибели [62].

Многочисленными исследованиями установлено, что гиперреактивность и нерегулируемость процесса липоперекисидации являются одним из основных патогенетических факторов прогрессирования острого панкреатита и развития полиорганной недостаточности [117]. Значительная активация перекисного окисления липидов при ОП обусловлена наличием очагов деструкции в сыворотке крови, резким повышением лейкоцитарной функциональной активности, метаболическими расстройствами и недостаточностью антиоксидантной системы [91]. Вдобавок интенсивность процессов липоперекисидации ассоциируется с тяжестью патологии [115].

Активизация процессов ПОЛ, запускающая и поддерживающая ряд серьезных патологических процессов, имеет важное значение в процессе развития эндогенной интоксикации при остром панкреатите [135]. Эндотоксины, действующие, как и другие необычные по силе или продолжительности воздействия фактора, ведут к выбросу активных форм кислорода и инициированию процессов перекисного окисления липидов [73].

Свободно радикальная атака либо нивелируется ферментами антиоксидантной защиты, либо проявляется в виде окислительного стресса, который нарушает структуру и функцию биомолекулы, кольцевой гомеостаз и приводит к гибели клетки [123].

Современные понятия о патогенезе эндогенной токсемии базируются на признании важной роли в нем мембранодеструктивных процессов. Изменения структурно-функциональной состояния клеточных мембран определяют все главные патофизиологические и клинические проявления синдрома эндотоксикоза [70].

Эндогенная интоксикация – синдром, обусловленный накоплением избыточных продуктов метаболического обмена в тканях и биологических жидкостях организма [118].

Различаются несколько механизмов формирования эндотоксикоза: избыточная продукция эндогенных токсинов; резорбция токсических веществ из деструкции тканей и очага инфекции; поступление продуктов гипоксии в системный кровоток веществ; выделительная недостаточность органов детоксикации [145].

В настоящее время разработано множество методов, позволяющих оценить степень выраженности эндогенной интоксикации. Понятие токсемии долгое время связывали в основном с молекулами низкой и средней массы, которые считаются неспецифическими показателями [129]. Основным источником этих структур является интенсификацией неферментативного протеолиза, при котором образуются продукты высокой активности, оказывающие повреждающее действие на организм [146].

Некоторые исследования отмечают, что уровень титра молекул средней массы не всегда ассоциируется с клиническими проявлениями эндотоксикоза, особенно выражено при проведении массивной антибактериальной терапии [149].

Некоторые антибиотиков (пенициллин, аминогликозиды, цефалоспорины, левамицетин) водного характера обладают индивидуальными спектрами

поглощения в исследуемом диапазоне, что могут завышать результаты определения титра МСМ в крови [65].

Концентрация молекул средней массы выражают уровень накопленных, в плазме крови, водорастворимых токсических продуктов. Современные исследования показали, что другие токсины гидрофобных свойств находятся в плазме в связанном состоянии с альбуминами. Именно данные токсины следует считать наиболее агрессивными [33].

Развитие токсического синдрома зависит от того, насколько эффективно сывороточный альбумин связывает лиганды и доставляет их к органам детоксикации [114]. По общей и эффективной концентрации альбумина, которая определяет состояние системы сывороточных альбуминов оценивают гидрофобный компонент эндогенной интоксикации [132]. Установлено значительное снижение эффективной концентрации альбумина, отражающей его реальную функциональную активность, при различных заболеваниях, сопровождающихся развитием эндотоксикоза [72]. Исследователи считают, что ЭКА является единственным показателем, позволяющим прогнозировать неблагоприятное вследствие острого панкреатита [111]. Таким образом, оценка эндотоксикоза определяется по уровню содержания гидрофильных и гидрофобных токсических продуктов, которые характеризуют разные стороны процесса развития эндогенной интоксикации [144].

Острый панкреатит сопровождается стойкими нарушениями липидного обмена [152]. При различных патологиях изменения липидного состава биомембран клеток могут выступать неблагоприятным фактором подавления физиологических функций. Основными причинами нарушения липидного обмена являются активацией перекисного окисления липидов и фосфолипазной системы и угнетение антиоксидантного потенциала [34].

Изменения липидного состава клеточных мембран, инициируемый фосфолипазой, характеризуются увлечением содержания свободных ЖК и

лизофосфадитилхолина, уменьшением доли триацилглицеринов, свободного холестерина, фосфолипидов в плазме крови [157].

Модификация липидного спектра является причиной усугубления и прогрессирования воспалительного процесса. В генезе мембранодеструктивных изменений ключевая роль играют фосфолипазы, при высокой функциональной активности которых накапливаются свободные жирные кислоты и лизофосфадитилхолин. Показано, что при остром панкреатите активность фосфолипазы A_2 в плазме крови резко возрастает в сопряженности с иницированием процесса перекисного окисления липидов. Установлено, что активизация ФЛ A_2 и интенсификация процессов ПОЛ играют ключевую взаимообусловленную роль в патогенезе ОП и коррелируют со степенью выраженности патологии и с морфофункциональными изменениями органов мишеней[59].

По современным представлениям считается, что свободно-радикальное окисление липидов занимают особое место в патогенезе синдрома ПОН при остром панкреатите, и является основным фактором развития жизненно-угрожающих осложнений [137].

В основе его развития лежит “синдром системной воспалительной реакции”, сопровождающий распространенный панкреатит [151]. Главным его стимулом является кризис микроциркуляции, при котором происходит массивная активация и последующая адгезия полиморфноядерных лейкоцитов к эндотелиоцитам посткапиллярных венул. Гипертермия, лейкоцитоз, гипердинамический тип гемодинамики, гиперкатаболизм опосредованы продуктами иммунных клеток организма, которые попадают в кровь [160]. Результатом данного взаимодействия является индукция целого каскада медиаторов (цитокинов, простаноидов), продуктов взаимодействия кислорода и азота. Это приводит к повреждению структур клеток, высвобождению и активации лизосомальных ферментов и аутофагии. В результате увеличивается агрегация тромбоцитов, активность протеаз крови, образование активных

пептидов, активация каллекриин-кининовой системы и комплимента. Высвобождение биологически активных веществ в сочетании с лизосомальными ферментами ведет к сужению кровеносных сосудов, повышению их проницаемость, интерстициальному отеку, системным микроциркуляторным нарушениям, тканевого кислородному голоданию, гипотензии [150]. При гипоксии ингибируется кислородтранспортная лейкоцитарная функция, индуцируется рост как микроаэрофильных, так и анаэробных микроорганизмов, развивается дефицит гуморального компонента воспалительного процесса [138].

С воспалением тесно связаны свертывающая система и коагуляция. Немаловажное место занимает и интерес представляет влияние аутокоидов – биологические сигнальные молекулы – которые обладают и локальным, и общесистемным действием в организме. К ним относятся: эйкозаноиды (простагландины, тромбоксан, простаглицлин), калликреин-кининовая система, серотонин, гистамин, инсулиноподобный фактор роста, соматомедины [164].

Показано, что индуцирование процессов перекисного окисления липидов имеет тесную взаимосвязь с увеличением потенциала системы гемостаза крови [168]. Активирование ПОЛ сопровождается повышением неспецифической кальциевой проницаемости, избыточным накоплением ионов кальция в клетке, активизацией фосфолипазу A_2 , высвобождением полиненасыщенных ЖК из мембранных фосфолипидов. При этом тромбоксан – мощный агрегирующий агент – синтезируется в тромбоцитах из арахидоновой кислоты [170].

Установлено, что липидные гидроперекиси повышают адгезивно-агрегационную способность тромбоцитов в результате увеличения их проницаемости, усиления синтеза тромбоксана и депрессии образования простаглицлина, способствуя высвобождению прокоагулянтов, инициирующих свертывающий процесс системы гемостаза крови [153].

Прогрессирование острого панкреатита сопровождается развитие разных осложнений: аррозивные кровотечения, почечную, печеночную, сердечная

сосудистую, дыхательную недостаточность, а также церебральные расстройства [162].

Головной мозг является одним из богатых липидами органов у человека. Липидный компонент занимает после воды второе место по распространенности в головном мозге, составляя 50% сухого компонента. Относительное содержание липидно-белковой массы составляет 2000 нмоль липидов / мг белка в белом веществе и 800 нмоль липидов / мг белка в сером веществе. Жировая ткань содержит приблизительно 5000 нмоль липидов / мг белка, в которой триглицериды занимают 80% липидов [50].

В последние десятилетия развивающиеся новые технологии в качестве моделей модифицированных животных представили важные сведения о роли липидов в патологии нервной системы [126]. Липидный состав в данной системе выполняет несколько ключевых функций: синаптогенеза, импульсное проведение, сигнальная передача, регуляция экспрессии генов, снижение возбудимости нейронов, ослабление ноцицепции в периферических тканях. Также известно, что липиды играют ценную роль в иммунологии. Они осуществляют взаимодействие с протеинами, интегрированными в клеточной мембране [163].

Фосфатидилсерин, образующийся из фосфатидилэтаноламина или фосфатидилхолина, является главным классом фосфолипидов в мозге. Он регулирует высвобождение нейротрансмиттеров экзоцитоза и контролирует синаптические рецепторы нейрональных мембран [172]. Сфинголипиды входят в структуру миелиновой оболочки и участвуют в сигнализации, проведении возбуждения и ответа нейронов на различные стимулы [133].

В отличие от других органов и систем организма нервная система содержит большое количество разнообразных классов липидов и липидных частиц. Липиды, участвующие в структурах нервных клеток, различаются тремя основными видами: сфинголипидов (сфингомиелин, ганглиозиды, сульфатиды, цереброзиды), холестерина, глицерофосфолипидов (фосфатидилхолин, фосфатидилинозитолы, фосфатидилэтаноламин). При этом холестерол является

наиболее распространенным и важным типом липидов головного мозга [158]. В нервной системе также имеются нейростероиды, которые обладают липидным компонентом и оказывают влияние на нейрональную активность. Фосфатидилхолин является основным элементом биомембран нервной клетки[139].

Нервные клетки имеют несколько типов специализированных мембран: миелиновые, синаптически-пузырьковые, пре- и постсинаптические мембраны[165]. Поддержание стандартного липидного состава миелина является необходимым условием проведения нервных сигналов. Однако олигодендроглиocyты, предоставляющие нейронам опору и изоляцию, и трофическую поддержку, не обладают компенсаторными возможностями при действии на них поражающих факторов[41].

Отмечено, что функциональные нарушения головного мозга сопровождаются изменением липидного метаболизма клеточных структур орган[156]. Разнообразие липидного состава является причиной различных расстройств нервной системы при нарушении липидного метаболизма, чем в других органах. При этом изменение метаболизма сфингомиелина и холестерина играет рисковую роль в развитии инсульта, синдрома Дауна, болезни Альцгеймера, Фарбера, Гоше, Ниманна-Пика[30].

Показано, что оксидативный стресс является ключевым фактором в патогенезе расстройств головного мозга при различных патологиях: нейродегенеративных заболеваниях, черепно-мозговой травме, болезни Альцгеймера, ишемическом инсульте, депрессии [169]. Эндогенная токсемия оказывает системное действие через изменения липидного состава липидов клеточных структур органов за счет интенсификации липопероксидации [173].

Нервная система мало толерантна к действию реакций СРО из-за низкой ее способностью клеточной регенерации, особенности липидного состава мембран (большое количество полиненасыщенных жирных кислот), слабых механизмов

антиоксидантной защиты, большого кислородного потребления (20-25% от всего кислорода, получаемого при дыхании) [166].

При функционировании дыхательной цепи в митохондриях образуются активные формы кислорода при помощи высокой реакционной способности синглетного кислорода [31]. При формировании воспалительного ответа вырабатываются значительная концентрация синглетного кислорода макрофагами и нейтрофилами, который с другими факторами устраняют бактерии [171]. В ткани головного мозга АФК, синтезируемые астроцитами и микроглией, выполняют ряд функций: обеспечение синаптической и несинаптической взаимосвязи нейронами с глией, повышение активности нервных клеток, регулирование синаптической пластичности, участие в консолидации памяти [180]. Однако большое содержание активных форм кислорода способствует денатурации липидного спектра клеточных мембран, патологическому изменению внутриклеточных протеинов, структурным повреждениям ДНК [174].

Оксидативный стресс, вызывающий активирование микроглии и астроцитов в мозге, приводят к значительному повышению содержания воспалительных медиаторов (цитокинов, матричных металлопротеаз, хемокинов), расстройству целостного статуса гематоэнцефалического барьера и инфильтрации нейтрофилов в ткани головного мозга [131]. Данные патологические нарушения ведут к развитию вторичного воспаления и иммунного ответа глиальных клеток, вызывая необратимое повреждение нервных клеток мозга [16].

Митохондрия – клеточная электростанция, синтезирующая АТФ, является ключевым фактором физиологических, и патологических процессов [36]. При гипоксии митохондрии нейронов поглощают кальций в больших количествах, что ведет к увлечению продукции АФК. Реакции СРО также потенцируют развитие нейровоспалительных процессов [167].

При эндогенной интоксикации образуются большое количество оксида азота (II), который ингибирует митохондриальную дыхательную цепь митохондрий [20]. При окислительном стрессе в нейрональных митохондриях

образуются активные формы пероксинитрита, который активируются синтез свободных радикалов ($\text{NO}_2\cdot$, $\text{OH}\cdot$ и $\cdot\text{CO}_3$). Эти соединения, имеющие высокую реакционную способность, могут вызвать липопероксидацию мембранных фосфолипидов митохондрий, что приводит к дисфункции дыхательной цепи, кольцевому накоплению, повышению митохондриальной проницаемости и апоптозу нейронов [83].

При окислительной депрессии нарушается способность нервных клеток к генерации потенциала действия и ингибируется возбудимость нейронов [26]. Показано, что выраженность функциональных расстройств головного мозга коррелируются с уровнем вторичного продукта липопероксидации. Эти продукты вызывают повреждение клеточного генома, инициацию нейронального апоптоза, и активируют фосфолипазу A_2 , субстратом которой служат фосфолипиды клеточных мембран, что в свою очередь увеличивает образования продуктов липопероксидации – порочный круг [23]. Фосфолипаза A_2 и продукты СРО воздействуют на возбудимость нейрональных мембран, нарушая механизмы обучения, внимания и памяти [18].

1.2. Современные возможности коррекции основных гомеостатических нарушений при остром панкреатите

Как известно, развивающиеся при остром панкреатите выраженные нарушения гомеостаза, характеризуются многофакторностью и широким спектром патологических синдромов, что диктует необходимость использования многих групп фармакологических препаратов, направленных на их устранение. В последние годы многочисленные исследования патогенетических механизмов многих заболеваний, в том числе и хирургической патологии, показали одну из ведущих ролей в них свободно-радикальных процессов [143].

Учитывая важную роль активации ПОЛ в генезе многих патологических синдромов при ОП коррекция этих процессов должно отводиться одно из

основных мест и защитным способом организма должна быть стабилизация клеточных биомембран [27].

Как уже было указано выше, при остром панкреатите тяжесть состояния и прогноз определяется развитием эндогенной интоксикации, выраженность которой в немалой степени обусловлена морфофункциональным состоянием кишечника и паренхиматозных органов брюшной полости [37]. Развитие недостаточности жизненно важных органов и систем во многом определено интенсивностью радикальных реакций процесса перекисного окисления липидов [181].

Выраженность окислительных реакций в патогенезе эндотоксемии колеблется в значительных пределах, и при этом эффективное применение антиоксидантов свидетельствует о значимости перекисных процессов в механизме эндотоксикации[4].

Детоксикация – целостный процесс, который состоит из согласно функционирующих компонентов. Универсальная детоксикационная система включает 3 группы процессов: ферментативную трансформацию липофильных соединений при помощи цитохрома Р-450 (ферментное семейство, включающее около 100 классов гемопропротеидов), – 1-я детоксикационная фаза, конъюгацию реактивных метаболитических и гидрофильных продуктов (ферменты: глутатион-S-трансферазы, глюкуронил-трансферазы, ацетилтрансферазы, сульфотрансферазы и др.), – 2-я детоксикационная фаза, и антирадикальную защиту, в которую входят антиперекисные и антирадикальные механизмы, – 3-я детоксикационная фаза [79].

Восстановленный глутатион играют важную роль в осуществлении тесной связи между всеми тремя фазами детоксикационной системы, предупреждении избыточного перекисного образования, снижении возможности суицидной инактивации цитохрома Р-450. АФК, образующиеся при активации цитохром Р-450-зависимых монооксигеназ, устраняются глутатионпероксидазой при переходе восстановленного глутатиона в окисленную форму и помощи НАДФ.Н,

генерируемого в реакциях глюкозомонофосфатного шунта. Согласованное функционирование этого комплекса биохимических реакций определяется состоянием сопряженных биохимических структур, способствующих бесперебойному поступлению НАДФ.Н и НАД.Н, макроэргов, кислорода, эндогенных антиоксидантов, агентов конъюгации (сульфатов, глутатиона, биосинтез глюкуронидов, и др.), что обеспечивает целостное функционирование естественной детоксикационной и антиокислительной систем [35].

Следовательно, для оптимизации лечебных мероприятий при остром панкреатите необходимо комбинирование традиционных методов с другими для сравнительно быстрой коррекцией системных расстройств гомеостаза, блокады цитикиногенеза, и восстановления детоксикационной защиты. Все это определяет главные направления развития применяемых лечебных мероприятий [154].

В настоящее время установлено, что применение антиоксидантной терапии является весьма перспективным методом в устранении расстройств гомеостаза, вызванных интенсификацией ПОЛ. Они находят широкое использование в клинической медицине[45].

Многочисленными исследованиями показано, что целесообразность раннего применения антиоксидантной терапии при остром панкреатите, которая доказала высокую терапевтическую эффективность в ликвидации расстройства многих параметров гомеостаза [89].

Наличие фазовых процессов свободно-радикального окисления позволяет реализовать их регулирование в клетке на разных этапах ферментной и неферментной системами [122]. Антиокислительная защита осуществляется многофакторным, системным обеспечением и для интенсификации системы необходимо использование не одного, а комбинация препаратов с антиоксидантной эффективностью. В тоже время внутриклеточные ингибиторы процессов СРО должны иметь преимущества перед синтетическими, не имеющими регенерирующих механизмов в клетке[55].

Антиоксидантная система регулирует реакции перекисного окисления липидов при патологических состояниях [178]. Механизмы, нейтрализующие оксидативное действие кислорода и его реактивные форм, хорошо сбалансированы. Срыв данных механизмов сопровождается накоплением токсинов перекисного окисления [47].

Особого внимания заслуживают метаболическая терапия, которая обладает мембраностабилизирующим, антигипоксантным и антиоксидантным эффектом и нормализует обмен веществ [69]. В современное время как отечественные, так и зарубежные исследования изучают ее общебиологические и терапевтические эффекты [87].

Отмечено, что в последнее время антиоксиданты, являющиеся протекторами функциональной устойчивости клеточных мембран и субклеточных структур, все шире используются антиокислители в клинической практике при различных патологиях [2].

Биологические мембранопротекторы подразделяются на ферментативные и неферментативные. К первому типу относятся внутриклеточные ферменты (супероксиддисмутаза, глутатионредуктаза, каталаза, глутатионпероксидаза), которые осуществляют обезвреживание АФК и разрушают активные липидные гидроперекиси. Во второй тип входят окислительно-восстановительные антиоксиданты, такие как токоферолы, витамин К, убихиноны, каротиноиды, аскорбаты и тиосульфиды [54].

Аскорбиновая и лимонная кислоты усиливают эффекта истинных биоокислителей, однако слабо действуют на ПОЛ. Убихинон, токоферолы, препараты селена тормозят свободно-радикальное ПОЛ [67].

Особое внимание в клинической практике уделяется новому препарату – реамберину – хорошо сбалансированный раствор с добавлением янтарной кислоты. Он обладает антигипоксическим и дезинтоксикационным действием, восстанавливает энергетический клеточный потенциал, способствует утилизации ЖК и глюкозы из клетки, нормализует кислотно-щелочной баланс крови,

корректирует гемостатические изменения, стабилизирует активность тромбоцитов [80].

Однако в настоящее время реамбирин не получает широкого клинического использования [58].

В последние годы синтетические антиоксиданты (мексидол, проксипин, эмоксипин) – активно изучаются и широко разрабатывается возможность их применения [8].

Мексидол, являющийся антиоксидантом нового поколения, представляет собой соль янтарной кислоты и эмоксипина. Он повышает активность антиоксидантных ферментов (глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы, глутатионтрансферазы), стабилизирует биологические мембраны, ингибирует свободнорадикальный синтез простагландинов, способствует повышению концентрации полярных фракций липидов (фосфатидилинозина, фосфатидилсерина) и снижению вязкости липидного слоя, угнетает СРО липидов мембран, реакции с перекисными радикалами липидов, пептидов и белков. Антигипоксический эффект этого препарата связан с сукцинатом, входящим в его состав [11].

Димефосфон обладает выраженной антиоксидантной активностью, которая связана с мембраностабилизирующим эффектом препарата. Показано, что димефосфон ограничивает активацию ПОЛ в тканях, уменьшает уровень как начальных, так и конечных продуктов реакций липоперекисления, стимулирует антиоксидантную систему, снижает липолитическую активность [92].

Димефосфон оказывает корректирующее влияние на гемостатические параметры. Он активирует ферментативные механизмы регуляции кислотно-основного состояния, усиливает тканевой метаболизм, приводя к нормализации кислотно-основного статуса при ацидозах разной этиологии. Он также нормализует объемный кровоток, улучшает микроциркуляцию, восстанавливает сосудистый тонус, улучшает органное кровообращение, способствуя уменьшению артериального спазма и периваскулярного отека [82].

Этоксидол, являющийся современным препаратом класса производных 3-оксипиридина, оказывает антистрессорное, антиульцерогенное, липидрегулирующее, антиаритмическое, нейропротекторное действие. Он повышает концентрацию ферментов антиоксидантной системы, что способствует снижению перекисного окисления липидов и фосфолипазной активности [161]. С другой стороны, этот препарат связывает водорастворимые свободные радикалы путем взаимодействия с ионами Fe^{2+} , экранирует их окисление до Fe^{3+} , что нормализует антиоксидантную защиту [77].

"Ремаксол" – обладающим гепатопротекторным, антиоксидантным, антигипоксическим, гормоноподобным эффектом, является отечественным инфузионным многокомпонентным препаратом. Препарат синтезировался в 2010 году. Он содержит как активные вещества: янтарная кислота, меглюмин (N-метилглюкамин), инозин (рибоксин), метионин и никотинамид; так и вспомогательные вещества: натрия хлорид, калия хлорид, магния хлорид гексагидрат, натрия гидроксид [86].

Ремаксол ускоряет переход анаэробных реакций в аэробные, улучшает энергетическое клеточное обеспечение, увеличивает образование макроэргов (АТФ и ГТФ) и вторичных мессенджеров (цАМФ и цГМФ), повышает устойчивость клеточных мембран к перекисному окислению липидов, восстанавливает активность ферментов антиоксидантной защиты [17].

Показано, что использование ремаксолола оказывало заметное положительное влияние на профиль липидов. Он снижает уровень общего холестерина и триглицеридов.

Ремаксол активирует лигандспецифические рецепторы (SUCNR1, GPR91), находящиеся на цитоплазматической мембране клеток почек, печени, сосудов, селезенки, головного мозга. Таким образом он регулирует адаптацию клеток к недостатку или нарушению утилизации кислорода и контролирует синтез метаболитных гормонов или регуляции метаболической активности различных клеток [22].

При анализе литературных данных показана актуальность проблемы коррекции синдрома церебральных расстройств и гомеостатических нарушений и определен практический интерес к патогенетическому изучению возможностей использования препаратов метаболической терапии с антиоксидантными и мембраностабилизирующими эффектом.

Терапевтическая эффективность применения низкоинтенсивного лазерного облучения в устранении мозговых нарушений, снижении выраженности синдрома эндогенной интоксикации, интенсивности оксидативного стресса и гипоксических явлений при остром панкреатите практически мало изучено [32].

Квантовое излучение как терапевтический метод воздействия на разные тканевые и органые структуры человека нашло широкое использование во большинстве клинических отраслей современной практической медицины [81]. Также лазерную терапию используют дополнительно в комбинировании стандартного лечения пациентов с воспалительными процессами брюшной полости, характеризующимися эндогенной интоксикацией, гипоксией, активацией процессов липоокисления. Включение данного метода в общую схему терапии позволяет повышать общую терапевтическую эффективность медикаментозного лечения, снижать фармакологическую дозу используемых препаратов и сократить лечебный период пациентов в стационаре [102].

До настоящего времени применение квантовой терапии при различных патологиях носит в большинстве случаев эмпирический темперамент, несмотря на реактивный и динамический прогресс данного направления в современной медицинской практике [95]. Неудовлетворительная изученность молекулярно-клеточных способов приведения в исполнение той или иной физиотерапевтической эффективности низкоинтенсивного лазерного облучения на ткани человека оставляет свой след на выборе механизма для проведения процедур [61]. Данный вопрос по настоящее время активно изучается, но общие представления о нем не выходят далеко за рамки гипотез [105].

Хлороформы – вещества, способны поглощать фотонную энергию при квантовой воздействию на ткани человека и их распределение в клетках, достоверно до сих пор не определена их химическая природа. Эти вещества являются стартовым элементом запуска фотобиологической реакции [94].

По результатам исследований показано, что хромофорами могут выступать: железо- и медьсодержащие молекулы ферментов-антиоксидантов, циклические нуклеотиды, гемоглобин, молекулярный кислород, флавопротеины, порфирины и их производные, цитохромы, флавопротеины, тетрагидробиоптерин [21]. При передаче энергии фотонов по клеточной мембране изменяется активность и конформность рецепторного аппарата и белкового компонента, тем самым, реализуя стимулирующая эффективность может выступать в роли неспецифического фотоакцептора [25].

Существует гипотеза о фотодинамическом воздействии низкоинтенсивного квантового излучения, в основе которого лежит понятие свободно радикального механизма индуцирующей эффективности лазерного облучения [24]. Из всех имеющихся в настоящее время гипотез, интерпретирующих механизмы фотобиологических действий лазерного излучения она является наиболее научной и экспериментально аргументированной [57].

Эта теория заключается в том, что фотонная энергия лазерного облучения расходуется порфиринами и их производными на активирование свободно радикальных процессов и реакций перекисидации липидов, и накапливаются гидроперекиси ненасыщенных ЖК в фосфолипидном составе биомембран. Такое липидное изменение способствует повышению мембранной проницаемости для ионов кальция, увлечению их концентрации внутри клетки, причем скорость общей реакции фагоцитов на возбуждение весьма велика [104]. С другой стороны, активация функционирования лейкоцитов является праймингом, который характеризуется экспрессией предсуществующих рецепторов на поверхность клеточной мембраны, сборкой ряда мембраносвязанных энзимов, продукцией ряда биологически активных веществ и иницированием фагоцитарной функции

лейкоцитов [10]. Данный процесс может быть как кратковременным, осуществляющимся при наличии имеющихся клеточных компонентов, так и пролонгированным, являющимся более эффективным, но требует значительно больше времени [19]. В этом случае действие лазерного излучения проявляется на уровне ядерного клеточного аппарата, что ведет к усилению синтеза протеинов и пролиферации лейкоцитов [28]. Также синтезируется и выделяется оксид азота из комплексов с цитохромом-С и гемоглобином, который является эндотелиальным предшественником – релаксирующий фактора, вызывающий вазодилатацию, улучшению гемокоагуляционных и микроциркуляторных показателей, нормализации кислородного доставки к тканям [100].

Белые кровяные тельца являются ядродержащими клетками и одной из трех видов форменных кровяных элементов человека. Лейкоциты разделяют на три функциональные пула: клетки, находящиеся в депо крови, где образуются, созревают и формируются; свободно циркулирующие в крови и лимфе; тканевые лейкоциты, где выполняют свои функции [85]. По ходу этой гипотезы пролонгированное и дистанционное воздействие квантовой терапии объясняется способностью пула лейкоцитов крови, подвергшихся лазерному влиянию, в виде небольшого первичного стимула, а затем преувеличенного вторичного стимула [103].

Индуцированный прайминг активирует ряд других клеток, которые не попали в зону лазерного воздействия паракринным механизмом межклеточного взаимодействия цитокиновым путем, обеспечивая генерализацию возбуждающего лазерного эффекта на все ткани организма [60].

Следует отметить, что установлено положительное воздействие низкоинтенсивного лазерного излучения на баланс «антиоксидантная система – перекисное окисление липидов». Выявлено, что антирадикальное влияние квантового облучения заключается в фотореактивации энзимасупероксиддисмутазы и продукции его “de novo”, которые устраняют негативные эффекты супероксидных анионов, уменьшают уровень продуктов

ПОЛ –малонового диальдегида и триеновых конъюгатов, снижают образование пероксинитрита – функциональный антагонист оксида азота [46].

При внутривенной лазеротерапии крови усиливаются транспортная и связывающая функция плазменного альбумина, уменьшается выраженность токсемии, стабилизируется спектр сывороточных липидов [53]. Данный метод доставки квантового излучения в клинической практике более эффективен, что связан с его прямым воздействием на кровеносные компоненты [97].

Таким образом, что низкоинтенсивное лазерное излучение оказывает эффект на уровне целостного организма в виде противовоспалительного, сосудорасширяющего, десенсибилизирующего, антибактериального, метаболического, детоксикационного, дезагрегантного, обезболивающего, иммуномодулирующего, репаративного и ряда других [74].

Соответственно изложенным литературным данным по данной проблеме можно сделать вывод, что острый панкреатит различной тяжести сопровождается формированием выраженной эндогенной интоксикации, значимой активацией перекисного окисления липидов и фосфолипидной системы, ингибированием антиоксидантной защиты, развитием гипоксических явлений, которые являются непосредственной причиной развития церебральных расстройств и мозговой недостаточности. Указанное необходимо расценивать как фактор риска прогрессирования патологии и развития мозговых нарушений с целью определения соответствующей лечебной тактики.

Применение низкоинтенсивного лазерного облучения отдельно или совместно с метаболическими медикаментами с целью уменьшения выраженности эндогенной токсемии, нормализации реакций свободно-радикального окисления, ингибирования процессов ПОЛ, фосфолипидов, усиления антиоксидантной системы, снижения гипоксического статуса представляется перспективным. Однако большинство исследовательских работ и публикаций, посвященных изучению влияния низкоинтенсивного лазерного излучения терапии и антиоксидантов на показатели гомеостаза и мозговые дисфункции при

остром панкреатите, малоинформативны, и не раскрывают основные патогенетические компоненты их терапевтического эффекта.

Этому важнейшему вопросу патофизиологии и посвящена настоящая работа.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основу исследования положены клинико-лабораторный материал у 75 больных острым панкреатитом различной тяжести на базе отделения хирургии ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница им. С. В. Каткова» г. Саранска.

Пациенты были распределены на 5 групп.

Первую группу (I, n=15) составили пациенты острым панкреатитом легкой степени, лечение которых являлось стандартным.

Вторая группа (II, n=15) – подобна первой, но в общую схему терапии включено низкоинтенсивное лазерное излучение.

Третья группа (III, n=15) – в которую входили пациенты острым панкреатитом тяжелой степени на фоне традиционного метода лечения.

Четвертая группа (IV, n=15) – аналогична третьей, однако в базисную терапию включено накожное квантовое облучение (лазеротерапия).

Третья группа (V, n=15) – сходна с IV-й, только в стандартно-лазерное лечение дополнительно применена метаболическая терапия.

Для сравнения гомеостатических показателей с нормальными параметрами было обследовано 12 здоровых индивидуумов обоих полов возраста от 27 до 61 лет.

При госпитализации пациентов в клинику были рандомизированы по полу, возрасту, рутинным лабораторным показателям, выраженности синдрома эндотоксикоза и гипоксических явлений, интенсивности перекисного окисления липидов и фосфолипаз, гипоксии, активности антиоксидантной системы в плазме крови.

Работа проведена в соответствии с международными этическими требованиям всемирной организации здравоохранения (стандарты

GoodClinicalPractice), предъявляемым к медицинским исследованиям при человеческом участии[63].

Оценка степени тяжести заболевания производилась по шкале APACHE-II и согласно критериям Национальных клинических рекомендаций [40].

Критерия включения в исследование: добровольное письменное согласие на участие в обследовании, наличие клинических, лабораторно-инструментальных сведений, подтверждающих острый панкреатит, возраст от 25 до 60, продолжительность болезни на момент поступления в стационар не более 48 ч; отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний; высокая комплаентность пациента.

Критерия исключения: возраст моложе 25 и старше 60, продолжительность болезни на момент поступления в стационар более 48 ч, наличие тяжелой соматической патологии, выполнение каких-либо хирургических вмешательств.

При подтверждении диагноза всем пациентам проводилась базисное лечение, в которое включали:

- ✓ Инфузионный компонент в виде внутривенных инфузий общим суточным объемом 1600-2000 мл (Sol. Glucosae 5% + Insulini по расчету 1 ЕД на 4 г сухого вещества глюкозы, Sol. Natrii chloride 0,89 %, Ringer-Lokk и другие растворы);
- ✓ Антибактериальный компонент (Erythromycini 0,6г на 200 мл Sol. Natrii chloride 0,89% внутривенно 2 раза в день, Bacimex 100 мл внутривенно 3 раза в день);
- ✓ Обезболивающий компонент, которые были наркотическими анальгетиками (Sol. Promedoli 2 % – 1 ml внутримышечно течение первых суток) или ненаркотическими (Sol. Analgini 50 % – 2 ml внутримышечно, Ketorol 1,0 ml внутримышечно 2-3 раз в сутки);
- ✓ десенсибилизирующий компонент (Sol. Dimedroli 1 % – 1 ml внутримышечно).

В группах (вторая, четвертая и пятая) применено надсосудистое лазерное облучение крови. В течение 7 суток ежедневно производили транскутанное (надсосудистое) лазерное облучение крови в проекции кубитальной вены (15 минут), а также в проекции сонных и позвоночных артерий (по 5 минут на

каждую область с обеих сторон). Применен аппарат «Матрикс» (регистрационное удостоверение № ФСР 2007/00589, сертификат соответствия РОСС RU.AB35.Д00082) с головкой КЛЮЗ (излучение с длиной волны 635 нм, мощностью 2 мВт).

В пятой группе лечение пациентов острым панкреатитом включало и ежедневные введения ремаксоло (внутривенно капельно 400,0 мл) в течение 7 суток. Ремаксол – отечественное лекарственное средство производства ООО «НТФФ» г. Санкт Петербург», который в своем составе содержит компоненты, которые обладают антигипоксантами и антиоксидантным действием.

Методы исследования.

Всем пациентам в течение исследовательского периода выполнены следующие исследования: общеклинические, биохимические (общий анализ крови и мочи, содержание общего билирубина, сахара, общего белка, мочевины, активность трансаминаз, креатинина в крови и др.).

Также по ходу работы проведены спец-лабораторные анализы для определения показателей гомеостаза.

1. Определение выраженности эндогенной токсемии осуществлено оценкой содержания гидрофильных продуктов (молекул средней массы) в сыворотке крови следующим методом. Плазму крови смешивали с 10% раствором трихлоруксусной кислоты при пропорции 1:2, далее центрифугировали на 30 мин при скорости 3000 об/мин. Потом 0,5 мл отцентрифугированного раствора мешали с 4,5 мл дистиллята.

Измеряли экстинкцию на спектрофотометре СФ-46 при длине волны 254 и 280 нм. Полученный результат демонстрировали в условных единицах [76].

Гидрофобные продукты оценили по физико-химическим свойствам альбумина. Для этого определили эффективную и общую концентрацию альбумина в плазме крови флюоресцентным методом на анализаторе АКЛ-01. Применяли реактивный «Зонд-Альбумин» (г. Москва) соответственно общепринятым инструкциям. Резерв связывания альбумина – отражающий долю центров альбумина в плазме – рассчитали по формуле: $РСА = ЭКА / ОКА$; индекс

токсичности плазмы – отражающий степень заполнения тканевых центров различными токсическими веществами – определяли по формуле: $ИТ=ОКА/ЭКА-1$ [15].

2. Определение активности перекисного окисления липидов по уровню диеновых конъюгатов спектрофотометрическим методом [43]. Эритроцитарные липиды высушивали досуха с помощью вакуумного испарителя, затем липидный остаток растворяли в гексане.

Поглощающий спектр зарегистрирован на спектрофотометре СФ-46 (Россия) при длинах волн 190-275 нм. Окисление липидов оценено по уровню окисленных индексов, рассчитываемых на 1 мг липидов в соотношении A_{232}/A_{215} и A_{275}/A_{215} (A – оптическая плотность).

Содержание выражали в усл.ед./мг липидов.

ТБК-активные продукты (малоновый диальдегид) определили в реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой [93]. Комплекс, состоящий из 3 мл 1 % фосфорной кислоты, 1 мл 0,5% раствора ТБК и 0,5 ммоль ЭДТА, добавлен к эритроцитам. Далее проведена индукция липопереокисления при помощи раствора сульфата железа в концентрации 5 мкмоль на протяжении часа. Образцовые пробирки перемешены и инкубированы в течение 45 мин при 100 С. В эти образцы приливали 4 мл н-бутанола, тщательно встряхнули и центрифугировали на 15 мин при 1500 g.

Поглощающий спектр зарегистрирован в области 532 нм, а оптическая плотность – при длинах волн 190-275 нм

Концентрация ТБК-реагирующих продуктов определена в ммоль/г белка.

3. Активность фосфолипазы A_2 оценена при применении 1% раствора тритон Х-100. Активность фосфолипазы A_2 определена в среде, содержащей 150 ммоль тритон Х-100, 10 ммоль трис-НСL-буфер (рН 8,0), 10 ммоль $CaCl_2$ и фосфатидилхолины яичного желтка (субстрат, 1,2 ммоль). Каталитической деятельности энзима зарегистрирована на установке, состоящей из электрода сравнения ЭВЛ-1М, измерительного электрода ЭСЛ-43-07, ультра-термостата,

микробюретки, иономера ЭВ-74. Активность ФЛА₂ оценена титрометрическим методом при помощи 0,02 М NaOH карбоксильных групп, выделяющихся свободных ЖК.

Расчет проведен по пальмитиновой кислоте и выражен в мкмоль/с/г белка.

4. Определение активности супероксиддисмутазы. 3 мл фосфатного буфера (рН 7,4) добавлены к эритроцитам и гомогенизированы до появления однородной суспензии. Далее смесь центрифугирована в течение 15 минут при 5000 об/мин. Затем 0,5 мл супернатанта вносили в центрифужную пробирку, где имеется 1 мл хлороформно-спиртовой смеси по соотношению 2:1. Полученный раствор тщательно перемешен и центрифугирован. Спиртовой слой отбирали и добавляли несколько капель раствора КН₂РO₄. Энзимный препарат получен при разбавлении полученной фазы в 20 раз. В реакционную смесь входили НАД*Н (98,5 мкмоль), нитросиний тетразолий (57 мкмоль), 0,2 мл ферментного препарата, феназинметасульфат (16 мкмоль). Нитросиний тетразолий, являющийся индикатором – способным инициировать электроны, восстанавливается до формазана. Восстановленный биформазан окрашивается от синего до черного цвета. Реакция занимает 10 минут в 0,5 моль фосфатном буфере (рН 8,3) с ЭДТА (0,1 ммоль) при 25⁰ С в аэробных условиях [3]. Активность супероксиддисмутазы рассчитывается по формуле:

$$A = T \% / (100\% - T\%),$$

где, А – активность фермента в условных единицах на 1 мг белка, Т% – процент торможения реакции восстановления нитросинего тетразолия в пробе за минуту.

5. Определение концентрации молочной кислоты проведено по реакции с параоксидифенилом. Уксусный альдегид, образующийся из молочной кислоты при присутствии солей меди и фосфорной и серной кислот, реагирует с параоксидифенилом и формирует фиолетово-окрашенные продукты. Исследуемый экстракт (0,02 мл) выливает в трихлоруксусную кислоту (1 мл – 5%) и центрифугирует. К без белковому фильтрату (0,2 мл) прибавляют 0,1 мл смеси фосфорной кислоты и медного купороса и 2,5 мл серной кислоты. Далее полученный раствор тщательно встряхивает и через 3 мин ставит в кипящую

водяную баню на 3 мин, затем охлаждают 3 мин в ледяной воде. Затем 1 капли параоксидифенила добавляют в диметилформамиде в центр пробирки, встряхивают и оставляют 10 мин при комнатной температуре. Далее нагревают на водяной бане на 1 мин, охлаждают и фотометрируют при длине волны 565 нм. Одновременно ставят холостой опыт и калибровочные опыты, которые обрабатывают так же, как опытные. Окраска калибровочной пробы, имеющей 2 нмоля молочной кислоты, равнит пробу с содержанием 0,5 ммоль/л; пропорционально окраска пробы, содержащей 20 нмоль, соответствует концентрации 5 ммоль/л.

Концентрации пировиноградной кислоты определена при помощи реакции с 2,4-динитрофенилгидразином. ПК, взаимодействующая с 2,4-динитрофенилгидразином в щелочной среде, образует 2,4-динитрофенилгидразоны ПК желто-оранжевого цвета. Опытная и контрольная пробы ставятся синхронно. Далее в две контрольные пробы наливают по 1 мл воды, а в опытную – 1 мл тканевого экстракта. Потом приливают во все пробирки спиртовой раствор КОН (1 мл – 2,5%), перемешивают на 1 мин. Далее приливают 2,4-динитрофенилгидразин (0,5 мл – 0,1%), перемешивают и оставляют на 15 мин в комнатной температуре. Затем фотометрируют на фотоэлектроколориметр в кюветах на реактивы по 5 мм с синим светофильтром. ПК наливают в пробирки последовательно 0,1; 0,2; 0,4; 0,6; 0,8 и 1 мл раствора (50 мкг – 1 мл), и добавляют соответственно до 1 мл воды. Далее спиртовой раствор КОН (1 мл – 2,5%) приливают в каждую пробу, перемешивают на 1 мин и добавляют 2,4-динитрофенилгидразин (0,5 мл – 0,1%), оставляют стоять в течение 15 мин. затем фотометрируют каждую пробу на фотоэлектроколориметр против контроля в тех же кюветах, что и опытные пробы. Далее регистрируются оптическая плотность E на оси ординат и содержание пировиноградной кислоты на оси абсцисс (5, 10, 20, 30, 40, 50 мкг) в 1 мл.

Определение гипоксического коэффициента по формуле: количество МК / количество ПК.

6. Оценка функционального статуса головного мозга всех пациентов данной работы проводилась по следующим психосоматическим тестам:

6.1. Тест связи чисел – определяет способность к исполнению осмысленных поведений. Во время выполнения ТСЧ-А пациент соединяет непрерывно небольшое количество числа (1 – 250), напечатанные на бумажной листе. Оценивается время, затраченное больным на проведение задания, включая время исправления ошибок. При ТСЧ-В больному предлагаются буквы от А до Л и числа от 1 до 13, заключенные в круги и расположенные на бумажной листе. Пациента должен соединить цифры и буквы следующим образом: 1-А-2-Б-3-В-4-Г и т.д.. Данный тест оценивает зрительно-пространственную координацию, скорости моторной внимательности, и способности переключения внимание [64].

6.2. Тест «Точка в круге» определяет длительную монотонную работу и концентрацию внимания пациентов. Сначала больного должен пройти подготовительный этап – проставить точки в центре 20 кругов, нарисованных на бумажной листе, а потом поставить точку в центре каждого 100 кругов на время, затраченное на прохождение теста [48].

6.3. Тест «Лабиринт» – оценивает скорость и точность зрительно-моторной реакции. Пациент должен провести линию направляющей стрелкой по лабиринту не касая стенок. Тест «Лабиринт» оценивает состояние визуально-моторной интеграции и наглядно-действенного мышления [14].

Углубленные лабораторно-биохимические исследования проводили на первые и седьмые сутки.

Полученные цифровые результаты обработаны следующими статистическими методами: критерия Стьюдента (t), корреляционную зависимость – критерия r, с помощью программы IBMSPSSStatistics 22. Динамика показателей отражена на графиках, построенных с использованием программы электронных таблиц Microsoft Excel 2019.

Глава 3. ЦЕРЕБРАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ И РАССТРОЙСТВА ГОМЕОСТАЗА ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ РАЗЛИЧНОЙ ТЯЖЕСТИ НА ФОНЕ ТРАДИЦИОННОЙ ТЕРАПИИ

Панкреатические ферменты и вторичные продукты, образованные в результате активации фосфолипазы A_2 , перекисного окисления липидов, калликреин-кининовой системы, биогенных активных веществ и циркулирующих во крови оказывают токсическое воздействие на жизненно-важные органы и, в первую очередь, на головной мозг, приводя к гомеостатическим нарушениям и церебральным расстройствам [6].

3.1. Выраженность эндогенной интоксикации при остром панкреатите различной тяжести на фоне традиционной терапии

Одним из основных факторов, инициирующих прогрессирование патологии и развитие полиорганной недостаточности при остром панкреатите, является эндотоксемии. Эндогенная интоксикация является причиной нарушения функции жизненно-важных органов и систем, с одной стороны, и приводя к угнетению функционирования и самих органов детоксикации, к усугублению синдрома эндогенной интоксикации – с другой [108].

Синдром эндотоксикоза, развивающегося в условиях острого панкреатита, как указано во второй главе, был оценен с помощью следующих показателей: содержания молекул средней массы ($\lambda=254$ и 280 нм); общей и эффективной концентрации альбумина, резерва связывания альбумина, индекса интоксикации по альбумину [136].

Установлено, что острый панкреатит различной тяжести в раннем периоде характеризовался развитием выраженной эндогенной интоксикации (табл. 3.1).

Таблица 3.1. – Показатели эндогенной интоксикации у пациентов острым панкреатитом на фоне традиционной терапии

Тесты	Норма	Группы исследования	Период наблюдения, сутки	
			Первые	Седьмые
МСМ ($\lambda=254$ нм) усл. ед.	218,6 \pm 9,8	I (n=15)	311,2\pm11,6	268,7\pm8,1
		III (n=15)	458,4\pm12,9¹	399,9\pm9,6¹
МСМ ($\lambda=280$ нм) усл. ед.	298,4 \pm 8,1	I (n=15)	409,6\pm12,8	346,8\pm9,5
		III (n=15)	574,6\pm13,6¹	458,7\pm9,8¹
ОКА, г/л	49,3 \pm 5,63	I (n=15)	43,6\pm4,27	40,1\pm3,14
		III (n=15)	38,8\pm4,05¹	23,5\pm3,44¹
ЭКА, г/л	43,1 \pm 3,67	I (n=15)	32,5\pm4,13	33,8\pm3,25
		III (n=15)	24,5\pm3,76¹	14,4\pm2,16¹
РСА, усл. уд.	0,87 \pm 0,03	I (n=15)	0,74\pm0,02	0,78\pm0,01
		III (n=15)	0,63\pm0,02¹	0,65\pm0,01¹
ИТ, усл. уд.	0,14 \pm 0,01	I (n=15)	0,34\pm0,04	0,21\pm0,02
		III (n=15)	0,58\pm0,03¹	0,52\pm0,04¹

Примечание здесь и далее: жирный шрифт – достоверность по отношению к номе при $p<0,05$; 1 – достоверность по отношению к первой группе при $p<0,05$.

При изучении гидрофильного компонента эндогенной интоксикации в плазме крови выявлено, что фармакологическая эффективность стандартной терапии в снижении синдрома эндотоксикоза у пациентов острым панкреатитом как легкой, так и тяжелой степени оказалась недостаточной. Об этом свидетельствует существенный рост уровня МСМ ($\lambda=254$ нм) на всех этапах наблюдения и в первой группе на 42,3 и 22,9 % ($p<0,05$), и в третьей – на 109,6 и 82,9 % ($p<0,05$).

Подобный результат найден и при исследовании МСМ ($\lambda=280$ нм), содержание которых в условиях острого панкреатита было выше нормальной величины у пациентов I группы на первые сутки на 37,2 % ($p<0,05$) и на 7-е – на 16,2 % ($p<0,05$), и III группы во всем исследовательском периоде на 92,5 и 53,7 % ($p<0,05$) (табл. 3.1.).

При анализе продуктов эндогенной интоксикации гидрофобной природы установлено, что общая концентрация альбумина при остром панкреатите легкой тяжести на фоне традиционной терапии снижалась на 1-е сутки на 11,5 % и 7-е – на 18,6 % ($p < 0,05$). В 3-й группе ОКА была снижена 1-7-е сутки на 21,2 и 52,3 % ($p < 0,05$).

В то же время отмечено и сохранение снижения эффективной концентрации альбумина у пациентов легким панкреатитом первой группы с первых суток на 24,5 % ($p < 0,05$) по седьмые – на 21,5 % ($p < 0,05$).

В III-й группе пациентов острым тяжелым панкреатитом при применении традиционной терапии уровень ЭКА был меньше по сравнению с нормой на протяжении всего времени наблюдения на 43,1 и 66,5 % ($p < 0,05$).

При лечении больных острым панкреатитом стандартным методом резерв связывания альбумина был уменьшен относительно исходных данных в 1-7-е сутки наблюдения и при легких формах на 14,9 и 10,3 % и при тяжелых – на 27,6 и 25,2 % ($p < 0,05$) (рис. 3.1).

В 1-ой группе пациентов острым легким панкреатитом индекс токсичности превышал нормальный уровень на начальном этапе на 142,8 % ($p < 0,05$) и на конечном – в 2 раза ($p < 0,05$). При этом в 3-й группе уровень ИТ увеличивался на все время исследовательского периода на 314,2 и 271,4 % ($p < 0,05$) (табл. 3.1.).

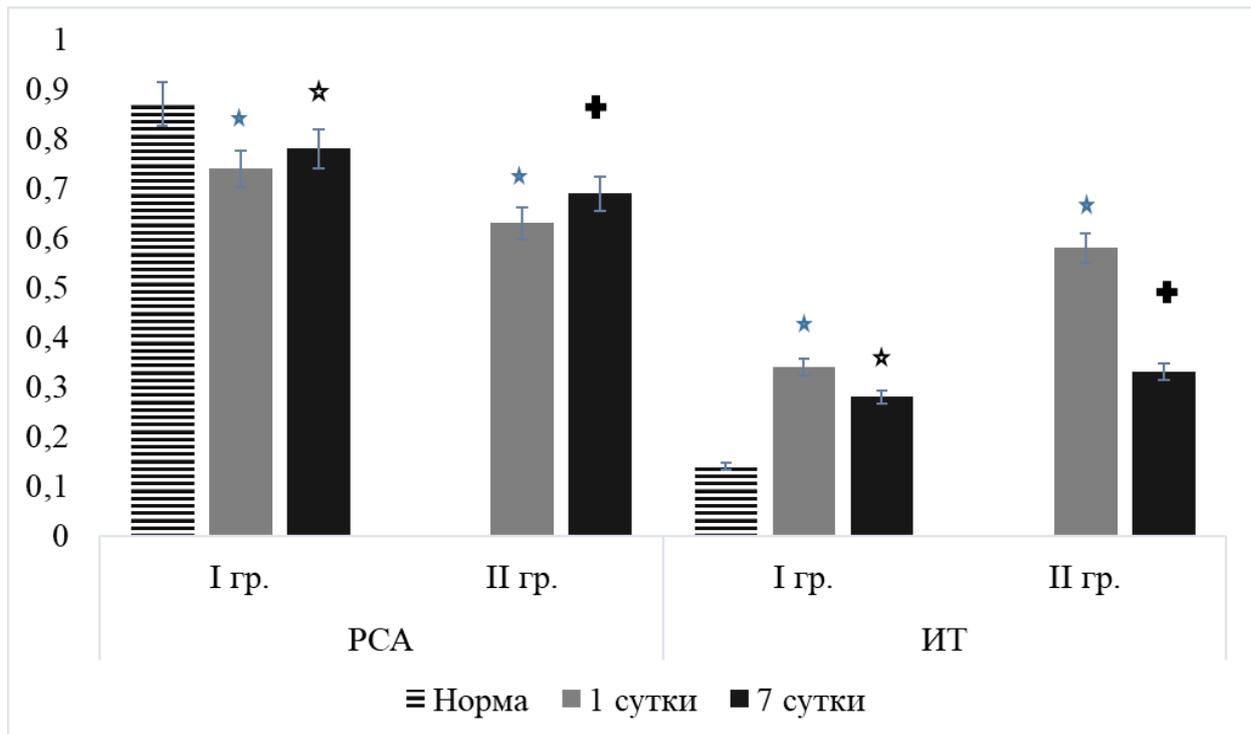


Рисунок 3.1. Уровень РСА и ИТ у пациентов острым панкреатитом. * – достоверность отличия от значения нормы при $p < 0,05$. + – достоверность отличия от значения первой группы при $p < 0,05$.

Следовательно, результаты оценки выраженности синдрома эндогенной интоксикации при остром панкреатите различной тяжести подтверждают следующие факты: эндотоксические явления сопряжены с тяжестью патологии, об этом свидетельствуют значительные отличия в 3-й группе по сравнению с данными 1-й (МСМ ($\lambda=280$ нм) на 47,3 и 81,0 %, ОКА – на 11,0 и 49,1 %, РСА – на 14,8 и 16,6 %, ИТ – на 70,5 и 246,6 % ($p < 0,05$). Применение традиционной терапии не благоприятно для такого рода пациентов и не обеспечивало в должной мере уменьшение интоксикации, когда значения изучаемых параметров к конечным срокам как при легкой тяжести, так и при тяжелой имели существенные отличия от нормальных цифр (табл. 3.1.).

3.2. Оксидантная, фосфолипазная и антиоксидантная активность при остром панкреатите различной тяжести на фоне традиционной терапии

Острый панкреатит сопровождается нарушением баланс перекисных реакций, активацией анаэробного пути гликолиза, повышением продуктов недоокисленных метаболитов и свободных радикалов кислорода, что приводит к развитию оксидативного стресса. С другой стороны, происходит ослабление антиоксидантной защиты. Это в целом ведет к повреждению ацинарных клеток и прогрессированию болезни.

Безусловно на фоне оксидативного стресса важным в прогрессировании болезни играет повреждение клеток различных органов и систем, в том числе и центральной нервной системы [44].

Исследованиями перекисного окисления липидов, активности фосфолипазы A_2 супероксиддисмутазы в контрольной группе пациентов острым панкреатитом установлено, что острый панкреатит различной степени сопровождался оксидативными и антиоксидантными нарушениями и ферментативной активностью.

При госпитализации в хирургическое отделение у больных острым панкреатитом легким панкреатитом, лечение которых являлось традиционным, регистрировалась выраженная интенсификация перекисного окисления мембранных липидов, что подтверждалось увеличением содержания продуктов липоперекисления.

Так, на первые сутки уровень диеновых конъюгатов превышал нормальный уровень на 45,2 % ($p < 0,05$). Через 7 суток наблюдения обнаружена тенденция к уменьшению ДК, однако их содержание оставалось выше нормы на 13,2 % ($p < 0,05$).

На фоне применения стандартной терапии при остром тяжелом панкреатите содержание диеновых конъюгатов в плазме крови увеличивалось как на начальном этапе на 112,7 % ($p < 0,05$), так и на конечном – на 58,9 % ($p < 0,05$) (табл. 3.2.).

Таблица 3.2. – Показатели перекисного окисления липидов и ферментативной активности плазмы крови у пациентов острым панкреатитом на фоне традиционной терапии

Тесты	Норма	Группы исследования	Период наблюдения, сутки	
			Первые	Седьмые
ДК, усл. ед./мг липидов	265,2±15,6	I (n=15)	385,2±13,3	300,4±10,5
		III (n=15)	564,3±21,6¹	421,6±12,7¹
ТБК-активные продукты, нМоль/г белка	2,4±0,01	I (n=15)	4,6±0,02	3,1±0,01
		III (n=15)	6,9±0,23¹	4,6±0,17¹
Фосфолипаза А ₂ , мкМоль/с/г белка	0,10±0,01	I (n=15)	0,32±0,04	0,19±0,02
		III (n=15)	0,78±0,09¹	0,55±0,08¹
Супероксиддисмутаза (усл. ед / мг белка)	11,1±0,59	I (n=15)	8,1±0,9	9,3±0,2
		III (n=15)	6,8±0,9¹	7,3±0,6¹
Амилаза крови, ед/л	53,4±6,3	I (n=15)	245,7±10,5	99,9±6,1
		III (n=15)	892,4±15,7¹	363,4±9,9¹

Количество ТБК-активных продуктов в плазме крови в первой группе в ранние сроки достоверно превышало нормальный предел в ранние сроки на 91,6 % ($p < 0,05$). На седьмые сутки уровень данного параметра снижался в небольшой мере соответственно степени тяжести патологии и превышал норму на 29,1 % ($p < 0,05$).

С другой стороны, показатель ТБК-активных продуктов у пациентов острым панкреатитом тяжелой степени был выше нормальных данных на всех этапах исследовательского периода на 187,5 и 91,6 % ($p < 0,05$) (рис. 3.2.).

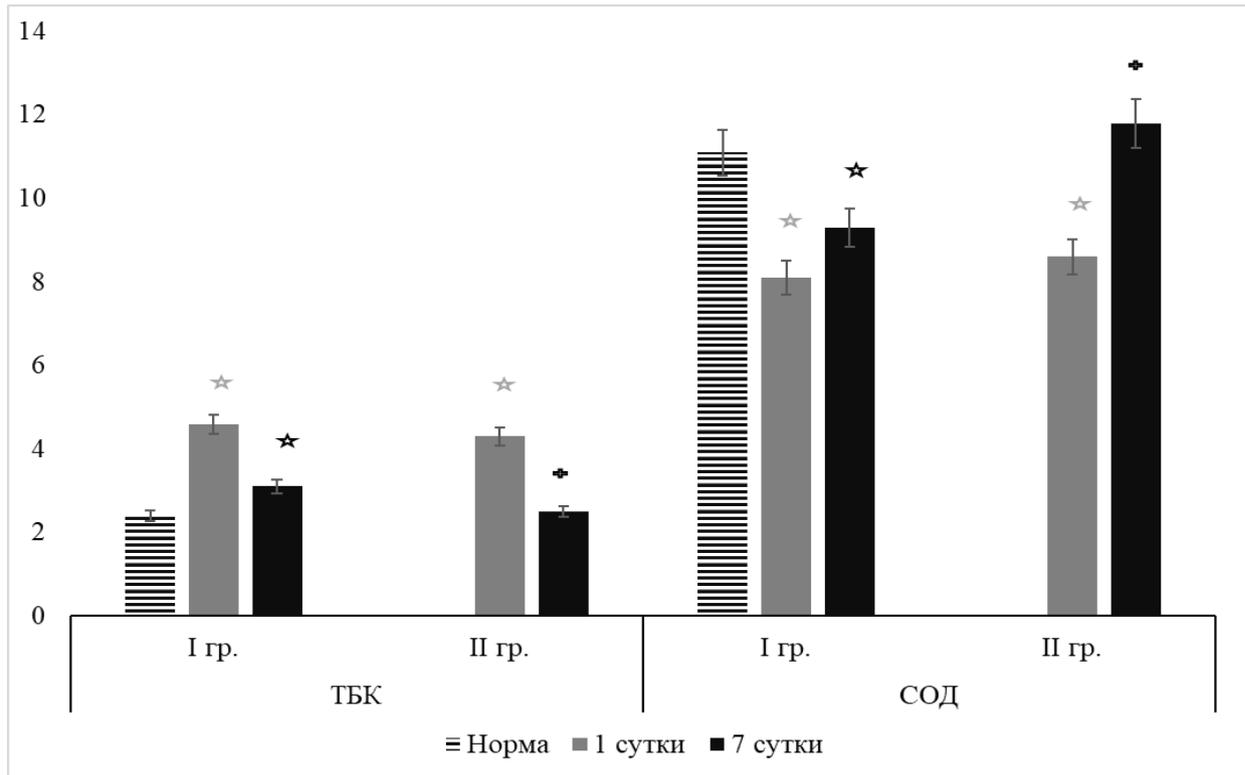


Рисунок 3.2. Значение ТБК продуктов и активность СОД у пациентов острым панкреатитом. * – достоверность отличия от значения нормы при $p < 0,05$. + – достоверность отличия от значения первой группы при $p < 0,05$.

Активность фосфолипазы A_2 в группе ОП легкой степени достоверно повышалась на ранние время патологии на 220,0 % ($p < 0,05$), причем динамика наблюдения показала снижение данного показателя к 7-м суткам, который к этому времени отличался от нормы на 90,0 % ($p < 0,05$).

Было получено, что как в первые, так и седьмые сутки активность фосфолипазы A_2 в 3-й группе была значительно повышена на 680,0 и 450,0 % ($p < 0,05$) соответственно (табл. 3.2.).

У пациентов первой группы показатель антиоксидантной системы – активность супероксиддисмутазы – был достоверно ниже нормального уровня в первые сутки на 27,0 % ($p < 0,05$). На 7-е сутки исследования активность СОД повышалась, но сохранялась низкой по отношению к норме на 16,2 % ($p < 0,05$).

На первые сутки на фоне стандартной терапии у пациентов острым тяжелым панкреатитом активность СОД была ниже нормальных данных как на

первые сутки на 38,7 % ($p < 0,05$), так и на конечные – на 34,2 % ($p < 0,05$) (рис. 3.2.).

При изучении активности энзимов поджелудочной железы в плазме крови при остром панкреатите отмечено повышение активности α -амилазы как на первом этапе, так и на конечном, причем в условиях легкой формы на 360,1 и 87,0 % ($p < 0,05$), тяжелой – на 1571,1 и 580,5 % ($p < 0,05$) соответственно (табл. 3.2.).

Таким образом, острый панкреатитом различной степени на фоне традиционной терапии сопровождается существенной активацией перекисного окисления липидов, фосфолипазы A_2 и α -амилазы в плазме крови и депрессией антиоксидантной защиты на всех этапах наблюдения, что являются факторами риска прогрессирования болезни и развития осложнений, в том числе и энцефалопатии.

3.3. Выявленность гипоксических явлений при остром панкреатите различной тяжести на фоне традиционной терапии

Кислородное голодание является важным составным звеном в развитии острого панкреатита. Гипоксия вместе с гиперпродукцией эндогенных токсинов и продуктов перекисного окисления существенно отягощает течение патологии и приводят к развитию осложнений [125].

При изучении гипоксического статуса при остром панкреатите разной степени тяжести выявлено достоверное развитие кислородного голодания на ранних этапах патологии (табл. 3.3.).

Установлено, что содержание молочной кислоты у пациентов острым панкреатитом легкой степени на фоне стандартной терапии в первые сутки превосходило нормальный уровень на 41,8 % ($p < 0,05$). К последним суткам (7-м) наблюдения уровень лактата снижался, однако оставался высоким на 31,8 % ($p < 0,05$). У больных острым тяжелым панкреатитом при традиционном лечении

МК преувеличивалась на всех сроках исследовательского периода на 62,7 и 95,4 % ($p < 0,05$) (табл. 3.3.).

Таблица 3.3. – Показатели гипоксических явлений плазмы крови у пациентов острым панкреатитом на фоне традиционной терапии

Тесты	Норма	Группы исследования	Период наблюдения, сутки	
			Первые	Седьмые
МК, ммоль/л	1,1±0,03	I (n=15)	1,56±0,10	1,44±0,09
		III (n=15)	1,79±0,08¹	2,15±0,18¹
ПК, ммоль/л($\times 10^{-1}$)	0,9±0,01	I (n=15)	1,24±0,07	1,21±0,01
		III (n=15)	1,28±0,12	1,29±0,02¹
КГ	9,9±0,02	I (n=15)	12,30±0,05	11,08±0,15
		III (n=15)	14,10±0,45¹	15,60±0,22¹

При исследовании показателя пировиноградной кислоты в первой группе отмечено повышение его значения на 1 и 7-е сутки на 37,7 и 34,4 % ($p < 0,05$). Обнаружено, что уровень пирувата у больных 3-й группы было максимально высоким в первый день на 42,2 % ($p < 0,05$). К конечным суткам наблюдения данный показатель продолжался увеличиваться и был выше нормальных данных на 43,3 % ($p < 0,05$) (табл. 3.3.).

Изучение коэффициента гипоксии показало, что его уровень в группе больных ОП легкой степени на фоне традиционной терапии превосходил исходное значение на 1-7-е сутки на 24,4 и 19,1 % ($p < 0,05$). Такая динамика КГ отмечена и при остром тяжелом панкреатите стандартного лечения на всех сроках исследования на 42,4 и 57,7 % ($p < 0,05$) соответственно.

Итак, острый панкреатит различной тяжести сопровождается гипоксическим состоянием на ранних сроках, при этом его статус на фоне применения традиционной терапии мало изменится и при легкой тяжести и при тяжелой и остается выше нормы на протяжении всего исследовательского периода, что утяжеляются восстановительные процессы и разведаются разные осложнения.

3.4. Проявления церебральной дисфункции при остром панкреатите различной тяжести на фоне традиционной терапии

Гипоксические явления, развивающиеся при остром панкреатите, в содружестве с активацией процессов перекисного окисления липидов и фосфолипазной системы и выраженностью эндогенной интоксикации, снижением антиоксидантного потенциала, приводят к развитию функциональных нарушений различных органов и систем, в том числе и церебральной недостаточности [110].

Результаты тестов по психометрическому тестированию показали наличие у больных острым панкреатитом латентной энцефалопатии (табл. 3.4.).

Таблица 3.4. – Показатели психологического статуса у пациентов острым панкреатитом на фоне традиционной терапии

Тесты	Норма (с)	Группы исследования	Период наблюдения, сутки	
			Первые	Седьмые
ТСЧ– А, с	28,4±3,4	I (n=15)	43,1±4,6	41,0±3,5
		III (n=15)	79,4±5,9¹	56,2±4,1¹
ТСЧ– В, с	55,4±8,1	I (n=15)	112,5±7,2	62,4±8,6
		III (n=15)	139,4±8,5¹	100,4±10,9¹
Точка в круге, с	37,6±3,1	I (n=15)	58,5±5,1	43,3±2,9
		III (n=15)	87,9±7,6¹	69,1±4,1¹
Лабиринт, с	31,7±2,9	I (n=15)	58,2±3,9	41,5±2,9
		III (n=15)	67,3±4,2¹	50,2±3,3¹

Так, при проведении анализа шкалы ТСЧ-А, было установлено, что в первый день госпитализации у пациентов острым панкреатитом легкой степени тяжести на фоне стандартного лечения по шкале ТСЧ-А время проведения теста превышало нормальный уровень на 51,7 % ($p<0,05$), у пациентов острым тяжелым панкреатитом – на 179,5 % ($p<0,05$).

На 7-е сутки данный показатель в первой группе снижался, но сохранялся повышенным и был выше нормальной величины на 44,3 % ($p < 0,05$) (рис. 3.4.).

Во III группе на фоне традиционной терапии тревожный статус пациентов был повышен на 97,8 % ($p < 0,05$).

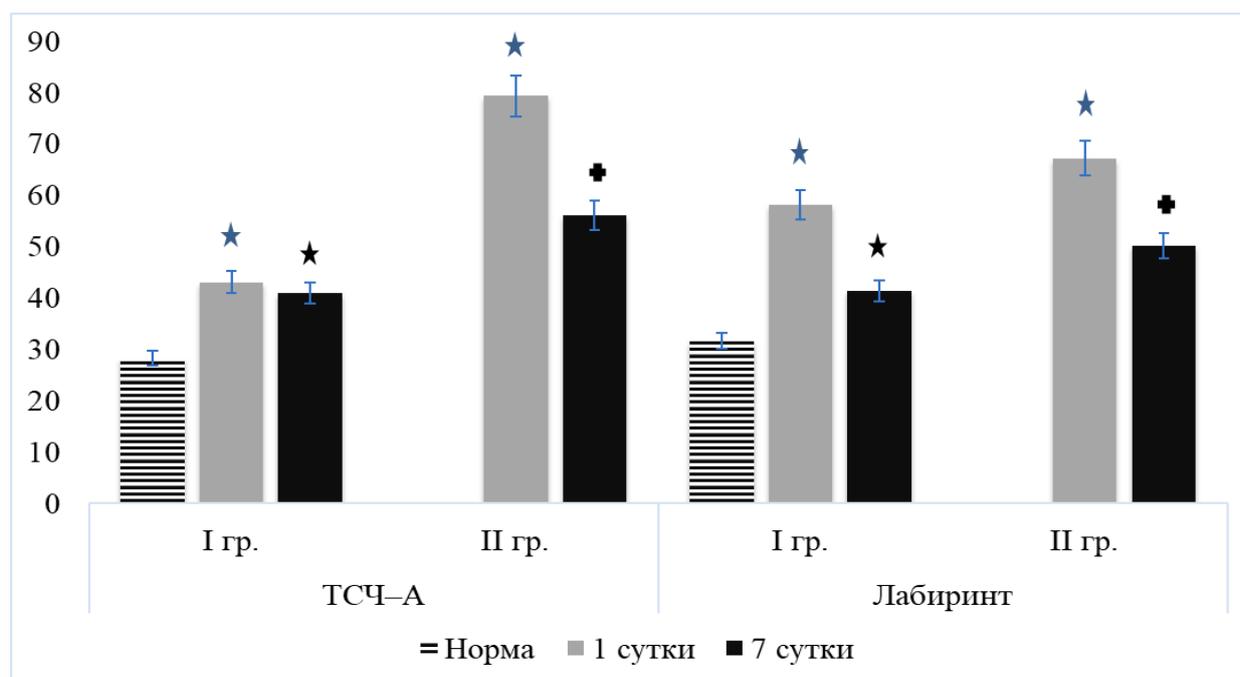


Рисунок 3.3. Оценка теста ТСЧ-А и лабиринта у пациентов острым панкреатитом. * – достоверность отличия от значения нормы при $p < 0,05$. + – достоверность отличия от значения первой группы при $p < 0,05$.

При изучении результатов анализ шкалы ТСЧ-В, было выявлено, что в первые сутки нахождения пациентов первой и третьей групп в клинике значения данных увеличивались на 103,0 и 151,6 % ($p < 0,05$). На 7-й день показатель теста связи чисел-В при остром легком панкреатите на фоне традиционной терапии оставался выше нормы на 12,6 % ($p < 0,05$), а при тяжелой форме ОП повышался на 81,2 % ($p < 0,05$) (табл. 3.4.).

Анализ шкалы «Точка в круге» показал, что выраженность психических расстройств при остром панкреатите сохранилась на фоне применения стандартного лечения на всех этапах исследования как при легкой форме на 55,5 и

15,1 % ($p < 0,05$), так и при тяжелой – на 133,7 и 83,7 ($p < 0,05$) соответственно (табл. 3.4.).

Таблица 3.5. – Корреляционная зависимость между показателями тестов церебрального статуса и показателями гомеостаза у больных первой группы

Показатель	Психометрический тест			
	ТСЧ-А	ТСЧ-Б	Точка в кругу	Лабиринт
МСМ ($\lambda=254$ нм)	-0,636	-0,257	0,789	0,963
МСМ ($\lambda=280$ нм)	-0,735	0,969	0,945	0,945
ОКА	0,698	0,976	0,953	0,876
ИГ	0,761	0,597	0,764	0,849
ДГ	0,658	0,787	0,893	0,887
ФЛА ₂	0,574	0,816	0,852	0,878
СОД	-0,867	0,896	0,533	0,697
МК	0,648	0,816	0,519	0,614
КГ	-0,470	-0,928	-0,734	-0,653

Примечание: достоверная корреляционная зависимость выделена жирным шрифтом.

Таблица 3.6. – Корреляционная зависимость между показателями тестов церебрального статуса и показателями гомеостаза у больных третьей группы

Показатель	Психометрический тест			
	ТСЧ-А	ТСЧ-Б	Точка в кругу	Лабиринт
МСМ ($\lambda=254$ нм)	0,983	0,999	0,619	0,968
МСМ ($\lambda=280$ нм)	0,961	0,992	0,752	0,936
ОКА	0,918	0,915	0,892	0,937
ИГ	0,988	0,834	0,929	0,738
ДГ	0,971	0,996	0,556	0,977
ФЛА ₂	0,999	0,981	0,736	0,988
СОД	0,951	0,992	0,644	0,951
МК	0,995	0,957	0,932	0,982
КГ	0,514	0,648	0,901	0,962

Примечание: достоверная корреляционная зависимость выделена жирным шрифтом.

Шкалы «Лабиринт» также выявили нарушение психоневрологического статуса у пациентов первой и третьей групп на момент поступления в стационар. На 1-е сутки время проведения теста в I группе удлинялось на 83,5 % ($p < 0,05$), а в III группе – на 112,3 % ($p < 0,05$). Во время лечения больных ОП различной тяжести традиционным методом проявления церебральных расстройств снижались незначительно, которые оставались выше нормы: в первой группе – на 30,9 % ($p < 0,05$) и в третьей – на 58,3 % ($p < 0,05$) (рис. 3.4.).

Оказалось, что существует достоверная корреляционная взаимосвязь между нарушениями функционального статуса головного мозга с показателями гомеостаза у больных острым панкреатитом как легкой, так и тяжелой степени (табл.3.5., 3.6.).

Таким образом, при остром панкреатите выявлены энцефалопатические явления на ранних сроках, проявления которых были более выражены при тяжелых формах, что утяжеляет течение болезни и повышает вероятность прогрессирования болезни. С другой стороны, применение традиционного лечения у пациентов острым панкреатитом в исследовательский период восстанавливает вышеуказанные нарушения незначительно как при легкой форме, так и при тяжелой форме (особенно), что является патогенетической необходимостью включения компонентов терапии с целью улучшения (препятствования прогрессированию) церебральных дисфункций.

Анализ полученных результатов в данной главе показывает, что при остром панкреатите выявляются развитие эндогенной интоксикации и гипоксических явлений, повышенная активация свободно-радикальных процессов липоперекисления, фосфолипазы A_2 и панкреатических энзимов, снижение антиоксидантной системы в плазме крови, а с другой стороны, диагностируется церебральная дисфункция. Фактический материал показывает, что стандартное лечение при ОП различной степени не обладает способностью в достаточной мере

корректировать указанные патофизиологические церебральные явления. Одной из причин того – ее неспособность быстро корректировать гомеостатические показатели, о чем свидетельствует их существенные изменения от нормального уровня, особенно при тяжелых формах, что является основной причиной прогрессирования патологии с большой вероятностью развития жизненно-опасных осложнений.

Глава 4. ЦЕРЕБРАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ И РАССТРОЙСТВА ГОМЕОСТАЗА ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ РАЗЛИЧНОЙ ТЯЖЕСТИ НА ФОНЕ ТРАДИЦИОННО-КВАНТОВОЙ ТЕРАПИИ

Низкоинтенсивное лазерное излучение, имеющее давнюю историю, в настоящее время с успехом применяется в хирургической практике. Накожная квантовая терапия оказывает многокомпонентный лечебный эффект: улучшение тканевой микроциркуляции, повышение клеточного обмена веществ, восстановление антиоксидантной защиты, ингибирование цепных реакций окислительного процесса и образования продуктов перекисных соединений и свободнорадикального окисления липидов [134].

4.1. Выраженность эндогенной интоксикации при остром панкреатите различной тяжести на фоне традиционно-квантовой терапии

Накопление в крови токсичных продуктов при остром панкреатите вызывает развитию синдрома эндогенной интоксикации, что приводит к прогрессированию течения болезни и функциональным нарушениям органов мишеней.

4.1.1. Выраженность эндогенной интоксикации при остром панкреатите легкой степени тяжести

В настоящей работе проведена оценка степени синдрома эндогенной интоксикации при остром панкреатите при комбинировании базисной терапии с квантовым облучением, выраженность которой была сопряжена с тяжестью патологии (табл. 4.1.).

Таблица 4.1. –Показатели эндогенной интоксикации у пациентов острым панкреатитом легкой степени

Показатель	Норма	Группы исследования	Период наблюдения, сутки	
			Первые	Седьмые
МСМ ($\lambda=254$ нм), усл. ед.	218,6 \pm 9,8	I (n=15)	311,2\pm11,6	268,7\pm8,1
		II (n=15)	305,5\pm16,4	220,9 \pm 7,8 ¹
МСМ ($\lambda=280$ нм), усл. ед.	298,4 \pm 8,1	I (n=15)	409,6\pm12,8	346,8\pm9,5
		II (n=15)	400,8\pm15,5	301,1 \pm 8,6 ¹
ОКА, г/л	49,3 \pm 5,63	I (n=15)	43,6\pm4,27	40,1\pm3,14
		II (n=15)	43,4\pm4,55	46,2 \pm 5,40 ¹
ЭКА, г/л	43,1 \pm 3,67	I (n=15)	32,5\pm4,13	33,8\pm3,25
		II (n=15)	33,9\pm2,69	40,1 \pm 3,10 ¹
РСА, усл. уд.	0,87 \pm 0,03	I (n=15)	0,74\pm0,02	0,78\pm0,01
		II (n=15)	0,74\pm0,03	0,86 \pm 0,01 ¹
ИТ, усл. уд.	0,14 \pm 0,01	I (n=15)	0,34\pm0,04	0,21\pm0,02
		II (n=15)	0,30\pm0,09	0,15 \pm 0,03 ¹

Примечание здесь и далее: жирный шрифт – достоверность по отношению к норме при $p < 0,05$; 1 – достоверность по отношению к первой группе при $p < 0,05$.

На первый день наблюдения после включения лазерной терапии у больных второй группы зарегистрированы увеличения содержания гидрофильного компонента плазмы крови: МСМ ($\lambda=254$ нм) на 39,7 % ($p < 0,05$), МСМ ($\lambda=280$ нм) – на 34,3 % ($p < 0,05$); и снижение гидрофобных: ОКА на 11,9 % ($p < 0,05$), ЭКА – на 21,3 % ($p < 0,05$), РСА – на 14,9 % ($p < 0,05$). Также отмечено повышение уровня индекса токсичности в данной группе на первые сутки на 114,2 % ($p < 0,05$).

Здесь необходимо отметить, что включение лазеротерапии в традиционную схему общего лечения больных острым легким панкреатитом в течение 7-и суток позволяло не только снижению содержания титра молекул средней массы и индекса токсичности, но и восстановлению уровня общей, эффективной и резервной концентраций альбумина.

При сравнении эффективности проведенных методов (традиционно-лазерный и стандартный) лечения в устранении признаков эндогенной интоксикации в условиях острого панкреатита легкой степени установлено, что содержание МСМ ($\lambda=254$ и 280 нм) и индекс токсичности в 2-й группе были ниже

первой на 17,1, 13,1 и 46,2 % ($p < 0,05$), а альбуминные фракции (ОКА, ЭКА) были выше на 15,2 и 18,6 % ($p < 0,05$).

На фоне проводимой комбинированной терапии у пациентов острым легким панкреатитом отмечалась тенденция к нормализации показателей как водорастворимых, так и водонерастворимых продуктов в течении исследованного срока (7 дней) периода наблюдения.

4.1.2. Выраженность эндогенной интоксикации при остром панкреатите тяжелой степени

Результаты изучения интенсивности синдрома эндотоксикоза при остром тяжелом панкреатите на фоне стандартно-квантовой терапии отражены в табл. 4.2.

Таблица 4.2. – Показатели эндогенной интоксикации у пациентов острым панкреатитом тяжелой степени

Показатель	Норма	Группы исследования	Период наблюдения, сутки	
			Первые	Седьмые
МСМ ($\lambda=254$ нм), усл. ед.	218,6 \pm 9,8	III (n=15)	458,4\pm12,9	399,9\pm9,6
		IV (n=15)	451,5\pm13,5¹²	350,5\pm9,1¹²
МСМ ($\lambda=280$ нм), усл. ед.	298,4 \pm 8,1	III (n=15)	574,6\pm13,6¹²	458,7\pm9,8¹²
		IV (n=15)	569,4\pm17,9¹²	367,8\pm16,8²³
ОКА, г/л	49,3 \pm 5,63	III (n=15)	38,8\pm4,05¹²	23,5\pm3,44¹²
		IV (n=15)	38,6\pm3,64¹²	34,7\pm2,93¹²³
ЭКА, г/л	43,1 \pm 3,67	III (n=15)	24,5\pm3,76¹²	14,4\pm2,16¹²
		IV (n=15)	25,6\pm1,13¹²	23,4\pm3,45³
РСА, усл. уд.	0,87 \pm 0,03	III (n=15)	0,63\pm0,02¹²	0,65\pm0,01¹²
		IV (n=15)	0,66\pm0,01¹²	0,67\pm0,02²³
ИТ, усл. уд.	0,14 \pm 0,01	III (n=15)	0,58\pm0,03¹²	0,52\pm0,04¹²
		IV (n=15)	0,52\pm0,05¹²	0,47\pm0,06²³

Примечание здесь и далее: жирный шрифт – достоверность по отношению к номе при $p < 0,05$. 1 – достоверность по отношению к первой группе при $p < 0,05$. 2 – достоверность по отношению к второй группе при $p < 0,05$. 3 – достоверность по отношению к третьей группе при $p < 0,05$.

У больных четвертой группы наблюдалось сохранение выраженного синдрома эндотоксикоза, который характеризовался высоким значением

продуктов гидрофильной природы в плазме крови на всех сроках наблюдения: МСМ ($\lambda=254$ нм) на 106,5–60,3 % ($p<0,05$), МСМ ($\lambda=280$ нм) – на 90,8–23,2 % ($p<0,05$).

В плазме крове также обнаружено снижение концентрации гидрофильных продуктов на 1-7-е сутки: ОКА на 21,7–41,7 % ($p<0,05$), ЭКА – на 40,6–45,7 % ($p<0,05$), РСА – на 24,1–22,9 % ($p<0,05$). При этом индекс токсичности плазмы по альбумину повысился на 271,4–235,7 % ($p<0,05$) (рис. 4.1).

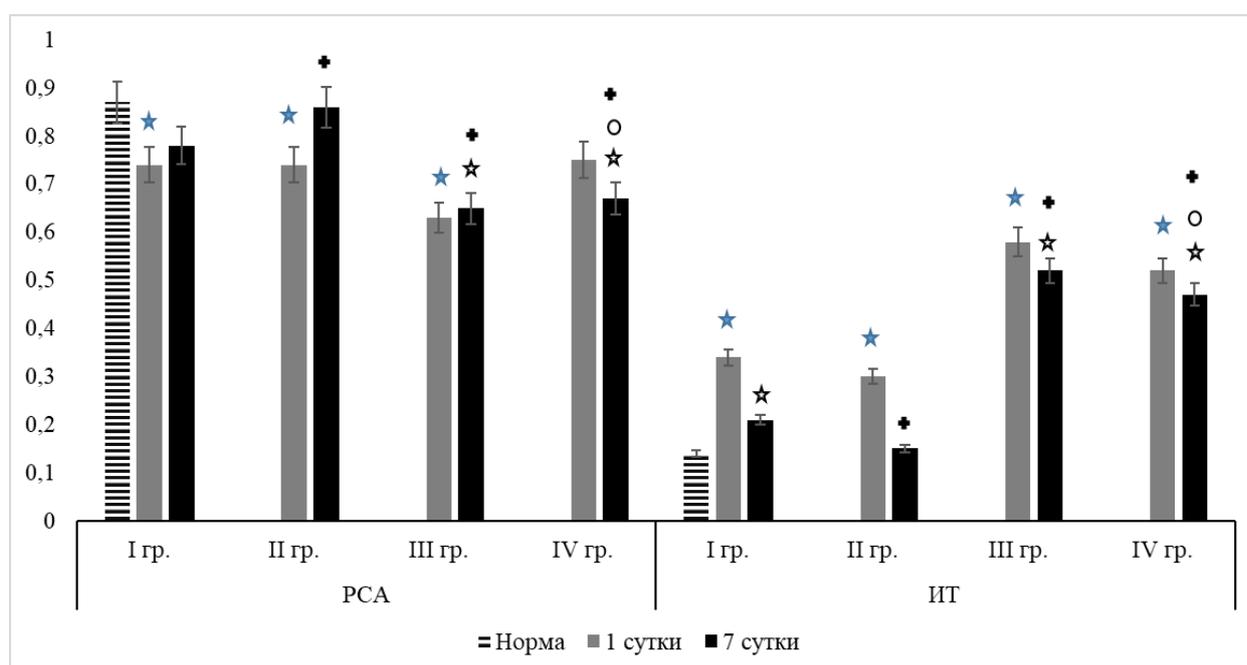


Рисунок 4.1. Сравнение содержания продуктов эндогенной интоксикации в плазме крови у пациентов острым панкреатитом. * – достоверность отличия от значения нормы при $p<0,05$. + – достоверность отличия от значения первой группы при $p<0,05$. ° – достоверность отличия от значения третьей группы при $p<0,05$.

После включения лазерного облучения в основные терапевтические мероприятия в условиях острого панкреатита тяжелой степени многие альбуминовые показатели крови на начальном этапе были низкими, а параметры интоксикации – высокими, а к конечным этапам они не достигли уровня исходного значения.

Необходимо обратить внимание на то, что показатели синдрома эндотоксикоза (МСМ ($\lambda=254$ нм) и ($\lambda=280$ нм)) при комбинации традиционной терапии с квантовым облучением в условиях острого панкреатита тяжелой степени снижались и были ниже относительно третьей группы, где проведено лишь стандартное лечение, на 12,3, 19,8 % ($p<0,05$), а гидрофобные вещества (ОКА, ЭКА) были выше на, 22,1, 62,5 % ($p<0,05$).

Следовательно, применение накожного лазерного излучения дополнительно в базисную терапию при остром легком панкреатите снижало уровень показателей эндогенной интоксикации и восстановило альбуминовые продукты лишь при остром легком панкреатите. Эффект такого рода лечения в условиях острого тяжелого панкреатита был незначительным, проявлением чего было сохранение выраженности эндогенной интоксикации на протяжении всего исследовательского периода.

4.2. Оксидантная, фосфолипазная, протеазная и антиоксидантная активность при остром панкреатите различной тяжести на фоне традиционно-квантовой терапии

В настоящее время процессы оксидативного стресса и депрессия антиоксидантной системы рассматриваются как ключевые патогенетические механизмы развития и прогрессирования острого панкреатита. Процессы перекисного окисления липидов играют важную роль и локально в повреждении клеток и системно в запуске цитокинового каскада, вызывая развитие синдромов системного воспалительного ответа и диссеминированного внутрисосудистого свертывания и полиорганной недостаточности [49].

4.2.1. Оксидантная, фосфолипазная, протеазная и антиоксидантная активность при остром панкреатите легкой степени

Показатели свободнорадикального окисления липидов и ферментативной активности в плазме крови больных группы сравнения показаны в таблице 4.3.

Таблица 4.3. – Показатели перекисного окисления липидов и ферментативной активности плазмы крови у пациентов острым панкреатитом легкой степени

Показатель	Норма	Группы исследования	Период наблюдения, сутки	
			Первые	Седьмые
ДК, усл. ед./мг липидов	265,2±15,6	I (n=15)	385,2±13,3	300,4±10,5
		II (n=15)	382,6±16,5	269,7±15,4 ¹
ТБК-активные продукты, нМоль/г белка	2,4±0,01	I (n=15)	4,6±0,02	3,1±0,01
		II (n=15)	4,3±0,12	2,5±0,03 ¹
Фосфолипаза A ₂ , мкМоль/с/г белка	0,10±0,01	I (n=15)	0,32±0,04	0,19±0,02
		II (n=15)	0,33±0,04	0,11±0,02 ¹
Супероксиддисмутаза (усл. ед / мг белка)	11,1±0,59	I (n=15)	8,1±0,9	9,3±0,2
		II (n=15)	8,6±0,85	11,8±0,48 ¹
Амилаза крови, ед/л	53,4±6,3	I (n=15)	245,7±10,5	99,9±6,1
		II (n=15)	231,5±20,4	55,6±6,1 ¹

В день госпитализации у пациентов острым легким панкреатитом на фоне комбинированной терапии зарегистрировано повышение показателей интенсивности перекисного окисления липидов: уровень диеновых конъюгатов возростал на 44,2 % ($p<0,05$), ТБК-реагирующие продукты – на 79,1 % ($p<0,05$).

Активность фосфолипазы A₂ и α-амилазы при легкой форме острого панкреатита при поступлении больных превышали нормальный уровень на 230,7 и 333,5 % ($p<0,05$) соответственно. В тоже время, концентрация супероксиддисмутаза в плазме крови в данной группе снижалась на 22,5 % ($p<0,05$) (табл. 4.2.1.).

На конечном этапе исследовательского периода во второй группе вышеуказанные показатели пришли в исходные значения.

Следует отметить, что на 7-е сутки наблюдения параметры ПОЛ (ДК и ТБК) и активность ФЛ А₂ у больных второй группы были ниже первой группы на 10,2, 19,3, 42,1 % (p<0,05) соответственно (табл. 4.2.1.).

4.2.2. Оксидантная, фосфолипазная, протеазная и антиоксидантная активность при остром панкреатите тяжелой степени

Острый тяжелый панкреатит сопровождался выраженной активацией процессов перекисного окисления липидов и фосфолипазной системы и ингибированием антиоксидантной защиты на протяжении всего периода наблюдения (табл. 4.2.2.).

На первые сутки наблюдения пациентов IV-й группы обнаружено, что содержание ДК и ТБК на фоне применения стандартно-лазерной терапии превышалось на 110,9 и 183,3 % (p<0,05). При этом отмечено увлечение активности ФЛ А₂ и гликогеназы в 6,5 и 15 раз (p<0,05). Величина активности СОД в этой группе была понижена на 55,8 % (p<0,05) (табл. 4.4).

Таблица 4.4. – Показатели перекисного окисления липидов и ферментативной активности плазмы крови у пациентов острым панкреатитом на фоне традиционно-квантовой терапии

Показатель	Норма	Группы исследования	Период наблюдения, сутки	
			Первые	Седьмые
ДК, усл. ед./мг липидов	265,2±15,6	III (n=15)	564,3±21,6 ¹	421,6±12,7 ¹
		IV (n=15)	559,5±22,2 ¹²	311,8±10,6 ²³
ТБК-активные продукты, нМоль/г белка	2,4±0,01	III (n=15)	6,9±0,23 ¹	4,6±0,17 ¹
		IV (n=15)	6,8±0,45 ¹²	3,7±0,21 ¹²³
Фосфолипаза А ₂ , мкМоль/с/г белка	0,10±0,01	III (n=15)	0,78±0,09 ¹	0,55±0,08 ¹
		IV (n=15)	0,75±0,08 ¹²	0,21±0,03 ¹²³
Супероксиддисмутаза (усл. ед / мг белка)	11,1±0,59	III (n=15)	6,8±0,9 ¹	7,3±0,6 ¹
		IV (n=15)	6,9±0,96 ¹²	8,2±0,74 ¹²³
Амилаза крови, ед/л	53,4±6,3	III (n=15)	892,4±15,7 ¹	363,4±9,9 ¹
		IV (n=15)	888,6±42,6 ¹²	95,7±12,6 ²³

Включение низкоинтенсивного накожного лазерного облучения дополнительно основному лечению оказало средне-эффективное терапевтическое действие в период исследования, поскольку продукты оксидантного процесса и фосфолипазной активности не пришли в норму, а антиоксидантная система оставалась угнетенной.

Так, к 7-м суткам содержание диеновых конъюгатов и ТБК-активных продуктов в плазме крови были повышены относительно исходного значения на 17,5 и 54,1 % ($p < 0,05$). Также отмечено увеличение активности фосфолипазы А2 и α -амилазы на 110,5 и 79,2 % ($p < 0,05$) (рис. 4.2).

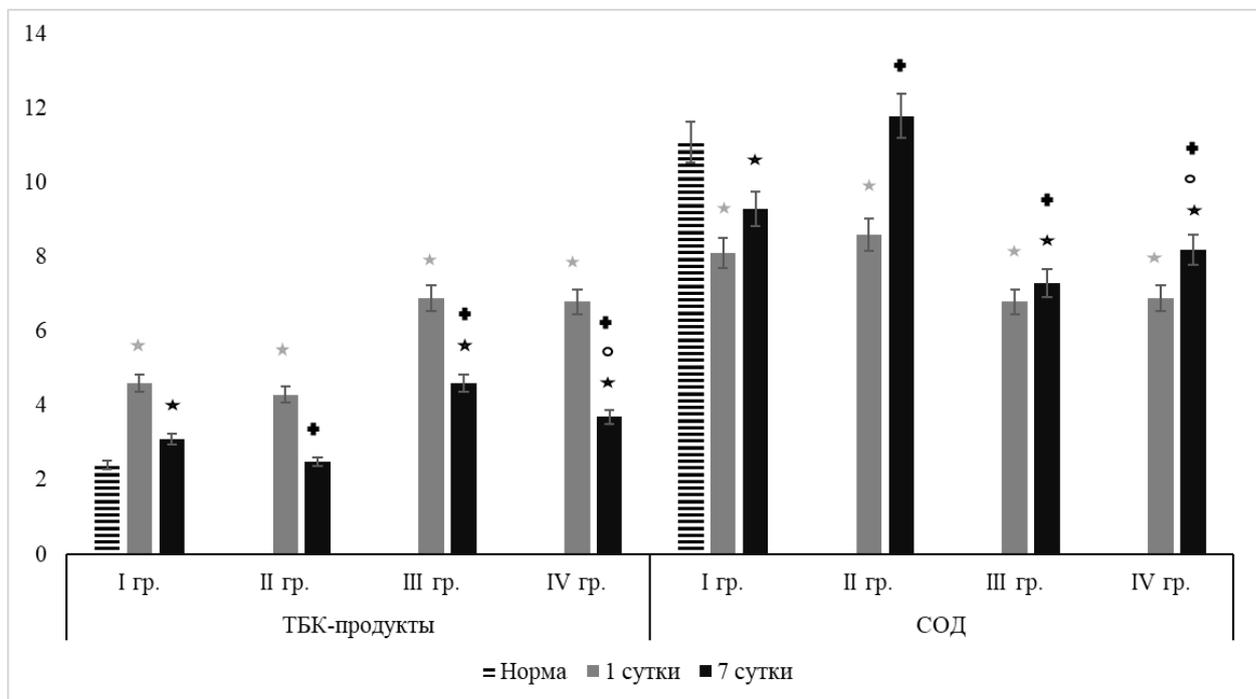


Рисунок 4.2. Сравнения содержания ТБК и активности и СОД в плазме крови у больных острым панкреатитом. * – достоверность отличия от значения нормы при $p < 0,05$. + – достоверность отличия от значения первой группы при $p < 0,05$. ° – достоверность отличия от значения третьей группы при $p < 0,05$.

Активность супероксиддисмутазы была снижена на 26,1 % ($p < 0,05$). Однако следует отметить, что включение лазерной терапии в комплексное лечение приводило к повышению эффективности. Это подтверждалось достоверным отличием показателей перекисного окисления липидов: ДК и ТБК были ниже на

26,0 и 19,5 % ($p < 0,05$). Активность фосфолипазы также была понижена на 61,8 % ($p < 0,05$), а СОД была выше на 12,3 % ($p < 0,05$).

Таким образом, лазерная терапия достаточно эффективна в снижении активности окислительного стресса и ФЛ А₂ и восстановлении антиоксидантной системы в исследовательский срок назначения при остром панкреатите легкой формы. При этом такой объем лечения в условиях острого панкреатита тяжелой степени оказывает не достаточное терапевтическое действие, что подтверждалось незначительным снижением показателей процессов ПОЛ и активности ФЛ А₂.

4.3. Выраженность гипоксических явлений при остром панкреатите различной тяжести на фоне традиционно-квантовой терапии

Одним из триггерных патогенетических факторов развития острого панкреатита является тканевая гипоксия, которая вызывает структурные изменения липидного слоя клеточных мембран, активизацию фосфолипазы А₂, что способствует прогрессированию патологии и развитию осложнений [56].

4.3.1.Выраженность гипоксических явлений при остром панкреатите легкой степени

Выраженность гипоксических процессов при остром панкреатите на фоне изучаемой комбинированной терапии представлена в таблице 4.5.

Таблица 4.5. –Показатели гипоксических явлений плазмы крови у пациентов острым панкреатитом на фоне традиционно-квантовой терапии

Показатель	Норма	Группы исследования	Период наблюдения, сутки	
			Первые	Седьмые
МК, ммоль/л	1,1±0,03	I (n=15)	1,56±0,10	1,44±0,09
		II (n=15)	1,50±0,12	1,20±0,11 ¹
ПК, ммоль/л (x10 ⁻¹)	0,9±0,01	I (n=15)	1,24±0,07	1,21±0,06
		II (n=15)	1,22±0,04	1,18±0,08
КГ	9,9±0,02	I (n=15)	12,30±0,25	11,08±0,15
		II (n=15)	12,26±0,18	10,17±0,23 ¹

Количество молочной кислоты в плазме крови при остром панкреатите легкой формы на фоне лазеротерапии превышало норму на начальном этапе на 36,4 % ($p < 0,05$), а к концу оно было в ее пределах.

Отмечалось достоверное повышение концентрации пировиноградной кислоты в плазме крови пациентов острым легким панкреатитом, получающих квантовое облучения, относительно исходного показателя на первом этапе на 35,5 % ($p < 0,05$). К седьмому дню наблюдения уровень ПК в данной группе приближался к норме.

На первый день комбинирования стандартного метода лечения с низкоэнергетическим накожным излучением у пациентов острым панкреатитом легкой тяжести коэффициент гипоксии был повышен на 23,8 % ($p < 0,05$), а к 7-м суткам соответствовал нормальному уровню.

При проведении сравнительного анализа у пациентов острым легким панкреатитом по терапевтической оценке применяемого вида лечения в снижении выраженности эндогенной интоксикации установлено, что концентрация молочной кислоты во II-й группе на финальном этапе наблюдения была ниже первой группы на 14,7 % ($p < 0,05$), а коэффициент гипоксии – на 8,2 % ($p < 0,05$).

4.3.2. Выраженность гипоксических явлений при остром панкреатите тяжелой степени

Изменения активности перекисного окисления липидов в плазме при остром панкреатите тяжелой степени при применении базисно-квантовой терапии представлены в таблице 4.6.

В четвертой группе значение молочной кислоты на первый день поступления повышалось на 43,1 % ($p < 0,05$). На фоне применения квантовой терапии до 7-х суток содержание лактата оставалось высоким на 45,4 % ($p < 0,05$).

Выявлен рост пировиноградной кислоты в плазме крови больных острым панкреатитом тяжелой степени в условиях применения низкоинтенсивной

лазерной терапии как на начальном этапе на 32,2 % ($p < 0,05$), так и на конечном – на 27,8 % ($p < 0,05$) (табл. 4.6).

Таблица 4.6. –Показатели гипоксических явлений плазмы крови у пациентов острым панкреатитом на фоне традиционно-квантовой терапии

Показатель	Норма	Группы исследования	Период наблюдения, сутки	
			Первые	Седьмые
МК, ммоль/л	1,3±0,03	III (n=15)	1,79±0,08	2,15±0,13
		IV (n=15)	1,86±0,07	1,89±0,12³
ПК, ммоль/л ($\times 10^{-1}$)	0,09±0,01	III (n=15)	1,24±0,07	1,21±0,04
		IV (n=15)	1,19 ±0,02	1,15±0,02
КГ	9,9±0,02	III (n=15)	14,90±0,45	17,38±0,62
		IV (n=15)	15,26±0,32	16,34±0,52

При оценке выраженности кислородного голодания в четвертой группе отмечено, что у пациентов острым панкреатитом тяжелого характера, получавших базисно-лазерную терапию, коэффициент гипоксии был выше исходного значения на всех сроках наблюдения на 53,5 и 65,1 % ($p < 0,05$).

Обнаруженные в ходе исследования данные свидетельствуют о том, что базисное лечение, снижающее незначительно гипоксию при остром панкреатите легкой тяжести, оказалось неэффективным при тяжелых формах данной патологии. С другой стороны, лазерная терапия сказывалась существенным действием именно при остром панкреатите легкой степени, которая к 7-м суткам устранила гипоксические явления.

При остром тяжелом панкреатите квантовое облучение незначительно снижало тканевую гипоксию. Она сохранилась высокой и на конечном этапе наблюдения. Доказательство этого служит сравнительный анализ показателей гипоксических процессов. Только содержание в плазме крови молочной кислоты было достоверно ниже контроля на 12,1% ($p < 0,05$).

4.4. Проявления церебральной дисфункции при остром панкреатите различной тяжести на фоне традиционно-квантовой терапии

В настоящее время большинство авторов объясняет развитие церебральной энцефалопатии при остром панкреатите функциональными нарушениями астроцитов вследствие повышения содержания эндогенных нейротоксинов в крови, вызывая изменения психического статуса [12].

4.4.1. Проявления церебральной дисфункции при остром панкреатите легкой степени

Результатами оценочного психологического тестирования установлены расстройства психологического статуса у больных острым панкреатитом на фоне комбинированной терапии как при легкой форме, так и при тяжелой (табл. 4.7).

Таблица 4.7. – Показатели психометрических тестов у пациентов острым панкреатитом на фоне традиционно-квантовой терапии

Тесты	Норма (с)	Группы исследования	Период наблюдения, сутки	
			Первые	Седьмые
ТСЧ – А, с	28,4±3,4	I (n=15)	43,1±4,6	41,0±3,5
		II (n=15)	41,2±6,54	29,6±3,64 ¹
ТСЧ – В, с	55,4±8,1	I (n=15)	112,5±7,2	62,4±8,6
		II (n=15)	108,1±14,62	54,8±7,89 ¹
Точка в круге, с	37,6±3,1	I (n=15)	58,5±5,1	43,3±2,9
		II (n=15)	56,7±7,58	37,2±3,39 ¹
Лабиринт, с	31,7±2,9	I (n=15)	58,2±3,9	41,5±2,9
		II (n=15)	55,5±6,78	32,3±3,24 ¹

При изучении результатов теста «ТСЧ-А», установлено, что общее время прохождения теста у больных острым панкреатитом легкой тяжести, получивших лазерное облучение дополнительно стандартной терапии, превышались на первые сутки наблюдения на 45,0 % ($p < 0,05$), а на 7-е сутки пришли в норму. Отметим,

что на конечном этапе значение данного теста во второй группе было снижено относительно первой группы на 27,8 % ($p < 0,05$).

В ходе исследования во второй группе диагностировано развитие эндотоксикационной энцефалопатии, об этом свидетельствует удлинение времени теста «ТСЧ-Б» на первый день поступления на 95,2 % ($p < 0,05$). Концентрация внимания и скорость реакции в данной группе корректировались при включении квантовой терапии дополнительно к основному лечению в течение 7-и суток.

На день госпитализации способность к длительной концентрации внимания и монотонной работе была нарушена соответственно результатам теста «Точки в круге» у больных второй группы на 50,7 % ($p < 0,05$). Включение низкоинтенсивной лазеротерапии в стандартное лечение улучшило избирательную направленность восприятия, которая была в пределах нормального значения на конечном этапе. Этому свидетельствует также достоверное отличие времени тестирования на 7-е сутки наблюдения, которое в II группе было ниже относительно первой группы на 14,0 % ($p < 0,05$).

При изучении уровня визуально-моторной интеграции у пациентов острым легким панкреатитом время прохождения теста «Лабиринт» было повышенным на первые сутки на 75,0 % ($p < 0,05$). Значение данного показателя ближе к концу исследования на фоне использования квантовой терапии соответствовало нормальному уровню – с одной стороны, а с другой – оно было ниже первой группы на 22,1 % ($p < 0,05$).

4.4.2. Проявления церебральной дисфункции при остром панкреатите тяжелой степени

В группе пациентов острым тяжелым панкреатитом на фоне применения базисно-лазерного лечения значения теста ТСЧ-А превосходили исходный уровень на 1 и 7-е сутки на 179,5 и 97,8 % ($p < 0,05$) соответственно (табл. 4.4.2.).

У пациентов острым панкреатитом тяжелой степени на фоне применения лазерного облучения наблюдалось снижение произвольного внимания соответственно тесту ТСЧ-Б в значительной степени на 1-й день исследовательского периода на 151,6 % ($p < 0,05$). В тоже время отмечено, что в процессе лечения квантовой терапией сосредоточенность больных улучшилась, но в конечном этапе наблюдения признаки истощения внимания выражались на 81,2 % ($p < 0,05$) (табл. 4.8.).

Таблица 4.8. – Показатели психометрических тестов у пациентов острым панкреатитом на фоне традиционно-квантовой терапии

Тесты	Норма	Группы исследования	Период наблюдения, сутки	
			Первые	Седьмые
ТСЧ – А, с	28,4±3,4	III (n=15)	79,4±5,9¹	56,2±4,1¹
		IV (n=15)	77,4±8,46¹²	39,5±4,33²³
ТСЧ – В, с	55,4±8,1	III (n=15)	139,4±8,5¹	100,4±10,9¹
		IV (n=15)	131,1±13,11¹²	81,6±10,69¹²³
Точка в круге, с	37,6±3,1	III (n=15)	87,9±7,6¹	69,1±4,1¹
		IV (n=15)	85,4±7,43¹²	52,6±5,32¹²³
Лабиринт, с	31,7±2,9	III (n=15)	67,3±4,2¹	50,2±3,3¹
		IV (n=15)	64,4±6,65¹²	42,6±4,57²³

Быстрое рассеивание внимания возникло в четвертой группе, в которой время исполнения теста «Точки в круге» было высоким на первый день наблюдения на 127,1 % ($p < 0,05$). На 7-е сутки применения комбинируемого метода лечения, содержащего базисную и лазерную терапию, устойчивость внимания у пациентов данной группы сохранялась слабой и значение теста превосходило норму на 39,8 % ($p < 0,05$).

Анализ теста «Лабиринт» в 4-й группе показал, что выраженность психических расстройств при остром тяжелом панкреатите сохранилась на фоне базисно-лазерной терапии на всех этапах исследования на 103,1 и 34,3 % ($p < 0,05$) (рис. 4.3).

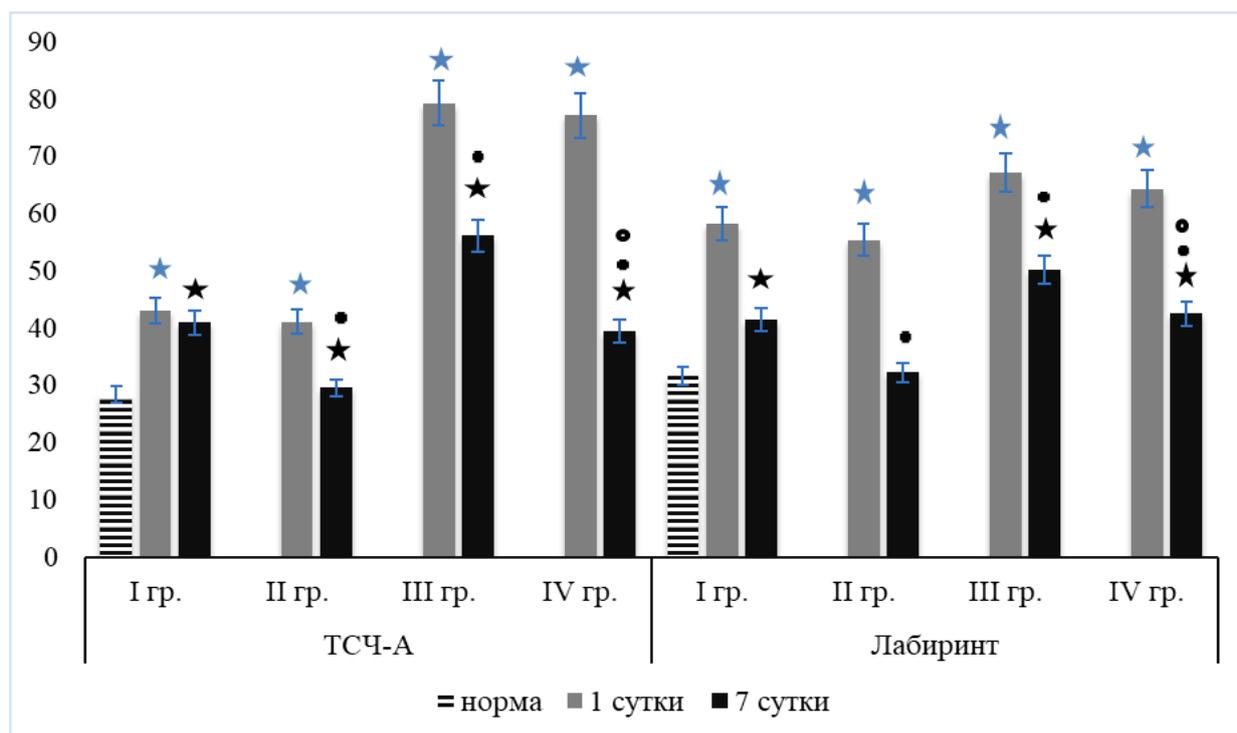


Рисунок 4.3. Сравнительная оценка психометрического у пациентов острым панкреатитом. * – достоверность отличия от значения нормы при $p < 0,05$. + – достоверность отличия от значения первой группы при $p < 0,05$. ° – достоверность отличия от значения третьей группы при $p < 0,05$.

Таким образом, показано преимущество применения квантовой терапии в устранении нарушений внимания и улучшении зрительного восприятия и особенности сенсомоторных реакций по сравнению с традиционным лечением при остром панкреатите легкой тяжести. Проведенное исследование выделило важный научный момент, который, на наш взгляд, заключается в том, что включение кожного лазерного облучения в основную терапию больным острым панкреатитом тяжелой степени в срок 7-и суток оказалось незначительно эффективным, поскольку не отмечалось восстановление времени выполнения психометрических тестов. Однако при их сравнении с таковыми больных третьей группы, получившими лишь традиционное лечение, отмечалось их восстановление на 27,7 % ($p < 0,05$) по тесту «ТСЧ-А», на 18,5 % ($p < 0,05$) – по тесту «ТСЧ-Б», на 23,8 % ($p < 0,05$) – по тесту «Точка в круге», на 15,1 % ($p < 0,05$) – по тесту «Лабиринт».

Проведена корреляционная оценка тестирования функционального церебрального статуса с гомеостатическими показателями у больных острым панкреатитом как легкой степени, так и тяжелой степени на фоне базисно-лазерной терапии (табл. 4.9 и 4.10)

Таблица 4.9. – Корреляционная зависимость между показателями тестов церебрального статуса и показателями гомеостаза у больных второй группы

Показатель	Психометрический тест			
	ТСЧ-А	ТСЧ-Б	Точка в кругу	Лабиринт
МСМ ($\lambda=254$ нм)	0,508	0,947	0,598	0,545
МСМ ($\lambda=280$ нм)	0,389	0,675	0,395	0,416
ОКА	0,539	-0,668	-0,699	-0,617
ИТ	0,465	0,507	-0,639	-0,550
ДГ	-0,581	0,576	-0,505	-0,521
ФЛА ₂	-0,184	-0,650	-0,266	-0,196
СОД	0,805	0,389	0,504	0,718
МК	0,267	0,782	0,378	0,298
КГ	-0,954	-0,199	-0,854	-0,859

Примечание здесь и далее: достоверная корреляционная зависимость выделена жирным шрифтом.

Таблица 4.10. – Корреляционная зависимость между показателями тестов церебрального статуса и показателями гомеостаза у больных четвертой группы

Показатель	Психометрический тест			
	ТСЧ-А	ТСЧ-Б	Точка в кругу	Лабиринт
МСМ ($\lambda=254$ нм)	0,888	0,829	0,784	0,996
МСМ ($\lambda=280$ нм)	0,770	0,811	0,654	0,980
ОКА	0,895	0,857	0,863	0,895
ИТ	0,347	0,714	0,799	0,964
ДГ	0,766	0,839	0,650	0,948
ФЛА ₂	0,556	0,738	0,693	0,973
СОД	0,559	0,855	0,614	0,872
МК	0,667	0,654	0,550	0,702
КГ	0,732	0,581	0,595	0,983

В заключение данной главы следует обратить внимание на то, что применение лазерной терапии в комбинации с базисным лечением в условиях острого панкреатита оказала существенную эффективность лишь при легких формах. С одной стороны, она позволяет корректировать и уменьшать

выраженность энцефалопатии, а с другой – снижает выраженность эндогенной интоксикации, активацию свободно-радикальных процессов липоперекисления, фосфолипазы А2 и панкреатических энзимов, гипоксических явлений, восстанавливает антиоксидантную систему в плазме крови. Фактический материал данной работы показывает, что базисно-квантовое лечение при остром панкреатите тяжелой степени также обладает способностью корректировать ряд исследованных показателей, но эффективность ее была ни в достаточной мере, поскольку изменения исследованных показателей остаются существенными и на конечном этапе периода наблюдения.

Глава 5. ЦЕРЕБРАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ И РАССТРОЙСТВА ГОМЕОСТАЗА ПРИ ОСТРОМ ТЯЖЕЛОМ ПАНКРЕАТИТЕ НА ФОНЕ ТРАДИЦИОННО-КВАНТОВО-МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Результаты исследований, представленные в предыдущей главе, показали, что включение лазерной терапии в лечение острого панкреатита тяжелой степени не приводит к значительным положительным эффектам. Поэтому с целью повышения результативности терапии у этой категории больных применен и ремаксол, который обладает антигипоксантным, антиоксидантным и гепатопротекторным действием [13].

В данной главе проведена сравнительная оценка показателей гомеостаза в условиях острого тяжелого панкреатита на фоне включения и ремаксола и в целом оцениваются патогенетические эффекты при стандартной, традиционно-лазерной и базисно-квантово-метаболической терапии.

5.1. Выраженность эндогенной интоксикации при остром тяжелом панкреатите на фоне традиционно-квантово-метаболической терапии

Острый тяжелый панкреатит сопровождался развитием синдрома эндогенной интоксикации на ранний период. Об этом свидетельствовало, прежде всего, изменение уровня титра молекул средней массы, альбуминовых продуктов и индекса токсичности в плазме крови (табл. 5.1.).

Установлено, что включение лазерно-ремаксолотерапии в комплексное лечение острого тяжелого панкреатита оказывало существенное детоксикационное действие в назначенный исследовательский период (табл. 5.1.).

Так, на первый день содержание тетра молекул средней массы ($\lambda=254$ нм) в 5-й группе превосходило норму на 107,5 % ($p<0,05$). Через 7 суток после применения лазерно-ремаксолотерапии в условиях острого панкреатита тяжелой степени содержание МСМ ($\lambda=254$ нм) в плотную приблизилось к норме.

Таблица 5.1. – Показатели эндогенной интоксикации у пациентов острым панкреатитом на фоне традиционно-квантово-метаболической терапии

Показатель	Норма	Группы исследования	Период наблюдения, сутки	
			Первые	Седьмые
МСМ ($\lambda=254$ нм), усл. ед.	218,6 \pm 9,8	III (n=15)	458,4\pm12,9¹	399,9\pm9,6¹
		IV (n=15)	451,5\pm13,5¹²	350,5\pm9,1¹²³
		V (n=15)	453,7\pm15,9¹²	241,5 \pm 14,6 ³⁴
МСМ ($\lambda=280$ нм), усл. ед.	298,4 \pm 8,1	III (n=15)	574,6\pm13,6¹	458,7\pm9,8¹
		IV (n=15)	569,4\pm17,9¹²	367,8\pm16,8²³
		V (n=15)	572,2\pm18,8¹²	239,9 \pm 6,2 ³⁴
ОКА, г/л	49,3 \pm 5,63	III (n=15)	38,8\pm4,05¹	23,5\pm3,44¹
		IV (n=15)	38,6\pm3,64¹²	28,7\pm2,93¹²³
		V (n=15)	39,5\pm3,84	45,2 \pm 4,85 ¹³⁴
ЭКА, г/л	43,1 \pm 3,67	III (n=15)	24,5\pm3,76¹	14,4\pm2,16¹
		IV (n=15)	24,6\pm3,13¹²	36,4\pm3,45³
		V (n=15)	25,7\pm2,61¹²	41,8 \pm 3,45 ¹³⁴
РСА, усл. уд.	0,87 \pm 0,03	III (n=15)	0,63\pm0,02¹	0,65\pm0,01¹
		IV (n=15)	0,63\pm0,01¹²	0,77\pm0,02²³
		V (n=15)	0,65\pm0,01¹²	0,86 \pm 0,02 ³⁴
ИТ, усл. уд.	0,14 \pm 0,01	III (n=15)	0,58\pm0,03¹	0,52\pm0,04¹
		IV (n=15)	0,56\pm0,05¹²	0,29\pm0,06²³
		V (n=15)	0,53\pm0,08¹²	0,16 \pm 0,02 ¹³⁴

Примечание здесь и далее: жирный шрифт – достоверность по отношению к номе при $p < 0,05$. 1 – достоверность по отношению к первой группе при $p < 0,05$. 2 – достоверность по отношению к второй группе при $p < 0,05$. 3 – достоверность по отношению к третьей группе при $p < 0,05$. 4 – достоверность по отношению к четвертой группе при $p < 0,05$.

На начальные сутки наблюдения больных пятой группы уровень МСМ ($\lambda=280$ нм) в плазме крови был увеличен на 91,7 % ($p < 0,05$). На фоне использования семисуточного базисно-квантово-метаболического лечения концентрация молекул средней массы ($\lambda=280$ нм) в плазме крови соответствовала нормальному уровню (рис. 5.1.).

При изучении динамики другого гидрофильного компонента эндогенной интоксикации на конечные сутки острого тяжелого панкреатита наблюдалось следующее: содержание титра молекул средней массы ($\lambda=254$ нм) в плазме крови общего кровотока у больных 5-й группы было достоверно ниже больных 3-й и 4-й группы на 39,6 и 31,0 % ($p<0,05$), а МСМ ($\lambda=280$ нм) было ниже на 47,7 и 34,7 % ($p<0,05$) (табл. 5.1).

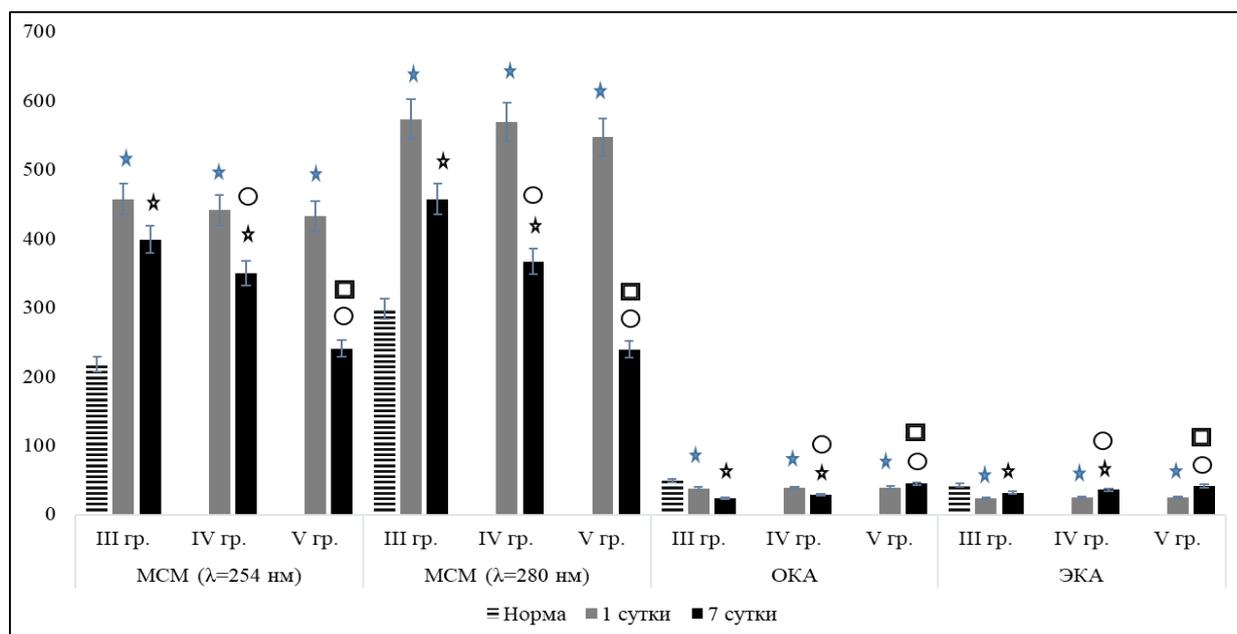


Рисунок 5.1. Сравнение содержания продуктов эндогенной интоксикации в плазме крови у пациентов острым панкреатитом тяжелой степени. ○ – достоверность отличия от значения третьей группы при $p<0,05$. □ – достоверность отличия от значения четвертой группы при $p<0,05$.

Изучение показателей гидрофобного компонента синдрома эндотоксикоза в плазме крови на первые сутки при остром панкреатите тяжелой формы при включении низкоинтенсивного лазерного облучения и ремаксола в стандартную терапию показало, что общая концентрация альбумина снижалась на 19,8 %, эффективная – на 40,3 %, резервуарная – на 25,2 % (рис. 5.1).

На фоне применения комбинируемой схемы в лечении пациентов острым панкреатитом тяжелой тяжести, в седьмые сутки клинического исследования, концентрация ОКА, ЭКА и РСА в плазме крови пришла в нормальный уровень. В тоже время предел показателей гидрофобных веществ в данной группы

превосходил III-ю и IV-ю группу: ОКА – на 92,3 и 30,2 % ($p<0,05$), ЭКА – на 190,2 и 78,6 % ($p<0,05$), РСА – на 32,3 и 28,3 % ($p<0,05$).

Прогрессирующее накопление эндогенных токсинов крови у пациентов пятой группы проявлялось существенным повышением уровня индекса токсичности плазмы крови на начальном этапе наблюдения относительно нормы на 278,5 % ($p<0,05$). 7-и суточное применение традиционно-квантово-метаболической терапии при остром тяжелом панкреатите разрушило и обезвреживало плазменные токсины, поскольку уровень ИТ соответствовал исходному показателю (табл. 5.1).

Следовательно, применение квантовой терапии и ремаксола дополнительно основной схемы лечения существенно уменьшало явления эндогенной интоксикации. Этому свидетельствует существенное снижение содержания МСМ ($\lambda=254$ нм и $\lambda=280$ нм) и индекса токсичности. Установлено и приближение к норме уровня продуктов альбуминовых фракций (ОКА, ЭКА и РСА).

5.2. Оксидантная, фосфолипазная и антиоксидантная активность при остром тяжелом панкреатите на фоне традиционно-квантово-метаболической терапии

Изучение показателей интенсивности процессов перекисного окисления липидов в плазме крови при остром панкреатите тяжелой степени на фоне применения традиционно-квантово-метаболической терапии показало следующие результаты.

Установлено, что на первый день наблюдения больных пятой группы показатели процессов липоперекисления превышали нормальный уровень: ДК – на 111,9 % ($p<0,05$) и ТБК-активные продукты – на 158,3 % ($p<0,05$). К 7-м суткам применения комбинированного лечения отмечено, что содержание диеновых конъюгатов и продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, вплотную приближались к норме (табл. 5.2.).

При этом результаты показателей ПОЛ, полученные на конечном этапе периода наблюдения в данной группе, были достоверно ниже относительно третьей и четвертой группы сравнения на конечном этапе: ДК – на 33,9 и 10,7 % ($p < 0,05$) и ТБК-активные продукты – на 39,1 и 24,3 % ($p < 0,05$) (рис. 5.2.).

Таблица 5.2. – Показатели перекисного окисления липидов и ферментативной активности плазмы крови у пациентов острым панкреатитом на фоне традиционно-квантово-метаболической терапии

Показатель	Норма	Группы исследования	Период наблюдения, сутки	
			Первые	Седьмые
ДК, усл. ед./мг липидов	265,2±15,6	III (n=15)	564,3±21,6 ¹	421,6±12,7 ¹
		IV (n=15)	559,5±22,2 ¹²	311,8±10,6 ²³
		V (n=15)	562,1±25,6 ¹²	278,3±18,6 ³⁴
ТБК-активные продукты, нМоль/г белка	2,4±0,01	III (n=15)	6,9±0,23 ¹	4,6±0,17 ¹
		IV (n=15)	6,8±0,45 ¹²	3,7±0,21 ¹²³
		V (n=15)	6,2±0,39 ¹²	2,8±0,09 ²³⁴
Фосфолипаза А ₂ , мкМоль/с/г белка	0,10±0,01	III (n=15)	0,78±0,09 ¹	0,55±0,08 ¹
		IV (n=15)	0,75±0,08 ¹²	0,21±0,03 ¹²³
		V (n=15)	0,73±0,09 ¹²	0,13±0,02 ¹³⁴
Супероксиддисмутаза (усл. ед / мг белка)	11,1±0,59	III (n=15)	6,8±0,9 ¹	7,3±0,6 ¹
		IV (n=15)	6,9±0,96 ¹²	8,2±0,2 ¹²³
		V (n=15)	6,8±0,89 ¹²	10,9±0,54 ¹³⁴
Амилаза крови, ед/л	53,4±6,3	III (n=15)	892,4±15,7 ¹	363,4±9,9 ¹
		IV (n=15)	888,6±42,6 ¹²	95,7±12,6 ²³
		V (n=15)	886,3±36,7 ¹²	61,2±5,1 ¹³⁴

В клинико-лабораторном исследовании определено, что интенсивное увеличение процессов перекисного окисления липидов в условиях острого тяжелого панкреатита сопровождалось существенным нарастанием активности фосфолипазы А₂ в плазме крови (табл. 5.2.).

У больных острым панкреатитом тяжелой степени на фоне традиционно-лазерно-ремаксолотерапии. Показано, что на 1-е сутки фосфолипазная активность была выше нормы на 630,0 % ($p < 0,05$). Однако на седьмые сутки активность фермента достигала референтных значений.

Достоверно установлено, что активность ФЛ A_2 при остром тяжелом панкреатите на фоне применения накожного облучения и метаболической терапии дополнительно в стандартную схему лечения была ниже 3-й и 4-й группы, где было назначено стандартное лечение на 76,3 и 38,0 % ($p < 0,05$).

На день поступления больных в стационар у пациентов пятой группы активность энзимов антиоксидантной системы при остром панкреатите тяжелой формы заметно снижалась и была ниже исходных цифр на 38,7 % ($p < 0,05$) (табл. 5.2.).

При применении комбинации квантового облучения с ремаксолом дополнительно в базисную терапию в лечении больных пятой группы в течение 7-и суток активность супероксиддисмутазы соответствовала нормальному уровню (рис. 5.2).

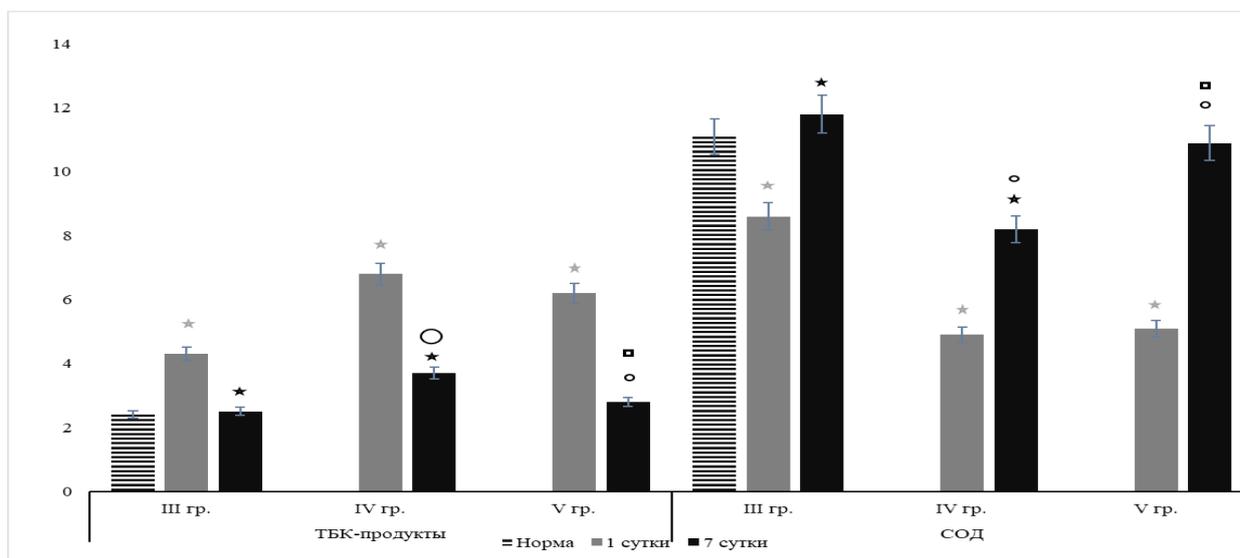


Рисунок 5.2. Сравнения содержания ТБК и активности и СОД в плазме крови у больных острым панкреатитом тяжелой степени. * – достоверность отличия от значения нормы при $p < 0,05$. ° – достоверность отличия от значения третьей группы при $p < 0,05$. □ – достоверность отличия от значения четвертой группы при $p < 0,05$.

При сравнении активности ферментов антиоксидантной системы при остром панкреатите тяжелой формы в зависимости от типа лечения установлено, что интенсивность активности СОД в пятой группе, в которой применена традиционно-лазерно-ремаксолотерапия, превышала 3-ю и 4-ю группу – на фоне базисно-квантовой терапии – на 49,3 и 32,9 % ($p < 0,05$) (рис. 5.2.).

Следовательно, включение низкоинтенсивной накожной лазерной терапии с ремаксолом в базисное лечение при остром тяжелом панкреатите приводит к значительному патогенетическому эффекту, что проявлялось в снижении активности окислительного стресса и фосфолипазы A_2 и восстановлении антиоксидантной системы на протяжении исследовательского периода.

5.3. Выраженность гипоксических явлений при остром тяжелом панкреатите на фоне традиционно-квантово-метаболической терапии

Показатели гипоксических явлений при остром панкреатите тяжелой формы на фоне комбинированной терапии представлена в таблице 5.3.

В процессе исследования было обнаружено, что на начальный день исследования концентрация молочной кислоты в плазме крови у больных острым панкреатитом тяжелой формы, получавших традиционно-лазерно-ремаксолотерапию, превосходила нормальный показатель на 35,4 % ($p < 0,05$). В процессе семисуточного лечения содержание МК в данной группе менялось значительно, и был выше нормы только на 18,5 % ($p < 0,05$) (табл. 5.3).

При использовании ремаксолола в комбинации лазерного облучения у пациентов острым панкреатитом тяжелой степени предел пировиноградной кислоты превосходил нормальное значение на начальное время наблюдения на 34,4 % ($p < 0,05$). Продолжение применения такого рода терапии концентрация ПК в конце исследования вплотную приближалась к норме.

Таблица 5.3. – Показатели гипоксии плазмы крови у пациентов острым панкреатитом на фоне традиционно-квантово-метаболической терапии

Показатель	Норма	Группы исследования	Период наблюдения, сутки	
			Первые	Седьмые
МК, ммоль/л	1,3±0,03	III (n=15)	1,79±0,08	2,15±0,13
		IV (n=15)	1,86±0,07	1,89±0,12³
		V (n=15)	1,76±0,08	1,54±0,09³⁴
ПК, ммоль/л (x10 ⁻¹)	0,09±0,01	III (n=15)	1,24±0,07	1,21±0,04
		IV (n=15)	1,19 ±0,06	1,15±0,02
		V (n=15)	1,21±0,04	1,12±0,03 ³
КГ	9,9±0,02	III (n=15)	14,90±0,45	17,38±0,62
		IV (n=15)	15,26±0,32	16,34±0,52
		V (n=15)	14,60±0,43	13,41±0,72³⁴

Свидетельству терапевтически-значимой эффективности комбинируемой терапии при остром панкреатите тяжелой степени послужило достоверное отличие уровня МК на конечном этапе, рост которых в пятой группе был ниже третьей и четвертой групп на 39,6 и 22,7 % ($p<0,05$), а и ПК сравнению с третьей группы на 7,4 % ($p<0,05$) (рис. 5.3.).

Изучение гипоксических процессов в условиях острого тяжелого панкреатита на фоне применения квантового облучения и ремаксолола показало, что коэффициент гипоксии в плазме крови был повышен на начальные сутки на 47,4 % ($p<0,05$), а на конечном этапе периода наблюдения он приближался к норме и был выше ее на 35,3 % ($p<0,05$). Следует отмечать, что на 7-й день исследования КГ в данной группе был меньше 3-й группы на 23,0 % ($p<0,05$), и 4-й – на 17,8 % ($p<0,05$) (рис. 5.3.).

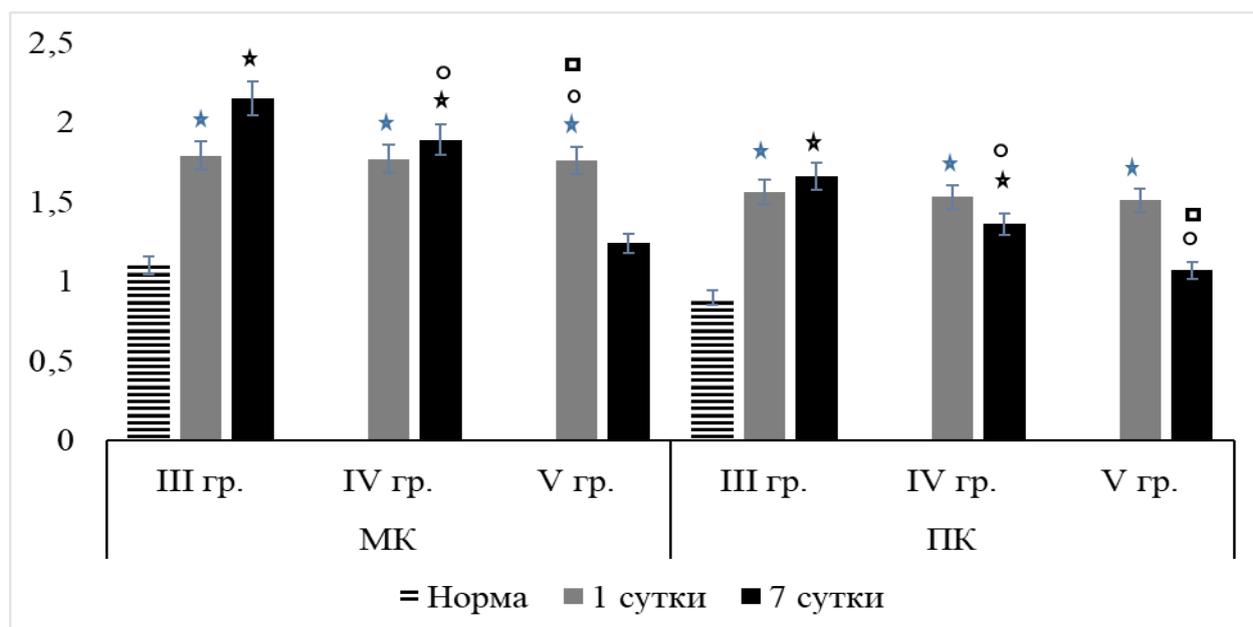


Рисунок 5.3. Сравнения содержания МК и ПК в плазме крови у больных острым панкреатитом тяжелой степени. * – достоверность отличия от значения нормы при $p < 0,05$. ° – достоверность отличия от значения третьей группы при $p < 0,05$. □ – достоверность отличия от значения четвертой группы при $p < 0,05$.

Обнаруженные в ходе исследования данные свидетельствуют о том, что комбинированное лечение при остром панкреатите тяжелой степени, включающее квантово-метаболический компонент, способствовало снижению гипоксических явлений и устранению кислородного недостатка, что свидетельствовало о способности комбинируемой терапии предупреждать прогрессирование метаболических расстройств.

5.4. Проявления церебральной дисфункции при остром тяжелом панкреатите на фоне традиционно-квантово-метаболической терапии

При проведении оценки психометрического теста у пациентов острым панкреатитом тяжелой степени при применении комбинируемого способа лечения установлены расстройства психологического статуса в виде снижения внимания, моторной способности и визуальной интеграции (табл. 5.4.).

При включении в лечение лазеротерапии и ремаксоло в раннем периоде больных острым тяжелым панкреатитом наблюдалась положительная динамика изменений параметров «Теста связи чисел-А».

На первые сутки у больных пятой группы количество времени этого теста превосходило нормальный уровень на 176,7 % ($p < 0,05$). На конечном этапе исследования не выявлено статистически значимых различий в данном тесте от нормы. При этом в 5-й группе среднее время выполнения теста «ТСЧ-А» по сравнению с результатами III и IV групп было короче на 49,9 и 28,8 % ($p < 0,05$) (табл. 5.3.).

Таблица 5.4. – Показатели психометрических тестов у пациентов острым тяжелым панкреатитом на фоне традиционно-квантово-метаболической терапии

Тесты	Норма	Группы исследования	Период наблюдения, сутки	
			Первые	Седьмые
ТСЧ – А	28,4±3,4	III (n=15)	79,4±5,9 ¹	56,2±4,11 ¹
		IV (n=15)	77,4±8,46 ¹²	39,5±4,33 ²³
		V (n=15)	78,6±7,58 ¹²	29,1±2,71 ¹³⁴
ТСЧ – В	55,4±8,1	III (n=15)	139,4±8,5 ¹	100,4±10,9 ¹
		IV (n=15)	131,1±13,11 ¹²	81,6±10,69 ¹²³
		V (n=15)	137,6±10,31 ¹²	58,9±6,51 ³⁴
Точка в круге	37,6±3,1	III (n=15)	87,9±7,6 ¹	69,1±4,1 ¹
		IV (n=15)	85,4±7,43 ¹²	52,6±5,32 ¹²³
		V (n=15)	87,2±6,81 ¹²	38,2±3,60 ¹³⁴
Лабиринт	31,7±2,9	III (n=15)	67,3±4,2 ¹	50,2±3,3 ¹
		IV (n=15)	64,4±6,65 ¹²	42,6±4,57 ²³
		V (n=15)	65,5±5,40	31,4±2,82 ¹³⁴

По данным психометрического тестирования «ТСЧ-Б» в условиях острого панкреатита тяжелой степени на фоне использования квантово-метаболической терапии на первые сутки отмечалось уменьшение времени выполнения, а к 7-м суткам наблюдения оно соответствовало нормальному значению. Следует

отметить, что по результатам «Теста связи чисел-Б» у пациентов V группы наблюдалось значительное отличие в улучшении когнитивных функций и памяти от 3-й группы на 41,3 % ($p < 0,05$) и 4-й – на 27,8 % ($p < 0,05$) (рис. 5.4.).

Рассеивание внимания и нарушение монотонной работе у больных острым тяжелым панкреатитом группы, в которую включена помимо традиционного лечения квантово-метаболическая терапия на начальном этапе наблюдались было на 131,9 % ($p < 0,05$). На фоне продолжения 7-и-суточного периода применения комбинируемого лечения количество баллов теста точки в кругу соответствовало нормальному значению. В тоже время на 7-й день в пятой группе регистрировалось значительное улучшение показателей данного теста при сравнении с пациентами третьей группы на 44,7 % ($p < 0,05$), и 4-й – на 27,3 % ($p < 0,05$) (табл. 5.4.).

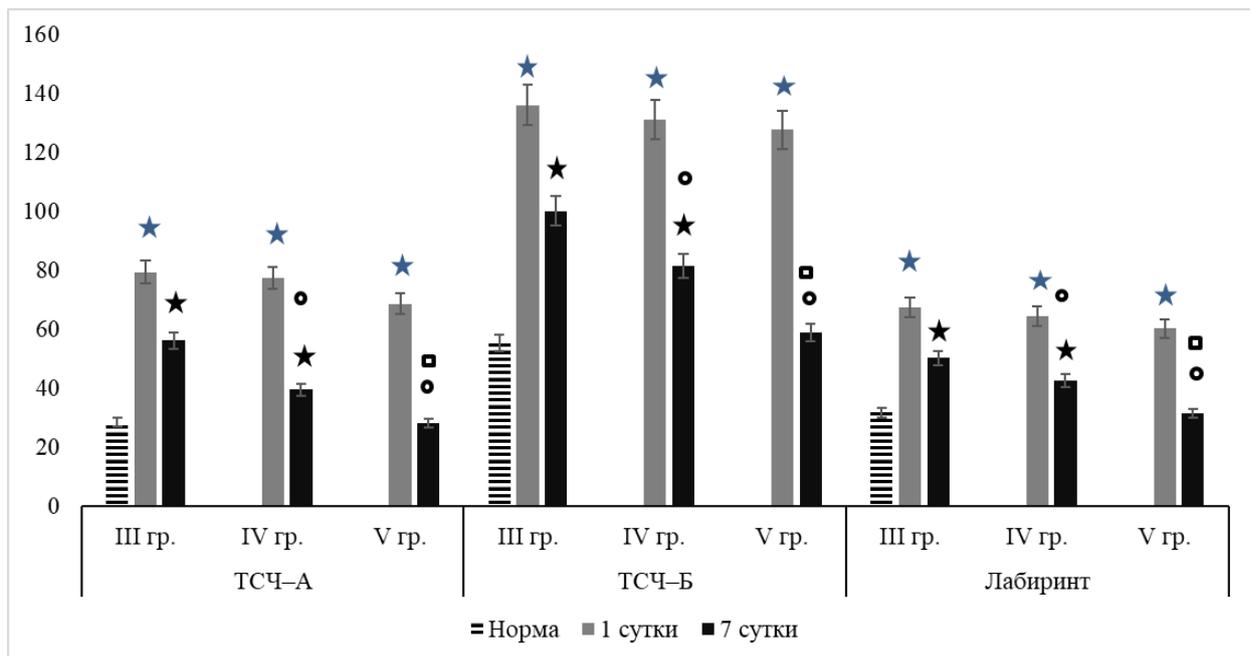


Рисунок 5.4. Сравнительная оценка психометрического у пациентов острым панкреатитом тяжелой степени. * – достоверность отличия от значения нормы при $p < 0,05$. ° – достоверность отличия от значения третьей группы при $p < 0,05$. □ – достоверность отличия от значения четвертой группы при $p < 0,05$.

Эффективность квантово-метаболической терапии при тяжелых формах острого панкреатита в коррекции психических дисфункции (снижения визуально-

моторной интеграции) регистрировалась на первых сутках, когда количество баллов теста «Лабиринт» превышало исходный предел на 106,6 %, а к концу равнялось значения нормы.

Анализом теста «Лабиринт» выявлен очевидный поворот в лечении острого тяжелого панкреатита, наблюдавшийся именно в 5-й группе, когда время выполнения данного теста на конечном этапе было короче относительно больным такой же формы, получившим традиционное лечение (3-я группа) и стандартно-лазеротерапию (4-я группа) на 37,4 и 26,2 % ($p < 0,05$) соответственно.

Проведена достоверная оценка корреляционной ассоциации между церебральным статусом головного мозга с показателями гомеостаза у больных острым тяжелым панкреатитом на фоне базисно-лазерно-метаболической терапии (табл. 5.5.).

Таблица 5.5. – Корреляционная зависимость между показателями тестов церебрального статуса и показателями гомеостаза у больных пятой группы

Показатель	Психометрический тест			
	ТСЧ-А	ТСЧ-Б	Точка в кругу	Лабиринт
МСМ ($\lambda=254$ нм)	-0,585	0,978	-0,696	-0,488
МСМ ($\lambda=280$ нм)	-0,674	0,937	-0,672	-0,902
ОКА	-0,657	0,832	-0,546	-0,551
ИТ	-0,646	0,912	-0,963	-0,576
ДГ	-0,753	0,884	-0,875	-0,986
ФЛА ₂	-0,269	0,770	-0,862	-0,288
СОД	-0,625	0,597	-0,846	-0,615
МК	-0,650	0,963	-0,760	-0,880
КГ	-0,739	0,992	-0,815	-0,819

Примечание: достоверная корреляционная зависимость выделена жирным шрифтом.

Таким образом, включение квантово-метаболической терапии дополнительно в схему стандартного лечения в условиях острого тяжелого панкреатита улучшило внимание, зрительное восприятие и сенсомоторные реакции, что способствовало не только снижению выраженности латентной энцефалопатии, но быстрому восстановлению церебральных функций в целом.

В заключение главы отметим, что фактический материал данной работы показывает, что включение квантово-ремаксолотерапии дополнительно в стандартное лечение в условиях острого тяжелого панкреатита в достаточной мере приводило к решению поставленной задачи по восстановлению церебральных функций. Это было обусловлено тем, что оно способствовало купированию гомеостатических нарушений: снижению выраженности эндогенной интоксикации, процессов перекисного окисления липидов, активности фосфолипазной системы, гипоксических явлений и восстановлению антиоксидантной активности.

ОБСУЖДЕНИЕ

В современной хирургии неотложного профиля острый панкреатит является одной из грозных патологий. Развитие полиорганная недостаточность и летальность при этой болезни даже при использовании самых прогрессивных медицинских технологий остаются на высоких цифрах. Поскольку в последние годы острый панкреатит стал встречаться чаще других острых хирургически заболеваний брюшной полости, становится очевидным факт и социальной проблемы этого заболевания [5].

Фундаментальные исследования академика В.С. Савельева показали, что острый панкреатит – это асептически-воспалительный процесс демаркационного типа, который характеризуется ферментной аутоагрессии, клеточным некробиозом, дистрофией поджелудочной железы и развитием вторичной гнойной инфекции [99].

Изначальным патобиохимическим фактором, способствующим аутодигестивным процессам в железе, выступает активизация липолитических ферментов (фосфолипаза A_2 и липаза), которые разрушают клеточные мембраны и приводят кокислительному стрессу и липолитическому некрозу [68].

В свою очередь гипоксия, ацидоз, энергичная недостаточность, расстройства клеточного обмена, накопление недоокисленных продуктов, развивающиеся при остром панкреатите, интенсифицируют в клетках процессы перекисного окисления липидов, приводят к развитию эндогенной интоксикации, синдрому системного воспалительного ответа, функционально-морфологических изменений в органах и системах и полиорганной недостаточности [106].

Одной из грозных осложнений острого панкреатита является мозговой недостаточность. Токсическая энцефалопатия, происходящая при остром панкреатите, обусловлена метаболическими нарушениями, развитием эндогенной интоксикации и системным воспалением [177]. Острый панкреатит

характеризуется ассоциацией неврологических признаков, которые могут возникнуть в течение первых двух недель острого панкреатита, независимо от его этиологии [140].

В настоящее время нет конкретных или единых стандартных методов диагностики панкреатической энцефалопатии [179]. Диагноз основывается на клинических признаках или истории самой патологии, связанных с психоневрологическими симптомами. Разными исследованиями отмечено, что панкреатическая энцефалопатия сопровождается диффузной демиелинизацией мозга и аномальные сигналы в белом веществе [147]. Однако глобальные исследования панкреатической энцефалопатии, основанные на патофизиологических изучениях, в последнее время остаются неопределенными [155].

В настоящее время отмечают, что стандартное лечение острого панкреатита на современном этапе нельзя признать удовлетворительными. Главные причины связаны с полиэтиологичностью патологии, многогранностью ее патогенеза, различностью тяжести и сложностью терапии, и самого острого панкреатита, и его осложнений [159]. Поэтому необходимо продолжать активно изучать патогенез панкреатической церебральной дисфункции, что позволит обосновать патогенетические способы ее лечения (предупреждения).

Исходя из вышеизложенного, целью работы явилось изучение роли ряда факторов (липидный дистресс-синдром, эндогенная интоксикация, гипоксия, фосфолипазная активность, оксидативный стресс) в патогенезе панкреатической энцефалопатии в зависимости от и тяжести патологии и вида лечения [39].

С патофизиологической точки зрения, нам предстояло найти ответ на **два основных компонента:**

первый – установить сопряженность энцефалопатии с модификациями ряда показателей гомеостаза, в том числе определяющими выраженность мембранодестабилизирующих явлений клеток головного мозга: перекисным окислением мембранных липидов и активностью фосфолипаз, а также гипоксией

и эндотоксемией. Отметим, что такого рода исследования предстояло провести при различной степени тяжести острого панкреатита: легкой и тяжелой. Эти группы выбраны неслучайно. Такой размах тяжести исследованной патологии позволил четко установить не только сопряженность энцефалопатии с выраженностью острого панкреатита, но и с расстройствами гомеостаза. Указанный подход определял большую обоснованность в аргументации значимости такого или иного патогенетического компонента в утяжелении энцефалопатии, что, в конечном итоге, определяло направления патогенетической терапии;

второй– определить патогенетическую эффективность лазерной терапии, а также с препаратом метаболического типа действия ремаксолом в коррекции панкреатогенной энцефалопатии. Решение второго компонента работы, наряду с установлением результативности их использования, несло в себе и весьма важный момент, определяющий установление наиболее значимых механизмов действия лечебных агентов.

Отметим, что указанные компоненты являются неотъемлемыми составляющими специальности – патологическая физиология.

В основу работы вошел клинико-лабораторный материал 75 пациентов острым панкреатитом различной тяжести. Они были разделены на 4 группы: первая (I –n=15) – больные острым панкреатитом легкой степени на фоне стандартной терапии; вторая (II–n=15)– аналогична первой, но в общую терапию включена лазерная терапия; третья (III–n=15)– пациенты острым панкреатитом тяжелой степени на фоне традиционного лечения; четвертая (IV–n=15)– подобна третьей группы, однако дополнительно в общую схему лечения назначено накожное квантовое облучение; пятая (V–n=15) – сходна с IV-й, но в стандартно-лазерную терапию комбинирована с ремаксолом.

Данная работа, проведенная проспективным методом сплошной выборки. Больные рандомизированы по возрасту, характеру повреждений, психометрическим тестам, общепринятым лабораторным показателям,

выраженности эндогенной интоксикации и гипоксии, интенсивности перекисного окисления липидов, активности фосфолипидной, оксидантной и антиоксидантной систем в плазме крови в момент госпитализации в клинику. Исследование проводилось согласно стандартным международным запросам ВОЗ (правила GCP – GoodClinicalPractice), предъявляемых к медицинским исследованиям с участием человека.

Для сравнения показателей гомеостаза с нормальными показателями было обследовано 15 здоровых индивидуумов обоих полов.

Критерия включения в исследование: добровольное письменное согласие на участие в обследовании, возраст от 28 до 65, продолжительность патологии не более трех суток; отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний; высокая комплаентность пациента. Критерия исключения: возраст моложе 27 и старше 66, длительность заболевания более 4-х суток, хирургический вид лечения.

После установления диагноза всем пациентам проводилась стандартная терапия, содержащая инфузионный, антибактериальный, обезболивающий и десенсибилизирующий компонент. Во второй и четвертой группах больным проводилась низкоинтенсивная накожная лазерная терапия аппаратом Матрикс (ООО Лазермедсервис), мощностью – 1,5–2 мВт и длиной волны – 635 нм, в проекции кубитальной вены в течение 15 минут, в проекции сонных и позвоночных артерий по 5 минут на каждую область с 2-х сторон ежедневно в течение 7 суток. В пятой группе назначены внутривенные вливания ремаксол – ежедневно капельно по 400,0 мл в сутки на протяжении 7 суток.

Пациентам всех групп исследованы биохимические показатели крови; биохимические параметры, характеризующие выраженность эндогенной интоксикации и гипоксии, интенсивность перекисного окисления липидов, активность фосфолипидной, оксидантной и антиоксидантной систем плазмы крови; психометрические тесты, использованы для оценки функционального состояния головного мозга.

Для аргументированного понимания хода исследования показателей гомеостаза и психометрических тестов при остром панкреатите исследования и анализ полученных результатов проводились в трех направлениях соответственно тяжести патологии и виду лечения.

Первое: изучение изменений показателей гомеостаза и психометрических тестов при остром панкреатите на фоне традиционной терапии.

Изучением показателей эндогенной интоксикации обнаружено, что отклонения, характеризующие их выраженность, отмечались уже через сутки после госпитализации больных острым панкреатитом. При этом интенсивность токсического явления была ассоциирована со степенью патологии. При легкой тяжести острого панкреатита содержание МСМ ($\lambda=254$ и 280 нм) и индекс токсичности на начальном этапе превосходили нормальный уровень на 42,3, 109,6 и 142,8 % ($p<0,05$) соответственно. В тоже время альбуминовые фракции (ОКА и ЭКА) снижались на 11,5 и 24,5 % ($p<0,05$).

Назначен курс лечения при остром легком панкреатите, составляющий стандартные медикаменты, в период исследования (7-и суток) оказался малоэффективен. На конечные сутки титр молекул средней массы оставались выше нормальных значений, а концентрация альбуминовых продуктов сохранялись на низком уровне.

Во многом аналогичная картина наблюдалась при остром тяжелом панкреатите. Значения токсических продуктов, присутствующих в плазме крови, увеличивались на всех этапах исследования: МСМ ($\lambda=254$ и 280 нм) на 109,6 и 82,9 и 92,5 и 53,7 % ($p<0,05$), ИТ – на 314,2 и 271,4 % ($p<0,05$). При этом белковые фракции (ОКА и ЭКА) снижались на 21,2 и 52,3 и 43,1 и 66,5 % ($p<0,05$). Следует отметить, что традиционная терапия при тяжелых формах болезни способствовало снижать выраженность эндогенной интоксикации, но в малой мере.

Развитие эндотоксикоза сопровождалось повышенной активацией перекисного окисления мембранных липидов за счет тканевого кислородного голодания. Вторичные продукты процессов перекисного окисления липидов,

обладающие высокой биологической агрессивностью, при их присутствии в больших концентрациях в плазме крови усугубляет выраженность эндотоксемии, что замыкает патологический процесс в порочный круг [66].

Проведенное исследование подтверждает дисрегуляцию в оксидантно-антиоксидантной системе в ранний период острого панкреатита различной тяжести в виде превалирования процессов окислительной деградации липидов над инактивацией свободных радикалов системой антиоксидантной защиты. В первой группе содержание ДК, ТБК-реагирующих продуктов и активность ФЛ А₂ повышались на всех этапах наблюдения на 45,2 и 13,2, 91,6, 29,1 и 220,7 и 90,0 % ($p < 0,05$), а активность СОД снижалась на 27,0 и 16,2 % ($p < 0,05$).

Изменения процессов перекисного окисления липидов при тяжелой форме патологии на фоне стандартной терапии были подобны первой группы, однако более выражены. Уровень вторичных продуктов (ДК и ТБК-реагирующих) липопероксидации увеличивались на все срок исследования на 112,7 и 58,9 и 187,5 и 91,6 % ($p < 0,05$), а активность супероксиддисмутазы уменьшилась на 38,7 и 34,2 % ($p < 0,05$). Также отмечен значительный рост активации фосфолипазы А₂ в данной группе на 680,0 и 450,0 % ($p < 0,05$).

Следовательно, гомеостаз корригирующее влияние базисной схемы лечения в условиях острого панкреатита как при легкой формы, так и при тяжелой оказался недостаточным для снижения активности оксидантного стресса и восстановления антиоксидантного статуса.

Эндогенная интоксикация наряду с окислительным стрессом при остром панкреатите приводит к развитию микроциркуляторных расстройств и развитию местной и циркуляторной кислородной недостаточности. Известно, что гипоксические изменения, проявляющиеся снижением метаболических явлений и активности компенсаторно-приспособительных процессов, могут вести к деструкции внутриклеточных структур и гибели клетки [84].

В период динамики заболевания до 7-х суток отмечается пропорциональное увеличение содержания показателей (МК, ПК и КГ) в плазме крови на фоне

базисной терапии при легкой форме на 41,8 и 31,8, 37,7 и 34,4 и 24,4 и 19,1% ($p < 0,05$). При прогрессировании патологии и развитии тяжелой степени интенсивность гипоксических явлений возрастали, и были повышенными на все время проведения исследования: МК – на 62,7 и 95,4 % ($p < 0,05$), ПК – на 42,2 и 43,3% ($p < 0,05$) и КГ – на 42,4 и 57,7 % ($p < 0,05$).

Стандартные средства, входящие в стандартную терапию больных острым панкреатитом как легкой, так и тяжелой степени, не справились с данной задачей, о чем свидетельствовало то, что значения показателей кислородного голодания на протяжении всего исследовательского времени оставались существенно высокими.

Эндогенная интоксикация, гипоксические явления, выраженная активация процессов перекисного окисления липидов и фосфолипазной системы наряду с сопровождающей их гипопродукцией ферментов антиоксидантной системы являются одними из ключевых факторов повреждения нервной системы за счет потенцирования оксидативного стресса, а также метаболического и токсического повреждения [148].

Анализ психического статуса больных острым панкреатитом показал, что острый панкреатит на ранних сроках сопровождается церебральными расстройствами в виде снижения концентрации внимания, скорости реакции и визуально-моторной интеграции, сопряженными с тяжестью патологии. С другой стороны, установлено, что применение базисного метода лечения в условиях острого панкреатита как легкой формы, так и тяжелой степенью незначительно восстанавливает функциональный статус головного мозга, проявлением чего было сохранение высокой продолжительности времени при психометрическом тестировании.

Изучение психосоматического статуса у больных острым панкреатитом показало удлинение времени выполнения тестирований (ТСЧ-А, ТСЧ-Б, точка в кругу, лабиринт) на всех сутках и при легкой форме на 51,7 и 44,3, 103,0 и 12,6,

55,5 и 15,1, 83,5 и 30,9 % ($p < 0,05$), и при тяжелой – на 179,5 и 97,8, 151,6 и 81,2, 133,7 и 83,7, 112,3 и 58,3 % ($p < 0,05$).

При проведении корреляционного анализа между функциональными нарушениями головного мозга и показателями гомеостаза установлена достоверная зависимость между панкреатогенной церебральной дисфункцией и показателями эндогенной интоксикации, перекисного окисления липидов, фосфолипазы А, антиоксидантной системы и гипоксии при остром панкреатите различной степени.

Второе: изучение изменений показателей гомеостаза и психометрических тестов при остром панкреатите на фоне традиционно-лазерной терапии.

В последние десятилетия широко применяется в различных областях медицины низкоинтенсивная лазерная терапия. Она восстанавливает эластичность биомембран клеток, повышает микроциркуляцию и тканевую трофику, активизирует системные и метаболические ферменты, что стимулирует регенераторную активность и основные функции органов и систем [142].

Установлено, что включение квантового облучения в базисную схему лечения в условиях острого панкреатита в период применения до 7-и суток оказало положительный терапевтический эффект при легкой тяжести заболевания, но оказалось ограниченным и недостаточным при тяжелых формах. Этому служило динамические изменения показателей гомеостаза у больных острым панкреатитом различной тяжести на фоне лечения, включающее и лазерную терапию.

Изучением интоксикационного статуса панкреатического происхождения выявлено, что титр молекул средней массы ($\lambda = 254$ и 280 нм) и индекс интоксикации при остром панкреатите легкой степени превышали норму лишь на начальном этапе на 39,7, 34,3 и 114,2 % ($p < 0,05$) соответственно ($p < 0,05$). В тоже время белковые продукты (ОКА и ЭКА) были низкими относительно нормы на 11,9 и 21,3 % ($p < 0,05$).

Включение низкоинтенсивного лазерного излучения дополнительно в стандартную терапию повышало общую терапевтическую эффективность, привело к снижению концентрации в крови токсических продуктов и существенно уменьшало выраженность эндогенной интоксикации лишь при легкой степени заболевания. Стабилизация показателей эндотоксемии на конечные сутки является доказательством высокой эффективности квантовой терапии при такой тяжести патологии.

По ходу исследования отмечались заметное снижение показателей интенсивности синдрома эндотоксикоза и повышение концентрации альбуминовых продуктов в условиях острого панкреатита тяжелой степени при динамическом наблюдении до 7-и суток при сравнении с третьей группой. Однако на седьмые сутки значения данных параметров МСМ ($\lambda=254$ и 280 нм) и индекса токсичности оставались выше нормы на 60,3, 23,2 и 235,7 % ($p<0,05$) соответственно, а концентрация ОКА и ЭКА – были ниже на 41,7 и 45,7 % ($p<0,05$) соответственно.

Сравнительный анализ показателей (МСМ ($\lambda=254$ и 280 нм) и ИТ) эндогенной токсемии при остром панкреатите тяжелой формы показал, что значения данных показателей в 4-й группе были ниже по сравнению с 3-й на 12,3, 19,8 и 10,0 % ($p<0,05$) соответственно, а ОКА и ЭКА были выше на 22,1 и 62,5 % ($p<0,05$) соответственно.

При анализе взаимосвязи между терапевтическим эффектом базисно-квантовой терапии и восстановительным процессом дисфункции головного мозга при остром панкреатите установлено, что данный вид лечения более эффективный при легкой тяжести, чем при тяжелой.

Оценкой интенсивности процессов липопероксидации и активности фосфолипазы A_2 при остром панкреатите различной тяжести выявлено, что применение низкоинтенсивного лазерного облучения при легкой форме существенно снижает агрессивность перекисного окисления липидов и активность ФЛ A_2 , восстанавливает антиоксидантную защиту. Свидетельством

этому послужило значимое снижение содержания ДК, ТБК-реагирующих продуктов, ФЛ A_2 , увеличение активности СОД во второй группе, уровень которых на конечном этапе соответствовал нормальному уровню.

Влияние квантовой терапии при остром тяжелом панкреатите в течение 7-и суток, как указано выше, было не столь эффективным. Значения диеновых конъюгатов, ТБК-реагирующих продуктов в плазме крови по всем суткам наблюдения превышали исходные показатели на 110,9 и 17,5 и 183,3 и 45,1 % ($p < 0,05$). В тоже время активность фосфолипазы A_2 была повышена на 650,0 и 110,5 % ($p < 0,05$), а активность супероксиддисмутазы была снижена на 55,8 и 26,1 % ($p < 0,05$) соответственно.

В конце исследования выявлено достоверное отличие значений этих показателей: уровень ДК в четвертой группе был ниже III-й на 26,0 % ($p < 0,05$), ТБК – на 19,5 % ($p < 0,05$), ФЛ A_2 – на 61,8 % ($p < 0,05$), а СОД была выше на 12,3 % ($p < 0,05$).

Также отмечена корреляционная ассоциация показателей перекисного окисления липидов, фосфолипазной и антиоксидантной систем при остром панкреатите на фоне лазеротерапии и при стандартном виде лечения.

Комплекс лечебных мероприятий, включающий лазерное накожное облучение, позволил значимо снизить гипоксические явления при остром панкреатите легкой тяжести. При этом содержание молочной и пировиноградной кислот, коэффициент гипоксии превышали нормальный уровень на первый день госпитализации на 36,4, 35,5 и 23,81 % ($p < 0,05$) соответственно, а на седьмые сутки наблюдения – нормализовались.

Комплексное лечение с лазерной терапией в условиях тяжелой степени тяжести заболевания оказалось малоэффективным. Показатели гипоксических явлений на последние сутки исследовательского периода показывали патологические сдвиги: концентрация МК в плазме крови превышала норму на 45,4 % ($p < 0,05$), ПК – на 27,8 % ($p < 0,05$), КГ – на 65,1 % ($p < 0,05$).

По ходу наблюдения отмечена отличие в значениях показателей кислородного голодания только по отношению молочной кислоты: ее уровень в четвертой группе был ниже третьей на 7-е сутки на 12,1 % ($p < 0,05$). По остальным показателям достоверных отличий не было.

При изучении функционального состояния головного мозга у пациентов острым панкреатитом в период исследования до 7-х суток выявлено, что включение лазерной терапии дополнительно в стандартное лечение оказало значительную терапевтическую эффективность при легкой форме заболевания, менее – при тяжелой.

Показатели психометрических тестов (ТСЧ-А, ТСЧ-Б, точка в кругу, лабиринт) во второй группе были выше нормального уровня на первые сутки на 45,0, 95,1, 50,7 и 75,0 % ($p < 0,05$). К концу периода наблюдения значения тестов соответствовали показателям в норме.

Применение стандартно-квантовой терапии в условиях острого панкреатита тяжелой тяжести снижало функциональные расстройства головного мозга, однако на 7-е сутки они были выше нормы: по тесту ТСЧ-А – на 79,8 % ($p < 0,05$), ТСЧ-Б – на 81,2 % ($p < 0,05$), по тесту «Точка в кругу» – на 39,8 % ($p < 0,05$), по тесту «Лабиринт» – на 34,3 % ($p < 0,05$). Следовательно, отметим, что данный тип лечения при тяжелой форме болезни оказывает незначительное терапевтическое действие. При сравнении значений показателей этих тестов между IV и III группами показано, что время ТСЧ-А в четвертой было короче на 29,7 % ($p < 0,05$), ТСЧ-Б – на 18,7 % ($p < 0,05$), Точка в кругу – на 23,8 % ($p < 0,05$), лабиринт – на 15,1 % ($p < 0,05$).

Однако при сравнении результатов проведенной терапии в третьей группе (стандартная) с таковыми четвертой группы выявлена достоверная ассоциативная корреляция между психометрическими тестами в этих группах.

Третье: изучение динамики показателей гомеостаза и психометрических тестов при остром панкреатите на фоне квантово-метаболической терапии:

Данный вид терапии проведен лишь пациентам острым панкреатитом тяжелой степени в исследовательский период до 7-и суток.

При изучении гидрофильного и гидрофобного компонента в условиях острого панкреатита тяжелой степени на фоне включения ремаксолола и лазерной терапии дополнительно в стандартное лечение установлено, что этот вид лечения существенно снижает интенсивность показателей эндогенной интоксикации.

На начальном этапе применения квантово-метаболической терапии при тяжелой форме заболевания содержания МСМ ($\lambda=254$ и 280 нм) и индекс токсичности превышали нормальный уровень на 107,5, 91,7 и 278,5 % ($p<0,05$). При этом концентрации альбуминовой фракции (ОКА и ЭКА) были понижены на 19,8 и 40,3 % ($p<0,05$).

Использование данного вида лечения на протяжении 7-и суток оказал существенное терапевтическое действие в устранении интенсивности синдрома эндотоксемии. Показатели МСМ ($\lambda=254$ и 280 нм) и индекс токсичности, а также ОКА и ЭКА на конечном (7-е сутки) этапе вплотную приближались к норме.

При проведении сравнения данных показателей на финале исследования между 3-й, 4-й и 5-й группами выявлено, что значения МСМ ($\lambda=254$ и 280 нм) были ниже в пятой группе на 39,6 и 31,0 и 47,7 и 34,7 % ($p<0,05$), а ОКА и ЭКА – выше – на 92,3 и 30,2 и 190,2 и 78,6 % ($p<0,05$).

Исследование влияния квантово-метаболической терапии на выраженность липоперекисления, фосфолипазную и антиоксидантную активность в плазме крови показало, что применение данного вида дополнительно в традиционную терапию острого панкреатита тяжелой формы в течение 7-и суток способствовало существенному уменьшению интенсивности процессов перекисного окисления липидов и активности фосфолипазы A_2 , с одной стороны, и восстановлению нормальной концентрации супероксиддисмутазы – с другой.

Так, на седьмые сутки содержание диеновых конъюгатов, ТБК-активных продуктов и активность ФЛ A_2 в плазме крови превышали нормальные величины на 111,9, 158,3 и 630,0 % ($p<0,05$). В тоже время СОД была понижена на 54,9 %

($p < 0,05$). К концу (7-е сутки) наблюдения эти показатели уже соответствовали нормальному пределу.

Сравнительный анализ показателей оксидативного стресса и активности фосфолипазной и антиоксидантной систем показал, что значения ДГ, ТБК-реагирующих продуктов, ФЛ в пятой группе были ниже 3-й и 4-й на 33,9 и 10,7, 39,1 и 24,3, и 76,3 и 38,0 % ($p < 0,05$) соответственно, а концентрация супероксиддисмутазы была выше на 49,3 и 32,9 % ($p < 0,05$).

В нашем исследовании на фоне применения лазерно-ремаксолотерапии выявлена корреляционная зависимость интенсификации процессов перекисного окисления липидов с видом лечения при остром тяжелом панкреатите.

После включения лазерной терапии и ремаксолола дополнительно в традиционную схему лечения пациентов тяжелой формой острого панкреатита отмечалось значительное уменьшение гипоксических явлений в процессе лечения.

Так, концентрация МК, ПК и КГ в пятой группе на первые сутки были выше исходного показателя на 35,4, 34,4 и 47,4 % ($p < 0,05$). На финальные (7-е) сутки применения квантово-метаболического вида лечения уровень вышеуказанных показателей существенно снижался. Так, содержание лактата было больше нормы только на 18,5 % ($p < 0,05$), значение коэффициента гипоксии – на 35,3 % ($p < 0,05$), а уровень пирувата соответствовал норме.

Сравнительный анализ показывает, что эффективность данной терапии по отношению гипоксии, существенно выше, чем у других групп: уровень молочной кислоты в пятой группы была ниже третьей и четвертой на 39,6 и 22,7 % ($p < 0,05$), пировиноградной по сравнению с третьей группы на 7,4 % ($p < 0,05$), коэффициент гипоксии по сравнению с третьей и четвертой – на 23,0 и 17,8 % ($p < 0,05$).

При использовании базисно-квантово-метаболической терапии и наблюдалась положительная динамика функциональных изменений головного мозга при остром панкреатите тяжелой формы, которая характеризовалась

нормализацией значений показателей психометрических тестов в период наблюдения.

Значения тестов ТСЧ-А, ТСЧ-Б, Точки в круге и Лабиринт были увеличенными в первые сутки на 176,7, 130,3, 131,9 и 106,6 % ($p < 0,05$) соответственно. Применение данного вида терапии в течение 7-и суток приводило к восстановлению функционального статуса мозга и устраняло церебральные нарушения. Этому свидетельствует нормализация показателей ТСЧ-А, ТСЧ-Б, Точка в круге и лабиринт на конечном этапе.

Также при сравнении показателей церебральных дисфункции при остром панкреатите тяжелой степени установлено, что время проведения психометрических тестов (ТСЧ-А, ТСЧ-Б, Точки в круге и Лабиринт) в пятой группе было короче чем третьей и четвертой в конце на 49,9 и 28,8, 41,3 и 27,8, 44,7 и 27,3, 37,4 и 26,2 % ($p < 0,05$). В тоже время выявлена достоверная корреляция данных тестов между 4-й и 5-й группами.

Таким образом, анализ полученных данных дает основание установить ряд положений, весьма значимых для современной патофизиологии.

Во-первых, исследованиями внесены новые сведения по патогенезу энцефалопатии при остром панкреатите. Показано, что ее развитие неминуемо сопряжено с значительными расстройствами гомеостаза, в частности эндогенной интоксикацией, оксидативным стрессом, активностью фосфолипаз (на примере фосфолипазы А₂), гипоксией. Отметим, что все исследованные показатели гомеостаза прямо или опосредовано обладают способностью оказывать мембранодестабилизирующее действие – одного из основных механизмов нарушения функционального состояния клетки.

Указанный факт находит подтверждение не только в установленной связи показателей энцефалопатии с изменениями показателей гомеостаза при остром панкреатите легкой степени тяжести, но и в больших проявлениях указанных расстройств на органном и организменном уровнях при утяжелении острого панкреатита – тяжелой форме.

Во-вторых, установлены некоторые патогенетические эффекты лазерной терапии при остром панкреатите в аспекте влияния на состояние головного мозга. Показано, что положительное действие такого рода воздействия на важнейший орган центральной нервной системы осуществляется посредством его способности улучшать метаболические процессы, что реализуется в коррекции расстройств гомеостаза.

В-третьих, выявлено, что эффективность лазерной терапии находится в обратной зависимости от тяжести острого панкреатита: при утяжелении патологии эффективность уменьшается. Этот факт установлен при анализе результатов действия лазерной терапии у больных различной тяжести острого панкреатита. Оказалось, что результативность такого рода терапии при остром тяжелом панкреатите уменьшается.

В-четвертых, при анализе установления сопряженности панкреатогенной энцефалопатии с расстройствами гомеостаза, выявлено, что наиболее демонстративными показателями, по которым можно прогнозировать возникновение функциональных поражений головного мозга, а также эффективность лазерной терапии, являются фосфолипазная активность и перекисное окисление мембранных липидов.

В действительности при остром панкреатите легкой степени нами зарегистрировано существенное повышение активности фосфолипазы А₂ и липопероксидации. Однако степень их активизации не приводила к значимым мембранодестабилизирующим явлениям и, как следствие, меньшим явлениям энцефалопатии. При такой выраженности патофизиологических процессов лазерная терапия оказалась в состоянии их полноценной коррекции, что неминуемо отразилось на результатах. При тяжелом же остром панкреатите активность этих патогенных агентов была в значительной степени большей, что проявлялось не только в больших явлениях энцефалопатии, но и в заметном снижении эффективности лазерной терапии.

В-пятых, итоги исследований, в которых при остром тяжелом панкреатите была изучена эффективность сочетанного применения лазерной терапии и ремаксола, обладающего антиоксидантным и антигипоксантным действием, показали высокую результативность такого рода терапии. Оказалось, что в основе ее эффективности лежит способность существенно уменьшать активность фосфолипаз и перекисного окисления мембранных липидов даже при их запредельной активности, что зарегистрировано при тяжелой форме этой патологии. Такого рода комбинация, судя по результатам, потенцирует действие лазерной терапии, что важно для клинической результативности.

ВЫВОДЫ

1. У больных острым асептическим панкреатитом выраженность мозговой дисфункции зависит от тяжести патологии и сопряжена с эндогенной интоксикацией организма, активностью фосфолипазных систем, оксидативным стрессом, общей гипоксией.

2. При остром панкреатите тяжелой степени утяжеление энцефалопатии сопровождается наиболее существенными отклонениями со стороны одних из значимых цитocereбротоксических агентов – эндогенной интоксикацией (рост индекса токсичности плазмы по альбумину в 3,1 раза), активностью фосфолипазы А2 (рост в 6,8 раза), перекисным окислением мембранных липидов (увеличение в 2,1 раза), гипоксией (повышение коэффициента гипоксии в 1,6 раза).

3. Применение надсосудистого лазерного облучения крови у больных острым панкреатитом легкой степени приводит к сравнительно быстрой регрессии мозговой дисфункции и сопровождается эффективной коррекцией гомеостаза: уровень эндогенной интоксикации через 7 суток терапии уменьшается на 12,3 %, активность фосфолипазы А2 падает на 61,8 %, перекисное окисление мембранных липидов снижается на 19,5 % ($p < 0,05$).

4. При тяжелой степени тяжести острого панкреатита эффективность лазерной терапии в коррекции энцефалопатии уменьшается. На ее фоне выраженность цитocereбротоксических агентов сохраняется на высоком уровне.

5. Эффективность лазерной терапии в восстановлении мозговой функции при остром тяжелом панкреатите существенно повышается при включении в схему лечения ремаксолола, который обладает антиоксидантным и антигипоксантным эффектом. Церебропротекторная эффективность комбинированной терапии сопровождается сравнительно быстрой коррекцией расстройств гомеостатического баланса: уровень токсических продуктов в плазме крови через 7 суток снижается на 39,6 %, фосфолипазная активность падает на 76,3 %, перекисное окисление

мембранных липидов уменьшается на 33,9 %, индекс гипоксии понижается на 23,0 % ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При легкой степени тяжести острого панкреатита в коррекции энцефалопатии патогенетически обоснованным является применение надсосудистого лазерного облучения крови, которое позволяет сравнительно быстро корригировать (препятствует прогрессированию) расстройств гомеостаза.

Режим

2. При тяжелой степени тяжести острого панкреатита рекомендуется применение комбинированной терапии (лазерная и ремаксол), которая приводит к существенному уменьшению церебральной дисфункции за счет депрессии основных церебротоксических агентов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АОС – антиоксидантная система
АТФ – аденозинтрифосфат
АФК – активные формы кислорода
ЖК – жирные кислоты
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ИГ – индекс гипоксии
МК – молочная кислота
МСМ – молекулы средней массы
ОКА – общая концентрация альбумина
ОКА – общая концентрация альбумина
ОП – острый панкреатит
ПЖЖ – поджелудочная железа
ПК – пировиноградная кислота
ПК – пировиноградная кислота
ПОЛ – перекисное окисление липидов
ПОН – полиорганная недостаточность
РСА – резерв связывания альбумина
СОД – супероксиддисмутаза
СРО – свободно-радикальное окисление (СРО)
ТБК – тиобарбитуровая кислота
ТБК – тиобарбитуровые кислоты
ТЧС – тест связи чисел блока
ФЛА₂ – фосфолипаза А₂
ЭКА – эффективная концентрация альбумина
ЭКА – эффективная концентрация альбумина

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Актуальные вопросы хирургии поджелудочной железы [текст] / А.Ш. Ревешвили [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2018. – № 9. – С. 5–14
2. Алиев С.А. Энтеральный дистресс-синдром в неотложной абдоминальной хирургии: эволюция представлений, критерии дефиниции терминологии, некоторые аспекты патогенеза и лечения [текст] \ С.А. Алиев, Э.С. Алиев // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2018. – № 3. – С. 2–11.
3. Аль-Кубайси, Ш.С. Факторы риска прогрессирования острого панкреатита и развития осложнений [текст]: автореф. дис. кан. мед. наук: 14.01.17 / Аль-Кубайси Шейх-Ахмед Саад; Сар // автореф. дис. кан. мед. наук. Саранск. – 2018. – С. 24.
4. Антисекреторная терапия при остром панкреатите [текст] / Е.Е. Ачкасов [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2017. – № 4. – С. 69–72.
5. Багненко, С.Ф. Классификация острого панкреатита: современное состояние проблемы / С.Ф. Багненко (и др.) // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2015. – № 174-5. – С. – 86-92.
6. Баранов, Г.А. ДВС-синдром при остром некротическом панкреатите [текст] / Г.А.Баранов, И.Р. Сумеди // Хирург. – 2017. – № 1-2 (160). – С.3-10.
7. Барановский, А.Ю. Показатели заболеваемости и смертности от болезней органов пищеварения в СЗФО России и меры, принимаемые по их снижению [текст] / А.Ю. Барановский, А.М. Беляев, Э.А. Кондрашина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2019. – Т. 29. – № 1. – С. 36–46.
8. Белик, Б.М. Выбор лечебной тактики у больных острым деструктивным панкреатитом [текст] / Б.М. Белик, В.Н. Чернов, А.З. Алибеков // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2015. – № 6. – С. 26–31.

9. Большаков О.П. Оперативная хирургия и топографическая анатомия [текст]: учебник для ВОЗ / О.П. Большаков, Г.М. Семенов. – М. – 2018. – С. 960.
10. Винник, Ю.С. Значение интраабдоминальной гипертензии у больных с острым панкреатитом [текст] / Ю.С. Винник, О.В. Теплякова // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2016. – № 175 (5). – С. 110–113.
11. Влияние заместительной ферментной терапии на показатели качества жизни пациентов с хроническим панкреатитом [текст] / Т.В. Бидеева [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2019. – № 2. – С. 10–13.
12. Влияние лечения на уровень тревожности больных хроническим панкреатитом [текст] / М.М. Потяженко [и др.] // Web of Scholar. – 2018. – Т. 2. – № 2 (20). – С. 43–46.
13. Влияние ремаксола на состояние гуморального компонента системы гемостаза в ранние сроки острого панкреатита [текст] / А.П. Власов [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2015. – Т. 78. – С. 13–16.
14. Вопросы эффективной профилактики гнойно-септических осложнений при остром деструктивном панкреатите [текст] / А.Н. Волков [и др.] // В сборнике: Современная кардиология и вопросы междисциплинарного взаимодействия Материалы Республиканской научно-практической конференции. Под редакцией Е.И. Бусалаевой. – 2018. – С. 138–143.
15. Восстановление репаративной способности тканей при остром панкреатите [текст] / А.П. Власов [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2019. – №3. – С. 73–79
16. Гиперамилаземия – всегда ли это панкреатит? [текст] / К.А. Никольская [и др.] // Фарматека. – 2019. – Т. 26. – № 2. – С. 130–135.
17. Гуревич, К.Г. Побочное действие лекарственных средств на поджелудочную железу [текст] / К.Г. Гуревич, Ю. Б. Белоусов // Доказательная гастроэнтерология. – 2014. – № 3 (4). – С. 30–38

18. Динамика объемов госпитализации больных с острой хирургической патологией органов брюшной полости и брюшной стенки в кузбассе [текст] / В.И. Подолужный [и др.] // Медицина в Кузбассе. – 2018. – Т. 17. – № 1. – С. 29–33.
19. Динамические изменения некоторых показателей гемодинамики в системе воротной вены при остром панкреатите [текст] / Т.Н. Маршакова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=18487>.
20. Зависимость респираторного взрыва нейтрофилов от состояния их метаболизма у больных с разной степенью тяжести острого деструктивного панкреатита [текст] / А.А. Савченко [и др.] // Медицинская иммунология. – 2019. – Т. 21. – № 1. – С. 77.88.
21. Значимость продленной внутриартериальной лекарственной терапии в комплексном лечении панкреонекроза [текст] / Н.П. Ширяев [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 2. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28662>.
22. Индукторная способность мембраностабилизирующих препаратов [текст] / П.П. Зайцев [и др.] // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2018. – № 2. – С. 48–49.
23. Казаков, М.С. Влияние октреотида на летальность у больных с острым деструктивным [текст] / М.С. Казаков // В сборнике: Будущее науки - 2019 сборник научных статей 7-й Международной молодежной научной конференции. – Курск. – 2019. – С. 69–70.
24. Кардиоэнтеральная протекция квантово-метаболической терапии при остром панкреатите [текст] / Н.А. Мышкина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 5. URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=25123>.
25. Квантово-метаболическая терапия в коррекции расстройств гомеостаза при остром панкреатите тяжелой степени на ранних стадиях [текст] / А.П.

- Власов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 3. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28774>.
26. Клайн, Д. Острая абдоминальная патология [текст]: учебник для ВОЗ: 4-е изд. / Д. Клайн, Л. Стед. – М.: Лаборатория знаний. – 2017. – С. 293.
27. Комплексная диагностика и методы лечения синдрома энтеральной недостаточности у пациентов с острым панкреатитом [текст] / Али-Заде Сухроб Гаффарович [и др.] // Вестник Авиценны. – 2019. – Т. 21. – № 1. – С. 136–140.
28. Коррекция трофологической недостаточности у больных хроническим панкреатитом [текст] / Н.С. Гаврилина [и др.] // Архивь внутренней медицины. – 2019. – Т. 9. – № 1 (45). – С. 70–84.
29. Крылова, Н.Н. Хирургические болезни [текст]: учебник для студентов медико-профилактических факультетов / Н.Н. Крылова. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2017. – С. 624.
30. Кузина, М.И. Хирургические болезни [текст]: учебник для ВОЗ / М.И. Кузина – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2018. – С. 992.
31. Кузнецова, Н.А. Общая хирургия [текст]: учебник для ВОЗ / Н.А. Кузнецова. – Издательство МЕД пресс-информ. – 2018. – С. 896.
32. Лазерный витреолизис и витрэктомия в лечении плавающих помутнений стекловидного тела [текст] / В.А. Шаимова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 1. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28514>.
33. Легочно-плевральные осложнения панкреатита [текст] / Л.П. Котельникова [и др.] // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2017. – № 176 (3). – С. 28–31.
34. Лечение панкреонекроза с учетом утвержденных клинических рекомендаций [текст] / Ю.Ю. Солодов [и др.] // Московский хирургический журнал. – № 3 (61). – 2018. – С. 20–21.

35. Махмадов, Ф.И. Современные аспекты лечения острого билиарного панкреатита [текст] / Ф.И. Махмадов, Д.Ж. Мирбегиёв, П.Ш. Каримов // Московский хирургический журнал. – № 3 (61). – 2018. – С. 12.
36. Мерзликин, Н.В. История болезни хирургического больного [текст]: учебное пособие / Н.В. Мерзликин. – Город, – 2015. – С. 144.
37. Морфологическая верификация этапности развития острого некротизирующего панкреатита в эксперименте [текст] / Е.И. Вижинис [и др.] // Медицинский журнал. – 2018. – № 1 (63). – С. 64–67.
38. Нерешенные вопросы лечения острого деструктивного панкреатита [текст] / Д.В. Куликов [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2019. – Т. 12. – № 2. – С. 134–140.
39. Нерешенные вопросы острого панкреатита [текст] / А.А. Кульчиев [и др.] // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2018. – № 1. – С. 37.
40. Новые системы оценки тяжести и прогнозирования исходов острого панкреатита (обзор литературы) [текст] / А.А. Литвин [и др.] // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2018. – № 3. – С. 25–30.
41. Нурмаков, Д.А. Хирургические болезни [текст]: учебник для ВОЗ / Нурмаков Д.А. – М.: Литтерра. – 2017. – С. 640.
42. Обоснование нового подхода в коррекции хирургического эндотоксикоза различного происхождения [текст] / В.А. Болотских [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 1. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28575>.
43. Окислительный стресс и образование NO при церулеин-индуцированном панкреатите у крыс [текст] / К. Тиманн [и др.] // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2019. – Т. 8. – № 1. – С. 68–76.
44. Оксидативный стресс и активизация фосфолипаз - факторы прогрессирования эндогенной интоксикации [текст] / А.П. Власов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 4. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28964>.

- 45.Общехирургические аспекты диагностики и лечения острого панкреатита [текст] / С.А. Колесников [и др.] // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2018. – № 1. – С. 34.
- 46.Оптимальная тактика ведения больных с острым деструктивным панкреатитом [текст] / М.С. Болоков [и др.] // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2018. – № 1. – С. 32.
- 47.Оптимизация лечения инфицированного панкреонекроза [текст] / Б.С. Суковатых [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – Т. IX. № 4. – 2016. – С. 258-265.
- 48.Осложнения открытых операций при тяжелом остром панкреатите [текст] / В.П. Глабай, [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2017. – 10. – С. 72–76.
- 49.Основы эффективности антиоксидантной терапии при остром панкреатите (экспериментальное исследование) [текст] / А.П. Власов [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – № 13 (3). – С. 14–18.
- 50.Особенности диагностики острого панкреатита [текст] / А.А. Козина [и др.] // Авиценна. –2018. – № 18. – С. 70–72.
- 51.Острый некротический панкреатит – причины летальных исходов: одноцентровое ретроспективное исследование [текст] / Д.В. Мизгирев [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2019. – Т. 12. – № 1 (42). – С. 29–37.
- 52.Острый панкреатит в молодом возрасте [текст] / А.А. Акимов [и др.] // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т. 20. – № 4. – С. 18–21.
- 53.Острый панкреатит: современная классификация и общие принципы лечения [текст] / В.Е. Волков [и др.] // Здравоохранение Чувашии. – 2017. – № 3. – С. 57–60.

54. Отдаленные результаты лечения тяжелого острого панкреатита [текст] / А.С. Ермолов [текст] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2016. – № 10. – С. 11–15.
55. Патогенетическое обоснование новых подходов в повышении энтерогематического барьера при панкреонекрозе [текст] / А.П. Власов [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1 (Ч. 2). – С. 235–239.
56. Петрушенко, В.В. Оксидативный стресс у больных острым панкреатитом: ассоциации с ССВР и органной дисфункцией [текст] / В.В. Петрушенко, А.В. Столярчук // Медицина неотложных состояний. – 2016. – № 5 (76). – С. 105–109.
57. Пидгирный, Б.Я. Гемостазиологические нарушения и противовоспалительная терапия у больных острым панкреатитом [текст] / Б.Я. Пидгирный // Медицина неотложных состояний. – 2017. – № 2(81). – С. 51–57.
58. Подолужный, В.И. Острый панкреатит: современные представления об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении [текст] / В.И. Подолужный // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2017. – № 4. – С. 62–71.
59. Проблема острого панкреатита в Красноярском крае [текст] / Д.В. Черданцев [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 2. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28731>.
60. Прогноз развития гнойно-деструктивных осложнений во II фазе тяжелого острого панкреатита [текст] / Ю.С. Винник [и др.] // Московский хирургический журнал. – 2018. – № 4 (62). С. 14–19.
61. Профилактика моторно-эвакуаторных нарушений и инфицирования панкреонекроза при тяжелом остром панкреатите за счет современной коррекции внутрибрюшного давления [текст] / О.Х. Халидов [и др.] // Московский хирургический журнал. – 2018. – № 3 (61). – С. 21–22.

- 62.Пряхин, В.Ф. Диагностика болезней хирургического профиля [текст]: учебник для ВОЗ / В.Ф. Пряхин, В.С. Грошилина – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2018. – С. 592.
- 63.Пугаев, А.В. Острый панкреатит [текст]: монография / А.В. Пугаев, Е.Е. Ачкасов. –М. – 2019. – С. 36–55.
- 64.Пути оптимизации хирургического лечения больных жкб и её осложнений у пациентов с высоким операционно-анестезиологическим риском [текст] / П.М. Назаренко [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2019. – Т. 12. – № 1. – С. 23–28.
- 65.Развитие ранней органной недостаточности при некротизирующем остром панкреатите [текст] / Ю.С. Винник [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 4. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27762>.
- 66.Распространенный пара панкреатит определяет тяжесть больных острым панкреатитом в первую неделю заболевания [текст] / Т.Г. Дюжева [и др.] // Московский хирургический журнал. – 2018. – № 3 (61). – С. 7.
- 67.Рахимов, Р.Р. Комплексный подход к диагностике и лечению инфицированного панкреонекроза [текст] / Р.Р. Рахимов // Пермский медицинский журнал. – 2016. – Т. XXXIII. № 6. – С. 36–41.
- 68.Результаты диагностики и лечения острого панкреатита [текст] / Б.С. Суковатых [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2015. – Т. 8. – № 3 (28). – С. 263–268.
- 69.Ризаев, К.С. Оптимизация диагностики и лечения острого панкреатита [текст] / К.С. Ризаев, Б.К. Алтиев, Ш.Э. Баймурадов // Материалы XXIV международного конгресса ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ "Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии". – Санкт-Петербург: Б.и. – 2017. – С. 73–74.

70. Ринчинов, В.Б. Сравнительный анализ эндоскопических транспапиллярных вмешательств (обзор литературы) [текст] / В.Б. Ринчинов, А.Н. Плеханов // Acta Biomedica Scientifica. – 2019. – Т. 4. – № 1. – С. 120–123.
71. Родоман, Г.В. ДВС-синдром при панкреонекрозе [текст] / Г.В. Родоман, Т.И. Шалаева, Е.А. Степанов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2018. – № 5. – С. 19–27.
72. Родоман, Г.В. Применение эндотелиопротектора при лечении больных с острым некротическим панкреатитом [текст] / Г.В. Родоман, Т.И. Шалаева, А.Б. Барганджия // Хирург. – 2016. – №9 (143). – С.50–63.
73. Ромашенко, А.В. Перспективы лабораторной диагностики хронического панкреатита алкогольной этиологии [текст] / А.В. Ромашенко // Проблемы научной мысли. – 2019. – Т. 4. – № 3. – С. 52–57.
74. Савельева, В.С. Хирургические болезни [текст]: учебник для ВОЗ: в 2 т. / В.С. Савельева, А.И. Кириенко – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2017. – Т. 1. – С. 720.
75. Семенов, Г.М. Оперативная хирургия и топографическая анатомия [текст]: учебник для ВОЗ: 4-е изд. / Г.М. Семенов, О.П. Большаков – М.: Питер. – 2019. – С. 960.
76. Системные маркеры тяжести острого панкреатита в асептическую фазу [текст] / А.П. Власов [и др.] // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2017. – № 1. – С. 5–17.
77. Смоляр, Я.В. Консервативная терапия острого алкогольного панкреатита [текст] // Я.В. Смоляр, Т.А. Филатова, М.С. Фуныгин // В сборнике: Молодёжь и медицинская наука Материалы V Межвузовской научно-практической конференции молодых ученых. – 2018. – С. 409.
78. Современные подходы к инфузионной терапии и парентеральному питанию у пациентов с тяжелым острым панкреатитом и острым почечным повреждением [текст] / О.Л. Подкорытова [и др.] // Московский хирургический журнал. – 2016. – № 3 (49). – С. 49–52.

- 79.Современные представления о патогенезе, диагностике и хирургическом лечении билиарного панкреатита [текст] / С.Я. Ивануса [и др.] // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2017. – № 176 (1). – С. 120–124.
- 80.Современные хирургические подходы в лечении острого некротического панкреатита [текст] / Д.И. Дронов [и др.] // Хирургия Восточная Европа. – 2019. – № 1. – С. 26–33.
- 81.Солоднина, Е.Н. Конфокальная лазерная эндомикроскопия в диагностике заболеваний внепеченочных желчных протоков [текст] / Е.Н. Солоднина, Н.В. Фомичева, Д.Н. Ульянов // Анналы хирургической гепатологии. – 2019. – Т. 24. – № 1. – С. 11–16.
- 82.Состояние легких при остром деструктивном панкреатите [текст] / С.Д. Андреева [и др.] // Морфология. – 2019. – Т. 155. – № 2. – С. 18–19.
- 83.Статистический анализ распространённости и структуры острого панкреатита на основе архивных данных КБ СОГМА РСО-АЛАНИИ [текст] / Г.Г. Макиев [и др.] // Colloquium-journal. – 2019. – № 2–2 (26). – С. 29–30.
- 84.Стяжкина, С.Н. Частота встречаемости диагноза "острый панкреатит" среди пациентов хирургического отделения 1 РКБ УР [текст] / С.Н. Стяжкина, А.С. Воробьева, О.Н. Наумова // Наука и образование сегодня. – 2019. – № 1 (36). – С. 89–92.
- 85.Стяжкина, С.Н., Актуальные проблемы диагностики и лечения острого панкреатита на примере клинического случая [текст] / С.Н. Стяжкина, Р.Р. Салихова, А.А. Акимов // Авиценна. – 2019. – № 34. – С. 18–22.
- 86.Тромбоэластография в оценке гемостазкорректирующих эффектов Ремаксол при остром тяжелом панкреатите [текст] / А.П. Власов [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – Выпуск 149. – № 1. – С. 74–79.

87. Уроков, Ш.Т. Комплексный подход в лечении острого панкреатита (обзор литературы) [текст] / Ш.Т. Уроков, Т.Я. Мусоев, С.Ф. Сулейманов [и др.] // Тверской медицинский журнал. – 2018. – № 1. – С. 24–33.
88. Ушаков, А.А. Современные аспекты этиологии, патогенеза, классификации острого панкреатита [текст] / Ушаков А.А., Овчинников В.И., Бабушкин Д.А. // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 2. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24168>.
89. Файзулина, Р.Р. Оптимизация лечения больных с инфицированным панкреонекрозом [текст] / Р.Р. Файзулина, О.Б. Нузова, Е.А. Михайлова // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т. 20. – № 2. – С. 29–33.
90. Факторы прогрессирования острого панкреатита [текст] / А.П. Власов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 5; URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=28045>.
91. Факторы риска и профилактика послеоперационного панкреатита при резекционных вмешательствах на поджелудочной железе [текст] / А.Г. Кригер [текст] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2016. – № 7. – С. 4–10.
92. Фармакологическая коррекция иммунных и метаболических нарушений при остром билиарном панкреатите различной степени тяжести [текст] / П.К. Микаелян [и др.] // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2019. – Т. 5. – № 1. – С. 63–83.
93. Функционально-метаболическая активность полиморфноядерных лейкоцитов периферической крови при экспериментальном остром панкреатите на фоне алкогольной интоксикации [текст] / О.Н. Бушмина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 1. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26065>.

94. Функционально-метаболическое кардиопротекторное действие лазеротерапии при синдроме эндогенной интоксикации [текст] / Н.А. Мышкина [и др.] // Лазерная медицина. – 2016. – Т. 20. - № 3. – С. 96–97.
95. Функционально-метаболическое состояние печени и почек при эндоинтоксикации на фоне лазеротерапии [текст] / А.П. Власов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2; URL: <http://www.science-education.ru/131-23420>.
96. Хирургические болезни [текст]: учебник для ВОЗ: в 2 т. / Мерзликин Н.В. [и др.] – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2015. – Т. 2. – С. 600.
97. Хирургические болезни. Руководство по обследованию больного [текст]: учебное пособие / Черноусов А.Ф. [и др.]. – Город, – 2016. – С. 288.
98. Хирургия повреждений поджелудочной железы [текст] / А.С. Ермолов [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2015. – № 10. – С. 9–15
99. Хоха, В.М. Острый панкреатит: обзор рекомендаций [текст] / В.М. Хоха, Д.В. Хоха // Экстренная медицина. – 2017. – № 1. – С. 94–103.
100. Шотт, А.В. Определение нарушений микроциркуляторной среды с помощью эдемометрии и цифровой оценки [текст] / А.В. Шотт, В.Л. Казушик, А.Д. Карман // Военная медицина. – 2018. – № 1 (46). – С. 68–72.
101. Эндотелиальная дисфункция и развитие органной недостаточности при остром панкреатите [текст] / Ю.С. Винник [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 5. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27889>.
102. Экспериментальное обоснование применения лазеротерапии при синдроме эндогенной интоксикации перитонеального генеза [текст] / А.П. Власов [и др.] // Лазерная медицина. – 2016. – Т. 20. - № 3. – С. 25.
103. Эндотелиальная дисфункция при остром панкреатите [текст] / С.Н. Стяжкина [и др.] // Проблемы науки. – 2017. – №5 (18). – С. 91–92.

104. Энтерогепатопротективная терапия при механической желтухе [текст] / Т.И. Власова [и др.] // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2018. – № 2. С. <http://vestnik-sg.ru/archives/2-2018.pdf>.
105. Эффективность квантово-метаболической терапии в повышении толерантности сердца к оксидативно-токсическому повреждению [текст] / Н.А. Мышкина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2; URL: <http://www.science-education.ru/129-23161>.
106. A comparison of multi-factor scoring systems and single serum markers for the early prediction of the severity of acute pancreatitis [Text] / W.H. He [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2017. – P. 1–5.
107. Acute kidney injury and the risk of mortality in patients with methanol intoxication [Text] / Shu-Ting Chang [et al.] // BMC Nephrol. – 2019. – № 20. – P. 205. Doi: 10.1186/s12882-019-1404-0.
108. Acute Necrotizing Encephalopathy: An Underrecognized Clinicoradiologic Disorder [Text] / Xiujuan Wu [et al.] // Mediators Inflamm. – 2015. Doi: 10.1155/2015/792578.
109. Acute Pancreatitis – Progress and Challenges: A Report on an International Symposium [Text] / E. Afghani [et al.] // Pancreas. – 2015. – № 44(8). P. 1195–1210.
110. Acute Pancreatitis in Advanced Chronic Kidney Disease and Kidney Transplant Recipients: Results of a US Nationwide Analysis [Text] / P.T. Kroner [et al.] // Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes. – 2019. – № 3 (2). – P. 160–168. Doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2019.03.006.
111. Akinosoglou, K. Immune-modulating therapy in acute pancreatitis: Fact or fiction [Text] / K. Akinosoglou, Ch. Gogos // World J Gastroenterol. – 2014. – № 20 (41). – P. 15200–15215. Doi: 10.3748/wjg.v20.i41.15200.
112. Analysis of the spectrum and resistance of pathogen causing sepsis in patients with severe acute pancreatitis [Text] / H.X. Ma [et al.] // Zhonghua Wai Ke Za Zhi. – 2017. – Vol. 55. – № 5. – P. 378–383.

113. Antioxidant Defense, Oxidative Modification, and Salivary Gland Function in an Early Phase of Cerulein Pancreatitis [Text] / M. Maciejczyk [et al.] // *Oxid Med Cell Longev.* – 2019. Doi: 10.1155/2019/8403578.
114. Application of Plasma Exchange in Steroid-Responsive Encephalopathy [Text] / Yuting Jiang [et al.] // *Front Immunol.* – 2019. – № 10. – P. 324. Doi: 10.3389/fimmu.2019.00324.
115. Autoantibody detection is not recommended for chronic pancreatitis: a cross-sectional Study of 557 patients [Text] / X.P. Zeng [et al.] // *BMC Gastroenterology.* – 2019, –№ 19. – P. 31.
116. Autoantibody detection is not recommended for chronic pancreatitis: a cross-sectional Study of 557 patients [Text] / X. Zeng [et al.] // *BMC Gastroenterol.* – 2019. – № 19. – P. 31. Doi: 10.1186/s12876-019-0947-7.
117. Bidirectional Effects of Pyrrolidine Dithiocarbamate on Severe Acute Pancreatitis in a Rat Model [Text] / H. Yang [et al.] // *Dose Response.* 2019 Jan-Mar; 17(1): 1559325819825905. Published online 2019 Jan 31. doi: 10.1177/1559325819825905
118. Biologically active metabolite(s) from haemolymph of red-headed centipede *Scolopendra subspinipes* possess broad spectrum antibacterial activity [Text] / S.M. Ali [et al.] // *AMB Express.* – 2019. – № 9. – P. 95. Doi: 10.1186/s13568-019-0816-3.
119. Body-mass index correlates with severity and mortality in acute pancreatitis: A meta-analysis [Text] / D. Dobszai [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2019. – № 25 (6). – P. 729–743. Doi: 10.3748/wjg.v25.i6.729.
120. Chatila, A.T. Evaluation and management of acute pancreatitis [Text] / A.T. Chatila, M. Bilal, P. Guturu // *World J Clin Cases.* – 2019. – № 7 (9). – P. 1006–1020. Doi: 10.12998/wjcc.v7.i9.1006.
121. Class I histone deacetylase inhibition improves pancreatitis outcome by limiting leukocyte recruitment and acinar-to-ductal metaplasia [Text] / Bombardo M. [et al.] // *British journal of pharmacology.* – 2017. –№ 174 (21). – P. 330–338.

122. Clinical and Immunological Profile of Anti-factor H Antibody Associated Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Nationwide Database [Text] / M. Puraswani [et al.] // *Front Immunol.* – 2019. – № 10. – P. 1282. Doi: 10.3389/fimmu.2019.01282.
123. Clinical efficacy of high-flow nasal humidified oxygen therapy in patients with hypoxemia [Text] / Qiliang Hou [et al.] // *PLoS One.* – 2019. – 14 (6). Doi: 10.1371/journal.pone.0216957.
124. Cytokine Adsorption in Critically Ill Patients Requiring ECMO Support [Text] / A. Lothar [et al.] // *Front Cardiovasc Med.* – 2019. – № 6. – P. 71. Doi: 10.3389/fcvm.2019.00071.
125. Da Silva, S. Acute Pancreatitis Etiology Investigation: A Workup Algorithm Proposal [Text] / S. Da Silva, M. Rocha, J. Pinto-de-Sousa // *Port. J. Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 24. – № 3. – P. 129–136.
126. Development and validation of a risk prediction score for severe acute pancreatitis [Text] / W. Hong [et al.] // *J Transl Med.* – 2019. – № 17. – P. 146. Doi: 10.1186/s12967-019-1903-6.
127. Development and validation of three machine-learning models for predicting multiple organ failure in moderately severe and severe acute pancreatitis [Text] / Qiu Qiu [et al.] // *BMC Gastroenterol.* – 2019. – № 19. – P. 118. Doi: 10.1186/s12876-019-1016-y.
128. Dexamethasone protects the glycocalyx on the kidney microvascular endothelium during severe acute pancreatitis [Text] / W. Yu [et al.] // *J Zhejiang Univ Sci B.* – 2019. – № 20 (4). – P. 355–362. Doi: 10.1631/jzus.B1900006.
129. Differentiation of Autoimmune Pancreatitis from Pancreatic Cancer Remains Challenging [Text] / L.D. Dickerson [et al.] // *World Journal of Surgery.* – 2019. – P. 1–8.
130. Dynamic Measurement of Disease Activity in Acute Pancreatitis: The Pancreatitis Activity Scoring System [Text] / B.U. Wu [et al.] // *Am J Gastroenterol.* – 2017. – №112 (7). – P. 1144–1152. Doi: 10.1038/ajg.2017.114.

131. Early prediction of infected pancreatic necrosis secondary to necrotizing pancreatitis [Text] / H.Z. Chen [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – Vol. 96. – № 30. – P. 7487.
132. Effects of Melatonin and Its Analogues on Pancreatic Inflammation, Enzyme Secretion, and Tumorigenesis [Text] / J. Jaworek [et al.] // *Ent. J. Mol. Sci.* – 2017. – Vol. 18. – № 5. – P. 1014.
133. Exocrine Pancreatic Insufficiency Following Acute Pancreatitis: Systematic Review and Meta-Analysis [Text] / Wei Huang [et al.] // *Dig Dis Sci.* – 2019. – №. 64 (7). – P. 1985–2005. Doi: 10.1007/s10620-019-05568-9.
134. Exploring the metabolic syndrome: Nonalcoholic fatty pancreas disease [Text] / R. Catanzaro [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2016. – № 22 (34). – P. 7660–7675. Doi: 10.3748/wjg.v22.i34.7660.
135. Extracellular vesicle-mediated macrophage activation: An insight into the mechanism of thioredoxin-mediated immune activation [Text] / Ch. Yarana [et al.] // *Redox Biol.* – 2019. – № 26. Doi: 10.1016/j.redox.2019.101237.
136. Extracellular vesicles and their synthetic analogues in aging and age-associated brain diseases [Text] / J.A. Smith [et al.] // *Biogerontology.* – 2015. – №. 16 (2). – P. 147–185. Doi: 10.1007/s10522-014-9510-7.
137. Factors associated with acute kidney injury in acute respiratory distress syndrome [Text] / A. Panitchote [et al.] // *Ann Intensive Care.* – 2019. – № 9. – P. 74. Doi: 10.1186/s13613-019-0552-5.
138. Faghih, M. New Advances in the Treatment of Acute Pancreatitis [Text] / M. Faghih, C. FanVikesh, K. Singh // *Current Treatment Options in Gastroenterology.* – 2019. – Vol. 17. – № 1. – P. 146–160.
139. Fluid sequestration is a useful parameter in the early identification of severe disease of acute pancreatitis [Text] / T. Takeda [et al.] // *Journal of Gastroenterology.* – 2019. – Vol. 54. № 4. – P. 359–366.

140. Gastrointestinal complications following on-pump cardiac surgery—A propensity matched analysis [Text] / K. Marsoner [et al.] // *PLoS One*. – 2019. – 14 (6). – №. Doi: 10.1371/journal.pone.0217874.
141. GUT microbiota dysbiosis worsens the severity of acute pancreatitis in patients and mice [Text] / Yin Zhu [et al.] // *Journal of Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 54. № 4. – P. 347–358.
142. Hameed, A.M. Significant elevations of serum lipase not caused by pancreatitis: a systematic review [Text] / A.M. Hameed, V.W. T Lam, H.C. Pleass // *HPB (Oxford)*. – 2015. – № 17 (2). – P. 99–112. Doi: 10.1111/hpb.12277.
143. How is brain injury-caused pancreatitis managed? [Text] / A. Elham [et al.] // *Pancreas*. – 2015. – № 44 (8). – P 1195–1210.
144. Immune-related adverse events following administration of anti-cytotoxic T-lymphocyte-associated protein-4 drugs: a comprehensive systematic review and meta-analysis [Text] / Hang Xu [et al.] // *Drug Des Devel Ther*. – 2019. – № 13. – P. 2215–2234. Doi: 10.2147/DDDT.S196316.
145. In vitro and in vivo Metabolism of a Potent Inhibitor of Soluble Epoxide Hydrolase, 1-(1-Propionylpiperidin-4-yl)-3-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)urea [Text] / D. Wan [et al.] // *Front Pharmacol*. – 2019. – № 10. – P. 464. Doi: 10.3389/fphar.2019.00464.
146. Khatua, B. Obesity and pancreatitis [Text] / B. Khatua, B. El-Kurdi, V.P. Singh // *Curr Opin Gastroenterol*. – 2017. – № 33 (5). – P. 374–382. Doi: 10.1097/MOG.0000000000000386.
147. Lee, H. Molecular Profiling of Inflammatory Bowel Disease: Is It Ready for Use in Clinical Decision-Making? [Text] / H. Lee, I. Cleyne // *Cells*. – 2019. – № 8 (6). P. 535. Doi: 10.3390/cells8060535.
148. Long-term quality of voice is usually acceptable after initial hoarseness caused by a thyroidectomy or a parathyroidectomy [Text] / I. Christakis [et al.] // *Gland Surg*. – 2019. – № 8 (3). – P. 226–236. Doi: 10.21037/gs.2018.09.02.

149. Maatman, Th.K. High Rates of Readmission in Necrotizing Pancreatitis: Natural History or Opportunity for Improvement? [Text] / Th.K. Maatman // *Journal of Gastrointestinal Surgery*. – 2019. – P. 1–6.
150. Management of infected pancreatic necrosis: state of the art [Text] / R. Rasslan [et al.] // *Rev Col Bras Cir*. – 2017. – Vol. 44. – № 5. – P. 521–529.
151. Manxia, An. Urinary Biomarkers of Brain Diseases [Text] / Manxia An, Youhe Gao // *Genomics Proteomics Bioinformatics*. – 2015. – P. 13 (6). – P. 345–354. Doi: 10.1016/j.gpb.2015.08.005.
152. Meher, S. Acute massive gastric distension in acute pancreatitis [Text] / S. Meher, N. Debta // *Pan Afr Med J*. – 2019. – № 33. – P. 8. Doi: 10.11604/pamj.2019.33.8.18769.
153. Mesenchymal stem cells decrease blood–brain barrier permeability in rats with severe acute pancreatitis [Text] / R. Lin [et al.] // *Cell Mol Biol Lett*. – 2019. – № 24. – P. 43. Doi: 10.1186/s11658-019-0167-8.
154. Murine Models of Acute Pancreatitis: A Critical Appraisal of Clinical Relevance [Text] / P. Silva-Vaz [et al.] // *Int J Mol Sci*. – 2019. – № 20 (11). – P. 2794. Doi: 10.3390/ijms20112794.
155. Neuroprotective exendin-4 enhances hypothermia therapy in a model of hypoxic-ischaemic encephalopathy [Text] / E. Rocha-Ferreira [et al.] // *Brain*. 2018. – № 141 (10). – P. 2925–2942. Doi: 10.1093/brain/awy220.
156. New Risk Factors for Infected Pancreatic Necrosis Secondary to Severe Acute Pancreatitis: The Role of Initial Contrast-Enhanced Computed Tomography Digestive [Text] / Ling Ding [et al.] // *Diseases and Sciences*. – 2019. – Vol. 64. – № 2. – P. 553–560.
157. Non-invasive neuromodulation for migraine and cluster headache: a systematic review of clinical trials [Text] / R. Uwe [et al.] // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 2019. – № 90 (7). – P. 796–804. DOI: 10.1136/jnnp-2018-320113.

158. Obestatin Accelerates the Recovery in the Course of Ischemia/Reperfusion-Induced Acute Pancreatitis in Rats [Text] / J. Bukowczan [et al.] // PLoS One. – 2015. – № 10 (7). Doi: 10.1371/journal.pone.0134380.
159. Oxidative stress and inflammatory signaling in cerulein pancreatitis [Text] / Ji Hoon Yu, H. Kim // World J Gastroenterol. – 2014. – № 20 (46). – P 17324–17329. Doi: 10.3748/wjg.v20.i46.17324.
160. Pancreatic Juice Exosomal MicroRNAs as Biomarkers for Detection of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma [Text] / So Nakamura [et al.] // Annals of Surgical Oncology. – 2019. – P. 1–8.
161. Perri, G. Updates in the Management of Acute Pancreatitis [Text] / G. Perri, G. Marchegiani, C. Bassi // Operative Techniques and Recent Advances in Acute Care and Emergency Surgery. – 2019. – P. 445–454.
162. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of Da-Cheng-Qi decoction in the liver of rats with severe acute pancreatitis [Text] / Yu-Mei Zhang [et al.] // World J Gastroenterol. 2017, – № 23 (8). – P. 1367–1374. Doi: 10.3748/wjg.v23.i8.1367.
163. Pharmacological interventions for acute pancreatitis [Text] / M. Elisabetta [et al.] //Cochrane Database Syst Rev. – 2017. – № 4. CD011384.
164. Phytoceuticals in Acute Pancreatitis: Targeting the Balance between Apoptosis and Necrosis [Text] / Laura Gaman [et al.] // Evid Based Complement Alternat Med. – 2018. 5264592. Doi: 10.1155/2018/5264592.
165. Plasma cytokines can help to identify the development of severe acute pancreatitis on admission [Text] / D. Li-Hui Deng [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2017. – № 96 (28). Doi: 10.1097/MD.00000000000007312.
166. Prophylactic antibiotics in acute pancreatitis: endless debate [Text] / M.M. Mourad [et al.] // Ann. R. Coll. Surg. Engl. – 2017. – Vol. 99. – № 2. – P. 107–112.
167. Protective effects of urocortin 2 against caerulein-induced acute pancreatitis [Text] / J. Yuan [et al.] // PLoS One. – 2019. – № 14(5). Doi: 10.1371/journal.pone.0217065

168. Recent advances in the diagnosis and management of chronic pancreatitis [Text] / Ch. Kwon [et al.] // *Korean J Intern Med.* – 2019. – № 34 (2). – P. 242–260. Doi: 10.3904/kjim.2019.051.
169. Recent insights into the pathogenic mechanism of pancreatitis: role of acinar cell organelle disorders [Text] / A.S. Gukovskaya [et al.] // *Pancreas.* – 2019. – № 48 (4). – P. 459–470.
170. Ropolo, A. Measuring Autophagy in Pancreatitis [Text] / A. Ropolo, D. Grasso, M.I. Vaccaro // *Autophagy.* – 2019. – P. 541–554.
171. Sclerosing lipogranulomatosis-induced chronic hypercalcemia and acute pancreatitis [Text] / F.L. McRae [et al.] // *JAAD Case Rep.* – 2019. – № 5 (7). – P. 587–589. Doi: 10.1016/j.jdc.2019.05.003.
172. Secreted klotho from exosomes alleviates inflammation and apoptosis in acute pancreatitis [Text] / Na Wang [et al.] // *Am J Transl Res.* – 2019. – № 11 (6). – P. 3375–3383.
173. Serum D-dimer levels at admission for prediction of outcomes in acute pancreatitis [Text] / J. Wan [et al.] // *BMC Gastroenterol.* – 2019. – № 19. – P. 67. Doi: 10.1186/s12876-019-0989-x.
174. Severe Hypertriglyceridemia-induced Acute Pancreatitis: Successful Management by Plasmapheresis [Text] / B. N. R. Ramesh [et al.] // *Indian J Nephrol.* – 2019. – № 29 (3). – P. 217–219. Doi: 10.4103/ijn.IJN_241_17.
175. SGLT-2 inhibitors as promising therapeutics for non-alcoholic fatty liver disease: pathophysiology, clinical outcomes, and future directions [Text] / N.E. Gharaibeh [et al.] // *Diabetes Metab Syndr Obes.* – 2019. – № 12. – P. 1001–1012. Doi: 10.2147/DMSO.S212715.
176. Shah, A.P. Acute pancreatitis: current perspectives on diagnosis and management [Text] / A.P. Shah, M.M. Mourad, S.R. Bramhall // *J Inflamm Res.* – 2018. – № 11. – P. 77–85. Doi: 10.2147/JIR.S135751.

177. Stress and functional neurological disorders: mechanistic insights [Text] / M. Gabrielle [et al.] // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 2019. – № 90 (7). – P. 813–821. DOI: 10.1136/jnnp-2018-318297.
178. The Effects of Lycium Barbarum Polysaccharide (LBP) in a Mouse Model of Cerulein-Induced Acute Pancreatitis [Text] / G. Xiong [et al.] // *Med Sci Monit*. – 2019. – № 25. – P. 3880–3886. Doi: 10.12659/MSM.913820.
179. The In Vitro Effects of Pentamidine Isethionate on Coagulation and Fibrinolysis [Text] / R.A. Al-Horani [et al.] // *Molecules*. – 2019. – № 24 (11). – P. 2146. Doi: 10.3390/molecules24112146.
180. The Interplay between Inflammation, Coagulation and Endothelial Injury in the Early Phase of Acute Pancreatitis: Clinical Implications [Text] / D. Paulina [et al.] // *Int J Mol Sci*. – 2017. – № 18 (2). – P. 354. Doi: 10.3390/ijms18020354.
181. The serum protein renalase reduces injury in experimental pancreatitis [Text] / T.R. Kolodecik [et al.] // *J Biol Chem*. – 2017. – № 292 (51). – P. 21047–21059. Doi: 10.1074/jbc.M117.789776.