

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
"РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА"
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

на правах рукописи

КОЧЕРГИН ВЛАДИМИР ГАВРИЛОВИЧ

**Изменения уровня электролитов и микроэлементов при различных формах
острого панкреатита**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель -
доктор медицинских наук, профессор
С.В. Свиридов**

Москва – 2021

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ ЭЛЕКТРОЛИТОВ И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	10
1.1 Медико-социальная значимость острого панкреатита.....	10
1.2 Современные представления об этиологии и патогенезе острого панкреатита	12
1.3 Современные принципы оценки тяжести острого панкреатита. Определение рисков и прогноза заболевания.....	18
1.4 Нарушения электролитного баланса при остром панкреатите	24
1.4.1 Натрий и нарушения натриевого баланса	25
1.4.2 Калий и гипокалиемия.....	27
1.4.3 Кальций и гипокальциемия.....	28
1.4.4 Магний и гипомагниемия.....	29
1.5 Изменение уровня основных микроэлементов	30
1.5.1 Цинк.....	30
1.5.2 Медь.....	31
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	34
2.1. Клиническая характеристика пациентов	34
2.2. Клинико-статистический анализ обследуемых пациентов.....	43
2.3. Инструментальные методы обследования больных.....	46
2.4. Лабораторные методы исследования	47
2.5. Методы статистического анализа полученных результатов	48
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	54
3.1 Клинические группы и принципы формирования.....	54
3.2 Клинические показатели пациентов с острым панкреатитом легкой, средней и тяжелой степени.....	55
3.3 Результаты инструментальных методов исследования	68
3.3.1 Результаты ультразвукового исследования	68
3.3.2 Результаты компьютерной томографии	72

3.4 Биохимические методы исследования.....	77
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	91
ВЫВОДЫ	105
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	106
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	107
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	108

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Острый панкреатит является одной из самых распространенных патологий желудочно-кишечного тракта, которая приводит к выраженным физическим, эмоциональным и экономическим последствиям [110,132,158]. Последние исследования показали, что заболеваемость острым панкреатитом в мире в среднем составляет от 4,9 до 73,4 случаев на 100,000 населения [113, 195].

На основании статистических данных за 2008-2012 гг., предоставленных главным хирургом департамента здравоохранения города Москвы, член-корреспондентом РАМН профессором А.С. Ермоловым, острый панкреатит занимает второе место в структуре экстренной абдоминальной патологии и составляет 25%, на первом месте находится острый аппендицит 29,3%, на третьем – острый холецистит 23,6%. Летальность от острого панкреатита составила в среднем 3%. Также, стоит отметить, что в течение последних 10 лет отмечается тенденция к снижению уровня летальности [122, 140].

В среднем, ежегодная заболеваемость острым панкреатитом составляет от 13 до 45 случаев на 100000 населения. Статистические различия в уровне заболеваемости среди населения разных стран могут быть объяснены различиями в методах сбора информации, разными критериями диагностики заболеваний и отличиями между региональными особенностями факторов риска, связанных с образом жизни населения [189, 195].

Также отмечается значительное увеличение заболеваемости острым панкреатитом по сравнению с хроническим, что было показано в ряде эпидемиологических исследований [125, 192, 195]. Это частично объясняется увеличением заболеваемости ожирением, которое способствует развитию желчнокаменной болезни – одной из основных этиологических причин острого панкреатита [137]. Также этому может способствовать увеличение доступности лабораторных тестов для измерения уровня ферментов поджелудочной железы. С одной стороны, это позволило диагностировать более легкие случаи острого

панкреатита, однако, с другой стороны, способствовало гипердиагностике [4,194]. Также есть данные, что в развивающихся странах в связи с быстрым развитием урбанизации и увеличением достатка населения значительно возросло употребление алкоголя, что способствовало увеличению заболеваемости острым панкреатитом алкогольного генеза [188].

В структуре острого панкреатита особое место занимает острый деструктивный панкреатит. Несмотря на разработку более совершенных методов лечения общая летальность при деструктивном панкреатите остается на очень высоком уровне от 3,9 до 21% и достигает 85% при инфицированном деструктивном панкреатите, а при «фульминантном» течении заболевания составляет почти 100% [29, 35, 67]. Причиной развития летального исхода у пациентов с панкреонекрозом в течение первых дней является развитие токсического шока, а в более позднем периоде- гнойно-септические осложнения [10, 40, 62, 69, 128].

Ведение пациентов с острым панкреатитом представляет собой достаточно сложную задачу [32,45]. Оценить прогноз у данных пациентов затруднительно.

В настоящее время достаточно широкое применение в медицине неотложных состояния находят шкалы оценки степени полиорганной недостаточности, прогностические шкалы. Наиболее часто используемые из них APACHE II, SOFA [118,123,197]. Кроме того, особое внимание традиционно уделяется таким биохимическим маркерам, как С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин а также пресепсин [88,103,132,134,164].

В связи с тем, что у подавляющего большинства больных в раннем периоде течения заболевания развиваются электролитные нарушения и нарушения микроэлементного состава, перспективы поиска маркёров течения патологического процесса при различных формах острого панкреатита видится в изучении электролитных и микроэлементных нарушений у таких больных [110]. Учитывая это, нами была выбрана цель исследования.

Цель исследования: установить особенности изменения баланса электролитов и микроэлементов у пациентов с острым панкреатитом в зависимости от степени тяжести.

Задачи исследования:

1. Оценить электролитные и микроэлементные нарушения при панкреатите легкой формы;
2. Дать количественную оценку электролитным нарушениям при панкреатите средней тяжести;
3. Оценить электролитные и микроэлементные нарушения при панкреатите тяжелого течения;
4. Дать оценку электролитным и макроэлементным нарушениям при инфекционных осложнениях острого панкреатита;
5. Установить взаимосвязь микроэлементных нарушений с формой острого панкреатита.

Научная новизна:

1. Впервые была продемонстрирована роль электролитных и микроэлементных нарушений в развитии острого панкреатита легкой, средней и тяжелой степеней тяжести;
2. Впервые было отмечено, что присоединение инфекционных осложнений на фоне острого панкреатита усугубляет электролитный дисбаланс, вызывая выраженное снижение уровня кальция;
3. Впервые была установлена связь между степенью тяжести острого панкреатита и такими микроэлементами, как цинк и медь.

Теоретическая и практическая значимость.

Включение в диагностический алгоритм острого панкреатита наряду с основными лабораторными (общими и биохимическими), инструментальными, объективными методами исследования определение уровня электролитов будет способствовать своевременному и быстрому определению степени тяжести патологического процесса. Применение в составе комплексной терапии острого

панкреатита препаратов микроэлементов приведет к нормализации проантиоксидантного звена гемостаза, уменьшая степень выраженности процессов свободнорадикального окисления.

Результаты настоящего исследования могут быть использованы в практической работе терапевтов, гастроэнтерологов, хирургов, а также в преподавании соответствующих разделов на теоретических и клинических кафедрах медицинских вузов.

Методология и методы исследования. Методология диссертационного исследования построена на изучении и обобщении данных литературы по вопросу изменения уровня электролитов и микроэлементов при различных формах острого панкреатита. В соответствии с поставленной целью и задачами был разработан план выполнения всех этапов диссертационной работы; выбраны объекты и комплекс современных методов исследования. Объектом исследования стали пациенты с острым панкреатитом различной степени тяжести, госпитализированные в стационар в течение первых 24 часов с момента появления первых симптомов основного заболевания. В процессе работы были использованы клинические, инструментальные, статистические методы. Основные математические вычисления статистических показателей и корреляций осуществлялись в рамках интегрированного комплекса статистической обработки в программе Statistica-6, при помощи актуального пакета прикладных программ Excel (лицензия № 1e69b3ee-da97-u21f-bed5-abcce247d64e) для Windows (лицензия № 00346-OEM-8949714-96117).

Положения, выносимые на защиту

1. Развитие острого панкреатита сопровождается электролитными и микроэlementными нарушениями разной степени выраженности, проявляющимися при легкой степени- снижением концентрации калия и магния; при средней-калия, кальция и магния; при тяжелой- натрия, калия, кальция и магния.

2. Присоединение инфекционного процесса к развитию острого панкреатита сопровождается усугублением электролитного дисбаланса, проявляющегося выраженным снижением уровня кальция.

3. Тяжелая степень течения острого панкреатита ассоциирована с микроэлементными нарушениями, заключающимися в повышении уровня меди и снижении уровня цинка.

Степень достоверности результатов исследования Достоверность научных выводов и положений основана на достаточности клинического материала для проведения статической обработки данных с допустимой погрешностью, использовании современных методов исследования.

Апробация результатов диссертации Материалы диссертационной работы были представлены на VI Международной Пироговской научно-практической конференции студентов и молодых ученых, Москва, 24 марта 2011 г, VII Международной Пироговской научная медицинская конференция студентов и молодых ученых, Москва, 15 марта, 2012 г., IX Всероссийской научно-методической конференции с международным участием "Стандарты и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии", 13-15 мая, г. Геленджик, 2012 г, XII-ой Межрегиональной научно-практической конференции. «Искусственное питание и инфузионная терапия больных в медицине критических состояний», 24-25 мая 2012 года, Санкт-Петербург, IV-м съезде хирургов Сибири и дальнего Востока, 29 – 30 июня, 2012 г., г. Якутск, ESPEN-19, 30.08-03.09. 2019, Krakov, Poland.

Личный вклад автора. Автором самостоятельно был выполнен анализ современной отечественной и зарубежной литературы. Соответственно целям и задачам проведён анализ современной отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационного исследования. В соответствии с целью и задачами работы составлен план исследования. Соискатель принимал непосредственное участие в формировании групп исследования, анализе результатов обследования, оценке объективного статуса пациентов, данных клинических, инструментальных,

биохимических методов исследования. Полученные результаты были им проанализированы с использованием методов статистического анализа, сформулированы выводы, отвечающие задачам исследования и даны соответствующие практические рекомендации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности—14.01.20 анестезиология и реаниматология.

Публикации по теме диссертации. По материалам диссертации опубликовано – 16 печатных работ, из них 3 в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов кандидатских и докторских диссертаций.

Объем и структура диссертации Диссертация изложена на 128 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 4 глав, выводов и практических рекомендаций, библиографического указателя. Список литературы включает 201 источник, из них 87- отечественных и 94 иностранных. Работа иллюстрирована 17 таблицами и 21 рисунком.

ГЛАВА 1. ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ ЭЛЕКТРОЛИТОВ И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Медико-социальная значимость острого панкреатита

Под острым панкреатитом понимается заболевание, причиной которого является множество факторов, а изменения в поджелудочной железе заключаются в последовательной смене деструктивных процессов, а также фаз воспаления и репарации [58,62, 82].

На сегодняшний день острый панкреатит является весьма актуальной проблемой современной медицины [77,165].

Необходимо отметить, что на протяжении последних десятилетий увеличивается число больных с различными осложнениями острого и хронического панкреатита [13].

В основе развития острого панкреатита лежит процесс «самопереваривания» собственной ткани железы, протекающее с увеличением размеров железы, развитием отёка, некроза и диффузного перипанкреатита [15,28,153].

В мире распространенность острого панкреатита колеблется от 5 до 80 случаев на 100,000 населения, самые высокие цифры зарегистрированы в США и Финляндии [172].

По данным исследователей, воспалительные заболевания поджелудочной железы в начале XX века упоминались довольно редко. Однако с середины прошлого века данное заболевание стало встречаться значительно чаще. Основу морфофункциональных изменений при остром панкреатите составляют патологические изменения ткани железы, окружающей парапанкреатической жировой клетчатки, различных органов и тканей. Таким образом, данными изменениями во многом определяется клиническая картина заболевания, а также развитие осложнений и исход [9].

В большинстве случаев (порядка 70%) острым панкреатитом страдают лица активного трудоспособного возраста. Социально-экономическая значимость данного вопроса обусловлена развитием стойкой утраты трудоспособности после перенесенного панкреонекроза, регистрируемой у 73% [2]. Кроме того, эффективность выполняемых лечебных мероприятий трудно предугадать, поскольку данная нозология является одной из патологий, исход которой непредсказуем и определяется рядом сопутствующих факторов. Успех в лечении может быть достигнут при своевременном проведении диагностического алгоритма и верификации четких критериев, которые свидетельствуют о патологических изменениях в поджелудочной железе.

В то же время существуют определенные трудности на диагностическом этапе. В частности, исследователями подчеркивается проблема дифференциальной диагностики, а также своевременного выявления патологических изменений в поджелудочной железе. Исходя из вышесказанного, необходимо отметить, что несмотря на довольно широкий арсенал методов исследования, проблема диагностики патологии поджелудочной железы продолжает оставаться весьма актуальной. Начальная стадия данного заболевания может не иметь специфических особенностей патологического процесса, отличающих ее от других острых заболеваний органов брюшной полости [8, 29, 36, 58].

Начальная стадия данного заболевания может не иметь специфических особенностей патологического процесса, отличающих ее от других острых заболеваний органов брюшной полости. Наиболее часто на этапе первичного звена в клинической практике выставляется диагноз острый гастроэнтерит. Это объясняется фактом того, что в большем количестве случаев (70%) на догоспитальном этапе диагноз острого воспаления поджелудочной железы не выставляется.

Временной промежуток от момента постановки диагноза до госпитализации пациента в стационар, как правило, затягивается и составляет более 24 часов

Значительный процент пациентов с острым панкреатитом госпитализируются в стационар более чем через 24 часа от начала проявления клинической симптоматики [43,82].

Таким образом, проблеме острого панкреатита в современной интенсивной терапии отводится весьма важная роль, ввиду широкой распространенности, а также медицинской и социальной значимости. В то же время исследователями подчеркиваются определенные проблемы, связанные с поздним обращением пациентов за медицинской помощью и несовершенством современной диагностической службы. В результате постановка верного диагноза требует длительного времени, и как правило происходит при выраженных клинικο-морфологических изменениях, что значительно затрудняет лечение заболевания. В настоящее время существуют и определенные сложности в диагностике тяжести острого панкреатита в связи с чем в ряде случаев назначается неверное лечение. Несмотря на всестороннее изучение этиологии и патогенеза острого панкреатита, существуют определенные особенности, определяющие течение, диагностику, лечение и прогноз заболевания.

1.2 Современные представления об этиологии и патогенезе острого панкреатита

Этиология острого панкреатита крайне разнообразна [24,64,67]. Длительное потребление алкоголя и желчекаменная болезнь являются наиболее часто встречающимися причинами острого панкреатита [91,106,153]. Однако существует огромное количество других этиологических факторов, а в 10-30% случаев причина развития заболевания остается неизвестной.

В ряде работ встречаются данные, согласно которым до 70% случаев панкреатита неизвестной этиологии являются следствием билиарного микролитиаза [91, 193]. Таким образом, среди основных причин острого панкреатита необходимо выделить:

- 1) Заболевания билиарного тракта. До 40% случаев обусловлено желчнокаменной болезнью [88,195];

2) Употребление алкоголя является причиной острого панкреатита, приводя к заболеванию приблизительно в 35% случаев [73,185]. Чаще всего заболевание развивается при привычном употреблении алкоголя в течение 5-15 лет. При этом лица, страдающие алкоголизмом, госпитализируются с острым либо же с обострением хронического панкреатита [106]. Так же, по данным исследователей, к острому панкреатиту может привести разовое употребление больших доз алкоголя [77,193, 195];

3) Последствия выполнения эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии - третья по частоте встречающаяся причина острого панкреатита (вызывает около 4% случаев заболевания);

4) Травмы живота приводят к повышению уровня амилазы и липазы в 17% случаев, а к клиническому проявлению панкреатита в 5% случаев. Повреждение поджелудочной железы чаще всего происходит при проникающих ранениях (пулевые, ножевые ранения), нежели чем при тупых травмах живота;

5) Лекарственный панкреатит достаточно редкое явление (до 2% случаев), обычно носит умеренное течение по степени тяжести. Лекарства, ассоциирующиеся с развитием острого панкреатита: азатиоприн, сульфаниламиды, тетрациклин, вальпроевая кислота, метилоранже, эстрогены, фуросемид, 6-меркаптопурин, пентамидин, октреотид, кортикостероиды, компоненты 5-аминосалициловой кислоты [94];

6) Другие причины составляют менее 1% случаев панкреатита каждый. К ним относят – инфекционные болезни, вызванные вирусами коксаки, цитомегаловирусом, вирусами гепатита, Эпштейн-Барра, кори и краснухи [103, 178].

Бактериальные агенты способные привести к острому панкреатиту включают в себя микоплазмы, сальмонеллы, кампилобактерии, микробактерии туберкулеза. Кроме того, в ряде случаев развитие заболевания может быть связано с аскаридозом [94,119]. Также панкреатит часто встречается у пациентов с ВИЧ-инфекцией, что может быть обусловлено оппортунистическими

инфекциями, неоплазмами, липидодистрофией и лекарственными препаратами. Выделяют формы наследственного панкреатита [127], панкреатит, развивающийся из-за гиперкальциемии любой этиологии, а также панкреатит, ассоциированный с врожденными аномалиями поджелудочной железы.

В Европе и в развитых странах у большинства пациентов развивается острый панкреатит билиарного генеза, в то время как в США чаще встречается острый панкреатит алкогольного генеза. Распространенность заболевания в разных возрастных группах зависит от этиологии [148].

По данным исследователей, для алкоголь-индуцированного панкреатита средний возраст составляет 39 лет, для билиарного – 69, травма ассоциированного – 66, лекарственного – 42 года, ЭРХПГ-индуцированного – 58, ВИЧ-ассоциированного – 31 год, связанного с системными васкулитами – 36 лет [56,77]. Количество больных, нуждающихся в стационарном лечении, значительно возрастает с увеличением возраста больных. При этом, среди пациентов 65-75 лет, частота госпитализаций удваивается для мужчин и возрастает в четыре раза для женщин. Обычно, острый панкреатит чаще встречается у мужчин, чем у женщин. Однако эти различия нивелируются по мере возрастания принимаемых количеств алкоголя [132, 161].

Необходимо отметить, что среди пациентов мужского пола этиология острого панкреатита чаще всего алкогольная, тогда как у женщин – заболевание вызвано поражением билиарного тракта. Идиопатический панкреатит не зависит от пола. Если же говорить о расовых различиях, то частота госпитализаций на 100,000 населения в 3 раза выше среди темнокожего населения по сравнению с белокожими [88, 191, 196].

Острый панкреатит неоднородное заболевание. По степени тяжести выделяют острый панкреатит легкой, средней и тяжелой степеней. В случае панкреатита легкой степени тяжести, деструктивный панкреатит и органная недостаточность не развиваются [24,168]. Прогноз заболевания относительно благоприятный.

При остром панкреатите средней тяжести у пациента развиваются местные проявления в виде псевдокист, отграниченного деструктивного панкреатита и перипанкреатического инфильтрата [64,74]. Тяжелый острый панкреатит характеризуется развитием инфицированных форм деструктивного панкреатита и развитием органной недостаточности [102].

Современными исследователями особое внимание уделяется патогенетическим аспектам острого панкреатита [181]. Исходя из определения, острым панкреатитом называется воспалительное заболевание поджелудочной железы с вовлечением соседних тканей или отдаленных систем органов, в основе которого лежит процесс «самопереваривания» собственной ткани железы, протекающее с увеличением размеров железы, развитием отёка, некроза и диффузного перипанкреатита [13, 39].

На сегодняшний день установлено, что начало острого панкреатита ассоциировано с поражением ацинарных клеток [92,183]. Однако, также доказана основополагающая роль дисфункции механизмов защиты железы в повреждении органа. В результате происходит повреждение ткани железы, вызванное собственными ферментами.

При этом, исследователями выделяются следующие механизмы защиты поджелудочной железы:

- выработка инактивированных протеолитических ферментов;
- стойкая связь ингибиторов с ферментами;
- присутствие в крови ингибиторов протеолитических ферментов (макроглобулин и антитрипсин) [8, 43].

Таким образом, главным механизмом развития острого панкреатита служит преждевременная активация панкреатических ферментов и начало аутолиза собственной ткани поджелудочной железы, а также окружающих тканей, а при тяжелом течении – ферментное повреждение всех органов и систем [41,110].

В то же время исследователями установлено, что инициатором повреждения тканей является именно трипсин, так как данный фермент запускает каскад

событий, способствующих аутолизу поджелудочной железы [77]. Под действием трипсина активируются все проферменты поджелудочной железы, такие как химотрипсин, эластаза, карбоксипептидазы и фосфолипаза А [13, 41, 150].

В результате активации ферментов поджелудочной железы запускается первичное звено агрессии, проявляющееся местным воздействием. Кроме того, данные ферменты обнаруживаются в забрюшинном пространстве, брюшной полости, в печени (по воротной вене), в системном кровотоке (по лимфатическим коллекторам) [134].

Каждый фермент выполняет определенную функцию: фосфолипаза А разрушает мембраны клеток; липаза гидролизует внутриклеточные триглицериды до жирных кислот, образуя элементы жирового некроза в ряде структур (поджелудочная железа, клетчатка забрюшинного пространства, брюшина), трипсин-протеолизует белки тканей; эластаза-разрушает стенки сосудов и межтканевых соединительнотканых образований. Воздействие вышеперечисленных ферментов приводит к образованию геморрагического некроза, при этом участки первично формирующегося некробиоза являются асептическими [8, 43].

В результате вышеперечисленных изменений происходит запуск калликреин-кининовой и тромбиновой систем, являющихся следующим звеном патологических изменений в железе. Дальнейшие изменения сопровождается нарушением органной гемодинамики и микроциркуляции, следствием чего является плазматический и геморрагический отек тканей железы, а также парапанкреатической клетчатки и выпота брюшной полости [138].

Следующее звено патологического процесса включает выделение цитокинов, что, по мнению исследователей, определяет степень тяжести заболевания [53, 54]. В результате отмечается значительное повышение продукции интерлейкинов, лейкотриенов, фосфолипаз, фактора активации тромбоцитов, простагландинов, тромбоксанов. Таким образом, местный воспалительный процесс сменяется системной реакцией организма,

проявляющейся нарушениями процессов микроциркуляции и гемодинамики [151,155].

На сегодняшний день исследователями установлены определенные изменения, характерные для острого панкреатита. А.Д. Карман и В.Л. Казущик [45] установили, что тяжелое течение острого панкреатита на микроциркуляторном уровне сопровождается функциональной блокадой клеток, значительным снижением давления и индекса гидратации. Исходя из полученных данных, исследователи свидетельствуют о значительной гипергидратации тканей, ассоциированных с тяжелым течением острого панкреатита. Несмотря на ряд выявленных изменений, составляющих по мнению авторов «микроциркуляторный код», основное значение при остром панкреатите тяжелого течения отводится функциональной блокаде клеток и гипергидратации. В результате исследования авторы свидетельствуют о неэффективности и патогенетической необоснованности проводимого лечения. В частности, в соответствии с современными стандартами лечения тяжелых форм острого панкреатита, отсутствует необходимый компонент лечения, направленный на коррекцию выявленных микроциркуляторных нарушений. Кроме того, пациентам с данной патологией зачастую проводится инфузионно-трансфузионная терапия в значительных объемах, что на фоне высокой гидратации тканей может усугубить сложившуюся ситуацию. В то же время исследователи свидетельствуют об относительно низкой эффективности проводимого лечения, что подтверждается данными об относительно высокой летальности при остром панкреатите тяжелого течения [45, 85]. Исходя из вышеизложенных данных, авторами подчеркивается необходимость совершенствования существующих схем лечения тяжелых форм острого панкреатита, с обязательным включением компонентов, направленных на коррекцию микроциркуляторных нарушений и устранение функциональной блокады клеток.

В последние годы существенное развитие получило научное направление, связанное с изучением функционального состояния эндотелия при различных

заболеваниях, в том числе и патологии поджелудочной железы. В исследовании С.Н. Стяжкиной и соавт. [73] было выявлено, что у большинства пациентов при остром панкреатите и панкреонекрозе наблюдается увеличение количества циркулирующих эндотелиоцитов по сравнению с контрольной группой. Количество эндотелиоцитов в контрольной группе у 9 из 10 пациентов не превышало 2 клеток на две сетки камеры Горяева. В группах пациентов с острым панкреатитом и панкреонекрозом наблюдалось увеличение количества эндотелиальных клеток в отличие от людей контрольной группы, (более 4 клеток на 2 сетки камеры Горяева у 70% пациентов с диагнозом острый панкреатит и у 100% с диагнозом панкреонекроз). Данные изменения могут быть связаны с дисфункцией эндотелия развивающейся как следствие острой и массивной эндотоксинемии, характерной для тяжелых форм острого панкреатита.

Таким образом, причины развития острого панкреатита весьма разнообразны. В то же время наиболее частыми этиологическими факторами являются потребление алкоголя и заболевания билиарного тракта. Под воздействием данных факторов в тканях поджелудочной железы происходит нарушение баланса защитных и повреждающих сил, результатом чего является запуск патологического процесса. Развитие повреждения тканей поджелудочной железы сопровождается рядом местных изменений, однако при достаточно обширном повреждении железы процесс начинает носить системный характер.

1.3 Современные принципы оценки тяжести острого панкреатита.

Определение рисков и прогноза заболевания

Риск летального исхода при остром панкреатите увеличивается с возрастом, в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний и в зависимости от тяжести заболевания [23,106].

При этом, в нескольких мета-анализах было показано, что риск летального исхода максимален у пациентов с органной недостаточностью и инфицированным деструктивным панкреатитом [160].

В целом летальность от острого панкреатита в последние годы снизилась, вероятнее всего благодаря более эффективной интенсивной и поддерживающей терапии, определению наиболее оптимальных сроков хирургического, эндоскопического лечения и чрескожного дренирования, а также раннего выявления более легких случаев течения [195].

В среднем показатель смертности составляет 10-15%. При этом, данный показатель у пациентов с биллиарным панкреатитом выше, чем у пациентов с алкогольной этиологией заболевания. Необходимо также отметить, что пациенты с тяжелым течением острого панкреатита на фоне органной недостаточности (20% от всех пациентов с острым панкреатитом) характеризуются максимальным показателем смертности, достигающим порядка 30% [101, 183].

В течение первых недель заболевания летальный исход преимущественно обусловлен полиорганной недостаточностью [29,60]. В более отдаленном периоде начинают преобладать инфекционные осложнения, хотя полиорганная недостаточность составляет большую часть летальных исходов [82, 130].

В исследовании С.А. Алексеева и соавт. [4] в большем количестве случаев (88%) выявлялось поражение поджелудочной железы тотального и субтотального характеров; в 43,8% развивался послеоперационный перитонит; в 55,1%, распространенная флегмона забрюшинной клетчатки.

При этом, среди основных причин смерти пациентов с острым деструктивным панкреатитом были выделены: синдром печеночной недостаточности, респираторный дистресс-синдром, почечная и сердечная недостаточность, установленные в 52,8%, 49,4%, 35,9% и 32,6% случаев соответственно, что подтверждалось данными морфологического исследования. Основой морфологических нарушений внутренних органов у умерших от острого деструктивного панкреатита являются: в печени – отек межуточных пространств гепатоцитов (76,6%); лимфоидно-нейтрофильная инфильтрация портальных трактов (65,9%) и центрлобулярный некроз гепатоцитов (75,7%); в легких – интерстициальный отек (75,0%), тромбозы микроциркуляторного русла,

десквамация респираторного эпителия (88,6%); в почках – дистрофия эпителия почечных канальцев (90,6%) с развитием некроза эпителия извитых канальцев (некротического нефроза) (56,3%) [189].

Правильное и своевременное разделение пациентов по тяжести на среднюю и тяжелую степени очень важно для назначения агрессивной медикаментозной терапии [177]. На сегодняшний день для установления степени тяжести острого панкреатита и определения прогноза заболевания применяются различные стратегии. Наиболее часто встречаются следующие клинические методы: критерии Ranson, Glasgow, C.Imrie [91, 130, 175].

Весьма часто используется шкала APACHE II [49,51].

Шкала Ranson включает основные клинические и анамнестические признаки, которые возможно определить в первые 48 часов начала заболевания. Всего их-11, каждый параметр соответствует 1 баллу [21, 155].

Система прогноза С. Imrie включает: возраст старше 55 лет; концентрация лейкоцитов крови выше $15 \cdot 10^9$ /л; парциальное давление кислорода в артериальной крови ниже 60 мм рт. ст.; концентрация кальция в сыворотке крови ниже 2 ммоль/л; концентрация мочевины крови выше 16 ммоль/л; концентрация глюкозы сыворотки крови выше 10 ммоль/л (при условии отсутствия сахарного диабета); концентрация белка в крови ниже 32 г/л; активность лактатдегидрогеназы в сыворотке крови выше 600 мкг/л; активность аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы в сыворотке крови выше 100 мкг/л.

Результаты выполненных клинических исследований свидетельствуют о наличии корреляционной связи вышеописанных шкал в определении прогноза летального исхода при остром панкреатите [9, 155].

Степень тяжести острого панкреатита определяют по многопараметрическим диагностическим системам: APACHE II, MODS 2 и Glasgow.

Шкала APACHE была разработана W. Knaus и соавт. в 1981 г. Ее использование позволяет оценить физиологические параметры и преморбидное состояние здоровья пациента. В 1985 г. W. Knaus и соавт. разработали упрощенную систему APACHE II, которая состояла из меньшего числа критериев и значительно облегчала работу врача [155]. Она использовалась в отделениях реанимации и интенсивной терапии для уточнения тяжести состояния больных терапевтического и хирургического профилей [76]. Впоследствии она зарекомендовала себя среди пациентов, страдающих острой формой панкреатита [9].

Итоговый показатель шкалы APACHE II представляет собой сумму баллов, полученных путём оценки совокупности параметров. Среди них физиологические: температура тела, частота сердечных сокращений, среднее артериальное давление, частота дыхательных движений; лабораторные-концентрация калия, натрия, креатинина, лейкоцитарная формула, гематокрит, показатели кислотно-щелочного равновесия венозной и артериальной крови.

Использование в клинической практике шкалы комы Glasgow позволяет оценивать состояние нервной системы соответственно возрастной характеристике пациентов и наличию хронических заболеваний [22, 36,132].

Анализ выполненных результатов исследований по шкале APACHE II позволил оценить дальнейший прогноз у пациентов с данной патологией. Так, было замечено, что, если итоговый показатель шкалы по истечению одного двух суток от начала заболевания, не превышает 8 баллов, то прогноз скорее благоприятный и такие пациенты выживали. При значениях, превышающих порог 8 баллов, показатель летальности возрастал; при референтных интервалах 11 – 15 баллов летальность возрастала до 16%; при показателе 16 баллов – 20 – 30%.

Преимущество данной шкалы связано с тем, что ее использование возможно как для оценки тяжести состояния больного, так и для контроля эффективности проводимого лечения [9, 155, 162,187].

Однако данная система не может быть основополагающей в клинической практике острого панкреатита вследствие невысоких показателей чувствительности (36%) и специфичности составляет (72%).

В связи с этим, данная система не может считаться основополагающей в оценке тяжести острого панкреатита [9].

Необходимо подчеркнуть, что на сегодняшний день ни одна шкала не признана единственной и универсальной. Для оценки органных и полиорганных дисфункций наиболее целесообразно использовать шкалу SOFA [49,114,117,168].

Так же применяются биохимические маркёры (СРБ и пресепсин), исследуются генетические маркёры. Однако клинического применения данная методика пока не нашла. Метод диагностического перитонеального лаважа имеет высокую специфичность (93%), но низкую чувствительность (54%). Компьютерная томография в динамике широко распространена и используется для определения прогноза и исхода острого панкреатита. В случае использования критериев Бальтазара чувствительность и специфичность достигают 87% и 88% соответственно [97, 98, 99, 176].

А. Supriahetal исследовал прогностическую ценность нейтрофило-лимфоцитарного отношения. В ходе исследования было выявлено, что повышение этого отношения в течение первых 48 часов от поступления в стационар ассоциируется с тяжелым острым панкреатитом и является независимым отрицательным прогностическим критерием [150, 174].

Оценка тяжести и прогноза острого панкреатита является весьма актуальной ввиду весьма частого развития панкреонекроза.

Частота встречаемости панкреонекроза составляет порядка 15-20%. Представляет собой диффузные или очаговые зоны нежизнеспособной паренхимы поджелудочной железы, которые, как правило, сочетаются с некрозом забрюшинной жировой клетчатки. Выделяют стерильный и инфицированный панкреонекроз. Последний в свою очередь может быть двух видов гнойно-некротический парапанкреатит и панкреатический абсцесс. В случае развития

инфицированного панкреонекроза летальность возрастает до 80 %. [96, 102, 114, 159].

Определение тяжести заболевания важно для оценки прогноза, выбора тактики лечения, для определения правильной маршрутизации больных. Пациенты с легкой степенью тяжести подлежат госпитализации в хирургическое отделение. Больные средней и тяжелой степени тяжести подлежат госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии [176].

У большинства пациентов в дебюте развития заболевания преобладают гастроэнтерологические симптомы (диарея, рвота), что приводит к быстрому развитию нарушений электролитного баланса. Основное осложнение заболевания это полиорганная недостаточность, которая развивается в результате избыточной активации системного воспалительного ответного каскада [143].

Повреждение поджелудочной железы любой этиологии приводит к высвобождению провоспалительных медиаторов, таких как пищеварительные ферменты, цитокинов и вазоактивных веществ. Эти медиаторы вызывают активацию эндотелиальных клеток, что приводит к констрикции артериол, увеличению проницаемости сосудов и циркуляторному застою, в результате вызывая ишемию [117].

Увеличенная проницаемость, связанная с капиллярной утечкой, приводит к потерям внутрисосудистой жидкости и гипотензии, и в итоге к шоку. Накопление воспалительных медиаторов с повышением количества лейкоцитов и реакций эндотелия приводит в дальнейшем к развитию коагуляционного каскада и гиперкоагуляции. Микроваскулярные тромбозы ещё сильнее усиливают гипоксию и приводят синдрому системной воспалительной реакции [117]. При этом, острый панкреатит тяжелой степени характеризуется ранним развитием органических нарушений [145]. В случае, если агрессивное лечение не начинается может приводить к смерти примерно в 50% случаев в течение первой недели от начала манифестации заболевания [147].

Учитывая все вышеперечисленное, крайне важно правильно определить тяжесть состояния пациентов на момент поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии, а также выбрать адекватную тактику лечения, учитывая имеющиеся патологические изменения в организме. При этом, особую роль в патогенезе развития острого панкреатита играют нарушения электролитного обмена. Надо отметить, что у большинства пациентов в дебюте развития заболевания преобладают гастроэнтерологические симптомы (диарея, рвота), что приводит к быстрому развитию нарушений электролитного баланса, что в свою очередь влияет на прогноз заболевания. У пациентов с тяжелым острым панкреатитом чаще всего встречаются такие нарушения электролитного баланса, как гипонатриемия, которая может быть, как истинная, так и ложная, гипокалиемия, гипомагниемия. В недавних исследованиях было показано, что водно-электролитные нарушения у критически больных пациентов увеличивают летальность [34, 123]. Следовательно, понимание физиологии и патофизиологии электролитных нарушений крайне важно для выбора правильной тактики лечения [141].

1.4 Нарушения электролитного баланса при остром панкреатите

Микроэлементами называются элементы, которые содержатся в организме в объеме до 250 мг на 1 кг массы тела (по определению ВОЗ). Данные элементы играют важную роль в жизнедеятельности организма – являются кофакторами, входят в состав функциональных центров многих ферментов и ферментативных систем, участвуют в регуляции биологически-значимых процессов в организме, в работе нервной, дыхательной, иммунной и других систем в организме [37, 38, 53].

На сегодняшний день исследователями установлено, что острый панкреатит сопровождается определенными нарушениями баланса электролитов, вследствие чего клиническая картина заболевания может приобретать определенные черты того или иного электролитного нарушения [117, 145].

Кроме того, клиника острого панкреатита зачастую способствует усугублению ситуации. В частности, рвота, характерная для острого панкреатита,

способствует серьезным электролитным потерям ввиду чего, возникает ряд нарушений. Развитие диареи сопровождается потерей важных электролитов: калия и магния, которые принимают участие во всех жизненно важных процессах [6,7].

Таким образом, нарушение электролитного баланса является неотъемлемой частью острого панкреатита, однако изменение определенных электролитов, на наш взгляд связаны с тяжестью течения заболевания, а также с выраженностью клинической симптоматики.

1.4.1 Натрий и нарушения натриевого баланса

Натрий – основной внеклеточный катион. В норме концентрация натрия в плазме крови составляет 135-145 ммоль/л. Суточная потребность равна 1-2 ммоль/кг в сутки. Нарушения концентрации натрия в плазме крови часто встречаются у пациентов, поступающих в ОРИТ. В зависимости от методики проведения анализа и частоты определений, гипонатриемия (снижение концентрации натрия менее 135 ммоль/л) встречается у 30-40% госпитализированных пациентов [180]. В отделении ОРИТ гипонатриемия встречается особенно часто, в связи с тем, что у тяжело больных пациентов нарушается механизм выведения жидкости из организма из-за развития полиорганной недостаточности. Распространенность гипонатриемии в ОРИТ 30% [109].

В соответствии с данными исследователей, риск развития гипонатриемии и её осложнений значительно выше у женщин и детей. Данные различия, по мнению авторов, обусловлены прежде всего различиями в мышечной массе, анатомическими и гормональными отличиями [109]. Исследования показали, что наличие гипер- и гипонатриемии ассоциируются с плохим прогнозом и значительно увеличивает летальность [116, 173].

Клинически симптомы гипонатриемии обычно проявляются при резком снижении концентрации натрия в плазме <125 ммоль/л в связи с осмотическим набуханием внутриклеточного пространства, в то время как объем внеклеточного

пространства уменьшается. Так, гипонатриемическая энцефалопатия проявляется головной болью, тошнотой и рвотой [149].

Самое опасное последствие гипонатриемии – отек мозга, что может привести к вклинению мозга, остановке дыхания и смерти [167].

При развитии у пациентов симптомов гипонатриемии необходимо быстро скорректировать данное нарушение. Кроме того, данные пациенты нуждаются в динамическом наблюдении с оценкой количества выделяемой мочи, уровня электролитов в плазме и моче [141].

При коррекции гипонатриемии необходимо соблюдать осторожность, в связи с риском развития центрального стволового миелиноза. Данное осложнение возникает в случае, если коррекция проводится слишком быстро, так, что клетки мозга не успевают адаптироваться к изменениям осмотического давления. Впервые данное осложнение было описано в 1976 году [157]. Другим фактором риска развития центрального стволового миелиноза является сопутствующая гипокалиемия и гипофосфатемия [142, 144].

Говоря о пациентах с острым панкреатитом, необходимо отметить, что у данной группы больных ещё на догоспитальном этапе может происходить большая потеря натрия, связанная с рвотой, диареей, секвестрацией жидкости и электролитов.

Это в свою очередь вызывает снижение осмолярности плазмы, приводит к пропотеванию жидкости из сосудистого русла во внеклеточное пространство и развитию в дальнейшем отечно-асцитического синдрома [162]. Таким образом, нарушения электролитного баланса, связанные со снижением уровня натрия (гипонатриемией) являются весьма важным фактом, в развитии ряда осложнений. Кроме того, авторами подчеркивается прогностическая ценность данного электролита в отношении летальности у пациентов, находящихся в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

1.4.2 Калий и гипокалиемия

Калий является преимущественно внутриклеточным катионом, чья концентрация в плазме крови равна 3,5-5,1 ммоль/л, а суточная потребность составляет 0,5-1,0 ммоль/кг/сутки. Гипокалиемией считается снижение концентрации калия в плазме менее 3,5 ммоль/л.

У пациентов с острым панкреатитом гипокалиемия при поступлении в стационар может быть объяснена потерями калия через желудочно-кишечный тракт, с рвотой и диареей. Следует также отметить, что сок поджелудочной железы насыщен калием. При развитии острого панкреатита и панкреонекроза нарушается секреторная активность поджелудочной железы. Насыщенный калием секрет поджелудочной железы пропотекает во внеорганное пространство, где происходит его кумуляция, что в свою очередь способствует нарастанию гипокалиемии. Также следует помнить, что пациенты с острым панкреатитом часто отказываются от энтерального питания, в связи с развитием пареза кишечника и его клиническими проявлениями, что тоже способствует быстрому развитию гипокалиемии [32, 70, 72, 87].

Симптомы и признаки гипокалиемии преимущественно нейромышечные, включая параличи, слабость, тошноту, рвоту, запор, слабость дыхательной мускулатуры и рабдомиолиз. При этом особая роль отводится осложнениям гипокалиемии, среди которых необходимо выделить аритмии, особенно на фоне сопутствующей патологии (артериальная гипертензия, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь, хроническая сердечная недостаточность). Таким образом, электрокардиография у пациентов с признаками гипокалиемии является неотъемлемой частью диагностики, позволяющей провести своевременную коррекцию, а также определить прогноз [141].

При выявлении гипокалиемии важно правильно определить степень экстренности, с которой должно проводиться лечение. Если присутствуют нейромышечные симптомы и изменения на ЭКГ необходимо срочно начать коррекцию гипокалиемии. При интенсивной коррекции используется

парентеральный способ введения препаратов, в случае стабильной неэкстренной ситуации предпочтительно пероральный путь введения. В случае, если гипокалиемия не поддаётся коррекции необходимо убедиться в отсутствии гипокальциемии и гипомagneмизма [105].

1.4.3 Кальций и гипокальциемия

Кальций в организме человека находится преимущественно в костной ткани 98%, и только 2% находятся в плазме крови, из которых половина находится в ионизированной форме, а половина в связи с белком. В плазме крови общая концентрация кальция 2,1-2,5 ммоль/л, ионизированного 1,1-1,3 ммоль/л, а ежедневная потребность составляет 800-1200 ммоль/сутки. Кальций является важным внутриклеточным мессенджером и регулятором клеточных функций. В том числе кальций вовлечён в процессы клеточного повреждения и гибели. В исследованиях на животных было показано, что при сепсисе введение кальция не ухудшает и не улучшает состояние пациентов, в связи с чем было сделано предположение, что сниженные уровни ионизированного кальция у септических пациентов могли развиваться эволюционно с целью ограничения повреждения клеток во время острого воспалительного процесса [49, 199].

Гипокальциемия (снижение кальция к плазме ниже 1,87 ммоль/л) часто встречающееся электролитное нарушение в ОРИТ. Низкие общие концентрации кальция встречаются у 90% критически больных пациентов, а распространенность гипокальциемии в случае измерения ионизированного кальция составляют 15-20% [200]. В то же время исследования показали, что уровень гипокальциемии коррелирует с повышенной смертностью в ОРИТ [201].

Самые распространённые причины гипокальциемии – это травмы, острая и хроническая почечная недостаточность, гипопаратиреоидизм, гипомagneмизм, недостаток витамина Д и большие объёмы инфузии, приводящие к гемодилюции [168].

При остром панкреатите гипокальциемия развивается в связи с потерями кальция из циркуляции. Коррекция гипокальциемии проводится с помощью

раствором кальция глюконата или хлорида. Тяжелая симптоматическая гипокальциемия требует немедленной коррекции. Гипокальциемия часто сопровождается дисбалансом других электролитов и кислотных оснований, поэтому в случае, если гипокальциемия не поддается коррекции необходимо убедиться в отсутствии гипомagneмии [6, 49].

1.4.4 Магний и гипомagneмия

Магний относится к внутриклеточным катионам, во внеклеточной жидкости концентрация магния составляет только 12-20 ммоль/л. В плазме концентрация магния 1,5-2,5 мэкв/л. Потребность организма в магнии 300-400 мг/сутки. Роль магния в организме крайне велика так как магний входит в состав многих ферментов и участвует в поддержании клеточных мембран [23, 86].

Гипомagneмией считается снижение концентрации магния в плазме крови менее 1,4 мэкв/л. В исследованиях было показано, что гипомagneмия ассоциируется с 2-3х кратным повышением уровня смертности у критически больных пациентов и у пациентов после операций [162].

Симптомы гипомagneмия включают в себя слабость дыхательной мускулатуры, фасцикуляции, судороги, тетания, спазм коронарных артерий, наджелудочковые и желудочковые аритмии. Гипомagneмия развивается из-за потерь через ЖКТ и через почки. Так как магний второй внутриклеточный катион после калия, концентрация его в плазме не отражает истинное количество магния в организме, следовательно, определить истинную степень дефицита сложно. Также следует помнить, что гипомagneмия часто сопровождается гипокалиемией и гипокальциемией. Учитывая важность роли магния в трансмембранном транспорте калия, одновременная коррекция гипомagneмии необходима для коррекции гипокалиемии [32, 83].

Следует особо подчеркнуть факт того, что проблема высокой летальности при данной патологии продолжает сохраняться достаточно актуальной. Изменения электролитного и микроэлементного баланса до конца не изучены. В литературе данные о качестве и количестве электролитных нарушений

различаются и представляются крайне противоречивыми. Есть данные о развитии как гипо-, так и гиперкалиемии, гипо-, и гипернатриемии. Учитывая тот факт, что нарушения электролитного обмена влияют на прогноз и смертность у пациентов, проходящих лечение в ОРИТ, в том числе у пациентов с тяжелым острым панкреатитом, дальнейшее изучение изменений электролитного и микроэлементного баланса является важной и значимой проблемой [32, 34, 83, 86].

1.5 Изменение уровня основных микроэлементов

Микроэлементы не синтезируются в организме человека, а поступают в него только извне с пищей и водой, что следует учитывать при коррекции нарушений питания. Уровень микроэлементов не является константой, а постоянно изменяется, в том числе при развитии многих заболеваний. В частности большое внимание на данный момент уделяется изменениям микроэлементного баланса у больных с синдромом системной воспалительной реакции, полиорганной недостаточностью, септическим шоком [38, 56]. Так как у пациентов с острым панкреатитом, а также с панкреонекрозом развивается SIRS и полиорганная недостаточность, в нашей работе мы решили проследить, какие изменения микроэлементного состава встречаются при данном заболевании и как эти изменения возможно могут коррелировать с прогнозом и летальностью от данного заболевания. Остановимся на исследованных элементах подробнее.

1.5.1 Цинк

В организме содержится около 1,5-3 г цинка, 98% содержится в клетках и только 2% в плазме, из которых 90% связано с альбумином. 60% находится в костях и мышцах, 20% в коже, также много цинка содержится в сетчатке, печени и почках [71, 83].

Функции цинка в организме очень разнообразны. Он является кофакторами огромного количества ферментов, участвует в процессах кроветворения, репликации РНК и ДНК, обмену жиров, белков и углеводов, участвует в работе иммунной системы и антиоксидантных реакциях. Снижению концентрации цинка

в организме способствуют такие процессы, как диарея, травмы, тяжелые инфекционные процессы, инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, хроническая почечная недостаточность, алкоголизм и другие. В исследованиях было показано снижение уровня цинка при сепсисе, что коррелировало с повышением летальности, а также снижение данного микроэлемента при острой дыхательной недостаточности. Суточная потребность в цинке составляет 9,5 мг для мужчин и 7 мг для женщин. Клинически значимо снижение концентрации цинка менее 7,7 ммоль/ л [37, 71].

Вклад данного микроэлемента в организме человека достаточно велик: он является одним из составляющих компонентов ряда ферментов, принимающих участие во всех жизненно-важных процессах организма. Вследствие его дефицита возможно развитие патологии в различных системах внутренних органов, в частности, сердечно-сосудистой, желудочно-кишечной.

Значение цинка подчеркивают гастроэнтерологи, дерматологи, педиатры, акушеры-гинекологи, эндокринологи. Он представляет мощный активатор Т-клеточного иммунитета. Доказано его влияние на развитие оксидативного стресса в организме, и как следствие заболеваний, в основе которых он лежит – гипертонической болезни, дислипидемий, и других патологий сердечно-сосудистой системы [16,83].

Среди основных причин дефицита цинка признаны следующие: недоедание, заболевания желудочно-кишечного тракта с нарушением всасывания, хронические энтериты, колиты, гепатиты, лечение глюкокортикоидами. Клиника дефицита цинка представлена следующими симптомами: потеря аппетита, массы тела, аллергические реакции, дерматит, нарушение остроты зрения, выпадение волос.

1.5.2 Медь

В организме человека содержится примерно 100-150 мг меди, при этом, больше всего меди находится в костях, крови, спинномозговой жидкости и печени. Также, как и цинк, медь является коферментом большого количество

энзимов, в частности металлоэнзимов из группы оксидаз. Данные ферменты принимают участие в таких процессах как: окисление железа, инактивация гистамина в аллергических реакциях, в метаболизме норадреналина, адреналина и дофамина, в антиоксидантных реакциях и т.д. Потребность организма в меди составляет 1,7 мг в сутки, максимально до 4,7 мг в сутки. Это вызвано тем, что у разных людей потребность в меди разная в зависимости от возраста и состояния организма. Также следует учитывать, что дефицит цинка зачастую приводит к увеличению уровня меди, следовательно, есть основания измерять эти два элемента совместно [53, 58, 64].

В соответствии с данными исследователей, цинк и медь являются ключевыми элементами антиоксидантной защиты организма [21, 71, 179]. С их помощью фермент супероксиддисмутаза катализирует реакцию образования перекиси водорода и супероксид-радикала. В дальнейшем перекись водорода с помощью фермента каталазы и глутатионпероксидазы нейтрализуется до воды и кислорода. В состав глутатионпероксидазы входит цинк, а в состав супероксиддисмутазы входят медь, цинк и марганец. При развитии острого панкреатита развивается синдром системной воспалительной реакции, в связи с чем образуется большое количество свободных радикалов, идут процессы перекисного окисления клеточных мембран [3,17,30]. Учитывая все выше сказанное, нам видится важным количественная оценка содержания данных микроэлементов у пациентов с острым панкреатитом, а также выявление возможных корреляций с прогнозом и летальностью, что может представлять клиническую значимость [16, 21, 28, 56].

Резюме

Исходя из вышесказанного, на сегодняшний день острый панкреатит представляет собой весьма актуальную проблему современной медицины, так как ввиду высокой частоты встречаемости является причиной определенных осложнений и снижением качества жизни пациентов. В то же время исследователями выделяется множество факторов развития острого панкреатита,

однако наиболее часто упоминаются хроническая алкогольная интоксикация и желчнокаменная болезнь. Основными патофизиологическими механизмами развития острого панкреатита являются гипертензия билиарной системы вследствие отека сфинктера Одди, рефлекторный спазм сфинктерного аппарата вышеуказанной системы на фоне болевого синдрома, обструкция желчных путей конкрементами, затруднение оттока и гиперпродукция панкреатического секрета, протоковая гипертензия, непосредственное повреждение ацинарных клеток поджелудочной железы и гепатоцитов токсическими субстанциями (в том числе алкоголем). Активация панкреатических ферментов в протоках и паренхиме приводит к аутолизу, отеку, некротическим изменениям, а в дальнейшем (при рецидивирующем течении) – к склерозированию и фиброзу железы с развитием секреторной недостаточности. Необходимо отметить, что благодаря мощным защитным механизмам ингибиторного противодействия влияния агрессивного панкреатического секрета, патологический процесс может ограничиться отеком без развития некроза. При этом, в патогенетический механизм ограничения воспаления включается и гепатобилиарная система. В современной литературе появляется все больше сведений о наличии определенных изменений баланса микроэлементов при остром панкреатите. В частности, исследователями отмечены характерные изменения электролитного баланса при ряде патологических состояний. К настоящему моменту проблема раннего прогнозирования течения и исходов острого панкреатита не решена, поэтому поиск новых критериев неблагоприятного развития заболевания продолжает оставаться актуальным.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика пациентов

В ходе подготовки диссертационной работы проведено открытое одноцентровое проспективное рандомизированное контролируемое сравнительное исследование (рисунок 1).

В работе приняли участие 137 пациентов- 86 мужчин (62,8%) и 51 женщина (37,2%), средний возраст которых составил $38,7 \pm 5,6$ лет. Всем исследуемым выполнялся комплекс обследований, лечение и динамическое наблюдение.

Исходным принципом формирования исследовательских групп пациентов было развитие у них впервые в жизни приступа острого панкреатита различной степени тяжести. Для данного исследования критерии включения и исключения из выполняемого исследования были исходно разделены на две группы: основные и дополнительные. Основные были необходимы для включения пациента в любую из групп и/или подгрупп, а дополнительные - для включения только в одну определенную группу или подгруппу.

Всем пациентам и/или их родственникам/законным представителям в доступной письменной и устной форме были объяснены цель и задачи исследования, последствия и обязанности включения в исследование. Форма информированного согласия и само диссертационное исследование (материалы и методы, объект, цели и задачи научной работы) были одобрены этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Российский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (выписка из протокола № 112 от 15.10. 2012 г.).

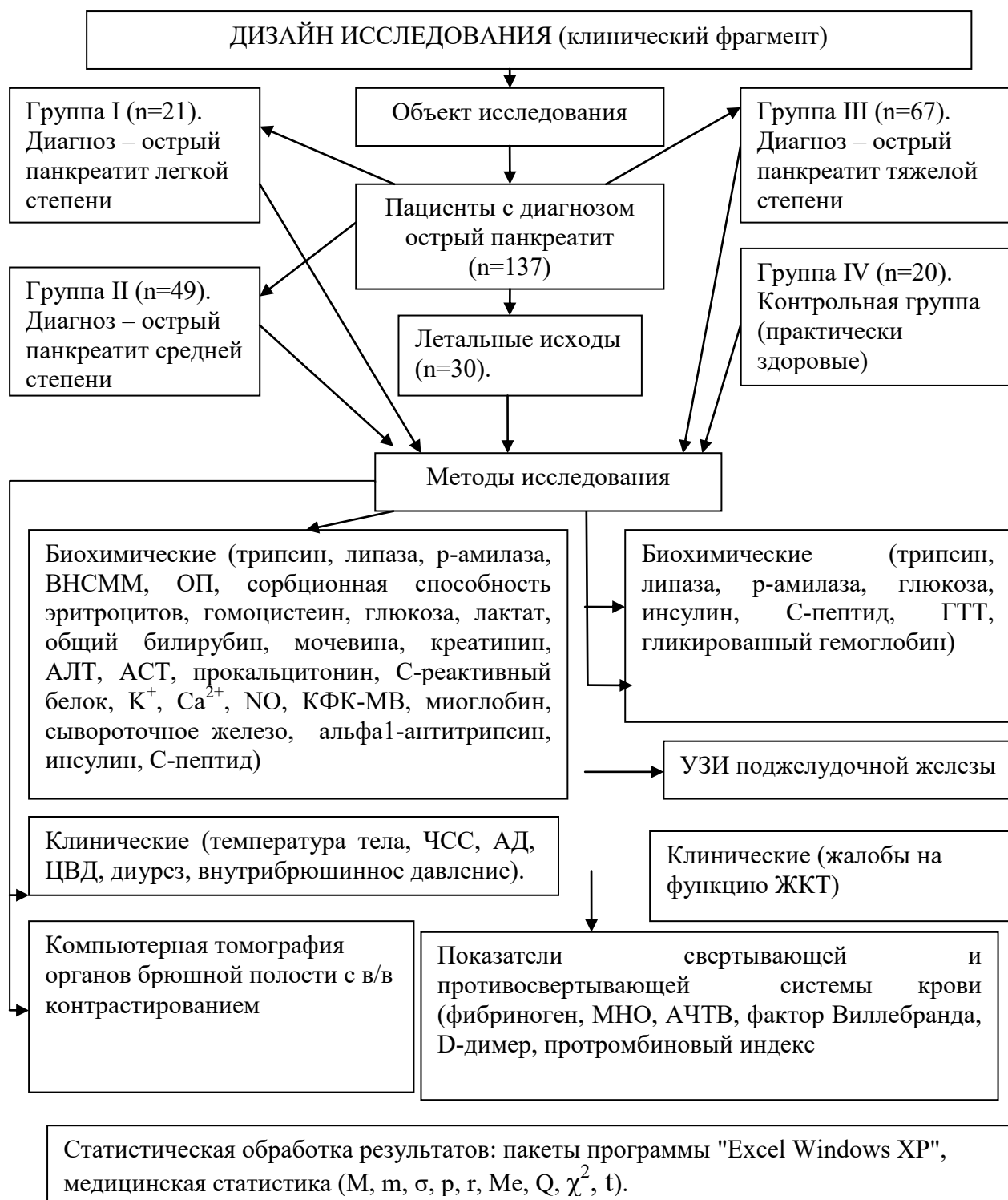


Рисунок 1 – Дизайн исследования (клинический фрагмент).

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Наличие письменного добровольного информированного согласия пациента или законного представителя на участие в клиническом исследовании;
2. Приступ острого панкреатита различной степени тяжести, впервые зарегистрированный;

3. Госпитализация в стационар в течение первых 24 часов с момента появления первых симптомов основного заболевания.

Основные критерии исключения:

1. Отказ в любой форме (устной или письменной) от добровольного информированного согласия;
2. Возраст: менее 18 или более 55 лет;
3. Наличие у пациента на момент поступления сахарного диабета, признаков хронического панкреатита в анамнезе;
4. Новообразования злокачественного или доброкачественного генезов;
5. Наличие выраженных электролитных нарушений первичного или вторичного генеза, не связанных с патологическими изменениями в поджелудочной железе;
6. Диагностика беременности на момент включения или в ходе исследования;
7. Наличие соматической патологии, сопровождающейся развитием неблагоприятного или благоприятного прогноза, ухудшающей качество жизни, а также приводящих к приему лекарственных препаратов, влияющих на электролитный спектр и выполнение врачебных манипуляций, которые могут повлиять на эффективность основной терапии и результаты проводимых тестов;
8. Наличие противопоказаний к применению, либо известная непереносимость препаратов, применяемых в исследовании, либо прием запрещенных в ходе исследования препаратов.

Участие в исследовании лица, ранее выразившего собственноручно или через законных представителей в письменной форме информированное согласие на такое участие, и включённого в исследовательскую выборку, могло быть прекращено на любом из этапов при:

- решении диссертанта и/или лечащего врача, научного руководителя, если продолжение участия в исследовании является нежелательным для данного больного;
- отказе пациента или его законных представителей от продолжения участия в клиническом исследовании;
- появлении, выявлении или усугублении признаков, относящихся к критериям исключения.

Группу I составил 21 пациент (14 мужчин и 7 женщин) с окончательным диагнозом «острый панкреатит легкой степени», II группу – 49 человек (36 мужчин и 13 женщин) с диагнозом «острый панкреатит средней степени». III группу - 67 человек (48 мужчин и 19 женщин) с диагнозом «острый панкреатит тяжелой степени».

Принципиально в дифференцировке групп в отдельные когорты были выделены пациенты, болезнь которых закончилась летальным исходом. Всего таких исходов в процессе наблюдения было 30. Летальные исходы наблюдались при тяжелом и средней тяжести остром панкреатите. Согласно имеющимся в исследовании принципам ранжирования пациентов были выделены две подгруппы II_L и III_L. Так в подгруппе II_L было 8 (26,7% от общего количества летальных исходов) пациентов, болезнь которых закончилась летальным исходом, а в подгруппе III_L было 22 пациента (73,3% от общего количества летальных исходов). В подгруппе II_L причиной 6 смертей (75,0%) была полиорганная недостаточность, в 2 случаях (25,0%) – недостаточность кровообращения. В подгруппе III_L 81,8% случаев (18 пациентов) летальных исходов острого панкреатита тяжелой степени было связано с декомпенсированной полиорганной недостаточностью. Оставшиеся 18,2% случаев летального исхода были вызваны острой недостаточностью кровообращения. Для определения тяжести панкреатита использовался комплекс клинических, лабораторных и инструментальных методов диагностики. Включающих в себя данные УЗИ, КТ брюшной полости, биохимические маркеры и пр.

Инфицированность некротических зон, абдоминального экссудата и жидкостных парапанкреатических образований определяли косвенно по специфической клинической картине, а также по результатам бактериологических исследований содержимого омертвевших участков ткани и экссудата. В связи с влиянием наличия самих микроорганизмов, продуктов их жизнедеятельности на функционирование многих органов и систем макроорганизма, а также использование рядом микроорганизмов микроэлементов нами были разделены основные группы на подгруппы в зависимости от наличия/отсутствия бактериальной обсемененности исследуемых жидкостей. Так в первые подгруппы вошли пациенты, у которых в ходе наблюдения развивалась инфицированная форма основного заболевания. В подгруппы 2 вошли пациенты, инфекционные осложнения у которых не развивались.

У пациентов с острым панкреатитом легкой степени (группа I) инфекционных осложнений не наблюдалось, в связи с этим деление на подгруппы было проведено только в группах II и III. Так в подгруппе II₁ было 14 пациентов, в подгруппе II₂ – 27 пациентов. Подгруппа III₁ состояла из 24 пациентов, а подгруппа III₂ – из 21.

Контрольную группу (IV) составляли 20 практически здоровых доноров (15 мужчин и 5 женщин), средний возраст которых составлял $24,2 \pm 3,4$ года и (25,0%) со средним возрастом $24,4 \pm 2,9$ лет. Забор биологических жидкостей для проведения лабораторных исследований осуществляли непосредственно в тот же день, что и их исследование в условиях кабинета переливания крови Городской клинической больницы №4 с соблюдением асептики и антисептики.

Диагноз острого панкреатита различной степени тяжести выставлялся соответственно результатам клинических и лабораторных исследований, данным ультразвукового, рентгенологического и магнитно-резонансного исследований, компьютерной томографии и диагностической/лечебной лапароскопии. Тяжесть острого панкреатита подтверждалось наличием, количеством и характеристикой общепризнанных клинико-лабораторных

критериев (таблица 1) [Толстой А. Д. Возможности «обрыва» деструктивного процесса на ранних стадиях панкреонекроза / А. Д. Толстой, Р. В. Гольцов // Общая реаниматология. – 2005. –Т. 1, № 3. – С. 58-60.].

Таблица 1 – Клинико-лабораторные критерии оценки тяжести острого панкреатита

Основные признаки тяжести общего состояния больного	Дополнительные признаки тяжести общего состояния больного
Мраморность кожных покровов	Диагноз «острый живот»
ЧСС более 120 или менее 70 мин ⁻¹	Беспокойство, возбуждение/апатия
Олиго-анурия	Гиперемия лица
Геморрагический перитонеальный экссудат	Холодный пот
Гемолиз эритроцитов крови	Концентрация Нв более 140 г/л
Абсолютная лимфопения (содержание лимфоцитов менее 0,7х10 ⁹ /л)	Количество лейкоцитов в крови более 13х10 ⁹ /л
	Концентрация глюкозы капиллярной крови более 7 ммоль/л
	Концентрация общего билирубина в крови более 21 ммоль/л (имеет значение в случае отсутствия желчнокаменной болезни)

Все обследуемые пациенты, которые были включены в исследование, находились на лечении в отделениях реанимации и интенсивной терапии, хирургии и гнойной хирургии ГБУЗ ГKB № 4 Департамента Здравоохранения г. Москвы в период 2011-2016 гг.

Основные факторы, способствующие развитию приступа острого панкреатита представлены в таблице 2.

Ежедневно оценивали тяжесть состояния пациента по шкале АРАСНЕ II. Оценка сходной тяжести общего состояния пациентов на момент поступления в приемное отделение по шкале АРАСНЕ II не имела достоверных отличий между подгруппами внутри одной группы. Так в группе I тяжесть общего состояния по шкале АРАСНЕ II составляла $20,1 \pm 2,6$ балла, в подгруппе II₁ – $23,6 \pm 2,4$ балла, в подгруппе II₂ – $24,2 \pm 2,7$ балла, в подгруппе III₁ – $27,2 \pm 2,7$ балла, в подгруппе III₂ – $27,3 \pm 2,2$ балла, в подгруппе II_L – $26,1 \pm 2,5$ баллов, в подгруппе III_L – $27,8 \pm 1,6$ ($p > 0,05$).

Таблица 2 – Распределение обследуемых пациентов в зависимости от этиологии острого панкреатита

Этиологический фактор	Количество больных			
	Группа I	Подгруппа II ₁	Подгруппа II ₂	Подгруппа III ₁
Желчнокаменная болезнь, абс. (%)	9 (42,9%)	6 (42,9%)	13 (48,2%)	11 (45,8%)
Нарушение диеты, абс. (%)	17 (28,5%)	5 (35,7%)	9 (33,3%)	1 (29,2%)
Злоупотребление алкоголем, абс. (%)	6 (28,6%)	3 (21,4%)	5 (18,5%)	6 (25,0%)
Всего	21	14	27	24

Продолжение таблицы 2

Этиологический фактор	Количество больных		
	Подгруппа III ₂	Подгруппа II _L	Подгруппа III _L
Желчнокаменная болезнь, абс. (%)	12 (57,1%)	4 (50,0%)	10 (45,5%)
Нарушение диеты, абс. (%)	9 (19,1%)	1 (12,5%)	4 (18,1%)
Злоупотребление алкоголем, абс. (%)	5 (23,8%)	3 (37,5%)	8 (36,4%)
Всего	21	8	22

Все пациенты, принявшие добровольно участие в клиническом исследовании, исходно получали комплексную многокомпонентную терапию. Она включала: хирургическое малое (с помощью лапароскопического доступа) или полнообъемное вмешательство (дренирование сальниковой сумки, забрюшинного пространства, санация и дренирование брюшной полости и забрюшинного пространства) и консервативное лечение. Состав основных компонентов комплексного лечения определялся степенью тяжести общего состояния пациента и течения основного заболевания и его осложнений (таблица 3).

Таблица 3 – Сравнительная характеристика основных составляющих компонентов комплексной терапии пациентов исследуемых групп

Группы	Методы проводимого лечения, %			
	Полно- объемное оперативное лечение	Малообъемное оперативное лечение	Поддержка давления	Искусственная вентиляция легких
Группа I, n=21	2 (9,5%)	3 (14,3%)	10 (47,6%)	1 (4,8%)
Группа II, n=49	5 (10,2%)	26 (53,1%)	18 (36,7%)	7 (14,3%)
Группа III, n=67	7 (10,5%)	34 (50,8%)	33 (49,3%)	42 (62,7%)

Примечания: численность в группах указана с учетом летальных исходов в группах II и III.

Среди обследуемых больных наибольшее количество хирургических вмешательств было проведено пациентам со среднетяжелым течением острого панкреатита – 41 (61,3%). На наш взгляд, это было связано с тем, что у пациентов с тяжелым течением острого панкреатита, вследствие его молниеносного развития, а также тяжести общего состояния и формирования осложнений, не всегда было возможно и целесообразно проведение хирургических вмешательств. В тоже время, у всех пациентов с острым панкреатитом тяжелой степени был проведен в качестве компонента терапии тот или иной метод эфферентной терапии. При наличии различий в частоте использования методов лечения необходимо понимать и имеющиеся несходства по общему использованию повторной методики у одного и того же пациента. Так если у больных с панкреатитом легкой степени повторение методов экстракорпоральной терапии, как правило, не наблюдалось, то в группе II в среднем требовалось два сеанса, а в группе III 3-4 раза за период одной госпитализации.

Минимальная длительность клинического наблюдения была отмечена в группе пациентов с острым панкреатитом легкой степени и составила 7 дней, а максимальная была характерна для пациентов группы III и составила 27 суток. В процессе исследования обязательными являлись следующие контрольные точки: момент госпитализации больного в медицинскую организацию, сутки от момента поступления, 3-е и 5-е сутки, а также за сутки до выписки.

Выполненное диссертационное исследование по дизайну, информированию пациентов и/или их законных представителей, проводимым лечебным, профилактическим и диагностическим мероприятиям соответствовали всем этическим стандартам биоэтического комитета ГБУЗ ГКБ 4 Департамента Здравоохранения г. Москвы, разработанным в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и

«Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

2.2. Клинико-статистический анализ обследуемых пациентов

На начало исследования средний возраст обследуемых пациентов был $38,7 \pm 5,6$ лет. Соответственно таблице 4 – все пациенты групп достоверно не различались по индексу массы тела и среднему возрасту.

Таблица 4 – Сравнительная характеристика исследуемых групп ($M \pm \sigma$)

Характеристики	Группа I, n=21	Группа II, n=49	Группа III, n=67	Группа IV, n=20
Индекс массы тела	$18,9 \pm 1,2$	$19,1 \pm 0,4$	$18,2 \pm 1,3$	$18,6 \pm 1,7$
Возраст, лет	$38,4 \pm 2,6$	$38,9 \pm 1,6$	$41,2 \pm 3,4$	$36,4 \pm 2,9$
Характеристики	Группа I, n=21	Группа II, n=49	Группа III, n=67	Группа IV, n=20
Минимальный возраст, лет	20	19	20	18
Максимальный возраст, лет	46	48	52	55

Примечания:

- достоверных отличий между приведенными показателями не выявлено;
- численность в группах указана с учетом летальных исходов в группах II и III.

Соответственно таблице 5, возрастной диапазон всех обследуемых пациентов был в пределах от 18 до 55 лет. Исследуемые были трудоспособного возраста. По основным возрастным периодам статистически достоверной разницы между сравниваемыми группами выявлено не было (таблица 5).

Таблица 5 – Сравнительная характеристика исследуемых по возрастным периодам

Клинические группы	Возраст, лет			
	18-25	25-30	31-40	41-55
Группа I, n=21	1	8	9	3
Группа II, n=49	2	18	23	6
Группа III, n=67	4	22	27	14
Группа IV, n=20	4	10	3	3
Итого:	11	58	62	26

Кроме того, у данной группы пациентов также диагностировалась и другая сопутствующая патология, преимущественно со стороны сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта (таблица 6). Характерно, что у подавляющего большинства пациентов наблюдалось сочетание сердечно-сосудистой патологии и патологии желудочно-кишечного тракта, что, вероятно, было связано, прежде всего, с верхней возрастной планкой обследуемых больных (55 лет), так как к этому возрасту существенно повышается процент встречаемости гастрита и проявлений атеросклеротических поражений сосудистых стенок. Соотношение основных нозологий процентном соотношении среди пациентов исследуемых групп было сопоставимым.

Таблица 6 – Распределение больных исследуемых групп по характеру сопутствующей патологии

Сопутствующая патология	Группа I, n=21	Группа II, n=49	Группа III, n=67	Группа IV, n=20
Гинекологические болезни (миома матки, эндометриоз, кисты яичников, воспалительные заболевания органов малого таза)	4 (19,1%)	13 (26,5%)	5 (7,5%)	1 (5,0%)
Патология сердечно- сосудистой системы (артериальная гипертензия)	12 (57,1%)	15 (30,6%)	17 (25,4%)	5 (25,0%)
Патология щитовидной железы (узловой зоб, аутоиммунный тиреоидит)	2 (9,5%)	3 (6,1%)	5 (7,5%)	2 (10,0%)

Продолжение таблицы 6

Сопутствующая патология	Группа I, n=21	Группа II, n=49	Группа III, n=67	Группа IV, n=20
Другая патология (ожирение, инсулинорезистентность, патология надпочечников, метаболический синдром, сахарный диабет)	3 (14,3%)	4 (8,2%)	6 (8,9%)	2 (10,0%)
Желудочно-кишечный тракт (гастрит, эрозивный эзофагит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь)	2 (9,5%)	4 (8,2%)	8 (11,9%)	1 (5,0%)

2.3. Инструментальные методы обследования больных

Ультразвуковая диагностика проводилась на протяжении всего диссертационного исследования с использованием специализированного звукопроводящего геля. Использовались ультразвуковые аппараты фирмы "Toshiba-SSH 140A" (Япония) и "Acuson 128 XP/10" (Япония) абдоминального датчика PVF-375MT с частотой 3.75 MHz.

Рентгенография на аппарате PHILLIPS MEDIO 65-CR-H (Япония, регистрационный номер 98/209-122) выполнялась строго в двух взаимно перпендикулярных проекциях в горизонтальном и/или в вертикальном положении. В качестве контрастного препарата по стандартной (согласно инструкции) схеме использовали препарат Омнипак-350.

При выполнении компьютерной томографии (аппарат «Somatom» CR (Siemens, Германия)) был использован спиральный режим с шагом - 2 мм. Размер области исследования составлял $33,2 \pm 5,4$ см и включал помимо исследуемой области также 2-3 соседних сегмента.

Проведение магнитно-резонансной томографии предполагало получение взвешенных изображений. Стандартно исследование начинали с миелографического режима в сагиттальной и коронарной проекции. Магнитно-резонансную томографию проводили на аппарате «Magnetom Symphony» компании «Siemens» (Германия) с индукцией магнитного поля 1,5 Т.

Комплекс диагностических мероприятий также включал фиброэзофагогастродуоденоскопию с обязательным осмотром большого дуоденального сосочка, морфологическое исследование биоптатов слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки (в случае наличия показаний), эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию (в случае наличия показаний), дополненную по показаниям эндоскопической папиллосфинктеротомией (в случае наличия показаний). В исследовании использовался фиброгастродуоденоскоп фирмы «Olympus» (Япония), видеоэндоскопическая установка «EVIS-2000», укомплектованная фибродуоденоскопом GIF-200 и фиброколоноскопом CF-200L фирмы «Olympus» (Япония).

2.4. Лабораторные методы исследования

Всем пациентам был выполнен комплекс обследований (биохимические, гемостазиологические, иммунологические и генетические, исследования биоматериала (кровь, моча, абдоминальный экссудат, содержимое постнекротических псевдокист поджелудочной железы)), соответствующих предварительно разработанному дизайну диссертационного исследования. Периоды проведения следующие: при поступлении в приемное отделение, через сутки, на 3-и и 5-е сутки, а также за сутки до выписки. Забор венозной крови осуществлялся строго натощак.

Исследование системы гемостаза путем забора венозной крови проводилось у всех больных для оценки свертывающей способности организма. Показатели гемостаза для исследовали в плазме крови - тромбоциты, подсчет тромбоцитов производили на агрегометре AP 2110. Концентрацию фибриногена, активность

факторов свертывания крови, гепарина, ингибитора плазмина, плазминогена, протеина C, S определяли на автоматическом коагулометре ACL-700 (Laboratories Instrumentals, США). Иммунофенотипирование лимфоцитов крови проводили методом проточной цитофлуориметрии на приборе «CYTOMICS FC-500» с помощью коммерческих моноклональных антител компании «Beckman Coulter» (США).

Для подтверждения наличия факта контаминации использовали систему автоматизированного микробиологического посева компании bioMérieux на аппарате Vitek (Франция).

Тяжесть эндотоксемии оценивали с учетом числа лейкоцитов, определения лейкоцитарного индекса интоксикации, уровня С-реактивного белка, пресепсина. Для определения параметров биохимических показателей сыворотки крови и других биологических жидкостей применяли стандартизованные методики на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 200 (ThermoFisher Scientific, Финляндия).

Масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой была использована в качестве метода определения микроконцентраций ионов, микро- и макроэлементов в биологических жидкостях. Измерения проводили на квадрупольном масс-спектрометре с динамической ячейкой Agilent 7500 с (Япония). Использовали следующие изотопы: ^{52}Cr , ^{53}Cr , ^{59}Co , ^{63}Cu , ^{65}Cu , ^{66}Zn , ^{68}Zn , ^{95}Mo , ^{111}Cd , ^{112}Cd , ^{114}Cd . Для минерализации проб использовали микроволновую систему камерного типа Ethos TC (Milestone, Италия) с возможностью контроля температуры, оборудованную сосудах малю объема для работы с микронавесками. Рабочая частота системы 2450 МГц, максимальная излучаемая мощность 1000 Вт.

2.5. Методы статистического анализа полученных результатов

Для определения статистической достоверности полученных результатов пациентов в группах и подгруппах была использована формула Lopez-Jimenez F.

Et al., 1998. Наибольшее значение, полученное при предварительных расчетах, соответствовало итоговому количеству пациентов.

$$N = \frac{[p_1 * (100 - p)] + [p_2 * (100 - p_2)] * 7,9}{(p_1 - p_2)^2} \quad (3)$$

где N –

количественный параметр, характеризующий число обследуемых пациентов, минимально необходимое для получения статистически достоверных различий; p_1 – процентное выражение от ожидаемого уровня/характеристики исследуемой переменной в одной из групп (или подгрупп) пары сравнения; p_2 – процентное выражение от теоретически и практически ожидаемого уровня/характеристики исследуемой переменной в другой группе (или подгруппе).

Таким образом, расчетное необходимое минимальное количество обследуемых больных в группах и подгруппах I, II₁, II₂, III₁, III₂, II_L и III_L согласно формуле составило соответственно 18, 10, 25, 21, 20, 7 и 20 человек. Для того, что мы имели возможность внепланово ввести новый параметр для статистического анализа, а также с целью увеличения достоверности статистического анализа общее количество больных в каждой из групп/подгрупп было доведено до 21, 14, 27, 24, 21, 8 и 22 соответственно в I, II₁, II₂, III₁, III₂, II_L и III_L (таблица 7). Это способствовало тому, что был обеспечен достаточный уровень статистической мощности, который составил порядка 80% и более.

Таблица 7 – Сравнительная характеристика необходимого и фактического количества пациентов в исследовательских группах/подгруппах

Показатель	Группа (подгруппа)						
	I	II ₁	II ₂	III ₁	III ₂	II _L	III _L
Необходимое минимальное количество	18	10	25	21	20	7	20
Фактическое количество	21	14	27	24	21	8	22

Автоматизированную статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Statistica-6, а также, с целью дублирования и расчета параллельных значений, при помощи актуального пакета прикладных программ Excel (лицензия № 1e69b3ee-da97-u21f-bed5-abcce247d64e) для Windows (лицензия № 00346-OEM-8949714-96117).

Непосредственно перед проведением каждого статистического анализа определялась нормальность распределения полученных результатов путем использования критерия Колмогорова-Смирнова и правила двух и трех сигм (σ) в вариационном ряду каждой группы/подгруппы.

Те данные, которые не подчинялись закону нормального (гауссовского) распределения, были представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25 и 75 перцентили). Построение гистограмм и выполнение частотного анализа проводились с целью определения формы распределения показателей.

При статистическом сравнении количественных параметров двух анализируемых совокупностей, не связанных между собой выборок, подчиняющихся закону нормального распределения (согласно критерию Колмогорова-Смирнова и правилу двух и трех сигм), использовали t-критерий Стьюдента. Он является одним из наиболее мощных из всех критериев достоверности различий.

Если проводился сравнительный анализ зависимых (парных) выборок параметров, то применялся парный t-критерий Стьюдента; в случае сравнения совокупностей, которые были не связаны и не подчинялись закону нормального распределения- критерий Манна-Уитни; при сравнении двух связанных между собой выборок- критерий Вилкоксона.

В случае выполнения сравнительного анализа качественных признаков, которые нельзя было выразить в числовом значении, применяли χ^2 . За критический уровень достоверной значимости анализируемых статистических гипотез был принят параметр менее 0,05. Такое значение было выбрано не

случайно: именно при таком уровне вероятность различия между исследуемыми параметрами составляла более 95%.

Для определения наличия зависимости изменений ряда показателей применялся корреляционный анализ. Применение корреляционного анализа осуществлялось посредством вычисления коэффициента корреляции Спирмена и уровня достоверности полученного коэффициента для всех данных. Отсутствие достоверной корреляционной связи отмечалось при коэффициенте корреляции $0 \pm 0,25$, прямая корреляционная связь отмечалась при положительных значениях r , обратная корреляционная связь – при отрицательных значениях r . Значимость выявленной корреляционной связи, как прямой так и обратной, между сравниваемыми параметрами оценивалась следующим образом:

- r = от -0,76 до -1,0 – сильная;
- r = от -0,51 до -0,75 – средняя;
- r = от -0,26 до -0,5 – умеренная;
- r = от -0,25 и до 0,25 – отсутствие связи.

В связи с поиском новых диагностически значимых параметров в динамике развития острого панкреатита различной степени тяжести, а также с целью определения процентного выражения вероятности развития того или иного события в группе/подгруппе по отношению к сравниваемой группе/подгруппе определяли отношение шансов. В качестве инструментов статистического контроля по этому признаку использовали: выборку значимых наблюдений; выборку количества случаев; долю значимых случаев в когорте, выраженную в процентах и отношение шансов в когорте 1 по отношению к шансам в когорте 2 (таблица 8).

Таблица 8 – Способ расчёта отношения шансов со сведением данных в таблицу

Наличие/отсутствие фактора и исхода	Исход присутствует (1)	Исход отсутствует (0)	Всего
Фактор риска присутствует (1)	A	B	A + B
Фактор риска отсутствует (0)	C	D	C + D
Всего	A + C	B + D	A + B + C + D

В случае если числовое значение расчетного показателя меньше единицы шанс возникновения события в выбранной когорте меньше шанса возникновения события в альтернативной когорте; в случае если расчетный показатель более 1 шанс возникновения события в выбранной когорте больше шанса возникновения события в альтернативной сравниваемой когорте; при значении расчетного показателя равным 1 шансы возникновения событий в обеих когортах равны.

Основываясь на показателях данной таблицы, отношение шансов сравниваемых когорт рассчитывается согласно формуле:

$$OR = \frac{A \cdot D}{B \cdot C}$$

Выражаю глубокую благодарность и признательность за помощь в выполнении настоящей диссертации заведующему кафедрой Анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России доктору медицинских наук, профессору Свиридову Сергею Викторовичу., за содействие в наборе клинического материала и помощь в интерпретации полученных результатов инструментальных и лабораторных исследований; благодарен сотрудникам ГБУЗ ГKB 4 Департамента Здравоохранения г. Москвы: заместителю главного врача по хирургии Лисину

Сергею Викторовичу.; заведующему хирургическим отделением, Васину Игорю Борисовичу; заведующему отделением реанимации и интенсивной терапии – Бакушину Виктору Серафимовичу.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Клинические группы и принципы формирования

Принципиально в дифференцировке групп, для проведения более статистически достоверного исследования, в отдельные когорты были выделены пациенты, болезнь которых закончилась летальным исходом. Всего таких исходов в процессе наблюдения было 30. Летальные исходы наблюдались при тяжелом и средней тяжести остром панкреатите. Согласно имеющимся в исследовании принципам ранжирования пациентов были выделены две подгруппы II_L и III_L. Так в подгруппе II_L было 8 (26,7% от общего количества летальных исходов) пациентов, болезнь которых закончилась летальным исходом, а в подгруппе III_L было 22 пациента (73,3% от общего количества летальных исходов). В подгруппе II_L причиной 6 смертей (75,0%) была полиорганная недостаточность, в 2 случаях (25,0%) – недостаточность кровообращения. В подгруппе III_L 81,8% случаев (18 пациентов) летальных исходов острого панкреатита тяжелой степени было связано с декомпенсированной полиорганной недостаточностью. Оставшиеся 18,2% случаев летального исхода были вызваны острой недостаточностью кровообращения. Более детально исследуемые группы рассмотрены в таблице 9.

Таблица 9 – Сформированные исследуемые группы и подгруппы пациентов

Признак	Группа I (n=21)	Группа II (n=41)	Группа III (n=45)	Группа IV (n=20)
Острый панкреатит легкой степени	+			
Острый панкреатит средней степени		+		

Продолжение таблицы 9

Признак	Группа I (n=21)	Группа II (n=41)		Группа III (n=45)	
Острый панкреатит тяжелой степени				+	
Практически здоровые пациенты					
		Подгруппа II ₁ (n=14)	Подгруппа II ₂ (n=27)	Подгруппа III ₁ (n=24)	Подгруппа III ₂ (n=21)
Инфекционные осложнения	-	+	-	+	-
		Подгруппа II _L (n=8)		Подгруппа III _L (n=22)	
Летальные исходы	-	+		+	
Признак			Группа IV (n=20)		
Острый панкреатит тяжелой степени					
Практически здоровые пациенты			+		
Инфекционные осложнения			-		
Летальные исходы			-		

3.2 Клинические показатели пациентов с острым панкреатитом легкой, средней и тяжелой степени

В соответствии с задачами исследования, нами проводился анализ клинических показателей. Среди основных клинических показателей проводилась оценка температуры тела пациентов, частоты пульса, дыхательных движений,

артериального давления, числа пациентов, находящихся на ИВЛ, перитонеального синдрома, суточного диуреза.

В результате оценки температуры тела у пациентов с острым панкреатитом различной степени тяжести были получены следующие данные (рисунок 2).

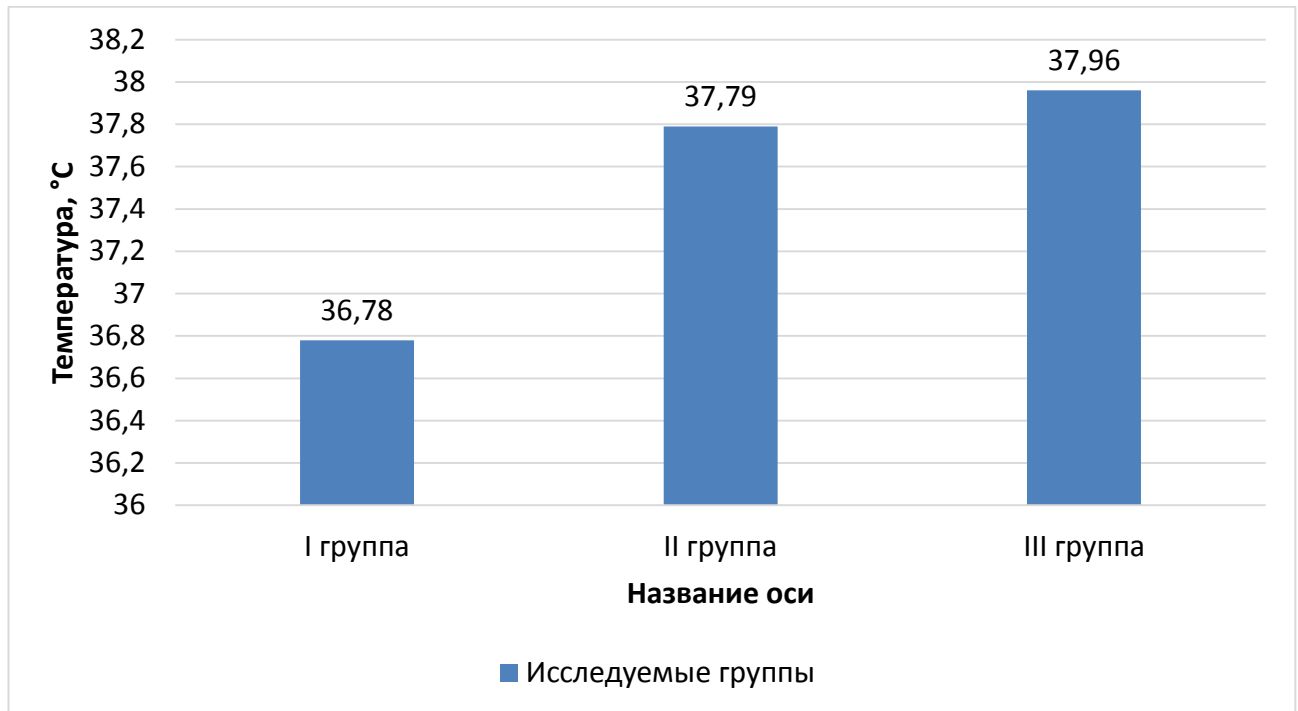


Рисунок 2 – Температура тела у пациентов с острым панкреатитом легкой, средней и тяжелой степени

Исходя из данных, полученных в ходе исследования, отмечались статистически значимые различия показателя средней температуры в исследуемых группах. В частности, у пациентов с острым панкреатитом легкой степени данный показатель составил – 36,78 °C. В то время как у пациентов с острым панкреатитом средней и тяжелой степени тяжести отмечалось статистически значимое повышение данного показателя (37,79 °C и 37,96 °C соответственно) ($p < 0.05$).

При исследовании средней температуры у пациентов с острым панкреатитом средней и тяжелой степени в зависимости от наличия или отсутствия инфекционных осложнений были получены данные, отраженные на рисунках 3, 4.

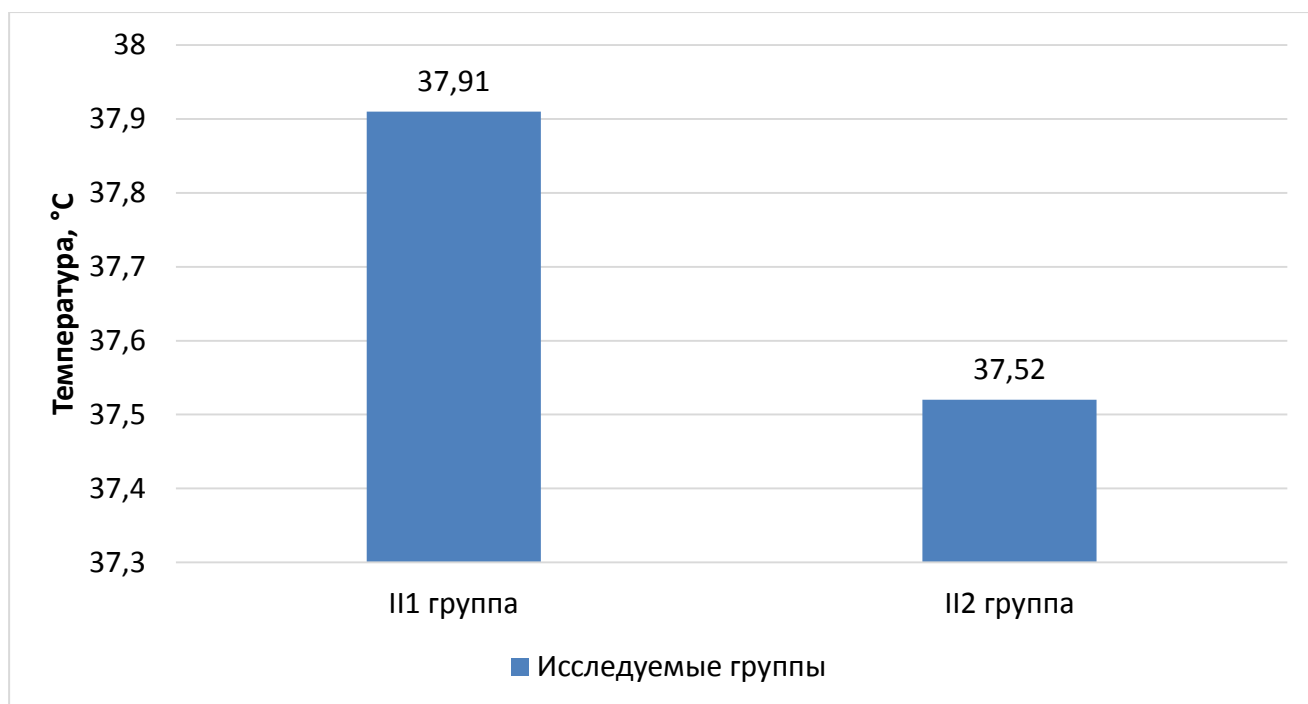


Рисунок 3 – Средняя температура тела у пациентов подгрупп с инфекционными осложнениями и без с острым панкреатитом средней степени

Исходя из данных, приведенных на рисунке 3, средняя температура пациентов с острым панкреатитом средней степени с инфекционными осложнениями составила 37,91°C, в то время как в подгруппе пациентов без инфекционных осложнений средний показатель составлял 37,52°C ($p>0.05$). Таким образом, полученные различия исследуемых подгрупп не являются статистически значимыми, хотя, на наш взгляд, весьма существенны.

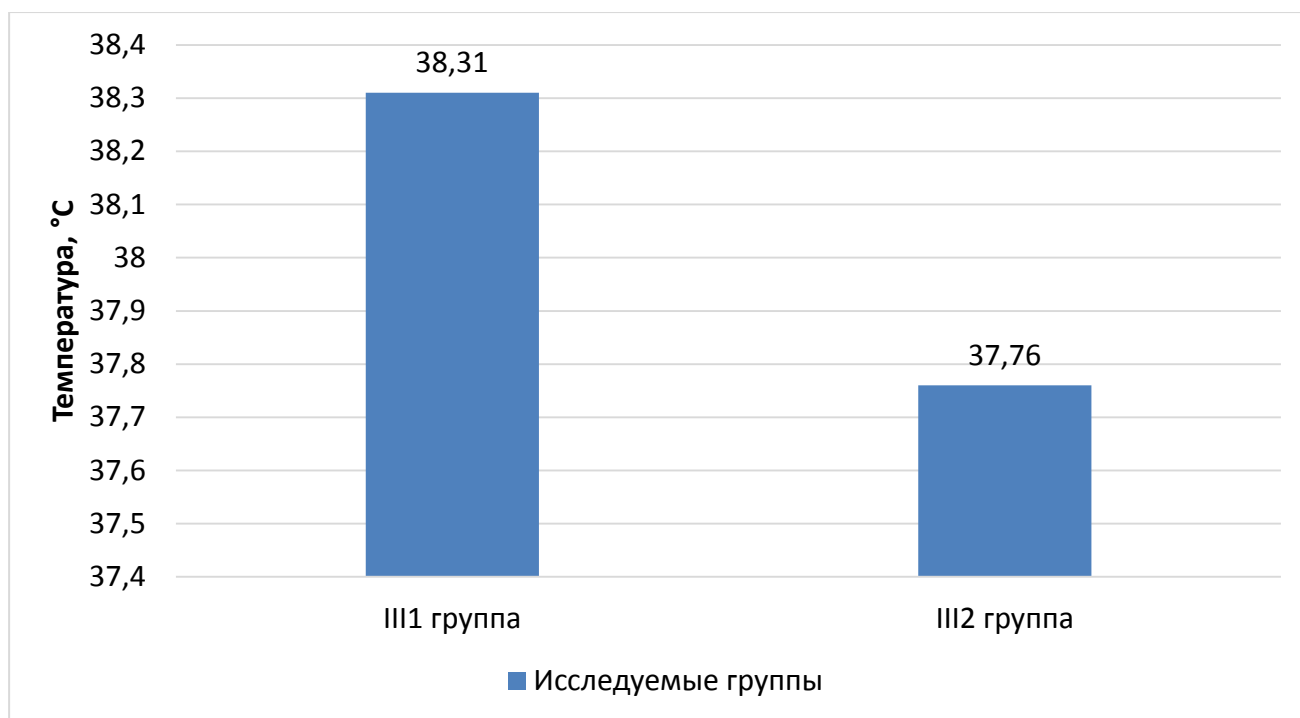


Рисунок 4 – Средняя температура тела у пациентов подгрупп с инфекционными осложнениями и без с острым панкреатитом тяжелой степени

Схожая картина отмечалась и в подгруппах пациентов с острым панкреатитом средней степени. Исходя из данных, приведенных на рисунке 4, средняя температура пациентов с острым панкреатитом тяжелой степени с инфекционными осложнениями составила 38,31°C, в то время как в подгруппе пациентов без инфекционных осложнений средний показатель составлял 37,76°C ($p > 0.05$). Таким образом, полученные различия исследуемых подгрупп не являются статистически значимыми, хотя, на наш взгляд, весьма существенны.

При исследовании пульса, были также установлены статистически значимые различия у пациентов с острым панкреатитом средней и тяжелой степени по отношению к больным, заболевание у которых имело легкое течение (рисунок 5).

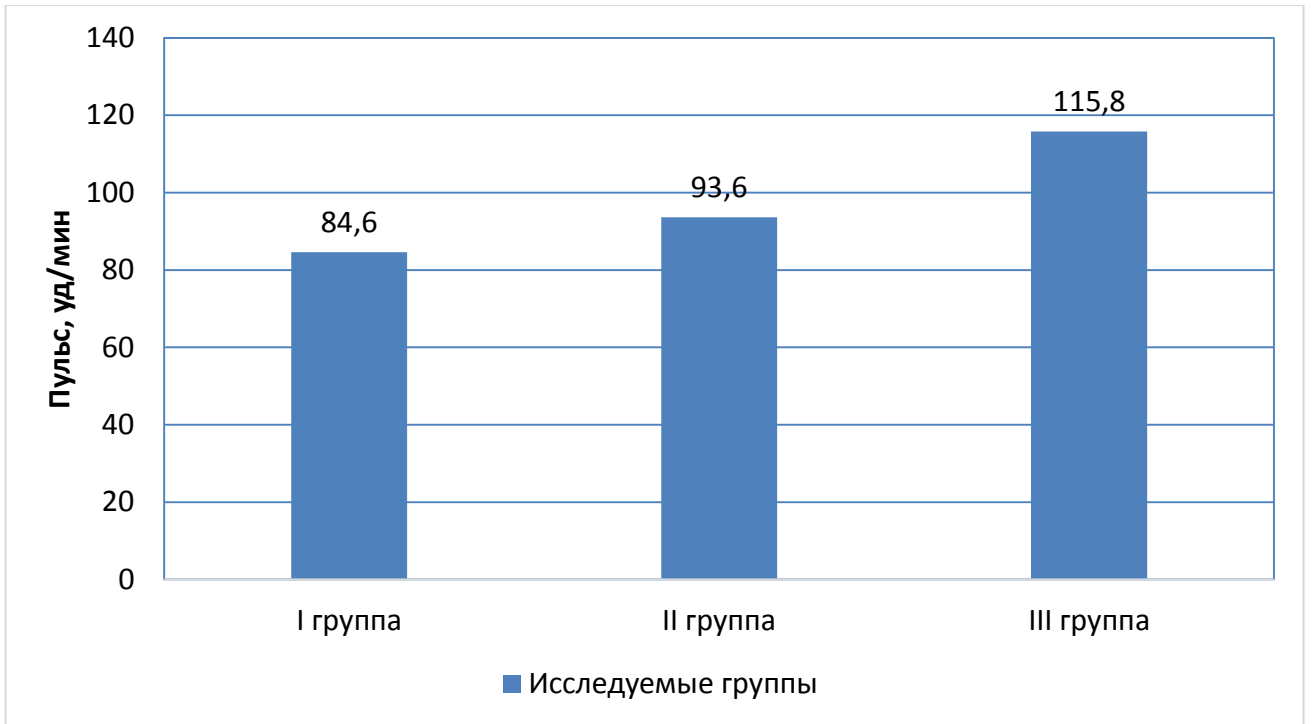


Рисунок 5 – Средняя частота пульса у пациентов с острым панкреатитом легкой, средней и тяжелой степени

Таким образом, было установлено, что средняя частота пульса у пациентов с острым панкреатитом легкой степени составила 84,6 уд/мин. В то время как у пациентов с острым панкреатитом средней и тяжелой степени тяжести отмечалось статистически значимое повышение данного показателя (93,6 уд/мин и 115,8 уд/мин соответственно) ($p < 0.05$). При исследовании средней частоты пульса у пациентов с острым панкреатитом средней и тяжелой степени в зависимости от наличия или отсутствия инфекционных осложнений были получены данные, отраженные на рисунках 6, 7.

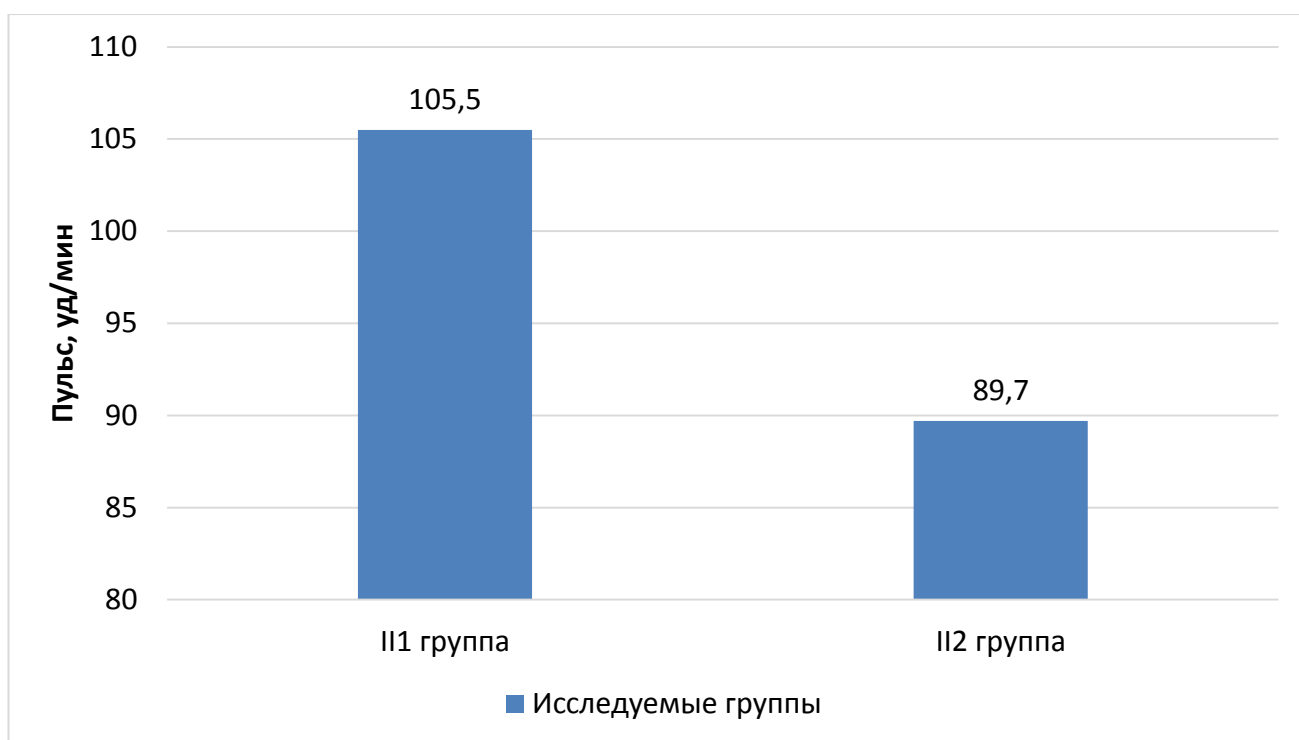


Рисунок 6 – Средняя частота у пациентов подгрупп с инфекционными осложнениями и без с острым панкреатитом средней степени

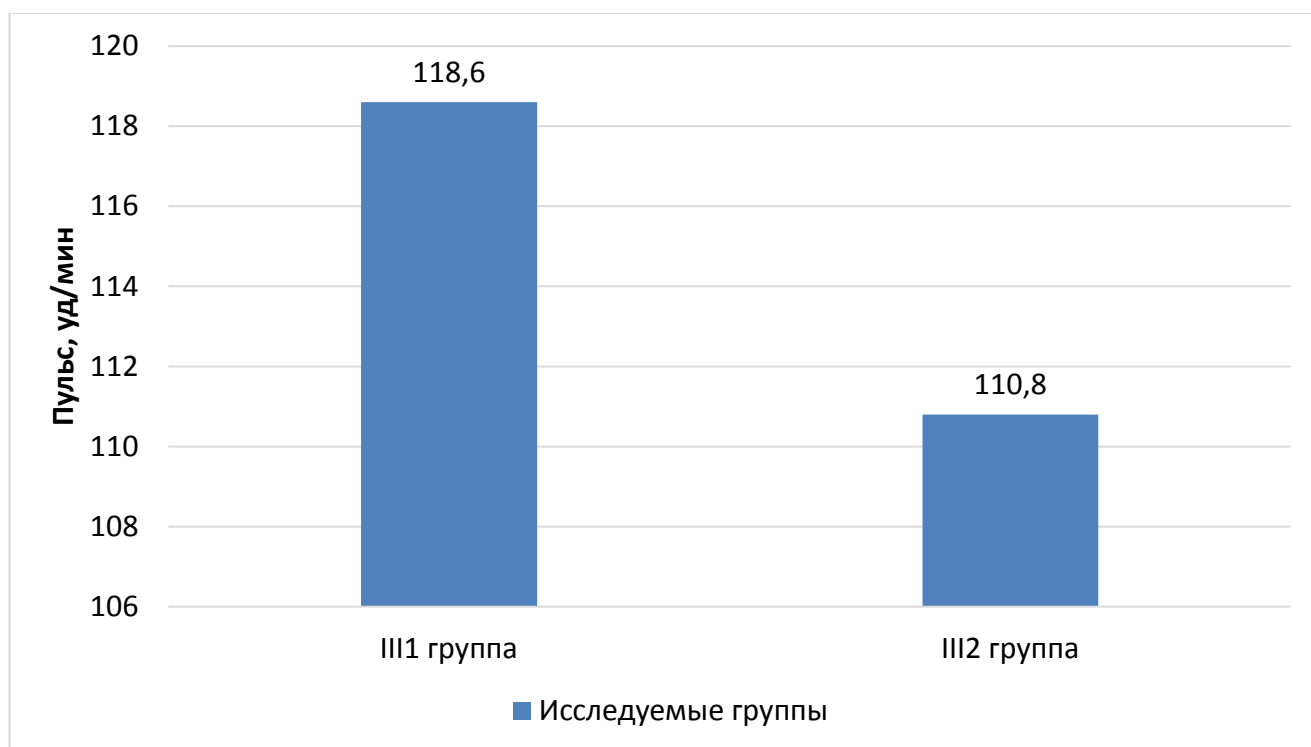


Рисунок 7 – Средняя частота пульса у пациентов подгрупп с инфекционными осложнениями и без с острым панкреатитом тяжелой степени

Исходя из данных, приведенных на рисунке 6, средняя частота пульса пациентов с острым панкреатитом средней степени с инфекционными осложнениями составила 105,5 уд/мин, в то время как в подгруппе пациентов без инфекционных осложнений средний показатель составлял 89,7 ($p < 0.05$). В подгруппах пациентов с острым панкреатитом тяжелой степени данный показатель составил – 118,6 уд/мин и 110,8 уд/мин соответственно ($p > 0.05$). Таким образом, полученные различия исследуемых подгрупп статистически значимо различались лишь у пациентов с острым панкреатитом средней степени тяжести и отсутствовали у больных с тяжелой степенью заболевания. Необходимо отметить, что данные изменения являются следствием тяжести общего состояния пациента и сопровождается нарушением ряда систем, в том числе и сердечно-сосудистой.

Исследование средних значений систолического артериального давления не выявило статистически значимых различий (рисунок 8).

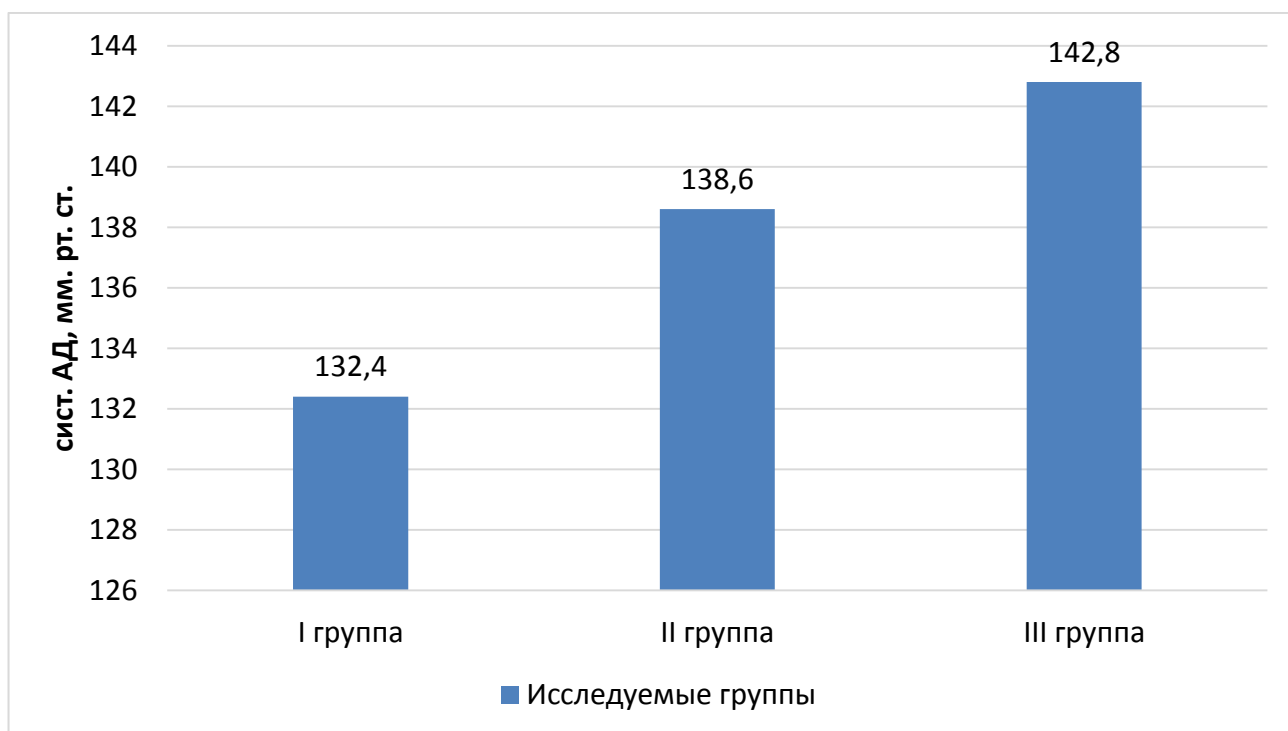


Рисунок 8 – Среднее систолическое АД у пациентов с острым панкреатитом легкой, средней и тяжелой степени

Исходя из данных, полученных в ходе исследования, было установлено, что среднее систолическое АД у пациентов с острым панкреатитом легкой степени составило 132,4 мм. рт. ст. При этом у пациентов с острым панкреатитом средней и тяжелой степени тяжести не отмечались статистически значимые различия данного показателя (138,6 и 142,8 мм. рт. ст. соответственно) ($p>0.05$). Не было выявлено различий и при исследовании данного показателя у пациентов с острым панкреатитом средней и тяжелой степени в зависимости от наличия или отсутствия инфекционных осложнений (рисунки 9, 10). В подгруппах пациентов с инфекционными осложнениями с острым панкреатитом средней и тяжелой степени среднее систолическое АД составило 140,8 и 146,4 мм. рт. ст. соответственно, в подгруппах без осложнений – 135,9 и 139,8 мм. рт. ст. соответственно ($p>0.05$).

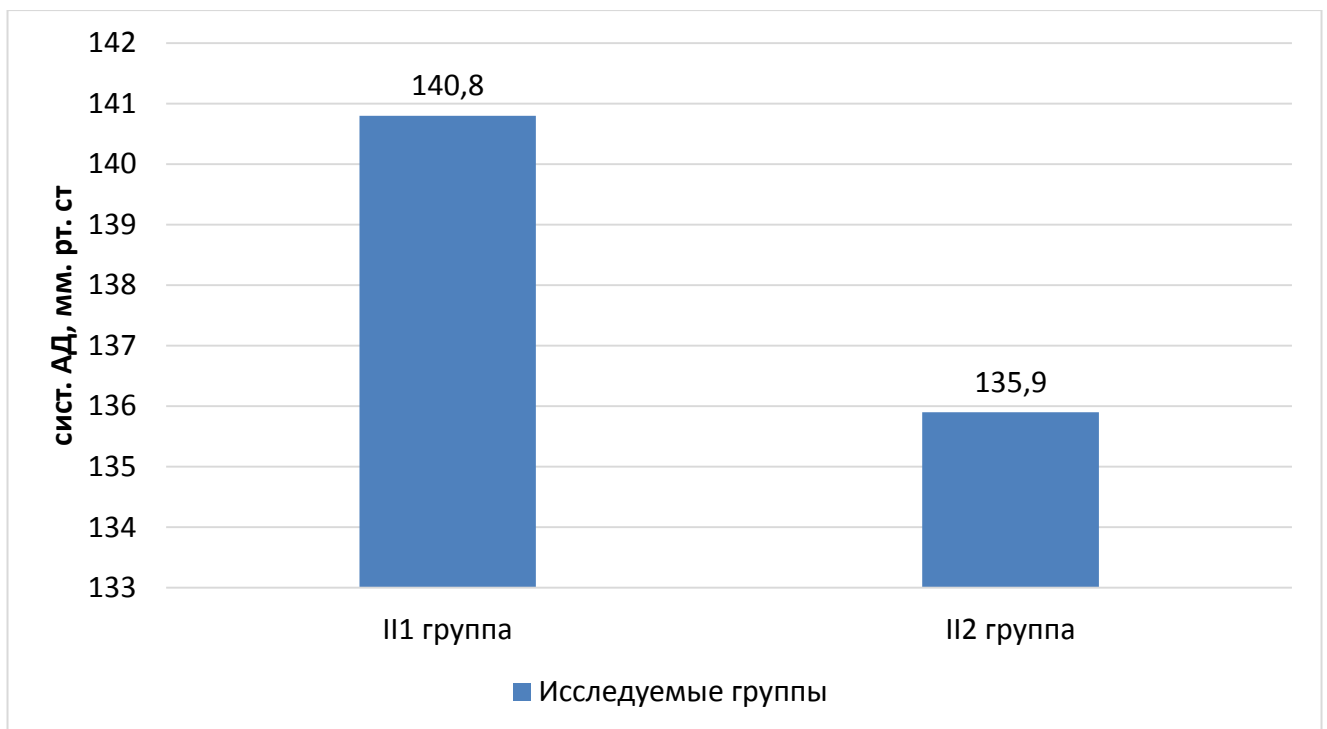


Рисунок 9 – Среднее систолическое АД у пациентов подгрупп с инфекционными осложнениями и без с острым панкреатитом средней степени

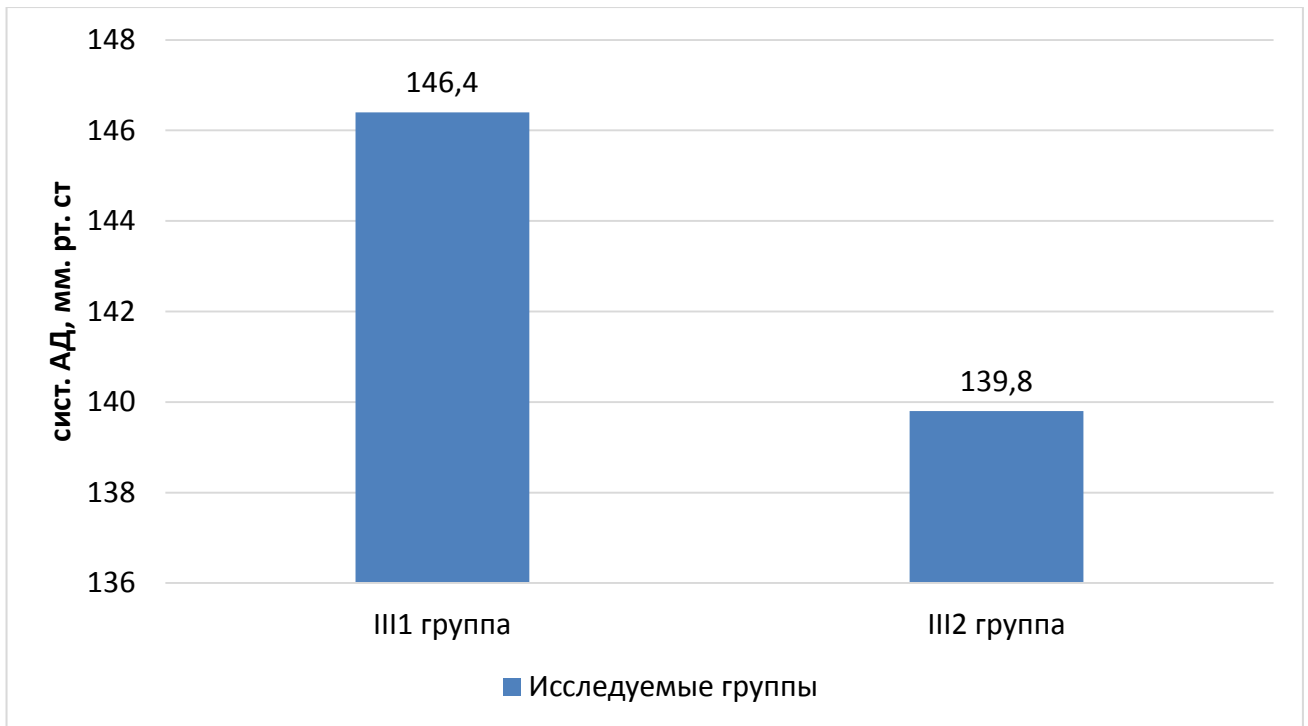


Рисунок 10 – Среднее систолическое АД у пациентов подгрупп с инфекционными осложнениями и без с острым панкреатитом тяжелой степени

В дальнейшем нами оценивалась частота дыхательных движений. В результате были получены статистически значимые различия у пациентов с тяжелым течением острого панкреатита в сравнении со средним течением ($p < 0.05$), а также заболевания средней степени в сравнении с легким течением ($p < 0.05$). В частности, у пациентов с легким, средним и тяжелым течением заболевания средняя частота дыхательных движений составила 16,3, 17,5, 20,8 в минуту соответственно (рисунок 11).

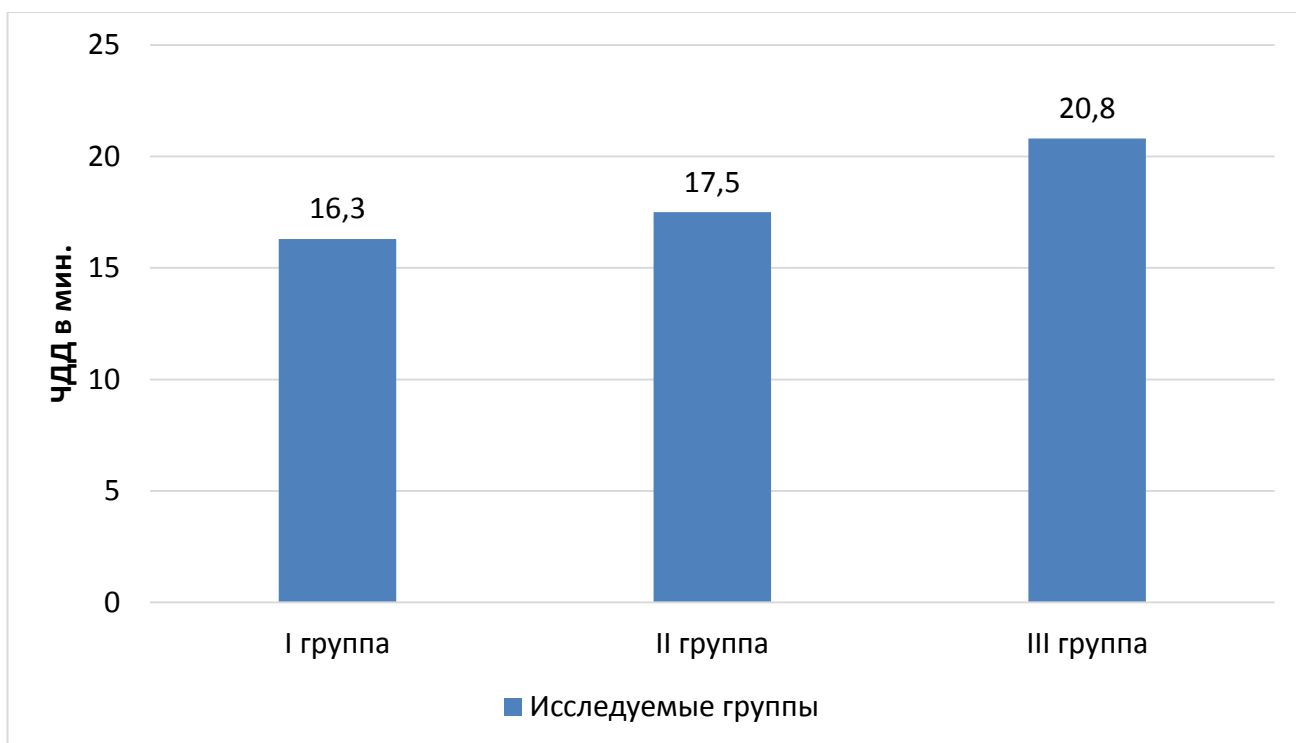


Рисунок 11 – Средняя частота дыхательных движений у пациентов с острым панкреатитом легкой, средней и тяжелой степени

Необходимо отметить, что в подгруппах пациентов с инфекционными осложнениями с острым панкреатитом средней и тяжелой степени средняя частота дыхательных движений составила 18,7 и 21,6 в мин. соответственно, в подгруппах без осложнений – 17,1 и 19,1 в мин. соответственно. Таким образом, были установлены статистически значимые различия подгрупп пациентов в зависимости от наличия инфекционных осложнений ($p < 0.05$) (рисунки 12, 13).



Рисунок 12 – Средняя частота дыхательных движений у пациентов подгрупп с инфекционными осложнениями и без с острым панкреатитом средней степени

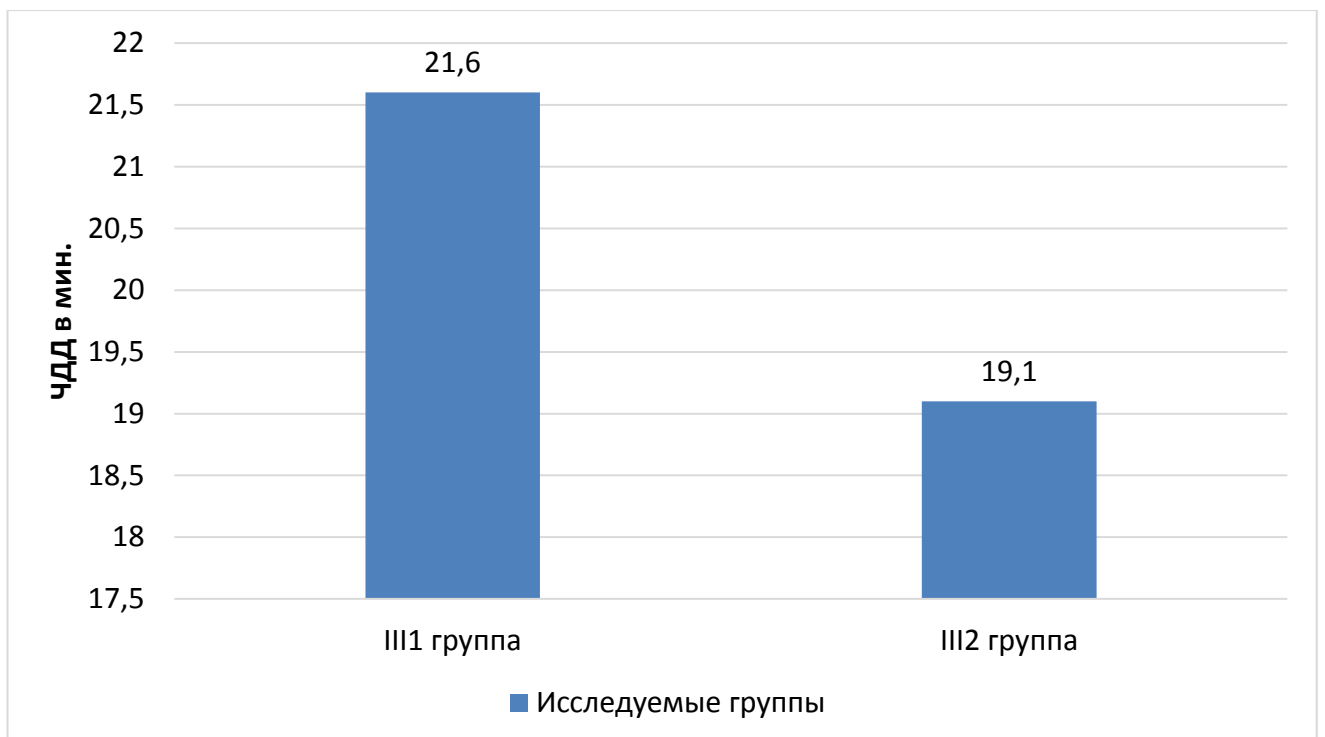


Рисунок 13 – Средняя частота дыхательных движений у пациентов подгрупп с инфекционными осложнениями и без с острым панкреатитом тяжелой степени

Помимо этого, была проведена оценка наличия значимых нарушений суточного диуреза, перитонеального синдрома, а также доли пациентов, находящихся на ИВЛ. В результате были получены следующие данные (таблица 10).

Таблица 10 – Клинические показатели пациентов с острым панкреатитом легкой, средней и тяжелой степени

Показатель (абс. число в %)	Группа I (n=21)	Группа II (n=41)	
		Подгруппа II ₁ (n=14)	Подгруппа II ₂ (n=27)
ИВЛ	-	-	-
Перитонеальный синдром	1 (4,8%)	4 (9,8%)	3 (11,1%)
Суточный диурез	1 (4,8%)	3 (7,3%)	2 (7,4%)
Показатель (абс. число в %)	Группа III (n=45)		
	Подгруппа III ₁ (n=24)	Подгруппа III ₂ (n=21)	
ИВЛ	4 (16,7%)	6 (28,6%)	
Перитонеальный синдром	12 (50,0%)*	10 (47,6%)*	
Суточный диурез	10 (41,7%)*	8 (38,1%)*	

Примечание: * - отмечаются статистически значимые различия при сравнении показателей пациентов с острым панкреатитом средней и тяжелой степени ($p < 0,05$).

Таким образом, исходя из приведенных данных, выявлено, что в группе пациентов с острым панкреатитом легкой степени отмечены невыраженные нарушения гемодинамики, отсутствие дыхательных нарушений и необходимости ИВЛ. Значимая, температурная реакция определялась только у части пациентов. Клинически значимых нарушений сознания в данной группе не отмечено.

Перитонеальный синдром и грубые нарушения суточного диуреза отмечены в 1 случае (4,8%).

В группе больных с острым панкреатитом средней степени, установлены более существенные нарушения анализируемых параметров у этой категории больных по сравнению с пациентами с легким панкреатитом. Различия по таким показателям, как ЧСС, температура тела, ЧДД имели достоверный характер. Показатель АД достоверно не отличался от аналогичных у пациентов с легким течением острого панкреатита. При сравнении подгрупп пациентов с наличием и отсутствием инфекционных осложнений были отмечены статистически значимые различия показателей частоты пульса и частоты дыхательных движений. В частности, большие показатели отмечались у пациентов с инфекционными осложнениями, что связано с рядом компенсаторных реакций, запускающихся в ответ на воздействие инфекционных агентов. Перитонеальный синдром был отмечен у 4 (9,8%) пациентов подгруппы с инфекционными осложнениями и 3 (11,1%) – без них. Статистически значимых различий между подгруппами обнаружено не было ($p>0.05$). В то время, как при сравнении с аналогичными показателями пациентов с острым панкреатитом тяжелой степени были получены достоверные различия ($p<0.05$). Значительные нарушения суточного диуреза были отмечены у 3 (7,3%) пациентов подгруппы с инфекционными осложнениями и 2 (7,4%) – без них. Статистически значимых различий между подгруппами обнаружено не было ($p>0.05$). В то время, как при сравнении с аналогичными показателями пациентов с острым панкреатитом тяжелой степени были получены достоверные различия ($p<0.05$).

При сравнении результатов клинического обследования пациенты с тяжелым течением острого панкреатита характеризовались наиболее выраженной клинической картиной. Выявлены статистически достоверные различия по частоте сердечных сокращений сравнительно с группой пациентов, страдающих острым панкреатитом легкой и средней степени. Систолическое АД достоверно не отличалось от аналогичных у пациентов с легким течением острого

панкреатита. Кроме того, были выявлены статистически значимые различия частоты сердечных сокращений и температуры тела пациентов. В ходе нашего исследования искусственная вентиляция легких потребовалась 4 пациентам (16,7%) подгруппы с инфекционными осложнениями и 2 (7,4%) пациентам – без осложнений).

3.3 Результаты инструментальных методов исследования

3.3.1 Результаты ультразвукового исследования

Исходя из полученных данных, нами было установлено наличие определенных эхографических признаков у пациентов с острым панкреатитом легкой степени. В частности, у 5 пациентов (23,8%) отмечалось увеличение объема всей железы. При этом в 8 случаях (38,1%) отмечалось увеличение только головки железы, а в 2 (9,5%) и 3 (14,3%) случаях увеличение только тела и хвоста соответственно. В остальных случаях (14,3%) наблюдалось сочетанное поражение хвоста и тела или головки и тела поджелудочной железы. Кроме того, нами было отмечено увеличение головки железы на 16,7-63,8%, тела – на 6,2–39,6% и хвоста – на 15,4–30,1% по отношению к размерам поджелудочной железы в норме, что характеризует прежде всего основную локализацию воспалительного процесса. Необходимо также отметить, что у 76,2% исследуемых с острым панкреатитом легкой степени было зарегистрировано повышение эхогенности железы.

При оценке контуров поджелудочной железы в группе пациентов с острым панкреатитом легкой степени было установлено, что в большинстве случаев (85,7%) контуры были четкие, по отношению к окружающим тканям и органам (рисунок 14). В остальных случаях (14,3%) отмечались УЗ-признаки нечеткости контуров, что возможно было связано с начальными проявлениями развития перипроцесса.



Рисунок 14 – Ультразвуковое исследование пациента с острым панкреатитом легкой степени. На снимке отмечается увеличение размеров поджелудочной железы. Контуры железы четкие

Цветовая доплерография позволила установить значительное усиление васкуляризации паренхимы поджелудочной железы. В частности, отмечалось значительное увеличение количества цветowych сигналов в отдельном срезе паренхимы (рисунок 15).



Рисунок 15 – Ультразвуковое дуплексное исследование пациента с острым панкреатитом легкой степени. На снимке отмечается увеличенное количество сигналов в паренхиме железы

В ходе исследования проводилась оценка и косвенных признаков острого панкреатита легкой степени, отражающих состояние пограничных органов и структур. Данные признаки были отмечены у 28,6% пациентов и заключались в реактивных изменениях со стороны желудочнокишечного тракта (повышенный пневматоз кишечника, стаз содержимого и т.д.). Значительно реже отмечались ультразвуковые признаки оментобурсита (жидкостная полоса различной толщины между задней стенкой желудка и передней поверхностью железы).

При оценке эхографической картины острого панкреатита средней степени были отмечены определенные особенности. В частности, размеры железы были увеличены более чем на 50 %, что говорит о более выраженном воспалительном процессе. В то же время отмечалось значительное увеличение эхогенности железы, однако в отличие от острого панкреатита легкой степени данные изменения характеризовались наличием небольших гипоэхогенных участков неправильной формы, что может быть связано с запуском деструктивных изменений в паренхиме поджелудочной железы. Необходимо также отметить наличие данных изменений (гипо- и анэхогенных участков) и в

парапанкреатической клетчатке, в результате чего отмечалась нечеткость контуров (рисунок 16). В ряде случаев отмечались признаки наличия жидкости в сальниковой сумке и выпота в брюшной полости. По данным эхографической картины выпот представлял собой жидкостные скопления различной толщины в различных областях (правый или левый боковой канала брюшной полости, пространство Моррисона, между петлями кишечника и в малом тазу). Цветовая доплерография позволила выявить значительное снижение доплеровских сигналов в паренхиме железы, что свидетельствует о начинающемся снижении кровотока данных участков.



Рисунок 16 – Ультразвуковое исследование пациента с острым панкреатитом средней степени. На снимке отмечается увеличение размеров поджелудочной железы, на фоне наличия гипо- и анэхогенных участков. В то же время отмечается неровность контуров железы

Ультразвуковая картина пациентов с острым панкреатитом тяжелой степени отличалась рядом особенностей, среди которых необходимо выделить значительное увеличение размеров железы (в среднем на 12,4% больше) по сравнению с размерами железы при остром панкреатите средней степени. В ряде случаев отмечалось значительное повышение эхогенности железы, что может

быть связано с высвобождением свободного жира. В то же время прослеживалась неоднородность участков железы. В частности, на фоне участков повышенной эхогенности, отмечались гипозоногенные участки (значительных размеров), что свидетельствует о начале некротических изменений поджелудочной железы. Что касается контуров железы, то во всех случаях отмечалась их нечеткость, ввиду слияния с расплавленной парапанкреатической клетчаткой. Кроме того, в большинстве случаев отмечались эхографические признаки оментобурсита и выпота в брюшную полость. Цветовая доплерография позволила выявить наличие аваскулярных зон, соответствующих некротическим изменениям тканей железы. В целом количество данных сигналов в поджелудочной железе у данных пациентов было резко снижено (рисунок 17).



Рисунок 17 – Ультразвуковое дуплексное исследование пациента с острым панкреатитом тяжелой степени. На снимке отмечается значительное снижение количества сигналов в паренхиме железы.

3.3.2 Результаты компьютерной томографии

В ходе нашего исследования, анализируя результаты компьютерной томографии у пациентов с острым панкреатитом легкой степени, у 21 (100%) пациента отмечалась сглаженность контуров и увеличение размеров поджелудочной железы, однако нечеткость контуров отмечалась у 5 (23,8%)

пациентов (Рисунки 18, 19). Нативное сканирование позволило выявить снижение денситометрической плотности паренхимы железы. В то же время очаговое снижение плотности (мелкие краевые гиподенсные участки) были выявлены лишь у 1 пациента (4,8%). Инфильтративные изменения парапанкреатической клетчатки были отмечены у 4 (19%) пациентов. В то же время весьма редко отмечались признаки наличия жидкости в брюшной полости (9,5%) и утолщения листков фасций или брюшины (9,5%). Отграниченные жидкостные скопления у пациентов с острым панкреатитом легкой степени не отмечались.



Рисунок 18 – Компьютерная томография острого панкреатита легкой степени. Определяется отек и увеличение размеров головки, тела и хвоста поджелудочной железы.

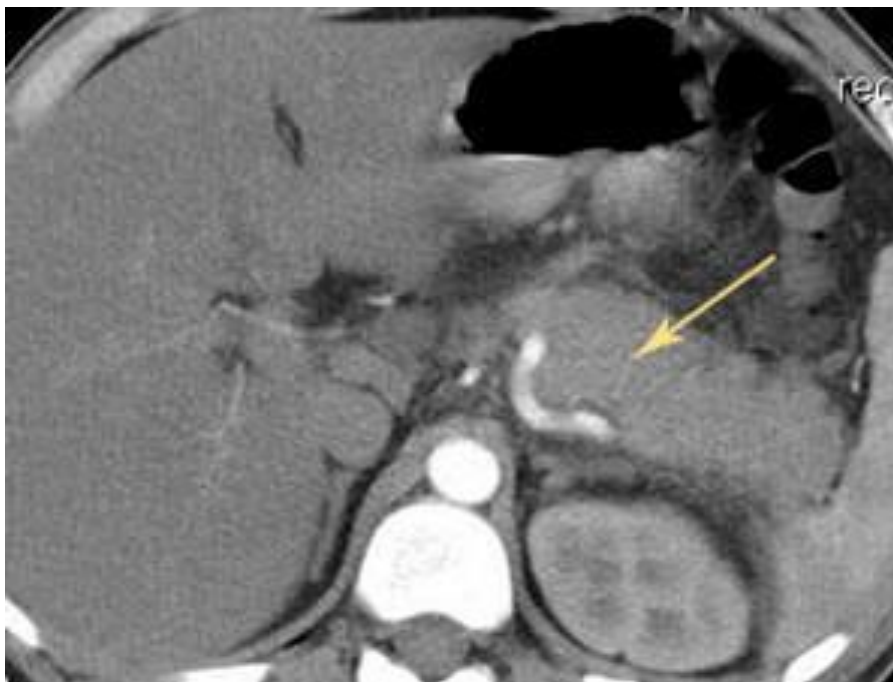


Рисунок 19 – Компьютерная томография острого панкреатита легкой степени. Определяется отек и увеличение размеров головки, тела и хвоста поджелудочной железы.

В результате сканирования пациентов с острым панкреатитом средней степени увеличение размеров (локальное или диффузное) поджелудочной железы отмечалось у всех пациентов (100%). Кроме того, по данным компьютерной томографии, у всех пациентов было выявлено наличие сглаженности и нечеткости контуров поджелудочной железы. У 24 (58,5%) визуализировалось наличие небольших участков неомогенного накопления контрастного вещества, что может свидетельствовать о запуске некротических процессов в тканях поджелудочной железы (рисунок 20). В 13 (31,7%) случаях отмечались признаки локального уплотнения жировой клетчатки. Панкреатогенный выпот в брюшной полости отмечался у 10 (24,4%) пациентов. Помимо этого, в большинстве случаев визуализировались признаки утолщения передней почечной фасции (73,2%). В 2 случае (4,9%) наблюдалось отграниченное жидкостное скопление, в 1 (2,4%) случае – участок жидкостной плотности с тенденцией к отграничению.

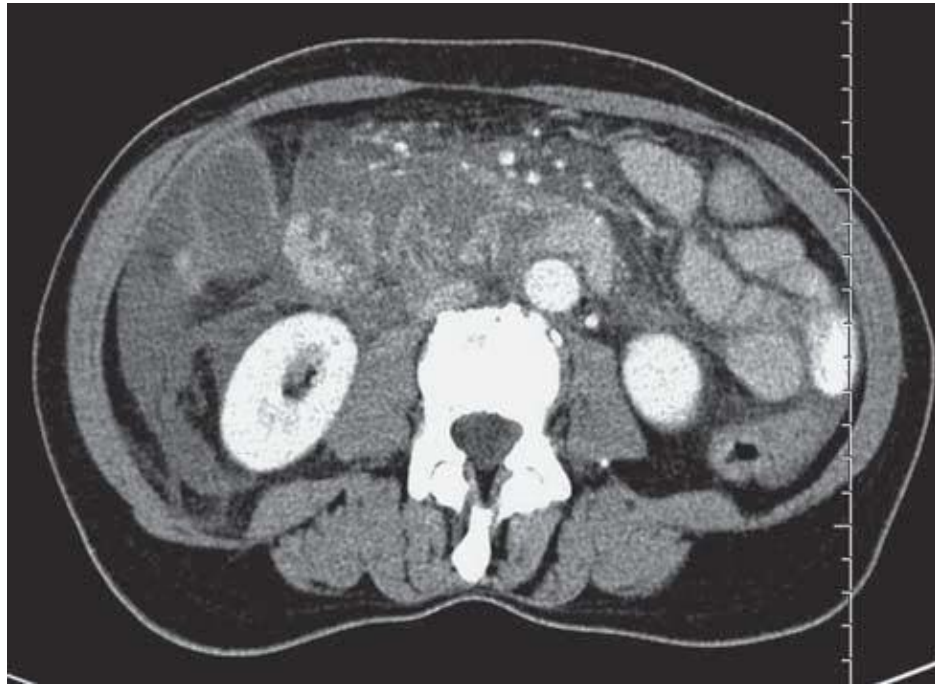


Рисунок 20 – Компьютерная томография острого панкреатита средней степени. Отмечается наличие выраженного увеличения размеров поджелудочной железы, нечеткость и неровность контуров. Структура железы неоднородная, ввиду наличия гиподенсных очагов при контрастировании.

В ходе проведения компьютерной томографии пациентам с острым панкреатитом тяжелой степени отмечалось значительное увеличение размеров поджелудочной железы у всех пациентов, причем средний показатель размеров железы был значительно выше по сравнению с группой пациентов с острым панкреатитом средней степени. Кроме того, у всех пациентов отмечалось неравномерное снижение плотности поджелудочной железы, что свидетельствует о значительных морфофункциональных изменениях, чаще всего необратимого характера. При этом у 23 (53,3%) пациентов визуализировались участки очагового снижения плотности паренхимы железы. В большинстве случаев контуры железы были размытыми (84,4%), а у остальных пациентов и не определялись вовсе (15,6%), что связано с выраженной инфильтрацией парапанкреатической клетчатки. Утолщение почечной фасции и наличие панкреатогенного выпота визуализировалось в 100% случаев, в то время как в ряде случаев (66,7%)

отмечалось наличие КТ-признаков отграниченных жидкостных скоплений (рисунок 21).



Рисунок 21 – Компьютерная томография острого панкреатита тяжелой степени. В области крючковидного отростка головки поджелудочной железы определяется неправильной формы отграниченное жидкостное скопление, структура его несколько неоднородная. Окружающая клетчатка инфильтрирована

Таким образом, исходя из данных ультразвукового исследования и компьютерной томографии острый панкреатит легкой, средней и тяжелой степени характеризуется определенной УЗ и КТ-картиной, что подтверждает правильность разделения на данные группы.

3.4 Биохимические методы исследования

Таблица 11 – Биохимические показатели пациентов с острым панкреатитом легкой, средней и тяжелой степени, а также пациентов группы контроля ($M \pm \sigma$)

Показатель	Группа I (n=21)	Группа II (n=41)	
		Подгруппа II ₁ (n=14)	Подгруппа II ₂ (n=27)
Глюкоза (3,80-6,10 мм/л)	6,3±1,9	10,8±2,1* ¹	9,2±2,6*
Билирубин (5-21мкм/л)	8,9±0,9*	26,4±3,8* ¹	24,5±4,1*
АЛТ (0,0-45 Ед/л)	56,4±3,1*	138,9±9,6* ¹	129,4±8,9*
АСТ (0,0-35 Ед/л)	54,8±3,8*	175,9±10,8* ¹	165,6±7,5*
Амилаза панкреатическая (8,00-53,00 Ед/л)	160,6±15,4*	221,7±11,4* ¹	206,4±10,2*

Продолжение таблицы 11

Показатель	Группа III (n=45)		Группа IV (n=20)
	Подгруппа III ₁ (n=24)	Подгруппа III ₂ (n=21)	
Глюкоза (3,80-6,10 мм/л)	15,6±2,4* ¹	14,8±2,7*	4,5±2,1
Билирубин (5-21мкм/л)	51,7±5,8* ¹	46,7±5,6*	6,3±0,7
АЛТ (0,0-45 Ед/л)	166,9±10,2*	165,9±11,3*	17,8±1,4
Показатель	Группа III (n=45)		Группа IV (n=20)
	Подгруппа III ₁ (n=24)	Подгруппа III ₂ (n=21)	
АСТ (0,0-35 Ед/л)	192,2±12,9*	192,1±13,5*	16,9±1,7
Амилаза панкреатическая (8,00-53,00 Ед/л)	315,7±17,9* ¹	275,2±15,1*	17,9±4,9

Примечание: * - отмечаются статистически значимые различие по сравнению группой контроля ($p<0,05$). ¹ – отмечаются статистически значимые различие при сравнении исследуемых подгрупп ($p<0,05$).

В соответствии с данными, приведенными в таблице 11, необходимо отметить значительное изменение биохимических показателей при остром панкреатите в целом. В то же время наибольшее изменение показателей было отмечено у пациентов с острым панкреатитом тяжелой степени.

При исследовании уровня глюкозы было установлено статистически значимое повышение показателя у пациентов с панкреатитом средней и тяжелой степени. В частности, в подгруппе пациентов с заболеванием средней степени и

инфекционными осложнениями данный показатель составил $10,8 \pm 2,1$ мм/л, в подгруппе без инфекционных осложнений – $9,2 \pm 2,6$ мм/л ($p < 0,05$). В подгруппе пациентов с острым панкреатитом тяжелой степени и инфекционными осложнениями уровень глюкозы составил $26,4 \pm 3,8$ мм/л, в подгруппе без инфекционных осложнений – $14,8 \pm 2,7$ мм/л ($p < 0,05$). При этом при панкреатите легкой степени уровень показателя составил – $6,9 \pm 1,9$ мм/л и не имел статистической достоверности в сравнении с группой контроля ($p > 0,05$). Необходимо отметить и значительно больший уровень глюкозы в подгруппах пациентов с наличием инфекционных осложнений ($p < 0,05$).

Исследование уровня общего билирубина позволило выявить статистически значимые различия у всех пациентов с острым панкреатитом. В частности, при остром панкреатите легкой степени показатель составил – $8,9 \pm 0,9$ мкм/л, в подгруппе пациентов с заболеванием средней степени и инфекционными осложнениями данный показатель составил $10,8 \pm 2,1$ мкм/л, в подгруппе без инфекционных осложнений – $24,5 \pm 4,1$ мкм/л ($p < 0,05$). В подгруппе пациентов с острым панкреатитом тяжелой степени и инфекционными осложнениями уровень общего билирубина составил $51,7 \pm 5,8$ мкм/л, в подгруппе без инфекционных осложнений – $46,7 \pm 5,6$ мкм/л ($p < 0,05$). В ходе исследования достоверно выше уровень показателя был в подгруппах пациентов с наличием инфекционных осложнений ($p < 0,05$).

Схожая динамика прослеживалась и при определении уровня аминотрансфераз. В частности, при остром панкреатите легкой степени уровень АЛТ составил – $56,4 \pm 3,1$ ед/л, в подгруппе пациентов с заболеванием средней степени и инфекционными осложнениями данный показатель составил $138,9 \pm 9,6$ ед/л, в подгруппе без инфекционных осложнений – $129,4 \pm 8,9$ ед/л ($p < 0,05$). В подгруппе пациентов с острым панкреатитом тяжелой степени и инфекционными осложнениями уровень показателя составил $166,9 \pm 10,2$ ед/л, в подгруппе без инфекционных осложнений – $165,9 \pm 11,3$ ед/л ($p < 0,05$). В ходе исследования достоверно выше уровень показателя был в подгруппах пациентов с наличием

инфекционных осложнений ($p<0,05$). Уровень АСТ у пациентов с острым панкреатитом легкой степени составил – $54,8\pm3,8$ ед/л, в подгруппе пациентов с заболеванием средней степени и инфекционными осложнениями данный показатель составил $175,9\pm10,8$ ед/л, в подгруппе без инфекционных осложнений – $165,6\pm7,5$ ед/л ($p<0,05$). В подгруппе пациентов с острым панкреатитом тяжелой степени и инфекционными осложнениями уровень показателя составил $192,2\pm12,9$ ед/л, в подгруппе без инфекционных осложнений – $192,1\pm13,5$ ед/л ($p<0,05$). При этом, достоверных различий в исследуемых подгруппах в зависимости от наличия инфекционных осложнений не отмечалось.

Уровень панкреатической амилазы изменялся в соответствии с тяжестью острого панкреатита. При этом достоверно большие значения показателя отмечались в подгруппах пациентов с наличием инфекционных осложнений. Уровень панкреатической амилазы у пациентов с острым панкреатитом легкой степени составил – $160,6\pm15,4$ ед/л, в подгруппе пациентов с заболеванием средней степени и инфекционными осложнениями данный показатель составил $221,7\pm11,4$ ед/л, в подгруппе без инфекционных осложнений – $206,4\pm10,2$ ед/л ($p<0,05$). В подгруппе пациентов с острым панкреатитом тяжелой степени и инфекционными осложнениями уровень показателя составил $315,7\pm17,9$ ед/л, в подгруппе без инфекционных осложнений – $275,2\pm15,1$ ед/л ($p<0,05$).

Таким образом, исходя из полученных данных необходимо отметить статистически значимое повышение уровня вышеперечисленных биохимических показателей у пациентов с острым панкреатитом. В то же время возрастание значений показателей связано с тяжестью острого панкреатита, а также с наличием инфекционных осложнений.

Таблица 12 –Уровень микроэлементов у пациентов с острым панкреатитом легкой, средней и тяжелой степени, а также пациентов группы контроля ($M \pm \sigma$)

Показатель	Группа I (n=21)	Группа II (n=41)	
		Подгруппа II ₁ (n=14)	Подгруппа II ₂ (n=27)
Cu, мг\л	1,05±0,26*	1,14±0,29* ¹²	1,08±0,29
Pb, мг\л	0,0037±0,0003	0,003±0,0003	0,0032±0,0003
Zn, мг\л	0,96±0,15	0,82±0,16* ¹²	0,88±0,19* ¹
Показатель	Группа III (n=45)		Группа IV (n=20)
	Подгруппа III ₁ (n=24)	Подгруппа III ₂ (n=21)	
Cu, мг\л	1,25±0,33* ¹²	1,18±0,26*	0,79±0,35
Pb, мг\л	0,00029±0,00025	0,003±0,00031	0,0058±0,00021
Zn, мг\л	0,73±0,09* ¹²	0,79±0,08* ¹	0,98±0,12

Примечание: * - отмечаются статистически значимые различие по сравнению группой контроля ($p < 0,05$), ¹ – отмечаются статистически значимые различие при сравнении с группой пациентов с острым панкреатитом легкой степени ($p < 0,05$) ² – отмечаются статистически значимые различие при сравнении исследуемых подгрупп ($p < 0,05$).

В результате проведенного исследования отмечались статистически значимое снижение уровня цинка у пациентов с острым панкреатитом средней и тяжелой степени по сравнению с группой контроля. В то же время статистически значимые различия отмечались и при сравнении с пациентами с острым панкреатитом легкой степени ($p < 0,05$) и при сравнении исследуемых подгрупп в зависимости от наличия инфекционных осложнений ($p < 0,05$). Уровень концентрации цинка у пациентов с острым панкреатитом легкой степени составил – 0,96±0,15 мг/л, в подгруппе пациентов с заболеванием средней степени и

инфекционными осложнениями данный показатель составил $0,82 \pm 0,16$ мг/л, в подгруппе без инфекционных осложнений – $0,88 \pm 0,19$ мг/л. В подгруппе пациентов с острым панкреатитом тяжелой степени и инфекционными осложнениями уровень показателя составил $0,73 \pm 0,09$ мг/л, в подгруппе без инфекционных осложнений – $0,79 \pm 0,08$ мг/л (таблица 13).

Обратная динамика была зарегистрирована у пациентов с острым панкреатитом при измерении уровня меди. Уровень концентрации меди у пациентов с острым панкреатитом легкой степени составил – $1,05 \pm 0,26$ мг/л, в подгруппе пациентов с заболеванием средней степени и инфекционными осложнениями данный показатель составил $1,14 \pm 0,29$ мг/л, в подгруппе без инфекционных осложнений – $1,08 \pm 0,29$ мг/л. В подгруппе пациентов с острым панкреатитом тяжелой степени и инфекционными осложнениями уровень показателя составил $1,25 \pm 0,33$ мг/л, в подгруппе без инфекционных осложнений – $1,18 \pm 0,26$ мг/л. Таким образом, у пациентов с острым панкреатитом отмечалось достоверное повышение концентрации меди ($p < 0,05$), а также статистически значимые различия показателя при сравнении с группой острого панкреатита легкой степени ($p < 0,05$), что свидетельствует о взаимосвязи уровня микроэлемента с тяжестью острого панкреатита. Кроме того, достоверные различия наблюдаются и при сравнении исследуемых подгрупп в зависимости от наличия инфекционных осложнений ($p < 0,05$) (таблица 13).

Избыток свинца приводит к дефициту цинка, так как он является его антагонистом. В ходе же нашего исследования статистически значимых изменений концентрации свинца не отмечалось, однако при сравнении с группой контроля у пациентов с острым панкреатитом отмечались более низкий уровень показателя (таблица 13).

Хочется отметить, что в ходе нашего исследования была выявлена статистически достоверная корреляционная связь между повышением концентрации меди, а также снижением концентрации цинка и тяжестью

состояния пациента по наиболее распространенным шкалами APACHEII ($r_s = 0,48, p < 0,05, r_s = 0,51, p < 0,05$) и SOFA, ($r_s = 0,44, p < 0,05, r_s = 0,48, p < 0,05$).

Таблица 13 – Уровень микроэлементов у пациентов с острым панкреатитом средней и тяжелой степени с летальным исходом ($M \pm \sigma$)

Показатель	Подгруппа II _L (n=8)	Подгруппа III _L (n=22)
Cu, мг\л	1,38±0,28	1,43±0,31
Pb, мг\л	0,0031±0,0004	0,0029±0,0002
Zn, мг\л	0,67±0,18	0,65±0,16

Примечание:

* - статистически значимые различия не отмечаются ($p > 0,05$).

Определение уровня микроэлементов в подгруппах пациентов с острым панкреатитом средней и тяжелой степени с летальным исходом позволило выявить значительное повышение меди (1,38±0,28 мг/л – подгруппа с острым панкреатитом средней степени, 1,43±0,31 мг/л – подгруппа с острым панкреатитом тяжелой степени) на фоне снижения уровня цинка (0,67±0,18 мг/л – подгруппа с острым панкреатитом средней степени, 0,65±0,16 мг/л – подгруппа с острым панкреатитом тяжелой степени) ($p < 0,05$). При этом статистически значимые различия между данными подгруппами пациентов не отмечались ($p > 0,05$) (таблица 14).

В ходе нашего исследования проводилась оценка нарушений водно-электролитного обмена. Как известно, острый панкреатит сопровождается определенными нарушениями водно-электролитного обмена, однако современная терапия и профилактика осложнений не всегда учитывает данные изменения, что, на наш взгляд, значительно снижает эффективность проводимой терапии.

Исходя из этого, при обследовании пациентов с острым панкреатитом легкой, средней, а также тяжелой степени проводилась оценка содержания ионов натрия, калия, кальция, а также магния. В ходе проведенного исследования на

начальном этапе проводилась оценка уровня электролитов пациентов группы контроля. Полученные данные представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Уровень исследуемых электролитов у пациентов группы контроля ($M \pm \sigma$)

Электролиты	Концентрация в плазме крови	
	мЭКВ/л	мг%
Натрий	136 $\pm$ 3,8	312-349
Калий	4,6 $\pm$ 0,7	14-20
Кальций	4,7 $\pm$ 0,8	10-12
Магний	1,9 $\pm$ 0,54	1,8-2,2

При исследовании уровня натрия у пациентов с острым панкреатитом были получены следующие данные (таблица 15).

Таблица 15 – Уровень электролитов у пациентов с острым панкреатитом легкой, средней и тяжелой степени ($M \pm \sigma$)

Электролит	Группа I (n=21)	Группа II (n=41)	
		Подгруппа II ₁ (n=14)	Подгруппа II ₂ (n=27)
Натрий (мЭКВ/л)	135 $\pm$ 3,4	133 $\pm$ 3,7	135 $\pm$ 2,6
Калий (мЭКВ/л)	4,4 $\pm$ 0,9	3,7 $\pm$ 0,8* ¹	3,8 $\pm$ 0,6* ¹
Кальций (мЭКВ/л)	4,2 $\pm$ 0,6*	3,7 $\pm$ 0,8* ¹²	4,0 $\pm$ 0,7*
Магний (мЭКВ/л)	1,6 $\pm$ 0,31*	1,3 $\pm$ 0,46*	1,3 $\pm$ 0,58*

Продолжение таблицы 15

Электролит	Группа III (n=45)		Группа IV (n=20)
	Подгруппа III ₁ (n=24)	Подгруппа III ₂ (n=21)	
Натрий (мэкв/л)	127±3,1* ¹	129±2,5* ¹	136±3,8
Калий (мэкв/л)	3,2±0,6* ¹	3,4±0,7* ¹	4,6 ±0,7
Кальций (мэкв/л)	3,5±0,5* ¹²	3,7±0,4* ¹	4,7±0,8
Магний (мэкв/л)	1,1±0,29*	1,3±0,39*	1,9±0,54

Примечание:

* - отмечаются статистически значимые различие по сравнению группой контроля ($p<0,05$);

¹ – отмечаются статистически значимые различие при сравнении с группой пациентов с острым панкреатитом легкой степени ($p<0,05$);

² – статистически значимые различие при сравнении исследуемых подгрупп ($p<0,05$).

Исходя из полученных данных, исследование уровня натрия сыворотки крови пациентов с острым панкреатитом легкой, средней и тяжелой степени выявило достоверное снижение уровня данного электролита у пациентов с острым панкреатитом тяжелой степени. Незначительное снижение показателя уровня натрия отмечалось и у пациентов с острым панкреатитом средней степени (особенно в случае наличия инфекционных осложнений), при этом статистически значимых различий отмечено не было ($p>0,05$). Уровень натрия у практически здоровых пациентов в среднем составил $136\pm3,8$ мэкв/л. Не было отмечено

статистически значимых изменений при исследовании уровня натрия у пациентов с острым панкреатитом легкой степени, уровень электролита составил $135 \pm 3,4$ мэкв/л ($p > 0,05$). В подгруппах пациентов с острым панкреатитом средней степени с инфекционными осложнениями и без, уровень натрия составил $133 \pm 3,7$ мэкв/л и $135 \pm 2,6$ мэкв/л соответственно ($p > 0,05$). При этом, острый панкреатит тяжелой степени сопровождался выраженным снижением уровня натрия в обеих подгруппах, а уровень электролита у пациентов с инфекционными осложнениями и без составил $127 \pm 3,1$ мэкв/л и $129 \pm 2,5$ мэкв/л соответственно ($p < 0,05$), при этом статистически значимых различий между пациентами с острым панкреатитом тяжелой степени в зависимости от наличия инфекционных осложнений в нашем исследовании обнаружено не было ($p > 0,05$).

Исследование уровня калия позволило выявить статистически значимые изменения у пациентов с острым панкреатитом средней и тяжелой степени. При этом, острый панкреатит легкой степени сопровождался незначительным снижением уровня калия, однако данные изменения были статистически незначимы ($p > 0,05$). В частности, уровень калия у практически здоровых пациентов в среднем составил $4,6 \pm 0,7$ мэкв/л. Не было отмечено статистически значимых изменений при исследовании уровня калия у пациентов с острым панкреатитом легкой степени, уровень электролита составил $4,4 \pm 0,9$ мэкв/л ($p > 0,05$). В подгруппах пациентов с острым панкреатитом средней степени с инфекционными осложнениями и без, уровень калия составил $3,7 \pm 0,8$ мэкв/л и $3,8 \pm 0,6$ мэкв/л соответственно, что было значительно ниже относительно уровня данного электролита пациентов с острым панкреатитом легкой степени, а также уровня калия сыворотки крови практически здоровых пациентов ($p < 0,05$). Статистически значимых различий по уровню калия между пациентами с острым панкреатитом средней степени в зависимости от наличия инфекционных осложнений обнаружено не было ($p > 0,05$). Острый панкреатит тяжелой степени сопровождался выраженным снижением уровня калия в обеих подгруппах, а уровень электролита у пациентов с инфекционными осложнениями и без составил

3,2±0,6 мэкв/л и 3,4±0,7 мэкв/л соответственно ($p<0,05$), при этом статистически значимых различий между пациентами с острым панкреатитом тяжелой степени в зависимости от наличия инфекционных осложнений обнаружено не было ($p>0,05$).

Наиболее выраженные изменения отмечались при исследовании уровня кальция. В частности, исследование уровня данного микроэлемента позволило выявить статистически значимые изменения у пациентов с острым панкреатитом легкой, средней и тяжелой степени. Уровень кальция у практически здоровых пациентов в среднем составил 4,7±0,8 мэкв/л. При исследовании уровня кальция у пациентов с острым панкреатитом легкой степени, уровень электролита составил 4,2±0,6 мэкв/л, что было значительно ниже, относительно группы практически здоровых пациентов ($p<0,05$). В подгруппах пациентов с острым панкреатитом средней степени с инфекционными осложнениями и без, уровень кальция составил 3,7±0,9 мэкв/л и 4,0±0,7 мэкв/л соответственно, что было значительно ниже относительно уровня данного электролита пациентов с острым панкреатитом легкой степени, а также уровня калия сыворотки крови практически здоровых пациентов ($p<0,05$). Кроме того, отмечались статистически значимые различий между пациентами с острым панкреатитом средней степени в зависимости от наличия инфекционных осложнений обнаружено ($p<0,05$). Острый панкреатит тяжелой степени сопровождался выраженным снижением уровня кальция в обеих подгруппах, а уровень электролита у пациентов с инфекционными осложнениями и без составил 3,5±0,5 мэкв/л и 3,4±0,7 мэкв/л соответственно ($p<0,05$), при этом также были отмечены статистически значимые различия между пациентами с острым панкреатитом тяжелой степени в зависимости от наличия инфекционных осложнений ($p<0,05$).

При анализе результатов исследования уровня магния пациентов с острым панкреатитом легкой, средней и тяжелой степени было выявлено достоверное снижение уровня данного электролита у пациентов с острым панкреатитом средней и тяжелой степени. Незначительное снижение показателя уровня магния

отмечалось и у пациентов с острым панкреатитом легкой степени, при этом статистически значимых различий отмечено не было ($p>0,05$). Уровень магния у практически здоровых пациентов в среднем составил $1,9\pm0,54$ мэкв/л. Не было отмечено статистически значимых изменений при исследовании уровня натрия у пациентов с острым панкреатитом легкой степени, уровень электролита составил $1,6\pm0,31$ мэкв/л ($p>0,05$). В подгруппах пациентов с острым панкреатитом средней степени с инфекционными осложнениями и без, средний уровень магния составил $1,3\pm0,46$ мэкв/л и $1,3\pm0,58$ мэкв/л соответственно ($p<0,05$). Острый панкреатит тяжелой степени сопровождался выраженным снижением уровня магния в обеих подгруппах, а уровень электролита у пациентов с инфекционными осложнениями и без составил $1,1\pm0,29$ мэкв/л и $1,3\pm0,39$ мэкв/л соответственно ($p<0,05$), при этом статистически значимых различий между пациентами с острым панкреатитом тяжелой степени в зависимости от наличия инфекционных осложнений обнаружено не было ($p>0,05$), однако отмечались статистически значимые различия уровня магния у пациентов с острым панкреатитом тяжелой степени с инфекционными осложнениями, относительно пациентов с острым панкреатитом легкой степени ($p<0,05$).

В подгруппах пациентов с летальным исходом отмечалось выраженное изменение уровня электролитов, однако статистически значимых изменений в зависимости от степени тяжести острого панкреатита обнаружено не было, что свидетельствует о диагностической ценности уровня электролитов в определении прогноза острого панкреатита (таблица 16).

Таблица 16 – Уровень электролитов у пациентов с острым панкреатитом средней и тяжелой степени с летальным исходом ($M \pm \sigma$)

Показатель	Подгруппа IIЛ (n=8)	Подгруппа IIIЛ (n=22)
Натрий (мэкв/л)	128 $\pm$ 2,8	126 $\pm$ 3,7
Калий (мэкв/л)	3,2 $\pm$ 0,7	3,2 $\pm$ 0,9
Кальций (мэкв/л)	3,5 $\pm$ 0,7	3,4 $\pm$ 0,8
Магний (мэкв/л)	1,2 $\pm$ 0,25	1,2 $\pm$ 0,31

Примечание:

* - статистически значимые различия не отмечаются ($p > 0,05$).

Таким образом, острый панкреатит является одним из наиболее распространенных и тяжелых заболеваний поджелудочной железы, характеризующийся значительными морфофункциональными изменениями, в связи с чем определение тяжести течения, эффективности лечения, а также прогноза данной патологии представляет собой весьма значимую медико-социальную проблему. В ходе нашего исследования проводилась оценка основных клинических показателей заболевания, в результате чего были выявлены достоверные различия данных показателей у пациентов легкой, средней и тяжелой степени. Данные инструментальных методов исследования позволили подтвердить правильность распределения пациентов, т.к. в исследуемых группах пациентов наблюдалась весьма схожая (по данным УЗИ и КТ) картина. Оценка биохимических показателей позволила выявить определенные изменения у пациентов с острым панкреатитом. В то же время характер нарушений был связан со степенью заболевания в связи с чем была доказана значимость данных показателей в определении тяжести заболевания, а также оценке эффективности лечения и прогнозе заболевания. Данная тенденция отмечалась при исследовании основных биохимических показателей (глюкоза, трансаминазы, билирубин, панкреатическая амилаза). При исследовании концентрации микроэлементов (медь, цинк, ртуть) нами были выявлены определенные статистически значимые

различия. В частности, у пациентов с острым панкреатитом тяжесть заболевания была связана с повышением уровня меди и снижением уровня цинка. Кроме того, весомый вклад в баланс микроэлементов вносили и инфекционные осложнения, т.к. изменения микроэлементов, в сравнении с группой контроля, были наиболее выражены в подгруппах с диагностированной инфекцией. Помимо этого, была показана значимость определения баланса микроэлементов и в определении прогноза заболевания, что подтверждается максимальными отклонениями в подгруппах пациентов, заболевание которых закончилось летальным исходом. Исследование уровня основных электролитов позволило выявить статистически значимые различия у пациентов, преимущественно с острым панкреатитом средней и тяжелой степени. При этом необходимо отметить наиболее выраженные изменения уровня кальция, чья концентрация достоверно снижалась у пациентов с острым панкреатитом легкой степени, а наличие инфекционных осложнений способствовало снижению уровня данного электролита. Кроме того, наиболее выраженный дисбаланс основных электролитов отмечался в подгруппах пациентов с летальным исходом, что позволяет сделать вывод о прогностической значимости определения уровня данных электролитов.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение микроэлементов является достаточно перспективным направлением, хотя изучено не до конца.

Отмечается взаимосвязь между развитием патологического состояния в организме и недостаточным содержанием в организме жизненно необходимых минералов и витаминов. Появление клинических признаков дефицита того или иного микроэлемента свидетельствует о конечной стадии процесса [12].

Проблема микроэлементозов (перегрузочных или дефицитных) остается одной из актуальных в связи с широкой распространенностью патологии и не до конца выясненными этиологией и патогенезом. Многообразие металлов и исключительное разнообразие их соединений с органическими молекулами создают условия для образования в живой клетке огромного количества комплексных органических веществ, выполняющих важные специфические функции. Многие катионы металлов активируют ферменты. Микромольные количества металлов участвуют в стабилизации третичной и четвертичной структур молекул белков и нуклеиновых кислот.

В норме имеет место избирательное повышение содержания отдельных микроэлементов в различных органах и системах, однако депонирование микроэлементов в организме описано только для железа (в печени, селезенке, преимущественно в виде ферритина).

Особое значение в организме уделяется эссенциальным (незаменимым) микроэлементам. Они должны содержаться в организме постоянно в связи с тем, что принимают участие в жизненно важных процесса организма: росте, развитии, функционировании репродуктивной и защитной систем и др.[47].

Их содержание в недостаточном или избыточном количествах приводит к появлению клинически выраженной симптоматики, сопровождающейся развитием того или иного заболевания. Дефицит микроэлементов может быть связан с рядом факторов, среди них первостепенное значение имеют следующие:

нарушения процессов всасывания в тонкой и двенадцатиперстной кишке, дисрегуляция эндокринной системы, недостаток микроэлементов в окружающей среде и др.

Система микроэлементов в организме функционирует как особый аппарат поддержания постоянства элементного состава живых организмов. Синдромы и патологические состояния, вызванные избытком, дефицитом или дисбалансом микроэлементов в организме человека, являются специфическими заболеваниями – микроэлементами (эндемический зоб, железодефицитные анемии, отравления тяжелыми металлами и др.). Кроме того, в соответствии с данными исследователей, отмечаются определенные изменения баланса микроэлементов в зависимости от конкретной патологии (таблица 17) [186].

Таблица 17 – Взаимосвязь заболеваемости с уровнем определенных микроэлементов

Заболевания	Избыток микроэлементов		Дефицит микроэлементов	
	У взрослых	У детей	У взрослых	У детей
Инфекционные	Se	-	Cr	Mg, Mn
Злокачественные новообразования	Mg, Se	-	Mn	-
Гематологические	-	-	Fe, Cr	Ca, Mg, Zn, Mn
Эндокринные	Pb, Cd, Cr	Ca, Mg, Zn	Mg, Zn	Cr
Психические	-	Pb	Mg, Fe, Mn	Fe
Неврологические	Cd	Pb, Cd, Cr	Ca, Mg, Zn	Mg
Сердечно-сосудистой системы	-	Zn, Se, Cr	Mg, Zn, Mn	Fe
Дыхательной системы	Ni	Cd	Cu	Fe, Mn

Продолжение таблицы 17

Заболевания	Избыток микроэлементов		Дефицит микроэлементов	
	У взрослых	У детей	У взрослых	У детей
Пищеварительной системы	-	-	Mg, Zn, Se	-
Кожи	Zn, Cu, Mn	Ca, Mg, Zn	-	-
Опорно-двигательной системы	-	-	Mg, Zn, Cu, Mn	Fe, Mn
Мочеполовой системы	-	Zn	Fe	Fe, Cu, Cr
Врожденные аномалии	-	Ni, Fe, Zn, Cr	Mn	Mg, Zn
Травмы и отравления	Se	Pb, As, Ni, Cu	Ca, Se	-

Уровень дисбаланса микроэлементов в организме человека определяется степенью тяжести его состояния. Их применение с профилактической целью позволяет восполнить дефицит и скорректировать отклонения на начальном этапе еще до развития патологического состояния [12, 16].

В определении роли микроэлементов для организма человека существуют подходы, базирующиеся на таких критериях, как роль химических элементов в питании, участие в метаболизме, растворимость, заменяемость, степень токсичности, проявление биологической активности, геохимические свойства, ионные и ковалентные характеристики, положение в периодической системе и другие факторы.

Новые эффективные методы обработки экспериментальных данных и выполнение целенаправленных экспериментов могут способствовать получению

более новой информации о факторах, которые могут оказывать влияние на содержание микроэлементов.

В настоящее время исследователями уделяется большое значение изучению роли микроэлементов в организме человека как в норме, так и патологии. Детальный анализ клинической симптоматики при дефиците того или иного микроэлемента может способствовать совершенствованию подходов к лечебным мероприятиям с включением в терапию данных соединений, разработке методов профилактики.

Так, например, недостаточное количество информации о роли дисбаланса микроэлементов в развитии острого панкреатита приводит к ограниченному их использованию в лечении данного патологического состояния [19].

Таким образом, острый панкреатит помимо относительно частой встречаемости характеризуется весьма высоким процентом случаев, заканчивающихся летальным исходом. При этом, морфологические изменения, происходящие в тканях железы в поздних фазах заболевания характеризуются односторонней направленностью, что значительно снижает эффективность проводимой терапии.

В основе острого панкреатита лежит первично-асептическое поражение (IA – ферментативная фаза) с последующей вторичной воспалительной реакцией (IB – реактивная фаза) и секвестрацией очагов панкреонекроза (II – фаза секвестрации) поджелудочной железы, протекающей как в асептических условиях, так и в условиях гнойно-гнилостной инфекции [2].

Главными осложнениями панкреонекроза (II) фазы развития заболевания, приводящими в большем количестве случаев (60–80%) к развитию летального исхода, являются септические [100].

Патогенная микрофлора кишечника является основным источником инфицирования панкреонекроза, транслокация микроорганизмов теоретически может произойти в любые сроки, но на практике наиболее часто это происходит на второй-третьей неделе заболевания [76]. Довольно часто инфицирование

возникает в результате раннего агрессивного и длительного применения антибиотиков (АБ) [15].

Одним из наиболее дискуссионных в настоящее время остается вопрос необходимости применения антибактериальных препаратов при остром панкреатите. Дело в том, что за последнее время накопился клинический опыт широкого клинического использования новомодных дорогостоящих антибиотиков, но ожидаемого прорыва в неотложной панкреатологии не произошло: не снизились частота развития гнойных осложнений, сепсиса, летальность.

При развитии гнойных осложнений вопрос применения антибиотиков не обсуждается, основные споры возникают относительно применения их до возникновения гнойных осложнений, т. е. в первые две недели заболевания [129, 131].

Таким образом, проблема острого панкреатита и развития жизнеугрожающих осложнений является одной из наиболее важных проблем современной медицины. В то же время эффективность проводимого лечения при данном заболевании и особенно при развитии осложнений оставляет желать лучшего. Ввиду неэффективности антибактериальной терапии необходимо вводить инновационные способы лечения данного заболевания, воздействуя на различные звенья патогенеза. В результате нами было проведено исследование, касающееся изменения баланса микроэлементов и электролитов при остром панкреатите. В ходе исследования нами оценивался баланс микроэлементов и электролитов при остром панкреатите легкой, средней и тяжелой степени. Кроме того, оценивались определенные клинические показатели, а также показатели лабораторных и инструментальных методов исследования, позволяющие выявить определенные различия у пациентов с острым панкреатитом определенной степени тяжести и соотнести полученные различия с изменением баланса микроэлементов.

В ходе нашего исследования проводилось сравнение клинических показателей у пациентов с острым панкреатитом легкой, средней и тяжелой степени. Данные показатели тесно связаны с синдромом интоксикации. При остром панкреатите основная роль в патогенезе токсемии принадлежит ферментам поджелудочной железы – первичным факторам агрессии. Ферменты поджелудочной железы вызывают протеолиз белков тканей, фосфолипаза А₂ разрушает мембраны клеток, липаза приводит к липолитическому некрозу в поджелудочной железе, забрюшинной клетчатке и брыжейке тонкой и толстой кишки, эластаза разрушает стенки сосудов и межтканевые соединительнотканые структуры, что приводит к некрозу. Ферменты поджелудочной железы активируют калликреин – кининовую системы с образованием биологически активных веществ – вторичных факторов агрессии. Брадикинин, гистамин, серотонин приводят к увеличению сосудистой проницаемости, нарушениям микроциркуляции, отеку, повышенной экссудации и микротромбозу, ишемии, гипоксии и ацидозу тканей. К типичным факторам относят цитокины, которые продуцируются макрофагами, мононуклеарными клетками, нейтрофилами на фоне нарушений микроциркуляции, СВР, гипоксии. Интерлейкин 1,6 и 8, фактор некроза опухоли, фактор активации тромбоцитов, простагландинов, тромбоксана, лейкотриенов, оксида азота, угнетают иммунный статус больного острым панкреатитом. К последней группе факторов агрессии при остром панкреатите относят цитокины, ферменты, метаболиты, образующиеся в поджелудочной железе, жировой клетчатке, стенке кишечника, брюшной полости. Данные факторы увеличивают проницаемость стенки кишки, в результате происходит транслокация кишечной флоры, поступление токсинов в портальный и системный кровоток и лимфатическое русло с поражением органов мишеней, таких как печень, легкие, почки, сердце, мозг, кишечник, слизистые желудка и кишечника. Факторы агрессии и органые дисфункции создают синдром «взаимного отягощения».

У пациентов, страдающих острым панкреатитом легкой степени, нарушения гемодинамических процессов были не значительно выражены. У них отсутствовали дыхательные нарушения, не было потребности в ИВЛ. Острый панкреатит средней степени характеризовался значительным изменением ряда параметров (частота сердечных сокращений, температура тела, частота дыхательных движений). Наиболее выраженные изменения клинических показателей были зарегистрированы в подгруппе пациентов с острым панкреатитом тяжелой степени. Необходимо также отметить значительное количество пациентов с перитонеальным синдромом, ассоциирующимся с повышением внутрибрюшного давления и являющегося признаком вовлечения в воспалительный процесс брюшины. К основным причинам развития внутрибрюшной гипертензии у пациентов с острым панкреатитом необходимо отнести стойкий парез кишечника, компрессию двенадцатиперстной кишки, гастростаз, отек париетальной и висцеральной брюшины, наличие острых жидкостных скоплений в брюшной полости и забрюшинном пространстве, массивный ретроперитонеонекроз (парапанкреатит), а также напряжение мышц передней брюшной стенки. При этом общее негативное воздействие повышенного внутрибрюшного давления обычно необходимо ассоциировать с угнетением гемодинамики (компрессией нижней полой вены, уменьшением притока венозной крови к сердцу, снижением сердечного выброса при одновременном повышении периферического сосудистого сопротивления, нарушением микроциркуляции и перфузии тканей), функции дыхания (высоким стоянием купола диафрагмы, уменьшением легочного объема и альвеолярной вентиляции, появлением ателектазов, сдавлением лимфатических сосудов и интерстициальным отеком легких, развитием гипоксии и гиперкапнии) и мочевыделения (компрессией почечных вен и паренхимы почек, почечной гипоперфузией, снижением гломерулярного фильтрационного давления и фильтрационного градиента).

Изменение клинических показателей сопровождалось определенными изменениями показателей инструментальных методов исследования. Данные

изменения во многом ассоциировались со степенью тяжести острого панкреатита и свидетельствовали об определенных структурных изменениях поджелудочной железы. Среди инструментальных методов диагностики острого панкреатита предпочтение отдавалось ультразвуковому исследованию и компьютерной томографии.

Его проведение позволяет оценить степень тканевой перфузии, выявить регионарные гемодинамические расстройства. Ценность данной методики повышается в комплексном применении с компьютерной томографией, которая позволяет получить полную информацию о состоянии поджелудочной железы и забрюшинного пространства.

Трехмерная визуализация поджелудочной железы и забрюшинного пространства дает возможность проанализировать прилежащие сосудистые структуры, желчевыводящие пути и отделы желудочно-кишечного тракта.

Вместе с тем известно, что на течение иммунологических процессов может влиять изменение баланса микроэлементов в организме. Такие нарушения могут приводить к формированию иммунодефицитных состояний и изменению окислительно-восстановительных процессов на клеточном уровне, что приводит к развитию аллергических реакций [20].

Связь содержания микроэлементов с развитием аллергических болезней продемонстрирована в ряде исследований [16]. При анализе отдельных микроэлементов установлено, что в генезе аллергических заболеваний могут иметь значения дефицит хрома (аллергические поражения кожи, дерматит и экзема) [64], меди (риск развития бронхиальной астмы, аллергодерматозов, витилиго) [21], кальция, селена, йода, марганца, цинка (формирование гиперреактивности бронхов у детей, влияние на степень тяжести течения атопического процесса и его длительность) [59]. Дисбаланс элементного статуса (снижение концентрации кальция, железа, никеля, меди при нормальном уровне цинка и натрия) был обнаружен у детей раннего возраста, страдающих обструктивным бронхитом [1]. Дефицит содержания эссенциальных элементов

установлен более чем у 90% больных атопическим дерматитом, в т.ч. цинка – у 85%, серы – у 73%, кальция и железа – у 70% обследованных; избыток токсичных и потенциально токсичных элементов зарегистрирован у 2/3 детей, в т.ч. никеля – у каждого десятого [48]. Представляется ясным, что поддержание нормального уровня любого вещества в организме человека зависит от многих факторов, а именно от его поступления в достаточном количестве, нормального функционального состояния желудочно-кишечного тракта для обеспечения нормального процесса всасывания.

Таким образом, нарушение баланса микроэлементом, а также ряд других факторов способствуют иммунологическим сдвигам. При исследовании концентрации микроэлементов (медь, цинк, свинец) нами были выявлены определенные статистически значимые различия.

В частности, у пациентов с острым панкреатитом тяжесть заболевания была связана с повышением уровня меди и снижением уровня цинка. Однако при исследовании концентрации свинца, не удалось выявить статистически значимые различия.

Нередко снижение содержания цинка в организме является следствием избыточного поступления меди, кадмия, свинца – антагонистов цинка. Данное соотношение изменений баланса меди и цинка прослеживалось и в нашем исследовании. В результате проведенного исследования отмечались статистически значимое снижение уровня цинка у пациентов с острым панкреатитом средней и тяжелой степени по сравнению с группой контроля. В то же время статистически значимые различия отмечались и при сравнении с пациентами с острым панкреатитом легкой степени и при сравнении исследуемых подгрупп в зависимости от наличия инфекционных осложнений. У пациентов с острым панкреатитом отмечалось достоверное повышение концентрации меди, а также статистически значимые различия показателя при сравнении с группой острого панкреатита легкой степени, что свидетельствует о взаимосвязи уровня микроэлемента с тяжестью острого панкреатита. Кроме того, достоверные

различия наблюдаются и при сравнении исследуемых подгрупп в зависимости от наличия инфекционных осложнений.

Велика роль меди в развитии иммунного гомеостаза: при повышении доз происходит подавление Т-зависимого иммунного ответа, снижение синтеза интерлейкина-1 β , интерлейкина-2 и хемотаксиса лейкоцитов. Токсическое воздействие при повышенной концентрации данного микроэлемента обусловлено повышенной проницаемостью эритроцитов вследствие взаимодействия с их сульфгидрильными группами, ингибированием глутатионпероксидазы, снижением восстановленного глутатиона, агглютинацией эритроцитов, избыточным стимулированием гексозомонофосфатного цикла [47].

Кроме того, весомый вклад в баланс микроэлементов вносили и инфекционные осложнения, т.к. изменения микроэлементов, в сравнении с группой контроля, были наиболее выражены в подгруппах с диагностированной инфекцией. Помимо этого, была показана значимость определения баланса микроэлементов и в определении прогноза заболевания, что подтверждается максимальными отклонениями в подгруппах пациентов, заболевание которых закончилось летальным исходом.

В ходе анализа уровня основных электролитов были отмечены определенные изменения, связанные, прежде всего с тяжестью острого панкреатита. При этом, необходимо отметить наиболее выраженные изменения уровня электролитов у пациентов с острым панкреатитом средней и тяжелой степени, что связано с более выраженными морфофункциональными изменениями, опосредующими определенные электролитные сдвиги.

К одним из основных катионов человеческого организма, выполняющим весьма важную функцию поддержания электролитного баланса, необходимо отнести ионы магния и калия. Данным электролитам отводится весьма важная роль в качестве модулятора вазомоторного тонуса, артериального давления и периферического кровотока. При этом дефицит данных электролитов оказывает негативное влияние на весь организм человека и особенно на сердечно-

сосудистую систему. В ходе нашего исследования отмечалось значительное снижение уровня калия и магния, наиболее выраженное у пациентов с острым панкреатитом средней и тяжелой степени. Снижение уровня калия, свидетельствует прежде всего о снижении содержания данного электролита в организме человека. Основной причиной гипокалиемии в начальных фазах заболевания является выведение калия внепочечным путем, потеря жидкости из проксимальных отделов желудочно-кишечного. Потеря калия наблюдается и при ферментативных перитонитах. Так, в жидкости, имеющейся в брюшной полости и отечных тканях парапанкреальной клетчатки, определяется резкая гиперкалиемия, хотя в плазме крови показатели калия резко снижены. В жидкости кишечника, накапливающейся при перитонитах, ионы натрия заменяются ионами калия, что также приводит к уменьшению содержания калия в плазме. Снижение уровня магния, может быть связано с рядом причин, среди которых необходимо выделить функциональную недостаточность печени, связанную прежде всего с тяжестью острого панкреатита. Кроме того, необходимо также отметить гипокальциемию, опосредующую снижение концентрации уровня магния в плазме крови.

Схожая тенденция прослеживалась и при исследовании концентрации натрия плазмы крови. Однако необходимо отметить наличие статистически значимого снижения уровня данного электролита лишь у пациентов с острым панкреатитом тяжелой степени. Причиной снижения уровня натрия в плазме может являться усиленное выведение его почками в результате недостаточности коры надпочечников. Наконец, причиной снижения натрия в клетках может быть гипокалиемия, и при этом внутриклеточная концентрация натрия увеличивается.

Наиболее выраженные изменения отмечались при исследовании уровня кальция. Так, уровень данного электролита был напрямую связан с тяжестью течения острого панкреатита. В то же время, необходимо отметить значительный вклад в гипокальциемию инфекционных осложнений. Необходимо также отметить достоверное снижение уровня данного электролита при остром

панкреатите легкой степени, что свидетельствует о диагностической ценности данного электролита в отношении диагностики и прогноза течения заболевания. В патогенезе гипокальциемии у больных острым панкреатитом имеет значение алкалоз, наблюдаемый в начальных фазах заболевания, потеря жидкости через желудочно-кишечный тракт. При этом одной из причин гипокальциемии являются очаги стеатонекрозов, содержание кальция в которых достигает весьма серьезных значений. Кроме того, при остром панкреатите повышается содержание гликогена в плазме, который может снижать уровень кальция.

В настоящее время проблеме микроэлементов и их роли в организме человека уделяется большое значение, что обусловлено функцией, которую они выполняют в организме человека. Прежде всего они являются составляющим компонентом ферментов (цинк), гормонов (цинк), витаминов (медь), дыхательных пигментов (медь) и других биологически активных веществ, регулируют деятельность основных систем организма. При их дефиците наблюдаются изменения со стороны нервной, пищеварительной, выделительной, репродуктивной, опорно-двигательной систем, в процессах кроветворения, тканевого дыхания, образования энергии, защиты организма и др.

Отмечено, что сами заболевания (например, цирроз печени, гепатиты) могут быть причиной развития дефицита микроэлементов, так и дисбаланс микроэлементов может влиять на развитие многих заболеваний (панкреатит, стеатоз печени, воспалительные заболевания кишечника, рак толстой кишки и т. д.), а также являться причиной хронизации и прогрессирования процессов.

Помимо этого, необходимо отметить весьма значимую роль в течение заболевания электролитного баланса. В частности, дисбаланс определенных электролитов опосредует определенные осложнения, включающие нарушение функций основных органов и систем. При этом наибольшие изменения отмечаются со стороны сердечно-сосудистой системы, в связи с чем происходят значительные изменения показателей гемодинамики. В связи с этим, нами было проведено исследование, в ходе которого у пациентов с острым панкреатитом

средней и тяжелой степени были отмечено значительное повышение уровня меди на фоне снижения цинка. Данные изменения могут быть вызваны рядом факторов, среди которых основная роль отводится выраженному изменению иммунного статуса данных подгрупп пациентов. Кроме того, необходимо отметить весомый вклад наличия инфекционных осложнений, способствующих более выраженному изменению иммунного статуса и, как следствие, весьма значительным изменениям баланса меди и цинка. При этом нельзя недооценивать весомый вклад дисбаланса микроэлементов при остром панкреатите средней и тяжелой степени. Так, в подгруппах пациентов с летальным исходом отмечались наиболее выраженные изменения микроэлементов, в связи с чем необходимо рассматривать возможность прогностической ценности снижения уровня цинка и повышения уровня меди. В результате исследования, необходимо отметить практическую значимость выявленного дисбаланса меди и цинка. В частности, не вызывает сомнений вопрос коррекции микроэлементарного дисбаланса у пациентов с острым панкреатитом средней и тяжелой степени. В то же время необходимо отметить и необходимость коррекции данного дисбаланса у пациентов с острым панкреатитом легкой степени, так как терапия, направленная на устранение незначительных изменений баланса микроэлементов, на наш взгляд, позволит снизить выраженность начальных проявлений иммунного дисбаланса. При оценке изменений баланса основных электролитов необходимо отметить прежде всего весьма тесную взаимосвязь уровня основных электролитов. При этом, в ходе нашего исследования, наиболее выраженные электролитные изменения отмечались при остром панкреатите средней и тяжелой степени. Необходимо также отметить тот факт, что наличие инфекционных осложнений имело значимую роль лишь при исследовании уровня кальция, в то время как при анализе уровня магния, калия и натрия, инфекционные осложнения не способствовали более выраженным изменениям уровней данных электролитов. Кроме того, необходимо подчеркнуть наиболее выраженные изменения уровня электролитов в подгруппах пациентов, острый панкреатит у которых закончился

летальным исходом. Таким образом, снижение уровня основных электролитов может быть использовано в определении прогноза течения заболевания. В результате же проведенного исследования четко прослеживаются изменения баланса основных микроэлементов и электролитов, связанные со степенью течения острого панкреатита. Исходя из этого, необходимо отметить весьма важную роль мероприятий, направленных на коррекцию данных нарушений.

ВЫВОДЫ

1. Острый панкреатит легкой степени сопровождается достоверным снижением концентрации кальция и магния;
2. Острый панкреатит средней степени включает нарушение электролитного баланса, вызванное дефицитом калия, кальция, а также магния;
3. Острый панкреатит тяжелой степени ассоциируется с наиболее выраженным дефицитом электролитов. Данные нарушения проявляются выраженным снижением концентрации натрия, калия, кальция, магния;
4. Инфекционные осложнения, наряду с острым панкреатитом, значительно осложняют течение заболевания и обуславливают более выраженный электролитный дисбаланс, проявляющийся, прежде всего снижением уровня кальция;
5. Тяжесть острого панкреатита ассоциируется с повышением уровня меди и снижением уровня цинка.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Диагностика острого панкреатита, с целью установления диагноза, а также определения степени тяжести должна включать основные гемодинамические и лабораторные показатели, а также результаты УЗИ и КТ;
2. Использование систем-шкал бальной оценки, которые объединяют множество лабораторных данных, позволяет наиболее полно определить степень тяжести состояния больного. В клинической практике наиболее информативными шкалами интегральной оценки являются APACHE II и SOFA;
3. У пациентов с острым панкреатитом, в зависимости от степени тяжести, целесообразно использовать сбалансированные кристаллоидные растворы с умеренно выраженным гиперосмолярным эффектом, при этом гиперосмолярность раствора должна достигаться не только и не столько путем увеличения концентрации в нем, сколько за счет содержания различных метаболитов промежуточного обмена;
4. У пациентов с острым панкреатитом наблюдается интенсификация свободно-радикального окисления на фоне функционального напряжения антиоксидантной системы защиты. Изменения состояния проантиоксидантного звена гомеостаза и содержания микроэлементов в плазме крови пациентов зависят от степени тяжести состояния. Таким образом, пациентам с острым панкреатитом необходимо включение в состав комплексной терапии, препаратов направленных на нормализацию процессов свободно-радикального окисления, в том числе препараты микроэлементов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

APACHE	acute physiology and chronic health evaluation
SIRS	systemic inflammatory response syndrome
SOFA	sequential organ failure assessment
АД	артериальное давление
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	аспартатаминотрансфераза
ВОЗ	всемирная организация здравоохранения
г	грамм
ед/л	единица на литр
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
КТ	компьютерная томография
мкм/л	микромоль на литр
мм/л	миллимоль на литр
мэкв/л	миллиэквиваленты на литр
мг	миллиграмм
мг\л	миллиграмм на литр
МКЭ	микроэлементы
НИИ	научно-исследовательский институт
НЭЖК	неэтерифицированные жирные кислоты
ОЛ	островки Лангханса
ОРИТ	отделение реанимации и интенсивной терапии
СРБ	с-реактивный белок
ССВР	синдром системной воспалительной реакции
УЗИ	ультразвуковое исследование
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЧДД	частота дыхательных движений
ЭКГ	электрокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверкина Л.А. Особенности течения крапивницы у детей с нарушением микроэлементного состава организма / Л.А. Аверкина // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 6. – С. 18-21.
2. Агапов К.В. Диагностика и лечение панкреонекроза. Экономическое обоснование рациональной хирургической тактики: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Москва, 2012. – 31 с.
3. Агапов М.А. Возможности коррекции синдрома системной воспалительной реакции при остром деструктивном панкреатите / М.А. Агапов, М.В. Хорева, В.А. Гоский // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. - № 7. – С. 18-23.
4. Александрова И.В. Тяжелый острый панкреатит с ранней прогрессирующей полиорганной недостаточностью / И.В. Александрова, М.Е. Ильинский, С.И. Рей, В.В. Киселев, И.Ю. Ларионов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2013. – № 9. – С. 29-33.
5. Алексеев С.А. Танатогенетические аспекты морфологических нарушений внутренних органов при остром деструктивном панкреатите / С.А. Алексеев // Новости хирургии. – 2017. – Т. 25, № 3. – С. 250-256.
6. Бабинец Л.С. Проблема минеральной недостаточности при хроническом панкреатите в зависимости от возраста / Л.С. Бабинец, Н.А. Шевченко, Л.С. Цибульская // Вопр. питания. – 2019. – Т. 88, № 2. – С. 58–63.
7. Барышникова Н. Дефицит калия и магния как следствие диареи и дисбиоза кишечника: механизмы развития и способы коррекции / Н. Барышникова, Л. Белоусова // Врач. – 2013. – № 1. – С. 16-19.
8. Белоусов В.А. Новое в диагностике и лечении острого панкреатита с учетом роли наследственных факторов: автореф... дисс. канд мед. наук. – Курск, 2014. – 25 с.

9. Бельский И.И. Роль внутрибрюшного давления в диагностике и лечении острого панкреатита: автореф... дисс. канд мед. наук. – СПб, 2016. – 28 с.
10. Благовестнов Д.А. Лечение острого панкреатита и его осложнений / Д.А. Благовестнов, В.Б. Хватов // Хирургия. – 2004. – № 5. – С. 68-75.
11. Болевич С.Б. Молекулярные механизмы в патологии человека: Руководство для врачей / С.Б. Болевич, В.А. Войнов – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство». – 2012. – С.8-10.
12. Болодурина И.П. Интеллектуальная система предварительной диагностики уровня содержания микроэлементов в организме человека / И.П. Болодурина, А.В. Скальный, И.А. Цыганова // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2016. – Т.198, № 10. – С. 42-48.
13. Бородин Н.А. Современные подходы в лечении деструктивных форм панкреатита, пути снижения летальности / Н.А. Бородин, О.В. Мальцева, Б.К. Гиберт, Е.Ю. Зайцев // Медицинская наука и образование Урала. – 2015. – Т. 16, № 2-1. – С. 70-73.
14. Бугаенко О.А. Хирургическая тактика и изменение компонентов протеиназ-ингибиторной системы у больных с острым панкреатитом в процессе лечения / О.А. Бугаенко // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2017. – Т. 7, № 2. – С. 18-23.
15. Будзинский С.А. Эндоскопическое транспапиллярное панкреатическое стентирование в лечении свищей поджелудочной железы / С.А. Будзинский // Хирургия. – 2017. – № 2. – С. 32-44.
16. Бухвалов А.Г. Малоинвазивное хирургическое лечение острого тяжелого панкреатита, осложнённого инфицированным панкреонекрозом и ретроперитонеонекрозом / А.Г. Бухвалов, В.Н. Бордуновский, Ю.В. Лебедева, Н.М. Грекова // Непрерывное медицинское образование и наука. – 2015. – Т. 10, № S3. – С. 57-58
17. Бушмина О.Н. Функционально-метаболическая активность полиморфноядерных лейкоцитов периферической крови при экспериментальном

остром панкреатите на фоне алкогольной интоксикации / О.Н. Бушмина, С.А. Долгарева, Н.А. Быстрова, А.В. Локтионова // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 1.

18. Быстрова Н.А. Роль микроэлементов в биохимических процессах / Н.А. Быстрова, А.И. Конопля, Д.Л. Шушкевич – Курск: КурГМУ. – 2014. – С. 21-27.

19. Вальчинская А.Б. Международный опыт применения антибиотикопрофилактики инфекционных осложнений при остром панкреатите в стационарах скорой помощи (обзор литературы) / А.Б. Вальчинская, Г.И. Синенченко, В.Р. Гольцов // Скорая медицинская помощь. – 2017. – Т. 18. № 1. – С. 39-44.

20. Васильева А.А. Острая крапивница и ангиоотек в практике семейного врача / А.А. Васильева, Р.Ф. Хакимова // Вестник современной клинической медицины. – 2011. – № 4. – С. 54-59.

21. Вильмс Е.А. Микроэлементозы у детского населения мегаполиса: эпидемиологическая характеристика и возможности профилактики / Е.А. Вильмс, Д.В. Турчанинов, М.С. Турчанинова // Педиатрия. – 2011. – Т. 90, № 1. – С.96-101.

22. Винник Ю.С. Диагностическая ценность интегральных шкал в оценке степени тяжести острого панкреатита и состояния больного / Ю.С. Винник, С.С. Дунаевская, Д.А. Антюфьева // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2015. – Т. 70, № 1. – С. 90-94.

23. Винник Ю.С. Эндотелиальная дисфункция и развитие органной недостаточности при остром панкреатите / Ю.С. Винник, С.С. Дунаевская, Д.А. Антюфьева, В.В. Деулина // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 5.

24. Власов А.П. Факторы прогрессирования острого панкреатита / А.П. Власов, В.А. Трофимов, Ш.С. Аль-Кубайси и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 5.

25. Волков В.Е. Острый панкреатит: Современная классификация и общие принципы лечения / В.Е. Волков, Л.И. Черкесов, С.В. Волков, Н.Н. Чеснокова // Здоровоохранение Чувашии. – 2017. – № 3. – С. 57-60.
26. Воробей А.В. Взаимосвязь фиброза и гипоксии поджелудочной железы в патогенезе хронического панкреатита / А.В. Воробей, А.Ч. Шулейко, Т.Е. Владимирская и др. // Украинский журнал хирургии. – 2017. – Т.33, №2. – С. 10-20.
27. Вялов С.С. Гипомагниемия и нарушения обмена магния: клиника, диагностика и лечение / С.С. Вялов // Доктор.Ру. – 2014. – № 4. – С. 42-46.
28. Гастроэнтерология. Национальное руководство. Краткое издание: рук. / под ред. В.Т.Ивашкина, Т.Л.Лапиной. – М. : ГЭОТАР- Медиа, 2015. – 480 с.
29. Голуб И.Е. Полиорганная недостаточность: Учебное пособие / И.Е. Голуб, Л.В. Сорокина, Е.С. Нетесин. – Иркутск: ИГМУ. – 2011. – 25 с.
30. Горский В.А. Синдром системной воспалительной реакции и возможный путь коррекции при остром панкреатите / В.А. Горский, М.А. Агапов, М.В. Хорева // Врач. – 2014. – № 7. – С. 47-49.
31. Гостищев В.К. Панкреонекроз и его осложнения, основные принципы хирургической тактики / В.К. Гостищев // Хирургия. – 2003. – № 3. – С. 50-54.
32. Гришин А.В. Выбор метода хирургического лечения острого панкреатита в зависимости от особенностей течения заболевания / А.В. Гришин, П.А. Иванов, Д.А. Благовестнов и др. // Хирург. – 2007. – № 12. – С. 37-42.
33. Громова О.А Калийсберегающие свойства магния / О.А. Громова // Кардиология. – 2013. – Т. 53, № 10. – С. 38-48.
34. Давыдова С. Электролитные нарушения и их коррекция / С. Давыдова, И. Комиссаренко // Врач. – 2012. – № 1. – С. 52-56.
35. Деллинджер Э.П. Инфекционные осложнения панкреатита / Э.П. Деллинджер // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2003. – Т. 1, № 2. – С. 34-39.

36. Дунаевская С.С. Прогнозирование возможного исхода при тяжелом остром панкреатите / С.С. Дунаевская, Д.А. Антюфреева // Врач-аспирант. – 2013. – Т. 56, № 1. – С. 203-207.
37. Дыдыкина И.С. Вклад микроэлементов (меди, марганца, цинка, бора) в здоровье кости: вопросы профилактики и лечения остеопении и остеопороза / И.С. Дыдыкина, П.С. Дыдыкина, О.Г. Алексеева // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 38. – С. 42-49.
38. Евсеева Г.П. Оценка риска сенсibilизации к микроэлементам у детей мегаполиса / Г.П. Евсеева, С.В. Супрун, Т.В. Пивкина // В сборнике: Природные ресурсы и экология Дальневосточного региона материалы II международного научно-практического форума. – 2017. – С. 33-36.
39. Ермолов С.А. Диагностика и лечение острого панкреатита. – М.: Видар-М; 2013. – 186 с.
40. Зайнутдинов А.М. Профилактика и лечение гнойных осложнений у больных деструктивным панкреатитом / А.М. Зайнутдинов, И.С. Малков // Казанский медицинский журнал. – 2009. – Т. 90, № 6. – С. 821-826.
41. Идиятова И.Ю. Острый панкреатит / И.Ю. Идиятова, Л.К. Кузьмина, С.Н. Стяжкина // Международный студенческий научный вестник. – 2016. – № 6.
42. Имаева А.К. Острый деструктивный панкреатит / А.К. Имаева, Т.И. Мустафин, И.А. Шарифгалиев // Сибирский медицинский журнал. – 2014. – № 8. – С. 14-20.
43. Калиев А.А. Анализ летальных исходов больных с деструктивными формами острого панкреатита / А.А. Калиев // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 5.
44. Калиев А.А. Клинико-анатомическое и экспериментальное обоснование оптимизации комплексного лечения острого деструктивного панкреатита: автореф... дисс. канд мед. наук. – Оренбург, 2014. – 23 с.
45. Калиев А.А. Острый панкреатит: этиология, диагностика, лечение. / А.А. Калиев, Б.С. Жакиев, М.К. Джаканов и др. // Вестник Национального

медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2014. – Т. 9, № 3. – С.116-121.

46. Карман А.Д. Синдром функциональной блокады клеток при остром панкреатите / А.Д. Карман, В.Л. Казушик // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – Т. 16. № 1. – С. 121-125.

47. Куценко С.А. Основы токсикологии / С.А. Куценко. Ст-Петербург: Фолиант. – 2004. – 716 с.

48. Куценогий К.П. Элементный состав крови и волос коренных жителей Севера России с разной биогеохимической средой обитания / К.П. Куценогий, Т.И. Савченко, О.В. Чанкина // Химия в интересах устойчивого развития. – 2010. – № 18. – С.51-61.

49. Лебедев Н.В. Комбинированная система прогнозирования исхода перитонита / Н.В. Лебедев, А.Е. Климов, С.Б. Агрба // Актуальные вопросы современной хирургии. – 2018. – С.181-185.

50. Литвин А.А. Новые системы оценки тяжести и прогнозирования исходов острого панкреатита (обзор литературы) / А.А. Литвин, А.А. Филатов, С.И. Сычев и др. // Гастроэнтерология СанктПетербурга. – 2018. – № 3. – С. 25-30.

51. Литвин А.А. Система поддержки принятия решений в прогнозировании и диагностике инфицированного панкреонекроза / А.А. Литвин, О.Г. Жариков, В.А. Ковалев // Врач и информационные технологии. – 2012. – № 2. – С. 54-63.

52. Литвинов И.С. Роль снижения концентрации ионов внеклеточного кальция в активации Т-клеток в периферической крови человека / И.С. Литвинов, И.В. Мерсиянова // Биоорганическая химия. – 2015. – Т. 41, № 4. – С. 432.

53. Локтионов А.Л. Острый панкреатит как клинико-иммунологическая проблема / А.Л. Локтионов, А.И. Конопля, И.В. Евсегнеева // Физиология и патология иммунной системы. Иммунофармакогенетика. – 2013. – Т. 17, № 11. – С. 3-8.

54. Локтионов А.Л. Цитокинпродуцирующая активность перитонеальных макрофагов в зависимости от этиологии острого панкреатита / А.Л. Локтионов, И.Ю. Уханова, В.Ф. Ликов и др. // Иммунология. – 2010. – № 6. – С. 321-325.
55. Макаренкова О.Г. Сухофрукты - природный источник микроэлементов / О.Г. Макаренкова, Л.В. Шевякова, В.В. Бессонов // Вопросы питания. – 2015. – Т. 84, № 5. – С. 51.
56. Малыхин С.В. Реамберин в комплексном лечении алкогольного делирия на фоне острого панкреатита / С.В. Малыхин, А.А. Сохликов, Ю.Д. Удалов // «Медицинский вестник МВД». – 2014. – №3. – С. 62-68.
57. Машанов А.В. Значение микроэлемента цинка для организма человека и исследование цинксодержащих препаратов в условиях экспериментально-биологического моделирования / А.В. Машанов, Г.Г. Юшков // Вестник Ангарского государственного технического университета. – 2009. – Т. 3, № 1. – С. 136-140.
58. Мерзликин Н.В. Панкреатит / Н.В. Мерзликин, Н.А. Бражникова, В.Ф. Цхай. – Издательство: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 528 с.
59. Молокова А.В. Микроэлементозы у детей с гиперреактивностью бронхов / А.В. Молокова, Н.С. Павленко, Н.С. Ишкова // Сетевой журнал Медицина и образование в Сибири. – 2014. – № 5. – С. 13-18.
60. Нестеренко, С. П. Оценка полиорганной недостаточности при остром панкреатите / С. П. Нестеренко // Молодой ученый. – 2014. – Т. 78, № 19. – С. 112-115.
61. Основы интенсивной терапии (Руководство Всемирной федерации обществ анестезиологов) / под ред. Б. Маккормик. – Архангельск: СГМУ. – 2014. – 464 с.
62. Острый панкреатит // Абдоминальная хирургия. Национальное руководство: краткое издание / под ред. И.И. Затевахин, А.И. Кириенко, В.А. Кубышкин. М.: ГЭОТАР–Медиа, 2016. 716-734 с.

63. Островский В.К. Оценка тяжести и прогноз гнойно-деструктивных заболеваний органов брюшной полости / В.К. Островский // Хирургия. – 2007. – № 1. – С. 33-37.
64. Первова О.В. К вопросу о классификации псевдокист поджелудочной железы / О.В. Первова, Д.В. Черданцев, В.Г. Филистович // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 6.
65. Подолужный В.И. Острый панкреатит: современные представления об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении / В.И. Подолужный // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2017. – Т. 2, № 4. – С. 62-71.
66. Проценко Т.В. Изменения состава микроэлементов в волосах при некоторых хронических дерматозах / Т.В. Проценко, А.С. Черновол, А.Г. Костюкова // Журнал дерматовенерологии и косметологии им. М.О.Торсуева. – 2011. – № 3-4. – С. 36-39.
67. Рабаев Г.Р. Острый панкреатит: актуальные вопросы диагностики / Г.Р. Рабаев // Современные тенденции развития науки и технологий. – 2016. – № 3-2. – С. 44-48
68. Савельев В.С. Клинико-морфологическая характеристика панкреонекроза в свете хирургического лечения / В.С. Савельев, М.И. Филимонов, Б.Р. Гельфанд // Анналы хирургии. – 2001. – № 3. – С. 58-62.
69. Савельев В.С. Панкреонекроз и панкреатогенный сепсис. Состояние проблемы / В.С. Савельев, М.И. Филимонов, Б.Р. Гельфанд // Анналы хирургии. – 2003. – № 1. – С. 12-19.
70. Саковец Т.Г. Гипокалиемические миоплегии / Т.Г. Саковец, Э.И. Богданов // Казанский медицинский журнал. – 2013. – Т. 94, № 6. – С. 933-938.
71. Сальникова Е.В. Цинк – эссенциальный микроэлемент / Е.В. Сальникова // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2012. – № 10. – С. 170-172.

72. Серебрякова Е.Н. Эффективность применения препаратов калия и магния аспарагината в кардиологии / Е.Н. Серебрякова // Трудный пациент. – 2013. – Т. 11, № 10. – С. 29-33.
73. Сорокин А.В. Влияние этанола на биохимическую активность гепатоцитов печени при экспериментальном остром деструктивном панкреатите и способы коррекции / А.В.Сорокин, Д.О. Машошина, И.С. Драговоз и др. // Международный студенческий научный вестник. – 2018. – № 4-1.
74. Старков, Ю.Г. Методы внутреннего дренирования псевдоцит поджелудочной железы / Ю.Г. Старков, Е.Н. Солодинина, Р.Д. Замолотчиков // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2016. – № 3. – С. 18-25.
75. Стяжкина С.Н. Эндотелиальная дисфункция при остром панкреатите / С.Н. Стяжкина // Проблемы науки. – 2017. – Т. 1, № 5. – С. 91-92.
76. Ушаков А.А. Прогностическая значимость показателей оценки тяжести острого панкреатита / А.А. Ушаков, В.И. Овчинников, Д.А. Бабушкин // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 4-4. – С. 721-723.
77. Федорова Н.Н. Влияние этанола на клетки поджелудочной железы белых мышей / Н.Н. Федорова, Л.Г. Сентюрова // Вестник АГТУ. – 2010. – № 1. – С. 59-60.
78. Филипенко П.С. Влияние биологически активных веществ на лизосомы поджелудочной железы / П.С. Филипенко, Г.С. Ивченко, Н.П. Филипенко // Успехи современного естествознания. – 2009. – № 7. – С. 99-101.
79. Хроническая интоксикация этанолом: метаболические изменения, коррекция нарушений / А.И. Конопля, А.Л. Локтионов, В.В. Дудка, С.А. Долгарева и др. // Токсикологический вестник. – 2015. – №5. – С.25-30.
80. Черданцев Д.В. Проблема острого панкреатита в красноярском крае / Д.В. Черданцев, А.В. Строев, О.В. Первова // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 2.

81. Чернов В.Н. Лечение инфицированных форм острого деструктивного панкреатита с использованием малоинвазивных технологий / В.Н. Чернов, Б.М. Белик, А.З. Алибеков // Новости хирургии. – 2014. – Т. 22, № 1. – С. 63-67.
82. Шабунин В.А. Панкреонекроз. Диагностика и лечение / В.А. Шабунин, В.А. Араблинский, Ю.А. Лукин. – Издательство: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 96 с.
83. Шевцова В.И. Уровень катионов цинка в сыворотке крови в различные возрастные периоды / В.И. Шевцова, А.А. Зуйкова, Д.В. Василенко // Приоритетные научные направления: от теории к практике. – 2017. – № 35. – С. 12-15.
84. Шехян Г.Г. Клиническая эффективность оротата магния в терапии сердечно-сосудистых заболеваний / Г.Г. Шехян // РМЖ. – 2017. – Т. 25, № 4. – С. 273-278.
85. Шотт А.В. Микроциркуляция – жизненная среда и система организма (экспериментально-клиническое исследование) / А.В. Шотт, В.Л. Казущик, А.Д. Карман, А.П. Василевич // Мн.: ИООО «Красико-Принт», 2016. – 184 с.
86. Щаднева С.И. Недостаточность магния: диагностика, влияние на течение ишемической болезни сердца / С.И. Щаднева, В.В. Горбунов // Забайкальский медицинский вестник. – 2016. – № 4. – С. 186-195.
87. Янковская Л.В. Риск развития и возможности коррекции ряда заболеваний при дефиците микроэлементов: акцент на магний и калий / Л.В. Янковская // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2015. – № 6. – С. 23-36.
88. A simple new scoring system for predicting the mortality of severe acute pancreatitis: A retrospective clinical study / L. Wang, Z. Yan-Bo, C. Jia-Yun et al // Zhao-Shen Li Medicine (Baltimore). – 2020. – Vol. 99, № 23. – P. e20646.
89. Acute pancreatitis: what's the score? / D.C. Kuo, A.C. Rider, P. Estrada et al // J Emerg Med. – 2015. – № 48. – P. 762-770
90. AJ A. Extrapancreatic manifestations of acute pancreatitis in African-

American and hispanic patients / A. AJ // *Pancreas*. – 2004. – Vol. 29, № 4. – P. 291-297.

91. Alali A. Endoscopic ultrasound-guided management of pancreatic fluid collections: update and review of the literature / A. Alali, J. Mosko, G. May, et al // *Clinical Endoscopy*. – 2017. – Vol. 50, № 2. – P. 117-125.

92. Ali U.A. Risk of recurrent pancreatitis and progression to chronic pancreatitis after a first episode of acute pancreatitis / U.A. Ali // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2016. – № 14, – P. 738-746.

93. Al Mofleh I.A. Severe acute pancreatitis: Pathogenetic aspects and prognostic factors / I.A. Al Mofleh // *World Journal of Gastroenterology*. – 2008. – Vol. 14, № 5. – P. 675-684.

94. Al-Qurashi A. Pancreatitis due to ascaris lumbricoides, a case report / A. Al-Qurashi, K.M. Maklad, O.Al. Abdulwahed // *J Egypt Soc Parasitol.* – 2003. – № 33. – P. 657-662.

95. Badalov N. Drug-Induced Acute Pancreatitis: An Evidence-Based Review / N. Badalov [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2007. – Vol. 5, № 6. – P. 17-25.

96. Bakker O.J. Extrapancreatic necrosis without pancreatic parenchymal necrosis: a separate entity in necrotising pancreatitis / O.J. Bakker [et al.] // *Gut*. – 2013. – Vol 62. – P. 1475-1480.

97. Balthazar E.J. Acute pancreatitis: prognostic value of CT / E.J. Balthazar [et al.] // *Radiology*. – 1985. – Vol. 156, № 3. – P. 767-772.

98. Balthazar E.J. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis / E.J. Balthazar [et al.] // *Radiology*. – 1990. – Vol. 174, № 2. – P. 331-336.

99. Balthazar E.J. Staging of acute pancreatitis / E.J. Balthazar [et al.] // *Radiol. Clin. North Am.* – 2002. – Vol 40. – P. 1199-1209.

100. Banks P.A. Acute Pancreatitis Classification Working Group / P. Banks [et al.] // *Gut*. – 2013. – Vol. 62, № 1. – P. 102-111.

101. Banks P. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta

classification and definitions by international consensus / P. Banks [et al.] // Gut. – 2013. – Vol. 62, № 1. – P. 102-111.

102. Banks P. Practice guidelines in acute pancreatitis / P. Banks, M. L. Freeman // Am. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 92, № 13. – P. 2379-2400.

103. Başak F. Can C-reactive protein levels increase the accuracy of the Ranson score in predictin the severity and prognosis of acute pancreatitis? A prospective cohort study / F. Başak, M. Hasbahçeci, A. Şişik // Turk J Gastroenterol. – 2017. – № 28. – P. 207-213.

104. Ben Q. Hepatitis B virus status and risk of pancreatic ductal adenocarcinoma: a case-control study from China / Q. Ben [et al.] // Pancreas. – 2012. – Vol. 41, № 3. – P. 435-440.

105. Blumberg A. Effect of various therapeutic approaches on plasma potassium and major regulating factors in terminal renal failure / A. Blumberg [et al.] // Am. J. Med. – 1988. – Vol. 85, № 4. – P. 507-512.

106. Chand S.K. Frequency and risk factors for liver disease following pancreatitis: A population-based cohort study / S.K. Chand, S.A. Pendharkar, S.H. Bharmal, A.S. Bartlett, S.J. Pandol, M.S. Petrov // Dig Liver Dis. – 2018. – Vol. 51, № 4. – P. 551-558.

107. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis / J.A. Greenberg // Can. J. Surg. – 2016. – Vol. 2, № 59. – P. 128-140.

108. Cote G.A. Alcohol and smoking as risk factors in an epidemiology study of patients with chronic pancreatitis / G.A. Cote [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2011. – Vol. 9, № 3. – P. 266-273.

109. DeVita M.V. Incidence and etiology of hyponatremia in an intensive care unit / M.V. DeVita [et al.] // Clin Nephrol. – 1990. – Vol. 34, № 4. – P. 163-166.

110. Dixit A. Role of trypsinogen activation in genesis of pancreatitis / A. Dixit, R. Dawra, V. Dudeja // Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base

111. Evaluating the ability of the bedside index for severity of acute pancreatitis score to predict severe acute pancreatitis: a meta-analysis / Y.X. Yang, L. Li // *Med Princ Pract.* – 2016. – № 25. – P. 137-142.
112. Fagenholz P.J. Direct medical costs of acute pancreatitis hospitalizations in the United States / P.J. Fagenholz [et al.] // *Pancreas.* – 2007. – Vol. 35, № 4. – P. 302-307.
113. Fagenholz P.J. Increasing United States Hospital Admissions for Acute Pancreatitis, 1988-2003 / P.J. Fagenholz [et al.] // *Ann. Epidemiol.* – 2007. – Vol. 17, № 7. – P. 111-115.
114. Finkelsztejn E.J. Comparison of qSOFA and SIRS for predicting adverse outcomes of patients with suspicion of sepsis outside the intensive care unit / E.J. Finkelsztejn, D.S. Jones, K.C. Ma et al. // *Critical Care.* – 2017. – Vol. 21, № 73. – P. 1-10.
115. Freeman M.L. Interventions for necrotizing pancreatitis: summary of a multidisciplinary consensus conference / [et al.] // *Pancreas.* – 2012. – Vol. 41, № 8. – P. 1176-1194.
116. Funk G.C. Incidence and prognosis of dysnatremias present on ICU admission / G.C. Funk [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2010. – Vol. 36, № 2. – P. 304-311.
117. Gardner JD. ECG diagnosis: The effect of ionized serum calcium levels on electrocardiogram / J.D. Gardner, J.B. Calkins, G.E. Jr Garrison // *Perm J.* – 2014. – № 18. – P. e119-20.
118. Gomatos I.P. Prognostic markers in acute pancreatitis / I.P. Gomatos, X. Xiaodong, P. Ghaneh et al // *Expert Rev Mol Diagn.* – 2014. – № 14. – P. 333-346.
119. Greenberg J.A. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis / J.A. Greenberg, J. Hsu, M. Bawazeer et al // *Can J Surg.* – 2016. – № 59. – P. 128-140.
120. Gupta A. Using statistical and machine learning methods to evaluate the prognostic accuracy of SIRS and qSOFA / A. Gupta, T. Liu, S. Shepherd, W. Paiva //

Healthcare Informatics Research. – 2018. – Vol. 24, № 2. – P. 139-147.

121. Hack C.E. The endothelium in sepsis: source of and a target for inflammation / C.E. Hack, S. Zeerleder // Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 29, № 7. – P. 21-27.

122. Hamada S. Nationwide epidemiological survey of acute pancreatitis in Japan / S. Hamada [et al.] // Pancreas. – 2014. – Vol. 43, № 8. – P. 1244-1248.

123. Harshit K.A. A comparison of APACHE II, BISAP, Ranson's score and modified CTSI in predicting the severity of acute pancreatitis based on the 2012 revised Atlanta classification / A.K. Harshit, Singh G.M. // Gastroenterol Rep (Oxf). – 2018. – № 6. – P. 127-131

124. Herchuelz A. Na (+)/Ca (2+) exchange and the plasma membrane Ca(2+)-ATPase in β -cell function and diabetes / A. Herchuelz [et al.] // Adv. Exp. Med. Biol. – 2013. – P. 385-94.

125. Hirota M. The seventh nationwide epidemiological survey for chronic pancreatitis in Japan: Clinical significance of smoking habit in Japanese patients / M. Hirota [et al.] // Pancreatology. – 2014. – Vol. 14, № 6. – P. 490-496.

126. Hou J. Imbalance between subpopulations of regulatory T cells in COPD / J. Hou [et al.] // Thorax. – 2013. – Vol. 68, № 12. – P. 1131-1139.

127. Howes N. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe / N. Howes [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2004. – Vol. 2, № 3. – P. 252-261.

128. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis / Pancreatology. – 2013. – Vol. 13, № 4. – P. 1-15.

129. Ignatavicius P. Effects of prophylactic antibiotics in acute pancreatitis / P. Ignatavicius [et al.] // HPB (Oxford). – 2012. – Vol. 14, № 6. – P. 396-402.

130. Imrie C.W. Prognostic indicators in acute pancreatitis / C.W. Imrie // Can. J. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 17, № 5. – P. 325-328.

131. Jiang K. Present and future of prophylactic antibiotics for severe acute pancreatitis / K. Jiang [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2012. – № 18. – P. 279-284.

132. Mohan J. (2013). C-Reactive protein levels in acute pancreatitis and its prognostic significance / J. Mohan, J. Aditya, G. Avantee et al // Journal of Evolution of Medical and Dental sciences. – 2013. – № 2. – P. 9404-9409.
133. Cho J.H. Comparison of scoring systems in predicting the severity of acute pancreatitis / J.H. Cho, T.N. Kim, H.H. Chung // World J Gastroenterol. – 2015. – Vol. 21, № 8. – P. 2387-2394.
134. Kambhampati S. Pharmacologic therapy for acute pancreatitis / S. Kambhampati, W. Park, A. Habtezion // World J Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20, № 45. – P. 16868-16880.
135. Kaplan M. Predictive value of C-reactive protein/albumin ratio in acute pancreatitis / M. Kaplan, I. Ates, M.Y. et al // Hepatobiliary Pancreat Dis Int. – 2017. – № 16. – P. 424-430.
136. Khanna A.K. Comparison of Ranson, Glasgow, MOSS, SIRS, BISAP, APACHE-II, CTSI Scores, IL-6, CRP, and Procalcitonin in Predicting Severity, Organ Failure, Pancreatic Necrosis, and Mortality in Acute Pancreatitis / A.K. Khanna, S. Meher, V.K. Dixit // HPB Surg. – 2013. – P. 367581.
137. Khatua B. Obesity and pancreatitis / B. Khatua , B. El-Kurdi, V.P. Singh // Curr. Opin. Gastroenterol. – 2017. – № 33. – P. 374-382.
138. Kinnala P. (2002). Pancreas Splanchnic and Pancreatic Tissue Perfusion in Experimental Acute Pancreatitis / P. Kinnala, K. Kutila, T. Havia et al // Scandinavian Journal of Gastroenterology - SCAND J GASTROENTEROL. – 2002. – № 37. – P. 845-849.
139. Kristiansen L. Risk of pancreatitis according to alcohol drinking habits: A population-based cohort study / L. Kristiansen [et al.] // Am. J. Epidemiol. – 2008. – Vol. 168, № 8. – P. 932-937.
140. Lankisch P.G. Natural history of acute pancreatitis: a long-term population-based study / P.G. Lankisch [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 104, № 11. – P. 2797-2805.
141. Lee J.W. Fluid and electrolyte disturbances in critically ill patients / J.W.

Lee // *Electrolyte Blood Press.* – 2010. – Vol. 8, № 2. – P. 72-81.

142. Lohr J.W. Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia: Association with hypokalemia / J.W. Lohr // *Am. J. Med.* – 1994. – Vol. 96, № 5. – P. 408-413.

143. Mayer J. Inflammatory mediators in human acute pancreatitis: clinical and pathophysiological implications / J. Mayer [et al.] // *Gut.* – 2000. – Vol. 47, № 4. – P. 546-552.

144. Michell B.D. Central pontine myelinolysis temporally related to hypophosphatemia / B.D. Michell // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2003. – Vol. 74. – P. 820.

145. Miura S. Association of hypocalcemia with mortality in hospitalized patients with heart failure and chronic kidney disease / S. Miura, A. Yoshihisa, M. Takiguchi et al // *J Card Fail.* – 2015. – № 21. – P.621-627.

146. Mofidi R. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis / R. Mofidi [et al.] // *Br. J. Surg.* – 2006. – Vol. 93, № 6. – P. 738-744.

147. Mole D.J. Incidence of individual organ dysfunction in fatal acute pancreatitis: Analysis of 1024 death records / D.J. Mole [et al.] // *HPB.* – 2009. – Vol. 11, № 2. – P. 166-170.

148. Morinville V.D. Increasing incidence of acute pancreatitis at an American pediatric tertiary care center: is greater awareness among physicians responsible / V.D. Morinville, M.M. Barmada, M.E. Lowe // *Pancreas.* – 2010. – Vol. 39, № 1. – P. 5-8.

149. Moritz M.L. New aspects in the pathogenesis, prevention, and treatment of hyponatremic encephalopathy in children / M.L. Moritz, J.C. Ayus // *Pediatric Nephrology.* – 2010. – Vol. 25, № 7. – P. 1225-1238.

150. Munigala S. Case-fatality from acute pancreatitis is decreasing but its population mortality shows little change / S. Munigala, D. Yadav // *Pancreatology.* – 2016. – Vol. 16, № 4. – P. 542-550.

151. Neri V. Management of Complicants of Acute Pancreatitis / V. Neri, N.

Tartaglia, A. Fersini // *Int J Gastroenterol Disord Ther.* – 2018. – № 5. – P. 136.

152. Nuhn P. Association of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and overall survival (OS) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) treated with first-line docetaxel / P. Nuhn // *BJU Int.* – 2014. – Vol. 114, № 6. – P. 11-17.

153. Otsuki, M. Criteria for the diagnosis and severity stratification of acute pancreatitis / M. Otsuki // *World J. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 19, № 35. – P. 5798-5805.

154. Pandol S.J. Investigating the Pathobiology of Alcoholic Pancreatitis in Alcoholism / S.J. Pandol [et al.] // *Clinical and Experimental Research.* – 2011. – Vol. 35, № 5. – P. 830-837.

155. Pasternak A., Szura M., Gil K. et al. Metabolism of bile with respect to etiology of gallstone disease – systematic review // *Folia Med. Cracov.* 2014. Vol. 54. № 2. P. 5–16.

156. Papachistou G.I. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predictin organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis / G.I. Papachistou, V. Muddana, Dh. Yadav // *Am. J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 105. – P. 435-441.

157. Pearce J.M. Central pontine myelinolysis / J.M. Pearce // *Eur. Neurol.* – 2009. – Vol. 61, № 1. – P. 59-62.

158. Peery A.F. Burden of gastrointestinal disease in the United States / Peery A.F. [et al.] // *Gastroenterology.* – Vol. 143, № 5. – P. 12-15.

159. Perez A. Is severity of necrotizing pancreatitis increased in extended necrosis and infected necrosis / A. Perez [et al.] // *Pancreas.* – 2002. – Vol. 25, № 3. – P. 229-233.

160. Petrov M.S. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis / M.S. Petrov [et al.] // *Gastroenterology.* – 2010. – Vol. 139, № 3. – P. 813-820.

161. Pezzilli R. Alcoholic pancreatitis: Pathogenesis, incidence and treatment

with special reference to the associated pain / R. Pezzilli, A.M. Morselli-Labate // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2009. – Vol. 6, № 11. – P. 2763-2782.

162. Plasma Sphingolipids in Acute Pancreatitis / T. Konończuk, B. Łukaszuk, M. Żendzian-Piotrowska et al // Int J Mol Sci. – 2017. – Vol. 18, № 12. – P. 2606.

163. Razvodovsky Y.E. Alcohol consumption and pancreatitis mortality in Russia / Y.E. Razvodovsky // JOP. – 2014. – V. 15, №4. – P.365-370.

164. Prognostic markers in acute pancreatitis / I.P. Gomatos, X. Xiaodong, P. Ghaneh et al // Expert Rev Mol Diagn. – 2014. – Vol. 14. – P. 333-346.

165. Roberts S. The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe / S. Roberts, S. Morrison-Rees, A. John // Pancreatology. – 2017. – Vol. 17, № 2. – P. 155-165.

166. Rubeiz G.J. Association of hypomagnesemia and mortality in acutely ill medical patients / G.J. Rubeiz [et al.] // Crit. Care Med. – 1993. – Vol. 21, № 2. – P. 203-209.

167. Satlin L.M., Woda C.B., Schwartz G.J. / Brenner & Rector's The Kidney. – 2003. – 158 p.

168. Serafim R. A comparison of the quick-SOFA and systemic inflammatory response syndrome criteria for the diagnosis of sepsis and prediction of mortality / R. Serafim, J.A. Gomes, J. Salluh et al // Chest. – 2018. – Vol. 153, № 3. – P. 1-10.

169. Severe acute hemorrhagic pancreatitis secondary to cholelithiasis as a rare cause of sudden unexpected death in medico-legal case: A case report Supawon Srettabunjong, Wiratchaya Limgitisupasin Medicine (Baltimore). – 2016. – Vol. 95, № 34. – P. e4680.

170. Shah P.A. Acute pancreatitis: Current perspectives on diagnosis and management / P.A. Shah, M.M. Mourad, R.B. Simon // Journal of Inflammation Research. – 2018. – Vol 11. – P. 77-85.

171. Spahn D.R. Hypocalcemia in trauma: frequent but frequently undetected and underestimated / D.R. Spahn // Crit Care Med. – 2005. – Vol. 33. – P. 2124-2125.

172. Spanier B.W. Bruno Epidemiology, aetiology and outcome of acute and

chronic pancreatitis: An update / B.W. Spanier, M.G. Dijkgraaf, M.J. Bruno // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 22, № 1. – P. 45-63.

173. Stelfox H.T. The epidemiology of intensive care unit-acquired hyponatraemia and hypernatraemia in medical-surgical intensive care units / H.T. Stelfox [et al.] // *Crit. Care.* – 2008. – Vol. 12, № 6. – P. 162.

174. Suppiah A. The Prognostic Value of the Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) in Acute Pancreatitis: Identification of an Optimal NLR / A. Suppiah [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* – 2013. – Vol. 17, № 4. – P. 675-681.

175. Suvarna R. The Clinical Prognostic Indicators of Acute Pancreatitis by APACHE II Scoring / R. Suvarna, A. Pallipady, N. Bhandary // *J. Clin. Diagnostic Res.* – 2011. – Vol. 5, № 3. – P. 459-463.

176. Tenner S. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis / S. Tenner [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 108, № 9. – P. 1400-1415.

177. Tenner S. Initial management of acute pancreatitis: critical issues during the first 72 hours / S. Tenner // *Am. J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 99, № 12. – P. 2489-2494.

178. Trikudanathan G. Association between *Helicobacter pylori* infection and pancreatic cancer. A cumulative meta-analysis / G. Trikudanathan [et al.] // *JOP.* – 2011. – Vol. 12, № 1. – P. 26-31.

179. Umrani R.D. Zinc oxide nanoparticles show antidiabetic activity in streptozotocin-induced Types-1 and 2 diabetic rats / K.M. Paknikar // *Nanomedicine (Lond).* – 2013. – P. 2211-2231.

180. Upadhyay A. Incidence and Prevalence of Hyponatremia / A. Upadhyay, B.L. Jaber, N.E. Madias // *Am. J. Med.* – 2006. – Vol. 119, № 7. – P. 11-16.

181. Update on pathogenesis and clinical management of acute pancreatitis / M. Dulce, Cruz-Santamaría, C. Taxonera et al // *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology.* – 2012. – Vol. 3. – № 3. – P. 60-70.

182. Walker J.C. Development of lymphocyte subpopulations in preterm infants / J.C. Walker [et al.] // *Scand J Immunol.* – 2011. – Vol. 73, № 1. – P. 53-58.
183. Weng T.I. Honokiol attenuates the severity of acute pancreatitis and associated lung injury via acceleration of acinar cell apoptosis / T.I. Weng, H.Y. Wu, B.L. Chen, S.H. Liu // *Shock.* – 2012; – Vol. 37, № 5. – P.478–484.
184. Whitcomb D.C. Clinical practice. Acute pancreatitis / D.C. Whitcomb [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354, № 20. – P. 2142-2150.
185. Whitcomb D.C. Multicenter approach to recurrent acute and chronic pancreatitis in the United States: The North American Pancreatitis Study 2 (NAPS2) / D.C. Whitcomb [et al.] // *Pancreatology.* – 2008. – Vol. 8, № 4-5. – P. 520-531.
186. White P.J. Plant nutrition for sustainable development and global health / P.J. White, P.H. Brown // *Ann. Bot.* – 2010. – Vol. 105, № 7. – P. 1073-1080.
187. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines; Besselink M., van Santvoort H., Freeman M., Gardner T., Mayerle J., Vege S.S. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis / *Pancreatology.* – 2013. – Vol. 13. – P. 1-15.
188. World Health Organisation Global status report on alcohol and health – 2014.
189. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis / A. Leppäniemi, M. Tolonen, A. Tarasconi et al // *World J Emerg Surg.* – 2019; – № 14: – P. PMC6567462.
190. Yadav D. Alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of recurrent acute and chronic pancreatitis / D. Yadav [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2009. – Vol 169, № 11. – P. 1035-1045.
191. Yadav D. Hospitalizations for chronic pancreatitis in allegheny county, Pennsylvania, USA / D. Yadav [et al.] // *Pancreatology.* – 2012. – Vol. 11, № 6. – P. 546-552.
192. Yadav D. Incidence, prevalence, and survival of chronic pancreatitis: a population-based study / D. Yadav [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 106,

№ 12. – P. 2192-2199.

193. Yadav D. Pancreatitis: prevalence and risk factors among male veterans in a detoxification program / D. Yadav [et al.] // *Pancreas*. – 2007. – Vol. 34, № 4. – P. 390-398.

194. Yadav D. Relationship of serum pancreatic enzyme testing trends with the diagnosis of acute pancreatitis / D. Yadav [et al.] // *Pancreas*. – 2011. – Vol. 40, № 3. – P. 383-389.

195. Yadav D. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review / D. Yadav, A. B. Lowenfels // *Pancreas*. – 2006. – Vol. 33, № 4. – P. 323-330.

196. Yang A.L. Epidemiology of alcohol-related liver and pancreatic disease in the United States / A.L. Yang [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 168, № 6. – P. 649-656.

197. Yang L. Comparison of BISAP, Ranson, MCTSI, and APACHE II in predicting severity and prognoses of hyperlipidemic acute pancreatitis in Chinese patients / L. Yang, J. Liu, Y. Xing et al // *Gastroenterol Res Pract.* – 2016; – P. 1834256.

198. Yatim K.M. A brief journey through the immune system / K.M. Yatim, F.G. Lakkis // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2015. – Vol. 10, № 7. – P. 1274-1281.

199. Zalonga G.P. Ionized hypocalcemia during sepsis / G.P. Zalonga // *Crit Care Med.* – 2000. – № 28. – P. 266-268.

200. Zaloga G.P. Hypocalcemia in critically ill patients / G.P. Zaloga // *Crit Care Med.* – 1992. – Vol. 20, № 2. – P. 251-262.

201. Zivin J.R. Hypocalcemia: a pervasive metabolic abnormality in the critically ill / J.R. Zivin [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2001. – Vol. 37, № 4. – P. 689-698.