

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МОРДОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. Н.П. ОГАРЕВА»
МИНИСТЕРСТВА НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

**УМНОВ
Лев Николаевич**

**ОПТИМИЗАЦИЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ
ОСТРОГО СРЕДНЕТЯЖЕЛОГО ПАНКРЕАТИТА В РАННЕЙ ФАЗЕ
ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

3.1.9. Хирургия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор А.П. Власов

Саранск, 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

	ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1	ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
	1.1. Острой панкреатит: актуальность, патогенез	10
	1.2. Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2.....	12
	1.3. Поражение поджелудочной железы на фоне COVID-19.....	17
	1.4. Лечение острого панкреатита.....	20
	1.5. Значение антиоксидантной терапии в лечении острого панкреатита	28
Глава 2	МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	37
Глава 3	ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА У ПАЦИЕНТОВ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ	42
	3.1. Клиническая характеристика пациентов при поступлении.....	42
	3.2. Клиническая характеристика пациентов в динамике лечения.....	49
Глава 4	НАРУШЕНИЯ ГОМЕОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ ОСТ- РЫМ ПАНКРЕАТИТОМ НА ФОНЕ КОРОНАВИРУС- НОЙ ИНФЕКЦИИ	57
	4.1. Выраженность синдрома эндогенной интоксикации больных острым панкреатитом.....	57
	4.2. Выраженность оксидативного стресса и фосфолипаз- ная активность больных острым панкреатитом.....	65
	4.3. Изменения микроциркуляции больных острым пан-	

креатинитом	71
4.4. Модификация системы гемостаза больных острым панкреатитом	75
4.5. Применение разработанного способа прогнозирования развития осложнений у больных острым панкреатитом.....	80
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	86
ВЫВОДЫ.....	98
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	100
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	101
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	102

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Весомой проблемой для современной медицины явилась пандемия, вызванная новой коронавирусной инфекцией. Широта распространения и высокая летальность явились большим испытанием для здравоохранения и нашей страны [Белоцерковская Ю.Г. и др., 2020; Беляков Н.А. и др., 2020; Биличенко, Т.Н., 2020]. Особенно актуальными явились вопросы сочетания COVID-19 с другими заболеваниями. Это имеет весьма важное значение для современной хирургии. Результаты лечения такого рода пациентов показали, что содружественные патологические состояния, вызванные хирургическими болезнями и новой коронавирусной инфекцией COVID-19, отличаются особенной тяжестью. В их ряду особенно проблематичны те патологии, которые сами протекают тяжело и приводят к высокой летальности [Гриневич В.Б. и др., 2020; Сабгайда Т.П., Эделева А.Н., 2022].

Несомненно, одним из таковых является острый панкреатит, который до настоящего времени сам по себе нуждается в совершенствовании лечебных схем, поскольку высока вероятность развития осложнений и летальности [Бордин Д.С. и др., 2020; Драпкина О.М. др., 2020; Miao Y., 2020]. Разработанные оригинальные схемы его лечения, которые основываются на оригинальных подходах и новейших технологиях, далеко не всегда оказываются эффективными. Поэтому улучшение результатов лечения пациентов, имеющих острый панкреатит и новую коронавирусную инфекцию, на сегодняшний день является особенно значимым, своевременным и должно базироваться на знаниях особенностей патогенеза коморбидных патологий у пациента [Гриневич В.Б. и др., 2020; Коган Е.А. и др., 2020]. Решение этого сложнейшего вопроса хирургии позволит определить не только вектор лечения, но и возможность в динамике производить коррекцию лечебных схем [Стяжкина С.Н. и др., 2017; Barreto S.G. et al., 2021].

Степень разработанности темы исследования

Несомненно, в лечении больных острым панкреатитом к настоящему времени достигнуты значительные успехи. В ряде клиник Российской Федерации летальность при самых тяжелых формах болезни значительно снижена. Положительная динамика в решении этого вопроса во многом связана с предупреждением прогрессирования заболевания за счет совершенствования медикаментозной терапии, а в случаях возникновения показаний к хирургическим вмешательствам - применения малотравматичных операций [Бордуновский В.Н. и др., 2017; Можаровский В.В. и др., 2019; Шабунин А.В. и др., 2020].

Однако повсеместное применение последних ограничено, что связано не только с отсутствием в клиниках определенного арсенала оборудования и подготовленных специалистов, но и особенностями поражения поджелудочной железы [Вишневский В.А. и др., 2017; Ившин В.Г. и др., 2018; Глабай В.П. и др., 2019].

Известно, что уже в самые ранние острого панкреатита формируется программа поражения органа, включаются механизмы, приводящие и к панкреонекрозу. Поэтому важнейшей задачей перед хирургией является детальное изучение патогенеза болезни, ее триггерных механизмов, управление которыми в эти начальные сроки еще представляется возможным консервативными способами [Винник Ю.С. и др., 2017; Власов А.П. и др., 2020; Vlachov N.Y., 2016].

Цель работы

Определить особенности течения острого среднетяжелого панкреатита в ранней фазе у пациентов с коронавирусной инфекцией, на основе этого и персонафицированного прогноза оптимизировать схему лечения, препятствующую прогрессированию заболевания.

Задачи

1. У пациентов острым панкреатитом среднетяжелой степени не имеющих и имеющих коронавирусную инфекцию установить особенности

течения острого панкреатита и развитие осложнений в сопряженности с динамикой ряда показателей гомеостаза.

2. На основе сравнительного анализа полученных данных установить наиболее значимое влияние коронавирусной инфекции на патогенетически важные компоненты острого панкреатита: эндогенную интоксикацию, липидный метаболизм, систему гемостаза, а также микроциркуляцию.

3. У больных острым панкреатитом среднетяжелой степени, имеющих коронавирусную инфекцию, определить эффективность комплексного лечения с включением ремаксола.

4. Разработать способ персонифицированного прогнозирования течения острого панкреатита и оценить его эффективность.

Научная новизна

Установлено, что наличие коронавирусной инфекции у больных острым среднетяжелым панкреатитом приводит к утяжелению течения болезни и развитию осложнений, которые возникают чаще в 1,66 раза ($\chi^2=8,169$, $p=0,005$).

Исследованиями показано, что прогрессирование острого среднетяжелого панкреатита при наличии COVID-19 сопряжено с большими нарушениями гомеостаза. В первые 8-9 суток после поступления выраженность эндотоксемии у пациентов повышается по уровню водорастворимых токсинов на 24,7-69,5 %, по водонерастворимых – на 34,3-73,7 %, явления оксидативного стресса возрастали на 10,7-84,0 %, фосфолипазная активность – на 11,5-68,3 %, изменения показателей гемостаза – на 30,8-96,3 %.

Доказано, что включение в комплексную терапию ремаксола больных острым панкреатитом и новой коронавирусной инфекции приводит к стабилизации течения острого среднетяжелого панкреатита, уменьшению развитию осложнений, сокращению срока пребывания больных в стационаре. В основе улучшения результатов лечения на фоне комплексной терапии лежит ее способность восстанавливать ряд компонентов гомеостаза. Наиболее значимые влияния отмечены по отношению фосфолипазной активности и окси-

дательного стресса.

Установлено, что применение разработанного способа персонализированного прогнозирования развития осложнений (патент № 2750409) у больных острым панкреатитом позволяет с 93,4 % достоверностью определять течение болезни.

Теоретическая и практическая ценность работы

Показано, что наличие коронавирусной инфекции у больных острым панкреатитом приводит к существенному ухудшению течения болезни и развитию осложнений.

Установлено, что включение ремаксола в схему лечения больных острым панкреатитом, имеющих коронавирусную инфекцию, приводит к меньшим явлениям прогрессирования и утяжеления болезни.

Разработанный способ позволяет с высокой степенью вероятности прогнозировать течение острого панкреатита и развитие осложнений.

Методология и методы диссертационного исследования

Проведены клинические, лабораторные и инструментальные исследования пациентов острым панкреатитом и новой коронавирусной инфекции. У больных изучено течение раннего послеоперационного периода, развитие осложнений. Исследован ряд показателей микроциркуляции и гомеостаза - эндогенной интоксикации, оксидативного стресса, фосфолипазной активности, гемостаза. Установлены ведущие триггерные агенты утяжеления состояния пациентов острым панкреатитом на фоне COVID-19. Установленные новые данные явились основанием для оптимизации схем лечения пациентов в самые ранние сроки. Исследование выполнено с учетом принципов доказательной медицины. Полученные данные обработаны с использованием стандартных методов статистического анализа

Положения, выносимые на защиту

1. Наличие коронавирусной инфекции у больных острым панкреатитом существенно отягощает течение болезни и приводит к увеличению (в 2,66 раза) осложнений.

2. Утяжеление острого панкреатита больных, имеющих коронавирусную инфекцию, на фоне ухудшения микроциркуляции сопровождается большими нарушениями гомеостаза, особенно оксидативным стрессом, фосфолипазной активностью, эндотоксемией.

3. Включение в комплексную терапию ремаксола приводит к стабилизации течения острого панкреатита и уменьшению развитию осложнений, что обусловлено ее способностью корригировать патогенетически значимые компоненты гомеостаза и улучшать микроциркуляцию.

4 Разработанный способ персонифицированного прогнозирования развития осложнений у больных острым панкреатитом позволяет с высокой степенью вероятности определить характер и направленность течения болезни в ранние сроки.

Степень достоверности. Достоверность результатов исследования базируется на результатах клинико-лабораторно-инструментальных исследований 79 больных острым панкреатитом и 15 здоровых лиц, которым в динамике оценен ряд показателей гомеостаза (эндогенная интоксикация, выраженность оксидативного стресса, фосфолипазная активность, состояние системы гемостаза) и микроциркуляция. Цифровой материал обработан с оценкой критерия Стьюдента, Фишера и χ^2 Пирсона, корреляции r при использовании программы Statistica 13.1.

Апробация работы. Результаты работы представлены и обсуждены на: XXI Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации больных» (Москва, 2021); конференции, посвященный 90-летию со дня рождения почетного профессора КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России Маркса Израилевича Гульмана «Актуальные вопросы хирургии» (Красноярск, 2021); VIII Всероссийской конференции с международным участием «Медико-физиологические проблемы экологии человека» (Ульяновск, 2021); III съезда хирургов ПФО (Нижний Новгород, 2022); XIV съезда хирургов (Москва, 2020); научно-практической конференции

Мордовского государственного университета (Огаревские чтения) (Саранск, 2020, 2021, 2022).

Внедрение в практику. Результаты исследования успешно внедрены в деятельность хирургических отделений ГБУЗ РМ «РКБ им. С.В. Каткова», ГБУЗ ПО «Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко», ГБУЗ ПО «Ногинская РБ».

Материалы научного труда используются в учебном процессе на кафедре факультетской хирургии ФГБОУ ВО МГУ им. Н.П. Огарева.

Личный вклад автора в исследование. Автор активно участвовал на всех этапах исследования. Им разработана основная концепция диссертации, которая успешно реализована практически путем проведения многочисленных исследований с последующим их теоретическим обобщением, выводов и практических рекомендаций. Автор непосредственно участвовал в большинстве хирургических вмешательств, наблюдал за пациентами в послеоперационном периоде, обследовал их согласно дизайну работы (набор и анализ клинико-лабораторных материалов). Цифровой материал подверг статистическому анализу. Итогом работы на каждом этапе явились подготовка соответствующей публикации, апробация разделов работы на различных хирургических форумах.

Публикации. По материалам диссертационного труда опубликованы 9 статей, 4 из которых – в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, 3 из которых – в журналах, реферативных базах Scopus и Web of Science. Получен 1 патент на изобретение.

Диссертация подготовлена по тематике научного направления МГУ Н.П. Огарева «Новые методы интенсивной терапии и реанимации в хирургии и эксперименте» (№ 019900117470).

Глава 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.4. Острый панкреатит: актуальность, патогенез

Острый панкреатит представляет собой воспалительный процесс поджелудочной железы, вызывающий сначала повреждение и/или деструкцию ацинарного компонента, а затем распространяющийся на окружающие ткани [Brisinda G. et al., 2011; Banks P. et al., 2013; Seppänen H., Puolakkainen P., 2020]. Возникновению острого панкреатита способствуют несколько этиологических факторов. Однако большинство случаев острого панкреатита обусловлены двумя основными причинами, а именно камнеобразованием желчного пузыря и злоупотреблением алкоголем. Также необходимо принимать во внимание фармакологические, ятрогенные и вирусные причины [Rawla P. et al., 2017; Leppäniemi A. et al., 2020].

По степени тяжести заболевания острый панкреатит делят на следующие виды: легкий, средней тяжести, тяжелый [Хакимов М.Ш. и др., 2021]. При легком остром панкреатите отсутствуют местные или системные осложнения и органная недостаточность. При остром панкреатите средней тяжести возникают местные осложнения с органной недостаточностью или без нее в течение менее 48 часов. При тяжелом остром панкреатите наблюдается персистирующая органная недостаточность в течение более 48 часов с поражением одного или нескольких органов [Мартов Ю.Б. и др., 2021].

Тяжесть острого панкреатита не всегда коррелирует со структурными изменениями поджелудочной железы. Различить интерстициальный панкреатит можно при локальном или полном увеличении органа в объеме за счет наличия интерстициального отека и некротизирующего панкреатита (10-20 % всех случаев) [Смолькина А.В. и др., 2020; Brisinda G. et al., 2015; Dijk S.M. et al., 2017].

Среди пациентов с острым панкреатитом, по разным данным, в 80-85 % случаев диагностируется отечный острый панкреатит, исход которого относительно благоприятный, а у 15-20 % больных имеет место острый панкреатит с тяжелым и очень тяжелым течением, что требует длительного и затратного лечения [Борисова С.Ю., 2018]. При этом, на раннем этапе летальность, по разным данным, составляет 30-50% больных от эндогенной интоксикации, крайним проявлением которой является панкреатогенный шок, в поздний период – регистрируется 50% и более от осложненных гнойно-некротических форм. Основными факторами, ухудшающими течение острого панкреатита и летальность, являются инфицирование очагов некроза, которое возникает в 16-47 % случаев [Бисенков Л.Н. и др., 2015].

Известно, что основным патогенетическим фактором в развитии острого панкреатита является активация панкреатических ферментов в поджелудочной железе с последующим ее аутолизом [Остроумова О.Д. и др., 2021; Мустафина И.Г., 2023]. В железе возникает асептическое воспаление с вовлечением в патологический процесс перипанкреатической зоны и развитием сложных системных нарушений [Царев В.П., Гончарик И.И., 2013].

В соответствии с современным пониманием патогенеза, острый панкреатит – это процесс, в ходе эволюции которого наблюдается смена фаз и периодов, которые имеют патогенетические особенности и характерные осложнения [Котив Б.Н., Бисенков Л.Н., 2016].

Российская школа панкреатологов предлагает патогенетически обоснованный подход к течению и длительности фаз острого панкреатита, выделяя три фазы заболевания [Савельев В.С. и др., 2000], которые были отражены в национальных Российских клинических рекомендациях, утвержденных на съезде хирургов в ноябре 2014 года (Санкт-Петербург).

Фаза острых динамических расстройств длится с 1 по 5 сутки заболевания и характеризуется наличием в кровотоке медиаторов воспаления, интерлейкинов (ИЛ), других биологически активных веществ и проявляется панкреатогенным шоком. Характерными хирургическими осложнениями яв-

ляются ферментативный перитонит и острые накопления жидкости [Ермолов А.С. и др., 2007; Толстой А.Д. и др., 2001].

При мультивисцеральной недостаточности (1-5 суток) возникает реперфузия тканей области некроза, что может приводить к поступлению в кровотоки продуктов некробиоза, что может приводить к развитию синдрома эндогенной интоксикации и функциональной недостаточности различных органов и систем: сердечно-сосудистой, дыхательной, почечной недостаточности, энцефалопатии, делирия и их сочетания [Лазаренко В.А. и др., 2017].

Установлено, что в последующем формируется инфильтративно-воспалительный вал (8-15 суток) и патологический процесс трансформируется в фазу деструктивных осложнений (период асептической деструкции), проявлением которого является панкреатогенный инфильтрат [Сахно В.Д. и др., 2005; Гришин А.В., 2013]. Его дальнейшая модификация возможна в трех направлениях: резорбция и рубцевание, секвестрация и формирование ранней псевдокисты или инфицирование с развитием гнойно-деструктивных осложнений в виде ограниченного инфицированного некротического панкреатита, а именно: абсцесса, инфицированной ранней псевдокисты, или неограниченным инфицированным некротическим панкреатитом – забрюшинной флегмоной [Лазаренко В.А. и др., 2017].

В наблюдениях при прогрессирующем течении, распространенном некротическом панкреатите, ослабленном иммунитете, при неосуществимости ограничить зону некроза, при ранних хирургических вмешательствах (даже малотравматичных) инфицирование может возникнуть уже в фазе токсемии. Это наиболее неблагоприятный вариант развития панкреатита, так называемый «перекрест фаз», когда на незаконченную панкреатогенную токсемию накладывается гнойная интоксикация [Демин Д.Б. и др., 2013; Полянцев А.А. и др., 2012; Шкарбанова Т.Д., 2016].

Существует достаточно доказательств, подтверждающих связь между острым панкреатитом и воспалением ацинарных клеток с последующей инфильтрацией врожденных и производных воспалительных молекул [Мухин

А.С. и др., 2016; Watanabe T. et al., 2017]. Повреждение ацинарных клеток активирует ядерный фактор-каппа В (NF-κB), индуцирующий транскрипцию провоспалительных медиаторов, которые привлекают лейкоциты в поджелудочную железу [Barreto S.G. et al., 2021]. Когда лейкоциты притягиваются к месту воспаления, они прилипают к эндотелиальным клеткам сосудов и инфильтрируют ткань поджелудочной железы [Стяжкина С.Н. и др., 2017; Muller W.A., 2013]. Эти клетки усиливают воспалительный каскад в поджелудочной железе и усиливают повреждение поджелудочной железы, высвобождая различные хемокины и цитокины, такие как интерлейкины 1 и 6 (ИЛ-1 и ИЛ-6).

За последние 20 лет возросло понимание роли окислительного стресса во многих воспалительных заболеваниях. Острый панкреатит не является исключением, и на нескольких моделях было продемонстрировано, что при остром панкреатите образуются свободные радикалы кислородного происхождения [Антина Е.В. и др., 2015 г; Полунина О.С. и др., 2021; Будкевич Е.В., 2022].

Среди многих путей, вовлеченных в заболевание, окислительный стресс является одним из наиболее значимых [Попов А.Е., 2018; Finkel T., Holbrook N., 2000]. Повреждение ацинарных клеток поджелудочной железы возникает, когда естественная экспрессия цитопротекторных молекул в организме подавляется окислительным стрессом, вызванным заболеванием [Меньщикова Е.Б. и др., 2008; Booth D.M. et al., 2011].

Экзокринная часть поджелудочной железы получает нейрональный и эндокринный вход, который вызывает высвобождение неактивных пищеварительных предшественников из ацинарных клеток в проток. Хорошо контролируемый гомеостаз кальция является неотъемлемой частью нейрогормональной стимуляции, которая приводит к экзокринной секреции. Когда в ацинарных клетках генерируются устойчивые повышения кальций-зависимых активных форм кислорода, происходит апоптоз [Козлова Н.М., 2020].

Было высказано предположение, что образование свободных радикалов или неспособность подавлять свободные радикалы является важным фактором в патогенезе острого панкреатита [Шарова Е.И., 2016]. Однако экспериментальное исследование показало, что окислительный стресс не может вызывать панкреатит [Бунятян Н.Д. и др., 2011; Гройзик К.Л. и др., 2022; Слободяк В.И. и др., 2022]. Гораздо более правдоподобно, что окислительный стресс может способствовать ухудшению местных воспалительных изменений после начала панкреатита [Антина Е.В. и др., 2015].

Последствием локального воспаления при остром панкреатите является поражение сосудистой системы в пределах поджелудочной железы [Стяжкина С.Н. и др., 2016]. Когда эндотелиальные клетки активируются и дестабилизируются во время воспаления, проницаемость сосудов увеличивается, что приводит к сосудистым аномалиям и активации коагуляционного каскада [Dumnicka P. et al., 2017]. Повышенная коагуляция способствует прогрессированию острого панкреатита и в ряде случаев клинически проявляется у больных тяжелым острым панкреатитом в виде угрожающих жизни тромботических осложнений [Макушин Р.З. и др., 2010; Mole D.J. et al., 2009].

Также было показано, что активация коагуляции приводит к стимуляции воспалительных механизмов, особенно за счет активации тромбина, провоспалительного фермента, который играет неотъемлемую роль в каскаде свертывания крови. Это подтверждает утверждение о том, что коагуляция и воспаление действуют взаимно через механизм положительной обратной связи во время прогрессирования острого панкреатита [Ермолов А.С. и др., 2013; Соколов В.Д., 2022].

1.5. Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) (от англ. Corona Virus Disease 2019), – новая зооантропонозная респираторная инфекция, вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2. Вирус установлен во время эпидемической вспышки в городе Ухань (провинция Хубэй, Китай), которая зарегистрирована с 11 декабря 2019 г. К концу февраля 2020 г., несмотря на все противоэпи-

демические мероприятия, в Китае насчитывалось 78 960 подтвержденных случаев новой коронавирусной инфекции COVID-19, 2791 из которых закончились летальным исходом. За пределами Китая к этому времени зарегистрирован 4691 больной и 67 погибших в 51 стране. К середине марта 2020 г. число случаев заболевания COVID-19 за пределами Китая увеличилось в 13 раз, а число затронутых распространением вируса стран – втрое [Белоцерковская Ю.Г. и др., 2020].

Распоряжением Министерства здравоохранения РФ 02 февраля 2020 г. COVID-19 была внесена в перечень опасных заболеваний и 03 февраля 2020 г. опубликованы «Временные методические рекомендации» для медицинских работников по эпидемиологии, диагностике, ведению пациентов и профилактике COVID-19 [Беляков Н.А. и др., 2020].

Высокая восприимчивость к возбудителю определяется у всех групп населения. К группам наибольшего риска заболевания с высокой вероятностью летального исхода относятся люди старше 60 лет, пациенты с хроническими болезнями (болезнями органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, сахарным диабетом, онкологическими заболеваниями). Летальность варьирует от 2 до 4 % [Зотов П.Б., 2021].

Один из важных источников распространения COVID-19 являются дети, которые болеют значительно реже, чем взрослые. Заболеваемость в возрастной группе от 0 до 19 лет низкая в сравнении с другими возрастными группами. Актуальные отчеты по различным странам подтверждают тот факт, что дети и подростки составляют 1–5% от общего числа зарегистрированных случаев COVID-19, причем отмечается, что заболеваемость увеличивается с возрастом [Ирфан О. и др., 2021].

Согласно анализу 72314 случаев заболеваний Центра по контролю и предотвращению заболеваний Китая по состоянию на 11 февраля 2020 г. в 87% случаев заболевшие были в возрасте от 30 до 79 лет, в 1% – дети 9 лет и младше, ещё 1% – дети и подростки в возрасте от 10 до 19 лет, а пожилые люди в возрасте от 80 лет – в 3%. О случаях среди детей сообщается редко,

обычно это были случаи заболеваний всей семьи или в результате контакта ребёнка с инфицированным пациентом. Случаи смерти, связанные с COVID-19 в Китае, в основном наблюдались в группе пожилых людей старше 60 лет и с серьезными сопутствующими заболеваниями. В США относительная смертность была наиболее распространена среди людей в возрасте старше 85 лет (10-27%), в возрасте 65-84 лет (3-11%), 55-64 лет (1-3%), 20-54 лет (<1%) [Голухова Е.З. и др., 2021].

Имеющиеся данные по эпидемиологии COVID-19 в регионах России показывают, что в Омской области медианный возраст заразившихся COVID-19 мужчин составил 45 лет, женщин – 52 года. Распределение больных COVID-19 по возрасту и полу за анализируемый период несколько отличалось от половозрастной структуры населения Омской области. Доля возрастных групп 55-69 лет у мужчин и 50-64 лет у женщин в структуре случаев COVID-19 составляла 28,9 и 39,1% против 19,8 и 25,7% соответственно в структуре всего населения области [Блох А.И. и др., 2020].

Основным источником COVID-19 является инфицированный человек, находящийся в конце инкубационного периода, продромальном периоде, во время клинических проявлений [Феофанова Т.Б. и др., 2022]. Вирус передается воздушно-капельным путем (при чихании, кашле, разговоре), контактно-бытовым путем (через воду, пищевые продукты, предметы: дверные ручки, экраны телефонов) [Голухова Е.З. и др., 2021]. Доказано значение для заболевания переноса возбудителя с рук на слизистые глаз, носа, ротовой полости. Возможен фекально-оральный путь [Беляков Н.А. и др., 2020].

По мере увеличения числа случаев были обнаружены внелегочные симптомы, такие как агевзия, anosmia, диарея, миокардит и крапивница [Asselah T. et al., 2021]. Это было связано со способностью вируса инфицировать клетки-хозяева через рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2), который присутствует в различных тканях, таких как дыхательные пути, сердечно-сосудистая система, почки и кишечник [Хорошилов С.Е., Марухов А.В., 2013; Халидов О.Х. и др., 2018; Saponaro F. et al., 2020]. Среди

желудочно-кишечных проявлений было обнаружено от 3 до 79% симптомов, начиная от рвоты, анорексии, диареи и тошноты до желудочно-кишечного кровотечения [Джумабеков А.Т. и др., 2014; Tian Y. et al., 2020].

В то время, как типичные проявления этой инфекции (пневмония, лихорадка, кашель, миалгия, утомляемость и т.д.) хорошо известны, в нескольких исследованиях сообщается о возникновении желудочно-кишечных симптомов [Макарова М.А. и др., 2022].

1.6. Поражение поджелудочной железы на фоне COVID-19

Связь между инфекцией COVID-19 и острым панкреатитом противоречива. Острый панкреатит не вызывается конкретно COVID-19, однако у пациентов с коронавирусной инфекцией вероятно развитие тяжелого острого панкреатита и полиорганной недостаточности [Бордин Д.С. и др., 2020; Гриневич В.Б. и др., 2020; Драпкина О.М. др., 2020; Сабгайда Т.П., Эделева А.Н., 2022].

Острое поражение поджелудочной железы, вызванное COVID-19, является тяжелым и может развиваться быстро [Гриневич В.Б. и др., 2020; Коган Е.А. и др., 2020]. Имеются сведения о случае острого панкреатита у пациента с COVID-19 без респираторных симптомов [Miao Y., 2020].

Как было отмечено выше, острый панкреатит является заболеванием, основными причинами которого являются желчнокаменная болезнь (от 40 до 70%) и алкоголизм (от 25 до 35%). Другие редкие причины (10%) включают прием некоторых лекарственных препаратов, травму, эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию (ЭРХПГ), гиперкалийемию, гипертриглицеридемию (> 1000 мг/дл), инфекцию, генетические и аутоиммунные заболевания [Тимофеев М.Е., Осипова В.С., 2013; Гарбузенко Д.В. и др., 2019; Voxhoorn L. et al., 2020]. К инфекционным агентам относятся вирусы (гепатотропный вирус, вирус Коксаки, цитомегаловирус (ЦМВ), вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирус простого герпеса, парамиксовирус и вирус ветряной оспы), бактерии (микоплазмы, легионеллы, сальмонеллы и леп-

тоспиры). грибы (аспергиллы) и паразиты (токсоплазмы, криптоспоридии и аскариды) [Березкина С.Ю., 2006].

Одноцепочечный РНК-вирус SARS-CoV-2 использует свою поверхностную оболочку, называемую шиповидным гликопротеином, для взаимодействия и проникновения в клетки-хозяева. Вирус проникает в клетку через рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2). Таким образом, связывание шиповидного гликопротеина с ACE2 является определяющим фактором для проникновения и размножения вируса, а также для трансмиссивности заболевания, связанного с COVID-19 [Сизова Е.Н., 2020].

ACE2 экспрессируется в клетках поджелудочной железы и островках поджелудочной железы человека и широко представлен в перицитах микроциркуляторного русла поджелудочной железы [Dalan R. et al., 2020; Shaharuddin S. et al., 2021; Akarsu C. et al., 2022]. Поскольку ACE2 интернализуется связыванием SARS-CoV-2, дисбаланс пептидов RAS может быть установлен с повышением уровня ангиотензина II и снижением уровня ангиотензина 1-7 [Сабиоров И.С. и др., 2020]. Последний оказывает антитромбогенное, противовоспалительное и рассасывающее действие [Liu F. et al., 2020]. Лабораторные отклонения, указывающие на повреждение поджелудочной железы, были отмечены в 8,0-17,5 % пациентов с COVID-19, при этом 7,0% демонстрируют значительные изменения поджелудочной железы на компьютерной томографии [Whou Z. et al., 2020].

Этиопатогенез поражения поджелудочной железы у пациентов с SARS-CoV-2 до сих пор неясен [Левитова Д.Г. и др., 2020; Новиков Ф.Н. и др., 2020]. Могут быть задействованы как экспрессия ACE2 поджелудочной железы, так и препараты, принимаемые до госпитализации [Annunziata A. et al., 2021]. Воспаление, возникающее в кишечнике, вызывает выброс цитокинов и бактерий, которые могут проникать в легкие через кровоток. На этом уровне наблюдается прямое влияние на иммунный ответ и воспаление [Лобанов С.Л. и др., 2012; Aktas B., Aslim B., 2020].

На систему кишечник-печень также сильно влияет повреждение слизистой оболочки кишечника и бактериальный дисбаланс [Сабилов И.С. и др., 2020; Albillos A. et al., 2020]. Хозяин и микробные метаболиты, присутствующие в кишечнике, переносятся в печень через мезентериально-портальное кровообращение; они влияют на функцию печени. Печень высвобождает желчные кислоты и биологически активные вещества в желчный и системный кровотоки для их транспортировки в кишечник. Это может привести к нарушению функции поджелудочной железы, а также может объяснить аномалии показателей функции поджелудочной железы у пациентов с COVID-19 [Ивашкин В.Т. и др., 2020].

Вовлечение поджелудочной железы представляется возможным при COVID-19, принимая во внимание тот факт, что рецепторы ACE2 присутствуют как на экзокринных клетках, так и на панкреатических островках. Кроме того, рецептор ACE2 экспрессируется больше в ткани поджелудочной железы, чем в легких. Кроме того, SARS-CoV-2 индуцирует начало эндотелиита, который приводит к ишемическому повреждению и может также возникать в поджелудочной железе [Pons S. et al., 2022].

В исследовании COVID PAN было задокументировано, что острый панкреатит протекает более тяжело у пациентов с положительным результатом на COVID-19, чем у пациентов с отрицательным результатом на COVID-19. У них возникновение полиорганной недостаточности может быть связано с другими факторами, помимо острого панкреатита. У COVID-19-позитивных пациентов с острым панкреатитом наблюдались большая степень тяжести острого панкреатита, повышенный риск некроза, госпитализации в отделение интенсивной терапии, стойкой органной недостаточности и потребность в искусственной вентиляции легких. В этом же исследовании 30-дневная общая летальность от острого панкреатита была статистически выше у пациентов с положительным результатом на COVID-19 (14,7%), чем у пациентов с отрицательным результатом на COVID-19 (2,6%, $P < 0,04$). Кроме того, некрэктомию с большей вероятностью выполнялась у пациентов

с положительным результатом на SARS-CoV-2, что происходило в 5% по сравнению с 1,3% в контрольной группе ($P < 0,001$) [Pandanaoyana S. et al., 2021].

В литературе имеется несколько исследований, изучающих взаимосвязь между инфекцией COVID-19 и острым панкреатитом. На основании собственного опыта группой ученых задокументировали 189 случаев острого панкреатита у 48012 госпитализированных пациентов (0,39%). Тридцать два (17%) из этих 189 пациентов были инфицированы COVID-19, при этом распространенность острого панкреатита среди пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, составила 0,27%. Идиопатические формы встречались чаще (69%) в этой группе пациентов, чем у пациентов с отрицательным результатом на COVID-19 (21%, $P < 0,0001$) [Inamdar S. et al., 2020].

К. Wang и соавт. [2020] обнаружили, что из 52 пациентов с COVID-19, включенных в исследование, 17% имели повреждение поджелудочной железы, определяемое как аномальное повышение уровней амилазы и липазы в сыворотке крови.

J. Stephens и соавт. [2021] показали, что у пациентов с COVID-19 пик амилазы в сыворотке крови не всегда был связан с острым панкреатитом. В них приняли участие 234 пациента, у 158 из которых уровень амилазы в сыворотке крови в три раза превышал верхний предел нормы, но только 1,7 % исследуемой популяции соответствовали критериям для диагностики острого панкреатита.

1.4. Лечение острого панкреатита

Проблема эффективного лечения острого панкреатита занимает ключевое место в хирургической науке. Несмотря на значительные достижения, такие как разработка новых диагностических схем, методик консервативной интенсивной терапии и малоинвазивных хирургических вмешательств, существенного уменьшения летальности достичь не удалось, особенно у больных с осложненными формами. Дальнейший прогресс в ее решении исследователи видят в концентрации усилий патофизиологов, биохимиков, хирургов,

реаниматологов, гастроэнтерологов и других специалистов в области теоретической и клинической медицины [Демин Д.Б. и др., 2016; Завгородний С.Н. и др., 2017; Кукош М.В., Демченко В.И., 2018].

Проанализировав тенденции подходов в лечении острого панкреатита за последние десятилетия, можно прийти к выводу, что тактика ведения рассматриваемых пациентов эволюционировала от агрессивной хирургической к выжидательно-консервативной [Нестеренко Ю.А. и др., 1998; Недашковский Э.В., Бобовник С.В., 2003; Микаелян П.К. и др., 2021].

Основой современного лечения острого панкреатита является ранняя инфузионная терапия. Выбором жидкости является раствор Рингера с лактатом, который вводят с начальной болюсной дозой 15–20 мл/кг, а затем вводят со скоростью 3 мл/кг в час (примерно 250–500 мл в час) в первые 24 часа [Микаелян П.К. и др., 2021]. Мониторинг инфузионной терапии проводится с помощью комбинации лабораторных анализов, мочевины крови, гематокрита и диуреза каждые 4–6 часов в первые 24 часа реанимации для корректировки скорости поступления жидкости. Отсутствие реакции на первичную инфузионную терапию указывает на высокую вероятность развития синдрома полиорганной недостаточности [Barrie J. et al., 2018; Reynolds P. et al., 2018]. Рандомизированное контролируемое исследование, проведенное Т. Gardner [2022], показало, что агрессивная инфузионная терапия при остром панкреатите приводила к более высокой частоте перегрузки жидкостью без какого-либо клинического улучшения исходов [Gardner T., 2022].

Еще одним важным вопросом в лечении острого панкреатита является питание [Ачкасов Е.Е. и др., 2008]. Общепринятая практика состоит в том, чтобы соблюдать голод до тех пор, пока не исчезнут боли в животе, рвота, тошнота, потеря аппетита и кишечная непроходимость. Многие исследования поддерживают раннее кормление при легком панкреатите и считают его безопасным, поскольку оно не усугубляет симптомы [Цеймах Е.А. и др., 2019]. Мягкая, малоостаточная, нежирная диета рекомендуется для начального кормления. При тяжелом панкреатите или при непереносимости перо-

рального приема назоеюнальное питание считается более предпочтительным, чем парентеральное питание, поскольку оно помогает свести к минимуму бактериальную транслокацию за счет поддержания барьера кишечной стенки [Вашетко Р.В. и др., 2000; Александрова А.В. и др., 2012; Фирсова В.Г., Паршиков В.В., 2012; Хохлов Х.А. и др., 2016].

Профилактические антибиотики обычно не нужны. При подозрении на инфекцию целесообразно эмпирическое назначение антибиотиков до получения результатов посева. Назначение антибиотиков ограничивается наличием инфицированного некроза [Вахрушев Я.М., Кропачева Н.С., 2010; Калиев А.А. и др., 2013; Мухин А.С. и др., 2016; Рязанов Д.Ю. и др., 2012].

Лечение боли является критическим приоритетом в лечении острого панкреатита [Petrov M., Yadav D., 2019]. Почти все пациенты с острым панкреатитом в какой-то момент болезни испытывают боль в животе [Мидленко В.И. и др., 2012; Хохлов Х.А. и др., 2016]. Некоторые из текущих практических руководств игнорируют рекомендации по обезболиванию. Напротив, другие дают строгие рекомендации по оценке боли и наилучшей фармакологической терапии, но не предоставляют достаточных сведений о типе анальгезии, дозе, способе и частоте обезбоживания [Crockett S. et al., 2018; Samarasekera E. et al., 2018].

Анальгезия включает использование нестероидных противовоспалительных препаратов и сильнодействующих опиоидных анальгетиков в возрастающей степени, наряду с интервенционными стратегиями. Среди анальгетиков доступны многие варианты, такие как опиоиды фентанил и меперидин, а также нестероидные противовоспалительные препараты. Управление болью основано на шкале анальгетиков ВОЗ, состоящей из четырех ступеней [Лобанов С.Л. и др., 2008; Cai W. et al., 2021].

Ранее считалось, что опиоиды могут вызвать спазм сфинктера Одди. Тем не менее, недавний Кокрановский обзор пяти РКИ с участием 227 пациентов не показывает различий между опиоидами и другими вариантами обезбоживания в отношении риска осложнений или клинически тяжелых нежела-

тельных явлений [Подолужный В.И., 2017]. Кроме того, метаанализ ряда исследователей пришел к выводу, что нет достоверных доказательств того, что следует избегать использования морфина для обезболивания при остром панкреатите [Stigliano S. et al., 2017].

Дальнейшее лечение направлено на этиологию панкреатита [Горский В.А. и др., 2017]. При желчнокаменном панкреатите рекомендуется ранняя холецистэктомия. Ранняя ЭРХПГ полезна в случаях сопутствующего холангита и выраженной билиарной обструкции в течение 24 часов после поступления [Лобанов С.Л., Троицкая Н.И., 2013]. В случаях легкого или спонтанно разрешающегося билиарного панкреатита ЭРХПГ зарезервирована для выявления дефекта наполнения дистального желчного пузыря на интраоперационной холангиограмме во время холецистэктомии [Коробка В.Л. и др., 2012]. При гипертриглицеридемии специфическое лечение направлено на снижение уровня триглицеридов до уровня менее 500 мг/дл. Эта цель достигается аферезом и капельным введением инсулина с глюкозой или без нее [Тарасенко В.С. и др., 2013].

В тех случаях, когда проводимая в течение 12-24 ч консервативная терапия безуспешна, рекомендуют оперативные методы лечения [Филимонов М.И., Бурневич Э.З., 2008; Балныков С.И., Петренко Т.Ф., 2010].

Гнойные осложнения острого панкреатита относят к показаниям к хирургическим операциям, целью которых является санация пораженной забрюшинной клетчатки. Объем вмешательств различен и включает раскрытие, санацию и дренирование пораженной забрюшинной клетчатки. Основным методом санации гнойно-некротических очагов является некрсеквестрэктомия, которая может быть как одномоментной, так и многоэтапной, и достигается как малоинвазивными, так и традиционными методами [След Н.Ю. и др., 2015; Марухов А.В., 2016; Бордуновский В.Н. и др., 2017; Можаровский В.В. и др., 2019].

Определение показаний к хирургическому лечению до настоящего времени остается сложной и не до конца решенной проблемой. Многие клиницисты показаниями к экстренной операции считают:

- безуспешность консервативной терапии при прогрессировании перитонита и интоксикации;

- неуверенность в диагнозе и подозрение на острое заболевание органов брюшной полости, отличить которое от панкреатита не представляется возможным;

- случаи, когда острый панкреатит осложнен холециститом и гнойным острым процессом (абсцесс, флегмона) [Стяжкина С.Н. и др., 2016; Бесчастнов В.В. и др., 2017].

В раннюю стадию острого панкреатита в случае ферментативного перитонита и билиарного панкреатита среди хирургических методов лечения применяют малоинвазивные методы. С целью уточнения диагноза и эвакуации экссудата проводят перитонеальный лаваж (лапароцентез), лапароскопическое и чрескожное УЗИ-контролируемое дренирование брюшной полости [Багненко С.Ф. и др., 2002; Бурневич С.З., 2005; Верхулецкий И.Е., Луценко Ю.Г., 2006].

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) показана больным в случае билиарного панкреатита и признаками холангита. Магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ) и эндоультрасонография могут уменьшить показания к выполнению более травматической ЭРХПГ у больных при отсутствии холангита [Гальперин Э.И. и др., 2003].

При наличии технических возможностей выполняют эндоскопическую папилотомию и литоэкстракцию с последующей лапароскопической холецистэктомией и дренированием брюшной полости, а при отсутствии в больнице технических возможностей выполняют лапаротомную или лапароскопическую холецистэктомию, холедохолитотомию и наружное дренирование холедоха [Каримов Ш.И. и др., 2005; Тарасенко В.С. и др., 2013; Шабунин А.В. и др., 2020].

Оперативных вмешательств на поджелудочной железе стараются избегать. В позднюю стадию заболевания показаниями к оперативному вмешательству при остром панкреатите будут инфицирование некрозов поджелудочной железы при условии клинического ухудшения состояния и недостаточной эффективности консервативной терапии, лучше всего при отграничении зоны некроза от здоровой ткани, и при отсутствии признаков инфицирования острого панкреатита, преимущественно, когда некрозы отмежевались от здоровых тканей [Лобавнов С.Л., Троицкая Н.И., 2013; Трубачева А.В. и др., 2014; Володченко Н.П. и др., 2017; Глабай В.П. и др., 2019].

Обычно отграничение зоны некроза (walled off necrosis) происходит после четвертой недели заболевания, что является прогностически лучшим сроком для оперативных вмешательств [Фуныгин М.С. и др., 2016; Акимов А.А. и др., 2018].

Первоочередным при выборе вида оперативного вмешательства при верифицированном инфицированном некротическом панкреатите является чрескожное дренирование жидкостных и некротических скоплений или эндоскопическое транслюминальное дренирование, при наличии показаний можно выполнять традиционное хирургическое вмешательство, видеоассистированную ретроперитонеальную некрэктомию или эндоскопическую транслюминальную некрэктомию [Костюченко А.Л., Филин В.И., 2000; Багненко С.Ф. и др., 2015; Саганов В.П. и др., 2015; Курлаев П.П. и др., 2017; Михайлов А.Ю. и др., 2022].

Поскольку панкреатит у пациентов с COVID-19 чаще протекает в тяжелых формах, лечение должно быть интенсивным и своевременным. Чрезвычайно важно определить и стратифицировать тяжесть заболевания у пациентов с острым панкреатитом из-за широкого диапазона потенциальных вариантов протекания заболевания и из-за широкого спектра органов и тканей, которые могут быть поражены [Имамов А.И. и др., 2011].

Также крайне важно выявить пациентов с потенциально тяжелым панкреатитом, которым требуется междисциплинарный подход и более раннее и

более агрессивное лечение [Горбунов Ю.В., 2003; Voxhoorn L. et al., 2021; Vulthuis M. et al, 2021].

Ранняя инфузионная терапия рекомендуется для улучшения тканевой перфузии [Sarr M.G., 2013], поддержание микроциркуляции может быть связано с разрешением полиорганной недостаточности [Bortolotti P. et al., 2014], особенно у пациентов с COVID-19 и острым панкреатитом. Энтеральное питание безопасно при остром панкреатите [Arvanitakis M. et al., 2020]. Более того, дополнение энтерального питания пробиотиками может уменьшить септические осложнения. У пациентов с COVID-19, которым требуется искусственная вентиляция легких (ИВЛ), раннее энтеральное питание связано с более ранним освобождением от поддержки ИВЛ, более коротким пребыванием в отделении интенсивной терапии [Compher C. et al., 2022; Haines K. et al., 2022].

Большинство пациентов со стерильным некрозом можно лечить без инвазивных методов лечения. Отгороженные некротические скопления или псевдокисты могут вызвать механическую обструкцию, поэтому показан поэтапный подход. Чрескожный или трансмуральный эндоскопический дренаж являются подходящими подходами первой линии при лечении этих пациентов. Однако предпочтительнее эндоскопический дренаж, поскольку он позволяет избежать риска образования панкреато-кожного свища.

На ранней стадии пандемии пациенты с COVID-19, особенно с тяжелой пневмонией и считающиеся высококонтагиозными, не проходили эндоскопическое ультразвуковое исследование или эндоскопическое лечение. На более поздних стадиях пациенты с COVID-19 и острым панкреатитом подвергались с необходимыми предосторожностями чрескожному и эндоскопическому лечению, аналогичному пациентам с отрицательным результатом на COVID-19. Несостоятельность поджелудочной железы, кровотечение, внутрибрюшные абсцессы и замедленное опорожнение желудка являются возможными послеоперационными осложнениями операции по поводу острого панкреатита. Послеоперационный панкреатический свищ (ПОПС) является

еще одним осложнением после операций на поджелудочной железе [Микаелян П.К. и др., 2019]. ПОПС развивается у 17,2 % больных после лапароскопической панкреатодуоденальной резекции; мягкая текстура поджелудочной железы является независимым фактором риска ПОПС. Желчные свищи возникают у 6,4% пациентов, а сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе, время операции, предоперационный СА125 и предоперационный общий билирубин являются независимыми факторами риска развития желчных свищей [Wang R. et al., 2022].

С точки зрения метода хирургического вмешательства, не наблюдалось существенных различий в частоте серьезных осложнений, летальности или частоте ПОПС между открытым методом и минимально инвазивным методом [Petrucciani N. et al., 2022].

У пациентов с COVID-19, перенесших операции на поджелудочной железе, риск периоперационной летальности был в 3,6 раза выше, риск серьезных осложнений – в 2,2 раза, риск поздних послеоперационных кровотечений – в 2,6 раза, а риск ПОПС – в 2,1 раза [McKay S.C., 2022].

Поэтапный подход может снизить частоту осложнений и смерти за счет минимизации хирургической травмы у пациентов, уже находящихся в критическом состоянии. В настоящее время существует общее мнение, что хирургическое вмешательство при тяжелом остром панкреатите должно выполняться как можно позже. При лечении некротизирующего острого панкреатита открытая оперативная обработка раны сохраняет свою роль в случаях, не поддающихся менее инвазивным эндоскопическим и/или лапароскопическим процедурам [Holleman R.A. et al., 2019].

Как известно, подозрение на острый панкреатит может быть подтверждено лабораторными и инструментальными исследованиями. Повышенный уровень ферментов поджелудочной железы связан с плохим прогнозом у пациентов с COVID-19. Недавние исследования показывают, что прирост ферментов поджелудочной железы значителен у пациентов с COVID-19 в крити-

ческом состоянии, но лишь у некоторых из них развивается острый панкреатит [Вечорко В.И. и др., 2020; Ding P. et al., 2021].

Быстрая реакция С-реактивного белка на изменение интенсивности воспалительного процесса также предполагает его использование для лечения и мониторинга острого панкреатита [Кчибеков, Э.А., 2005; Зурнаджянц В.А., Кчибеков Э.А., 2009]. С-реактивный белок неспецифичен, и хотя он коррелирует с тяжестью острого панкреатита, его нельзя использовать для прогнозирования клинической эволюции. Прокальцитонин сыворотки также является одним из параметров, используемых для прогнозирования развития тяжелого острого панкреатита. Его постоянное увеличение коррелирует с бактериальной суперинфекцией панкреонекроза. У всех пациентов с болезнью SARS-CoV-2 или без нее компьютерная томография с контрастным усилением является золотым стандартом диагностики острого панкреатита для оценки как панкреатических, так и экстрапанкреатических изменений [Хасанов А.Г. и др., 2021].

1.5. Значение антиоксидантной терапии в лечении острого панкреатита

Некоторые экспериментальные исследования показывают, что антиоксидантная терапия может уменьшить повреждение тканей при остром панкреатите. Также известно, что окислительные механизмы являются неотъемлемой частью воспалительной реакции, и окислительный стресс может способствовать поражению легких при тяжелом остром панкреатите [Власов А.П. и др., 2021].

Окислительный стресс признан частью патофизиологии респираторного дистресс-синдрома у взрослых, есть экспериментальные доказательства того, что антиоксиданты могут защищать от повреждения легких при остром панкреатите [Бухаров С.В., 2018; Дадали В.А. и др., 2019; Дьякова Н.А., 2023].

Имеются убедительные доказательства того, что уровни антиоксидантов в крови снижаются при тяжелом остром панкреатите и что добавки анти-

оксидантов могут предотвратить это падение при экспериментальном и клиническом панкреатите [Филипенков П.С. и др., 2006]. Однако доказательства клинической пользы терапевтического использования антиоксидантов немногочисленны и неконтролируемы [Рогожин В.В., 2022].

Экспериментальные исследования на крысах показывают, что введение грелина способствует уменьшению воспалительной инфильтрации поджелудочной железы и снижает уровень провоспалительных цитокинов, что приводит к разрешению экспериментального острого панкреатита [Стяжкина С.Н. и др., 2011; Ceranowicz D. et al., 2010; Bukowczan J. et al., 2015].

Антиоксиданты могут использоваться для предотвращения образования или детоксикации свободных радикалов. В. Halliwell [1997]. предложил следующее определение: «антиоксидант – это любое вещество, которое при наличии в низких концентрациях по сравнению с концентрациями окисляемого субстрата значительно задерживает или предотвращает окисление этого субстрата».

При экспериментальном панкреатите положительный эффект антиоксидантов может быть связан с ингибированием активности NF-κB [Buyukberber M. et al., 2009].

В настоящее время к антиоксидантам относят витамины-антиоксиданты (например, аскорбиновую кислоту, α-токоферол, β-каротин), неорганические антиоксиданты (например, селен), синтетические антиоксиданты (например, бутилгидроксианизол) и ряд полифенолов растительного происхождения. Организм человека использует глутатионпероксидазу, глутатионтрансферазу, супероксиддисмутазу (СОД), каталазу (КАТ) и множество других антиоксидантов для защиты от образования активных форм кислорода. Некоторые авторы изучали действие различных антиоксидантов на экспериментальных животных и больных острым панкреатитом [Филипенков П.С. и др., 2006; Рогожин В.В., 2022].

Анализ клинических испытаний, в которых изучалось использование антиоксидантов у пациентов с острым панкреатитом, показал, что алгоритмы

лечения сильно различаются [Monfared S.S. et al., 2009]. Например, используя комбинацию антиоксидантов (селен, витамин С, β -каротин и α -токоферол) в течение семи дней, показало улучшение самочувствия пациентов с острым панкреатитом. Однако использование аналогичной комбинации селена, β -каротина, L-метионина, витаминов С и Е в течение 10 недель не показало различий в боли или эмоциональном функционировании, энергии или психическом здоровье [Kirk G.R. et al., 2006].

В исследовании Р. Хуе и соавт. [2008] рандомизированные пациенты, получавшие глутамин в течение 10-дневных инфузий, начиная с 1-го или 5-го дня, обнаружили значительное снижение инфекции, частоты операций, летальности, госпитализации и продолжительности полиорганной недостаточности.

Напротив, С. Fuentes-Orozco и соавт. [2004] вводили глутамин в виде стандартной инфузии для парентерального питания в течение 10 дней и не обнаружили различий в продолжительности пребывания в больнице или летальности. Интересно, что использование только одного препарата витамина С, вводимого в виде внутривенной инфузии в течение 5 дней, показало снижение частоты госпитализаций и предотвращение ухудшения состояния по сравнению с контролем [Du W.-D. et al., 2003].

Несмотря на высокие дозы антиоксидантов, использовавшиеся во многих исследованиях, частота осложнений была низкой, а побочными эффектами были тошнота, головная боль. Применение аллопуринола сопровождалось такими осложнениями, как недомогание, головная боль, рвота и боль в животе [Salim A.S., 1991].

J. Escobar и соавт. [2012] сообщили, что оксипуринол в сочетании с пентоксифиллином может снижать повреждения ткани поджелудочной железы, поскольку оксипуринол защищает глутатион от окисления, а пентоксифиллин ингибирует истощение глутатиона.

Ряд авторов продемонстрировали, что терапия с использованием селена, витамина С и n-ацетилцистеина предотвращает снижение уровня антиок-

сидантов, но, по-видимому, не влияет на период госпитализации и органную дисфункцию. Кроме того, исследование показало, что внутривенное введение антиоксидантов, таких как н-ацетилцистеин, селен или витамин С, пациентам с острым панкреатитом с дисфункцией двух или более органов может увеличить летальность. Авторы предположили, что системная антиоксидантная усталость, которая обычно сочетается с тяжелым острым панкреатитом, является важной частью регуляторного механизма, который способствует активации противовоспалительного цитокинового ответа [Siriwardena A. et al., 2007; Que R.S. et al., 2010].

Однако другое исследование показало, что селен и витамин С, по-видимому, не обладают таким эффектом, хотя требуются дальнейшие исследования [Rodriguez C. et al., 2004].

S. Uden и соавт. [1990] оценили влияние приема витамина С, витамина Е, бета-каротина, селена и метионина на рецидивирующий панкреатит и продемонстрировали, что пациенты, получавшие антиоксидантную терапию, не страдали повторными приступами в течение периода наблюдения и имели менее выраженные приступы боли по сравнению с пациентами, получавшими плацебо.

Новым классом веществ, ликвидирующих или уменьшающих последствия гипоксии независимо от ее формы путем коррекции энергетического обмена и обеспечения сохранения структуры и функциональной активности клетки на минимально допустимом уровне, являются антигипоксанты [Клюйко Д.А. и др., 2011]. Предпочтение отдается синтетическим веществам, потому что они не нарушают сбалансированность эндогенной антиоксидантной системы защиты и дополняют ее функцию [Пожилова Е.В., 2014].

Использование ферментов антиоксидантной защиты организма и природных антиоксидантов, по данным многих исследований, не приводит к желаемому результату. Более перспективным считается использование синтетических антиоксидантов, среди которых наиболее широким спектром обладает мексидол (2-этил-6-метил-3-окси-пиридина сукцинат), который поддер-

живает активность сукцинатоксидазного звена. Механизм действия мексидола определяется его антиоксидантными и мембранопротективными свойствами, кроме того, он обладает антигипоксантичным, ноотропным (церебропротективным), антиамнестическим, антиалкогольным и антитоксическим свойствами. Суточная доза и продолжительность применения препарата определяется индивидуально, зависит от формы и тяжести состояния больного и в среднем составляет 400-600 мг/сутки [Иванов Ю.В. и др., 2002; Дугиева М.З., Багдасарова З.З., 2004; Климов А.Е. и др., 2007; Каджаева С.З. и др., 2014].

В литературе имеются исследования использования мексидола, который оказывает антиоксидантный эффект и способность подавлять свободно-радикальные реакции с целью профилактики нагноений и стимуляции заживления послеоперационных ран [Гаража Н.Н. и др., 2006].

Мексидол активирует супероксиддисмутазу и оказывает влияние на физико-химические свойства клеточных мембран. Положительным эффектом мексидола является способность проявлять не только антиоксидантное, но и противомикробное, а также антифунгинозное влияние. Кроме этого, применение Мексидола как до, так и после операции способствует активации микроциркуляции в тканях, что в свою очередь улучшает выведение продуктов повреждения и доставку субстратов поддержание гомеостаза, и эндогенных и экзогенных антиоксидантов, ускорению репаративных процессов и формированию более эластичного рубца с косметическим эффектом [Пасечник И.Н. и др., 2009].

В опытах на собаках А.П. Власов и соавт. [2013] изучали влияние антиоксидантов на течение экспериментального панкреатита и получили следующие данные: применение в комплексной терапии токоферола и реамберина, обладающих антиоксидантными свойствами, приводит к снижению эндогенной интоксикации (исследовалась эффективная концентрация альбумина, резерв связывающей способности альбумина, индекс токсичности плазмы), уменьшение воспалительных явлений в поджелудочной железе. Уста-

новлено, что данные препараты способны корректировать липидный дистресс-синдром – одно из центральных патогенетических звеньев острого панкреатита.

Доказано, что главным источником инфицирования при панкреонекрозе является желудочно-кишечный тракт, так как высеянный микробный спектр был характерен для колонизационного спектра ободочной кишки [Саганов В.П. и др., 2010; Кондратюк А.П., 2015; Демин Д.Б. и др., 2019]. Поэтому назначение антиоксидантов в кратчайшие сроки до наступления оксидативного стресса с полиорганной недостаточностью и инфицированием является обоснованным [Макушин Р.З. и др., 2010]. Так, С.В. Маль [2014] считает, что применение антиоксидантов в комплексном лечении острого панкреатита предупреждает нарушение функций жизненно важных органов и систем, уменьшая интенсивность синдрома панкреатической интоксикации, и способствует профилактике гнойно-некротических осложнений и снижению летальности, что связано с дыхательным взрывом лейкоцитов, АФК, кальцием и аутоагрессией ферментов.

Таким образом, по мнению ряда авторов, применение антиоксидантов в комплексной терапии острого панкреатита способствует положительной динамике заболевания, особенно коррекции липидного дистресс-синдрома, существенно снижая количество случаев развития панкреонекроза [Власов А.П. и др., 2020].

1.6. Эффективность ремаксола в ургентной хирургии

Отечественный препарат, широко применяющийся в хирургии, является ремаксол. Это сбалансированный полиионный раствор, в состав которого входят янтарная кислота, метионин, инозин и никотинамид. Антигипоксанта́нный эффект ремаксола обеспечивается сукцинатом, оказывающей антигипоксическое (поддержание активности сукцинатоксидазного звена окисления) и не прямое антиоксидантное (сохранение пула восстановленного глутатиона) действие [Ильченко Л.Ю., Оковитый С.В., 2016].

Помимо субстратного антигипоксического действия, янтарная кислота опосредует свои эффекты и как лигандспецифических рецепторов, сопряженных с G-белками (SUCNR1, GPR91), расположенных на цитоплазматической мембране клеток [Андреева С.Д., Мухаматшина Д.Г., 2011].

Эти рецепторы находятся во многих тканях – печени, селезенке, в почках, сосудах, головном мозге. Активация этих рецепторов янтарной кислотой, присутствующей в плазме крови и межтканевой жидкости, адаптируют клетки к гипоксии, нарушению метаболизма O_2 [Потупчик Т.В. и др., 2019]. Модуляция активности через изменение концентрации сукцината является одним из способов контроля секреции метаболитных гормонов. То есть, по сути, действие сукцината, в определенной мере, можно назвать гормоноподобным (в дополнение к своим свойствам энергодающего субстрата) [Ильченко Л.Ю., Оковитый С.В., 2016].

Никотинамид, который входит в состав препарата, может активировать НАД-зависимые ферментные системы. Благодаря этому активизируются синтетические процессы в гепатоцитах, поддерживает их адекватное энергетическое обеспечение. Метионин, который также в состав ремаксоло, под влиянием метионинаденозилтрансферазы (MAT) превращается в S-аденозилметионин (SAM), который включается в синтез холина, лецитина и других фосфолипидов [Трухан Д.И., 2019].

Автором установлено и другое. В эксперименте введение ремаксоло способствовало активации синтеза эндогенного SAM (адеметионина) в ткани печени, особенно у животных с поражением органа (!). Этот эффект определяет гепатотропное действие ремаксоло [Трухан Д.И., 2019].

За счет инозина достигается увеличение содержания общего пула пуриновых нуклеотидов, необходимых не только для ресинтеза макроэргов (АТФ и ГТФ), но и вторичных мессенджеров (цАМФ и цГМФ), а также нуклеиновых кислот. Определенную роль может играть способность инозина несколько подавлять активность ксантиноксидазы, что приводит к снижению

продукции высокоактивных форм и соединений кислорода [Калягин А.Н., 2015].

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования показали высокую переносимость, клиническая эффективность и безопасность ремаксола [Клигуненко Е.Н., Мурызина Б.Ю., 2018]. Препарат, обладающего гепатопротективным, антигипоксическим и непрямым антиоксидантным действием, значительно уменьшает клинические проявления и выраженность цитолитического и холестатического синдромов у пациентов с патологией печени алкогольной и вирусной этиологии, лекарственной гепатотоксичностью, метаболическими нарушениями, а также у больных в периоперационном периоде [Гольдбрах В.А. и др., 2021].

Ремаксол, обладая детоксикационным действием, имеет важное значение для коррекции эндотоксемии. Воздействия на ключевые триггерные механизмы поражения печени, он может рассматриваться как препарат с универсальным гепатотропным действием для лечения патологий печени [Гордиенко А.В., 2020].

Одним из важнейших компонентов расстройств гомеостаза при остром панкреатите является депрессия функциональной активности печени. В силу того, что при остром панкреатите расстройство функционального состояния печени во многом связано с избыточной активностью процессов-эффекторов (липопероксидацией и гипоксией), то очевидна целесообразность использования препарата, обладающего способностью уменьшать активность этих процессов [Николаева Н.Н. и др., 2019].

Исследованиями доказан мембраностабилизирующий эффект препарата по отношению основных фосфолипидов тканевых структур печени при остром перитоните, механической желтухе [Власов А.П. и др., 2018-2020].

Клинико-лабораторными данными показано, что у больных острым панкреатитом на фоне традиционной терапии, сохранялись нарушения гомеостаза: эндогенная интоксикация, нарушения липидного метаболизма (активизации процессов окисления мембранных липидов и резкого повышения

активности фосфолипаз (на примере фосфолипазы A2), а также развитием анаэробного гликолиза (гипоксии). У пациентов, комплексная терапия которых включала ремаксол, патологические изменения функции печени были выражены меньше [Власов А.П. и др., 2015].

При остром панкреатите применение ремаксола в раннем послеоперационном периоде в составе комплексной терапии приводит к существенной коррекции факторов, неблагоприятно влияющих на регенерацию, и способствует восстановлению репаративного потенциала тканей [Власов А.П. и др., 2019].

Таким образом, анализ литературы доказывает, что новая коронавирусная инфекция, влияя на различные компоненты гомеостаза, функциональный статус различных органов и систем, может существенно отягощать течение различных заболеваний, в том числе и острого панкреатита. Несомненно, вопросы патогенетической терапии больных с коморбидной патологией нуждаются в дальнейших исследованиях, что требует углубленного изучения основных патогенетических компонентов. Этому кругу вопросов посвящен настоящий научный труд.

Глава 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалы исследования. Работа основывается на результатах лечения 79 больных острым среднетяжелым панкреатитом. Базами явились клиника факультетской хирургии МГУ им. Н.П. Огарева на базе ГБУЗ РМ «РКБ им. С.В. Каткова» (г. Саранск) и ГБУЗ ПО «Городищенская РБ» (Пензенская область) с 2018 по 2022 гг.

Выделены следующие группы:

первая (n=45) – больные острым панкреатитом, которым проводилось лечение, согласно клиническим рекомендациям;

вторая (n=18) – больные острым панкреатитом, имеющих и коронавирусную инфекцию, аналогичное лечение;

третья (n=16) – больные острым панкреатитом, имеющих коронавирусную инфекцию, комплексное лечение включало ремаксол.

Нами выделена группа пациентов (n > 140) с различной ургентной патологией живота (острый перитонит, острая кишечная непроходимость, острый холецистит и др.) развитие осложнений у которых и течение заболевания в целом оценено по разработанному способу прогнозирования (подробно изложено в четвертой главе). У такого рода пациентов и представленных в работе показана высокая информативность разработанного способа.

Референтные значения показателей получены при обследовании 15 здоровых лиц обеих полов.

Исследование является проспективным, проведенным методом сплошной выборки.

Критерии включения: по тяжести панкреатита от 6 до 9 баллов (по APACHE II), от 3 до 4 баллов (по Renson), от 7 до 10 баллов (по Balthazar). Оказалось, что по этим критериям у обследованных пациентов имелась среднетяжелая форма.; возраст пациентов старше 25 лет; наличие письменного согласия участвовать в исследовании на добровольной основе; для па-

циентов с коронавирусной инфекцией: изменения легочной ткани до 50 % объема, легкое или среднетяжелое течение.

Показатели исключения: наличие хронических заболеваний (стадия декомпенсации), злокачественных болезней; нарушение протокола исследования; низкая комплаентность пациента; беременность и период лактации; тяжелые инфекционные процессы (ВИЧ-инфекция, туберкулез, сифилис, прогрессирующее течение вирусных гепатитов В и С); для пациентов с коронавирусной инфекцией: изменения легочной ткани более 50 % объема, тяжелое течение.

Основой полноценного анализ результатов в исследованных группах была сопоставимость ряда характеристик пациентов: по демографическим признакам: половому ($\chi^2=1,506\div 2,208$, $p=0,659\div 0,903$) и возрастному составу ($\chi^2=1,086\div 1,217$, $p=0,713\div 0,822$); тяжести болезни, по шкале АРАСНЕ-II ($\chi^2=0,933\div 1,112$, $p=0,433\div 0,778$), по Renson ($\chi^2=1,083\div 1,208$, $p=0,408\div 0,808$) и по шкале Balthazar ($\chi^2=0,883\div 1,092$, $p=0,341\div 0,735$). Важным явилось и то, что при поступлении в клинику не диагностировано существенных различий по общему состоянию ($\chi^2=0,821\div 0,984$, $p=0,335\div 0,576$).

Лабораторные показатели больных в группах при поступлении в клинику также существенно не отличались. У пациентов трех групп отмечена сопоставимость результатов общепринятых лабораторных тестов ($\chi^2=1,311\div 2,27$, $p=0,132\div 0,309$), а также ряда специальных исследований: выраженности эндогенной интоксикации, нарушений в системе гемостаза, активности липопероксидации и фосфолипазы А₂, дисмикроциркуляторных явлений ($\chi^2=1,466\div 3,08$, $p=0,094\div 0,211$).

Оценка результатов инструментального обследования также показала отсутствие существенных (статистически значимых) отличий в группах при поступлении больных: данных УЗИ поджелудочной железы и других органов брюшной полости ($\chi^2=2,015\div 3,661$, $p=0,084\div 0,163$), а также фиброгастродуоденоскопии ($\chi^2=0,932\div 2,022$, $p=0,121\div 0,214$).

В целом у пациентов всех групп, судя по амнестическим, клиническим, лабораторным и инструментальным данным, имелась среднетяжелая степень острого панкреатита, ранняя фаза.

Контрольными этапами проведения рутинных и инструментальных исследований приняты: поступление в стационар, 4-5 суток (первая контрольная точка) и 8-9 суток (вторая контрольная точка).

В ряде случаев (9) у пациентов, имеющих и коронавирусную инфекцию, было легкое течение (температура < 38 °С, кашель, слабость, боли в горле). У большинства пациентов (25) диагностировано среднетяжелое течение (температура тела > 38 °С; ЧДД > 22/мин; изменения при КТ, типичные для вирусного поражения; SpO₂ < 95% ; СРБ сыворотки крови >10 мг/л).

По КТ изменения легочной ткани в ряде случаев (12) было <25 % объема (КТ-1), в большинстве наблюдений (22) – от 27 до 43 % объема (КТ-2).

Пациентам при поступлении в клинику для декомпрессии ЖКТ и энтерального питания, функционального покоя поджелудочной железы выполняли назогастральное зондирование (реже назоинтестинальное). В ряде случаев имелись показания для эпидуральной блокады. Всем пациентам проводилась комплексная терапия: раствор 5% глюкозы с инсулином (1 ЕД на 4 г), раствор 0,89% хлорида натрия, раствор Рингер-Локка (другие солевые растворы) (общий объем не менее 1400–2500 мл). Лечение включало и следующие составляющие компоненты: антибактериальный (цефтриаксон 2,0 г внутривенно на 200 мл 0,89% раствора хлорида натрия; обезболивающий – ненаркотические препараты (50 % – 2 мл раствора метамизола натрия внутримышечно, 1,0 мл кеторолака внутримышечно) 2–3 раз в сутки; реже наркотические препараты (2 % – 1 мл раствора тримеперидина внутримышечно); десенсибилизирующий (1 % – 1 мл раствор дифенгидромина внутримышечно); антикоагулянтный (5000 ЕД гепарина 4 раза в сутки или низкомолекулярные формы гепарина, при восстановлении функции ЖКТ – 75 мг клопидогрела); антисекреторный (5 мл фторурацила или 1,0 мл октеротида – внутривенно капельно 1–3 раза в день, продолжительностью в течение 2–3 дней, а при со-

храняющемся выраженном болевом синдроме и нарастающей гиперамилаземии – до 4-6 суток); ингибиторы протонной помпы.

В третьей группе больным комплексная терапия включала инфузии ремаксола: ежедневные внутривенные капельные вливания по 800,0 мл первые трое суток, а затем по 400,0 мл в сутки. Отметим, что общий объем инфузий у пациентов этой группы уменьшали на объем введений ремаксола. Выбор препарата определен его многогранным действием, в частности его антигипоксантным, антиоксидантным и гепатопротекторным эффектами.

Во второй и третьей группах пациентам проводилось лечение и коронавирусной инфекции. Объем и характер терапии определялся согласно временным методическим рекомендациям и включал этиотропный, патогенетический и симптоматический компоненты.

Методы исследования. Пациентам при поступлении и в течение всего периода наблюдения выполнены клинико-лабораторно-инструментальные исследования (общий анализ крови и мочи, содержание общего билирубина, общего белка, сахара, креатинина, мочевины, активность трансаминаз в плазме крови и др.) при помощи анализаторов «Automatic Analyzer 902» фирмы «Hitachi» (Япония) и «CR-10» фирмы «Amelung» (Германия), «SYSMEX KX-21N» и «Roch» (Германия-Франция), «EsysLyte AVL-9180» фирмы «AVL» (США), TEG® 5000 (USA).

Наряду с рутинными, применены специальные методы исследования. Оценка синдрома интоксикации определялась по содержанию токсинов гидрофобной и гидрофильной природы [Пикуза О.И., Шакирова Л.З., 1994; Грызунов Ю. А., Добрецов Г. Е., 1998]. Интенсивность оксидативного стресса (липопероксидации) устанавливалась по содержанию в крови молекулярных продуктов [Ганстон Ф. Д., 1986; Егоров Д. Ю., Козлов А. В., 1988], активность фосфолипазы A_2 – титрометрическим методом [Трофимов В.А. и др., 1999]; состояние системы гемостаза – по тромбозластографии (Thrombelastograph® TEG® 5000 (USA) [Фирсова В.Г., 2014; He W.H. et al.,

2017]; состояние микроциркуляции – методом лазерной доплеровской флоуметрии (аппарат ЛАКК-02 (НПП «Лазма», Россия).

Пациентам второй и третьей групп проводился комплекс клинического обследования для определения степени тяжести состояния, включающий сбор анамнеза, физикальное обследование, исследование диагностического материала с применением ПЦР (полимеразной цепной реакции) (выявление ДНК SARS-CoV-2), МАНК (метод амплификации нуклеиновых кислот) (выявление РНК SARS-CoV-2), пульсоксиметрию (измерение SpO₂).

Этим больным наряду с биохимическим анализом крови (определяли содержание мочевины, креатинина, билирубина, альбумина, лактата, глюкозы, активность аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы,) дополнительно исследован тропонин (маркер повреждения миокарда) и ферритин (белок острой фазы воспаления). Большой акцент сделан на исследовании основного лабораторного маркера активности процесса в легких – С-реактивного белка.

Полученные результаты обработаны с помощью программ Microsoft Excel 2013 и Statistica 13.1 с использованием критерия Стьюдента (t), Хи-квадрат (χ^2). Корреляционную зависимость определялась по критерию r. Нормальность распределения выборок устанавливалось по критерию Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса.

Глава 3

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА
У ПАЦИЕНТОВ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

3.1. Клиническая характеристика пациентов при поступлении

Важнейшим обстоятельством, которое позволило нам впервые оценить отягощающую роль новой коронавирусной инфекции на течение острого панкреатита, явилась возможность адекватного подбора больных в исследованные группы.

Поэтому на первом этапе разработки дизайна исследований имелась необходимость полно охарактеризовать тяжесть острого панкреатита. С этой целью нами выбраны шкалы, которые оценивали тяжесть патологии по универсальным критериям, с одной стороны, и тяжесть – по специфическим критериям самой патологии – острого панкреатита – с другой. Поэтому нами выбраны шкалы APACHE II, Renson и Balthazar (Таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Оценка тяжести острого панкреатита

Шкала	I группа	II группа	III группа
APACHE II	7,08±0,47	7,77±0,58 p ₁₋₂ >0,05	7,85±0,63 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,05
Renson	3,91±0,28	4,08±0,33 p ₁₋₂ >0,05	4,19±0,35 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,05
Balthazar	8,19±0,47	8,58±0,63 p ₁₋₂ >0,05	8,47±0,58 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,05

Примечание: p₁₋₂ – статистическая значимость по отношению к данным первой группы; ; p₁₋₃ – статистическая значимость по отношению к данным первой группы; ; p₂₋₃ – статистическая значимость по отношению к данным второй группы

При анализе данных, полученных при применении указанных шкал, оказалось, что при поступлении больных в клинику, судя по количеству оценочных баллов, существенных различий не оказалось. Между тем, следует указать, что в целом их количество во второй и третьей группах (пациенты с коронавирусной инфекцией) было больше, но не достоверно ($\chi^2=0,001 \div 0,021$, $p=0,885 \div 0,975$).

Следует отметить, что при оценки тяжести пациентов в целом на основе указанных шкал отметим, что у большинства пациентов оно было средней степени тяжести: в первой группе – у 37 (82,2 %) пациентов; во второй – у 15 (83,3 %); в третьей группе – у 14 (87,5 %) больных; значительно меньшей – легкой степени: в первой группе – у 8 (17,8 %) пациентов; во второй – у 3 (16,7 %); в третьей группе – у 2 (12,5 %) больных.

Таким образом, указанный анализ тяжести острого панкреатита при поступлении в клинику показывает высокую степень однородности пациентов, что является основополагающим для проведения исследований для реализации цели работы по оценки влияния новой коронавирусной инфекции на течение острого панкреатита.

Немаловажное значение для полноценного проведения указанного исследования явились и другие данные по анализируемым группам больных. По возрасту, гендерным признакам пациенты в группах существенно не отличались (Таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Характеристика больных острым панкреатитом

Показатель	Первая (n=45)	Вторая (n=18)	Третья (n=16)
Возраст			
22-39 лет	10 (22,2 %)	4 (22,2 %)	3 (18,8 %)
40-49 лет	19 (42,2 %)	8 (44,4 %)	9 (56,3 %)
50-68 лет	16 (35,6 %)	6 (33,3 %)	4 (25,0 %)
Пол			

Показатель	Первая (n=45)	Вторая (n=18)	Третья (n=16)
Мужской	27 (60,0 %)	11 (61,1 %)	10 (62,5 %)
Женский	18 (40,9 %)	7 (38,9 %)	6 (37,5 %)
Продолжительность			
До 24 ч	34 (75,6 %)	12 (66,7 %)	12 (75,0 %)
Более 24 ч	10 (24,4 %)	6 (33,3 %)	4 (25,0 %)

Нами также подтверждено отсутствие существенных различий по давности болезни до поступления. У большинства продолжительность болезни не превышала одних суток (в первой группе у 35 (75,6 %) пациентов, во второй – у 12 (66,7 %), в третьей группе – 12 (75,0 %) больных) ($\chi^2=0,056\div 0,322$, $p=0,565\div 0,814$).

Причинами острого панкреатита в исследованных группах также оказалась достаточно однотипными (Таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Причина острого панкреатита

	Первая (n=45)	Вторая (n=18)	Третья (n=16)
Алиментарная	8 (17,8 %)	3 (16,7 %)	3 (18,8 %)
Билиарная	17 (37,8 %)	7 (38,9 %)	6 (37,5 %)
Алкогольная	19 (42,2 %)	6 (33,3 %)	7 (43,8 %)
Идиопатическая	1 (2,2 %)	2 (11,1 %)	-

Для полноты характеристики больных острым панкреатитом приводим ряд объективных признаков болезни. Анализ показывает, что большинство их является подтверждением тяжести патологии (Таблица 3.4).

Отмечено, что значения исследованных показателей в группах существенно не отличались ($\chi^2=0,036\div 0,134$, $p=0,706\div 0,850$).

Таблица 3.4 – Некоторые объективные данные больных острым панкреатитом

Показатель	Норма (n=15)	Первая (n=45)	Вторая (n=18)	Третья (n=16)
Температура, °С	36,6±0,92	38,3±0,87	38,7±1,04	38,5±1,17
Артериальное давление, мм рт.ст.	128,7±3,12	119,4±4,33	111,7±4,81	114,7±5,09
Пульс, удар в минуту	67,3±3,41	79,3±3,17	85,5±3,08	88,1±3,81
Боль	Эпигастральная	11 (24,4 %)	4 (22,2 %)	4 (25,0 %)
	Опоясывающая	34 (75,6 %)	14 (77,8 %)	12 (75,0 %)
Рвота	Желчная	12 (26,7 %)	3 (25,0 %)	4 (25,0 %)
	Не желчная	32 (71,1 %)	13 (75,0 %)	13 (81,3 %)
Вздутие живота		32 (71,1 %)	15 (83,3 %)	12 (75,0 %)
Запор		4 (8,9 %)	2 (11,1 %)	1 (6,3 %)
Бледность кожных покровов		42 (93,3 %)	17 (94,4 %)	16 (100,0 %)
Слизистая оболочка языка	Сухая	33 (73,3 %)	12 (66,7 %)	10 (62,5 %)
	С белым налетом	31 (68,9 %)	10 (55,6 %)	12 (75,0 %)
	С грязно-желтым налетом	6 (13,3 %)	3 (16,7 %)	4 (25,0 %)

Для полноты характеристики пациентов нами произведена оценка и сопутствующих заболеваний (без новой коронавирусной инфекции). Оказалось, что существенной разницы в группах не отмечено (Таблица 3.5).

Укажем, что значения исследованных показателей в группах существенно не отличались ($\chi^2=0,015\div 0,178$, $p=0,674\div 0,903$).

Таблица 3.5 – Сопутствующие заболевания больных острым панкреатитом

Показатель	Первая (n=45)	Вторая (n=18)	Третья (n=16)
Хронический гастрит	21 (46,7 %)	10 (55,6 %)	7 (43,8 %)
Желчнокаменная болезнь	21 (46,7 %)	8 (44,4 %)	8 (50,0 %)
Ишемическая болезнь сердца	11 (24,4 %)	5 (27,8 %)	4 (25,0 %)
Гипертоническая болезнь	23 (51,1 %)	9 (50,0 %)	10 (62,5 %)

Оценка ряда биохимических показателей больных острым панкреатитом показала, что они в группах существенно не отличались. При этом должны подчеркнуть, что при сравнительной характеристике данных в исследованных группах по сравнению с нормой отмечены их существенные отличия, что также подтверждает тяжесть патологии (Таблица 3.6).

Таблица 3.6 – Некоторые биохимические данные больных острым панкреатитом

Показатель	Норма (n=15)	Первая (n=45)	Вторая (n=18)	Третья (n=16)
Общий билирубин, мкмоль/л	10,9±1,56	37,1±1,52	40,3±2,88	41,5±2,93
Амилаза, ед/л	47,2±1,86	775,2±17,1	808,2±21,5	793,3±25,12
Диастаза, ед/л	35,4±2,19	706,3±20,3	739,3±27,3	780,5±23,9
Глюкоза, ммоль/л	4,6±0,18	8,3±0,43	8,7±0,39	8,5±0,37
АЛТ, ед/л	23,0±2,17	88,5±3,92	90,6±4,08	87,7±4,51
АСТ, ед/л	20,5±1,83	77,3±4,06	80,3±4,22	81,3±3,92
Мочевина, ммоль/л	3,7±0,24	21,6±1,88	22,0±2,33	24,0±2,52
Креатинин, мкмоль/л	52,2±3,01	79,3±4,73	82,7±3,98	78,3±4,80

Примечание: выделенное жирным – статистически значимая разница по сравнению с нормой ($p < 0,05$).

В Таблице 3.7 представлено, что острый панкреатит при поступлении пациентов в клинику сопровождается серьезными осложнениями. В первой группе регистрировались следующие осложнения: 24 (53,3 %) – парапанкреатический инфильтрат; 21 (46,7 %) – жидкостные образования (интра- и парапанкреатические); 5 (11,1 %) – явления механической желтухи; 15 (33,3 %) – наличие жидкости в животе. У больных второй группы указанные осложнения встречались в таких же соотношениях: 9 (50,0 %), 8 (44,4 %), 2 (11,1 %) и 5 (27,8 %) соответственно. В третьей группе осложнения были во многом аналогичными: 9 (56,3 %), 7 (43,8 %), 3 (18,8 %) и 5 (31,3 %) соответственно.

Отмечено, что уровень осложнений в группах существенно не отличались ($\chi^2=0,018\div 0,450$, $p=0,503\div 0,895$).

Таблица 3.7 – Осложнения острого панкреатита

Показатель	Первая (n=45)	Вторая (n=18)	Третья (n=16)
При поступлении			
Инфильтрат (парапанкреатический)	24 (53,3 %)	9 (50,0 %)	9 (56,3 %)
Жидкостные образования (интра- и парапанкреатические)	21 (46,7 %)	8 (44,4 %)	7 (43,8 %)
Признаки механической желтухи	5 (11,1 %)	2 (11,1 %)	3 (18,8 %)
Наличие жидкости в животе	15 (33,3 %)	5 (27,8 %)	5 (31,3 %)

Приводим данные по ряду признаков морфо-функционального состояния печени и поджелудочной железы при остром панкреатите.

Укажем, что при поступлении пациентов со стороны печени отмечены признаки поражения органа. Несомненно, они были более выражены у пациентов, причина болезни которых была связана с чрезмерным употреблением

алкоголя. В целом при оценке характеристики поражения печени оказалось, что в исследованных группах они существенно не отличались (Таблица 3.8).

Таблица 3.8 – Данные УЗИ больных острым панкреатитом

Показатель		Первая (n=45)	Вторая (n=18)	Третья (n=16)
Печень				
Неоднородная паренхима	Локальная	21 (46,7 %)	8 (44,4 %)	8 (50,0 %)
	Диффузная	22 (48,9 %)	7 (38,9 %)	5 (31,3 %)
Повышенная эхогенность		38 (84,4 %)	15 (83,3 %)	13 (81,3 %)
Расширенные внутрипеченочные протоки		9 (20,0 %)	4 (22,2 %)	5 (31,3 %)
Явления механической желтухи		5 (11,1 %)	2 (11,1 %)	3 (18,8 %)
Поджелудочная железа				
Уплотненная ткань		45 (100,0 %)	18 (100,0 %)	16 (100,0 %)
Головка	Увеличенная	34 (75,6 %)	13 (72,2 %)	13 (81,3 %)
	Деформированная	30 (66,7 %)	13 (72,2 %)	11 (68,8 %)
Тело	Увеличенное	39 (86,9 %)	14 (77,8 %)	14 (87,5 %)
	Деформированное	35 (77,8 %)	12 (66,7 %)	12 (75,0 %)
Хвост	Увеличенный	27 (60,0 %)	15 (83,3 %)	13 (81,3 %)
	Деформированный	26 (57,8 %)	12 (66,7 %)	13 (81,3 %)
Инфильтрат (парапанкреатический)		21 (46,7 %)	9 (50,0 %)	7 (43,8 %)
Жидкостные образования (интра- и парапанкреатические)		19 (42,2 %)	8 (44,4 %)	5 (31,3 %)

Более значимые поражения при УЗИ исследовании зарегистрированы со стороны органа поражения – поджелудочной железы. Их характеристика подробно представлена в Таблице 3.8. Подчеркнем, что существенных различий степени и выраженности поражения органа в группах пациентов не отмечено ($\chi^2=0,008\div 0,434$, $p=0,521\div 0,930$).

Для полноты характеристики пациентов острым панкреатитом приводим данные фиброгастодуоденоскопии и рентгенологические сведения. Их характеристика показывает, что у больных исследованных групп существенных различий по показателям такого рода исследований не выявлено ($\chi^2=0,014\div 0,135$, $p=0,714\div 0,907$) (Таблица 3.9).

Таблица 3.9 – Данные некоторых инструментальных исследований у больных острым панкреатитом

Показатель	Первая (n=45)	Вторая (n=18)	Третья (n=16)
ФГС			
Воспалительные признаки (гастрит)	21 (46,7 %)	10 (55,6 %)	7 (43,8 %)
Косвенные признаки панкреатита	29 (64,4 %)	11 (61,1 %)	12 (75,0 %)
Рентгенологические данные			
Парез кишечника	37 (82,2 %)	15 (83,3 %)	13 (81,3 %)
Чаши Клойбера	14 (31,1 %)	6 (33,3 %)	6 (37,5 %)
ЖКБ	21 (46,7 %)	8 (44,4 %)	8 (50,0 %)

Таким образом, анализируя в целом клинико-лабораторно-инструментальные признаки пациентов острым панкреатитом, отметим, что их характеристика свидетельствует о наличии у них выраженного острого панкреатита, с одной стороны, и во многом однородность проявлений поражения в группах – с другой. Указанное в целом дает основание для проведения исследований по корректному сравнению течения болезни в динамике в группах.

3.2. Клиническая характеристика пациентов в динамике лечения

Представленные выше материалы показывают, что пациенты острым панкреатитом при поступлении имели во многом схожие признаки болезни. Указанное явилось отправной точкой для исследований по оценке течения болезни в зависимости от коморбидного состояния (наличия новой коронавирусной инфекции). Кроме того, в соответствии с задачами исследования, нами у пациентов острым панкреатитом, имеющих коронавирусную инфекцию, изучена эффективность комплексной терапии с ремаксолом.

При оценке тяжести острого панкреатита по шкале APACHE II оказалось, что в первой группе пациентов в процессе лечения при применении стандартизированной терапии оказалось, что уже на первом контрольном этапе (4-5 суток) индекс снижался до $5,33 \pm 0,51$ ($p_{0.1} < 0,05$), а на втором этапе – до $3,14 \pm 0,42$ ($p_{0.1} < 0,05$).

Во второй группе пациентов, напротив, течение болезни при наличие новой коронавирусной инфекции на фоне терапии сохранялось стабильно тяжелым. При оценке тяжести острого панкреатита по шкале APACHE II при применении стандартизированной терапии оказалось, что на первом контрольном этапе (4-5 суток) индекс повышался до $8,67 \pm 0,64$ ($p_{0.1} < 0,05$), а на втором этапе (8-9 суток) – сохранялся высоким до $7,41 \pm 0,51$ ($p_{0.1} < 0,05$) (Таблица 3.10).

На фоне комплексной терапии с ремаксолом отмечено улучшение состояния больных острым панкреатитом, имеющих коронавирусную инфекцию. Если на первом этапе эффективность еще не была так выражена, то на втором этапе установлено снижение значения индекса до $6,03 \pm 0,47$, что было достоверно меньше, чем во второй группе.

Во многом аналогичная картина выявлена при оценке тяжести острого панкреатита в исследованных группах с использованием шкалы Renson. Так, в первой группе пациентов в процессе лечения значения баллов снижалось с

3,91±0,28 до 3,52±0,31 на первом этапе и до 2,01±0,30 ($p_{0-1}<0,05$) – на втором этапе.

Во второй группе на фоне лечения уровень баллов сохранялся высоким: на первом этапе 3,89±0,27, на втором – 3,66±0,34 (при поступлении он составил 4,08±0,33).

Таблица 3.10 – Оценка тяжести острого панкреатита

Шкала	Группа	При поступлении	4-5 суток	8-9 суток
APACHE II	I	7,08±0,47	5,33±0,51 $p_{0-1}<0,05$	3,14±0,42 $p_{0-1}<0,05$
	II	7,77±0,58 $p_{1-2}>0,05$	8,67±0,64 $p_{0-2}>0,05$ $p_{1-2}<0,05$	7,41±0,51 $p_{0-2}>0,05$ $p_{1-2}<0,05$
	III	7,85±0,63 $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$	7,50±0,57 $p_{0-3}>0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}>0,05$	6,03±0,47 $p_{0-3}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$
Renson	I	3,91±0,28	3,52±0,31 $p_{0-1}>0,05$	2,01±0,30 $p_{0-1}<0,05$
	II	4,08±0,33 $p_{1-2}>0,05$	3,89±0,27 $p_{0-2}>0,05$ $p_{1-2}>0,05$	3,66±0,34 $p_{0-2}>0,05$ $p_{1-2}<0,05$
	III	4,19±0,35 $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$	3,45±0,36 $p_{0-3}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$	2,71±0,21 $p_{0-3}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$
Balthazar	I	8,19±0,47	7,62±0,50 $p_{0-1}>0,05$	4,08±0,48 $p_{0-1}<0,05$
	II	8,58±0,63 $p_{1-2}>0,05$	9,12±0,69 $p_{0-2}>0,05$ $p_{1-2}<0,05$	8,82±0,59 $p_{0-2}>0,05$ $p_{1-2}<0,05$
	III	8,47±0,58 $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$	8,15±0,67 $p_{0-3}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$	6,29±0,57 $p_{0-3}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$

В третьей группе пациентов на фоне комплексной терапии индекс снижался на первом этапе до $3,45 \pm 0,36$, на втором этапе – до $2,71 \pm 0,21$ ($p_{2-3} < 0,05$).

Во многом аналогичные результаты нами получены и при оценке тяжести острого панкреатита по шкале Balthazar. Так, через 8-9 суток применения комплексного лечения индекс уменьшался с $8,82 \pm 0,59$ (вторая группа) до $6,29 \pm 0,57$ ($p_{2-3} < 0,05$) (третья группа).

При анализе эффективности терапии больных острым панкреатитом первой группы установлено, что на ее фоне течение болезни в большинстве случаев не прогрессировало. Оказалось, что у 36 (80,0 %) пациентов консервативная терапия приводила к улучшению состояния больных.

Клиническая картина больных острым панкреатитом, которым не потребовались хирургические вмешательства (это относится и к пациентам других групп), была типичной для такого рода болезни. У пациентов имелись выраженный, продолжительный (до 5-8 суток) болевой синдром, многократная рвота, которая была до 2-6 суток, повышенная температура тела. В первые трое суток имелись существенные изменения со стороны кишечника. По клиническим данным, а также при аускультации, результатам УЗИ и рентгенологического исследований (конкретно указано выше) определялись признаки паралитической кишечной непроходимости. При УЗИ-сканировании в динамике органов брюшной полости и забрюшинного пространства выявлены значительные воспалительные явления поджелудочной железы и прилежащих к ней тканей. В брюшной полости выявлялась небольшое количество свободной жидкости. В процессе проведения стандартной терапии количество ее уменьшалось.

В целом на фоне консервативной стандартной терапии состояние больных улучшалось. Эффективность комплексной терапии определялась не только клинически, но и по данным лабораторно-инструментальных исследований (Таблица 3.11).

Таблица 3.11 – Осложнения острого панкреатита

Показатель	Первая (n=45)	Вторая (n=18)	Третья (n=16)
При поступлении			
Инфильтрат (парапанкреатический)	24 (53,3 %)	9 (50,0 %)	7 (43,8 %)
Жидкостные образования (интра- и парапанкреатические)	21 (46,7 %)	8 (44,4 %)	5 (31,3 %)
Признаки механической желтухи	5 (11,1 %)	2 (11,1 %)	3 (18,8 %)
Наличие жидкости в животе	15 (33,3 %)	5 (27,8 %)	5 (31,3 %)
На 8-9-е сутки терапии			
Инфильтрат (парапанкреатический)	17 (37,8 %) $\chi^2=4,014$, p=0,046	16 (88,9 %) $\chi^2=1,172$, p=0,279	8 (50,0 %) $\chi^2=0,045$, p=0,832
Жидкостные образования (интра- и парапанкреатические)	13 (28,9 %)	15 (83,3 %)	4 (25,0 %)
Признаки механической желтухи	2 (4,4 %)	2 (11,1 %)	1 (6,3 %)
Наличие жидкости в животе	13 (28,9 %)	15 (83,3 %)	5 (31,3 %)
Всего	45 $\chi^2_{п}=3,833$, p=0,051	48 (266,7 %) $\chi^2_{п}=2,805$, p=0,094 $\chi^2_{1-2}=8,169$, p=0,005	18 (125,0 %) $\chi^2_{п}=2,857$, p=0,091 $\chi^2_{1-3}=0,085$, p=0,771 $\chi^2_{2-3}=3,915$, p=0,048

Примечание: $\chi^2_{п}$ – значения хи-квадрат по отношению данных при поступлении; χ^2_{1-2} – значения хи-квадрат по отношению данных первой группы; χ^2_{1-3} – значения хи-квадрат по отношению данных первой группы; χ^2_{2-3} – значения хи-квадрат по отношению данных второй группы

Только у 9 (20,0 %) пациентов первой группы отмечено прогрессирование болезни, развитие разного рода осложнений, что потребовало корректировки схем лечения и включение хирургических вмешательств.

У такого рода пациентов на фоне терапии в первые трое-пять суток пребывания больных клиническая картина была типичной для этой патологии. Затем состояние пациентов заметно ухудшалось. Температура тела повышалась. Возникали перитонеальные явления. В брюшной полости диагностировано увеличение количества свободной жидкости. При инструментальной оценке установлены и увеличение явлений воспаления в поджелудочной железе и прилежащих к ней тканевых структурах, в том числе забрюшинного пространства. Как указано выше, при характеристике жидкостных скоплений констатирован факт не только их наличия, но и увеличение количества и объема. У больных определялась гипертензия желчевыводящих путей. Лабораторно в крови и моче выявлены значительное повышения активности исследованных панкреатито-зависимых ферментов.

У такого рода пациентов имелись показания к хирургическим вмешательствам. Этим пациентам проведены разного рода операции. В начале (у многих первый этап) произведены миниинвазивные вмешательства: санация и дренирование брюшной полости (лапароскопическая или под контролем УЗИ), у двух пациентов – и транспеченочное наружное дренирование желчного пузыря. У пяти больных такого рода хирургических вмешательств было достаточно для купирования прогрессирования острого панкреатита. Эти пациенты выздоровели и выписаны из стационара.

У четырех больных диагностировано прогрессирование поражения поджелудочной железы. У них выявлялись явления оментобурсита, забрюшинной флегмоны, очагов панкреонекроза (у трех пациентов). Им потребовалось проведение других хирургических вмешательств, в том числе и открытых: оментобурсостомии, некрсеквестрэктомии и др. Утяжеление состояния пациентов, прогрессирование эндотоксемии, возникновение полиорганной недостаточности приводило к смерти 2 (22,2 %) пациентов.

Во второй группе больных острым панкреатитом, имеющих и коронавирусную инфекцию, эффективность консервативной терапии была значительно ниже. Так, в этой группе больных она оказалась результативной

только у 5 (27,8 %) пациентов из 18. Хирургические вмешательства применены у 13 (72,2 %) больных ($\chi^2_{1-2}=6,555$, $p=0,0114$) (Таблица 3.12).

Объем и характер вмешательств во многом соответствовал таковому, примененному в первой группе. У 9 пациентов в начале произведены мини-инвазивные вмешательства: санация и дренирование брюшной полости (лапароскопическая или под контролем УЗИ) (6), у трех пациентов – и транспеченочное наружное дренирование желчного пузыря. У пяти пациентов такого рода хирургических вмешательств было достаточно для купирования прогрессирования острого панкреатита. Больные выздоровели и выписаны из стационара.

Таблица 3.12 – Показатели лечения больных острым панкреатитом

		I группа (n=45)	II группа (n=18)	III группа (n=16)
Эффективность консервативной терапии		36 (80,0 %)	5 (27,8 %) $\chi^2_{1-2}=3,867$, p=0,050	9 (56,3 %) $\chi^2_{1-3}=0,558$, p=0,456, $\chi^2_{2-3}=1,129$, p=0,278
Хирургическое лечение		9 (20,0 %)	13 (72,2 %) $\chi^2_{1-2}=6,555$, p=0,011	7 (43,7 %) $\chi^2_{1-3}=1,857$, p=0,173, $\chi^2_{2-3}=0,749$, p=0,387
Летальность	Послеоперационная	2 (22,2 %)	4 (30,7 %)	2 (28,6 %)
	Общая	2 (4,4 %)	4 (22,2 %)	2 (12,5 %)
Пребывание больных в стационаре		17 дней (ИКР – 12-	25 дней (ИКР – 16-	21 день (ИКР – 16-

	25 дней)	31 день)	27 дней)
--	----------	----------	----------

У восьми больных диагностировано прогрессирование поражения поджелудочной железы. У них выявлялись явления оментобурсита, забрюшинной флегмоны, очагов панкреонекроза (у трех пациентов). Им потребовалось проведение других хирургических вмешательств, в том числе и открытых: оментобурсостомии, некрсеквестрэктомии и др. В этой группе летальность зарегистрирована в 4-х (30,7 %) случаях.

На фоне включения ремаксола в комплексную терапию больных острым панкреатитом, имеющих и коронавирусную инфекцию, течение болезни менялось. В большинстве случаев зарегистрирована эффективность терапии, что проявлялось существенным снижением потребности в хирургическом пособии. Так, эффективность терапии зарегистрирована у 9 (56,3 %) из 16 пациентов. Прогрессирование болезни и развитие осложнений в этой группе больных диагностированы у 7 (43,7 %) пациентов. Из них у 4 пациентов также в начале произведены миниинвазивные вмешательства (санация и дренирование брюшной полости). У двух пациентов такого рода хирургических вмешательств было достаточно для купирования прогрессирования острого панкреатита. Больные выздоровели и выписаны из стационара.

У пяти больных диагностировано прогрессирование поражения поджелудочной железы. У них возникали тяжелые осложнения (оментобурсит, забрюшинная флегмона, очаги панкреонекроза), что вынудило проведение других хирургических вмешательств, в том числе и открытых. В этой группе летальность зарегистрирована у 2 (28,6 %) пациентов.

Таким образом, у больных острым панкреатитом, имеющих коронавирусную инфекцию, существенно отягощается течение заболевания. Фактически все исследованные клиничко-лабораторные показатели течения болезни у такого рода больных отличались. Несомненно, важнейшим подтверждением

была значительно меньшая (на 52,2 %) эффективность традиционной (стандартизированной) консервативной терапии. Включение в комплексную лечебную терапию такого рода больных ремаксоло приводит к изменению течения болезни. У пациентов этой группы течение болезни во многом соответствует таковому первой группы.

Глава 4

НАРУШЕНИЯ ГОМЕОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ НА ФОНЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Как указано выше, клиническое течение острого панкреатита у пациентов, имеющих и коронавирусную инфекцию, протекает тяжелее, приводя к большим развитиям осложнений, в том числе тех, которые нуждались в активной хирургическом лечении.

В этой главе представим материалы по нарушениям гомеостаза, которые напрямую влияют на течение болезни, с одной стороны, и указывают на эффективность лечебных схем – с другой.

4.1. Выраженность синдрома эндогенной интоксикации больных острым панкреатитом

В начале представим материалы по установлению выраженности синдрома эндогенной интоксикации.

Как показывают исследования последних лет, в прогрессировании и развитии осложнений при ургентных заболеваниях живота, в том числе и рассматриваемого – острого панкреатита, этому компоненту нарушений гомеостаза уделяется особое внимание. Известно, что избыточный уровень токсинов в крови это не только проявление выраженности самого заболевания, но и один из триггеров его прогрессирования. Указанное с патофизиологической точки зрения является ничем иным, как патогенетически значимым порочным кругом.

Оценивая в целом выраженность насыщения организма токсинами при исследованном заболевании, отметим, что их уровень существенно повыша-

ется, особенно при наличие у пациентов острым панкреатитом и новой коронавирусной инфекции.

При определении уровней продуктов эндотоксикоза гидрофильной природы (Таблица 4.1) нами установлено, что молекулы средней массы ($\lambda=280$ нм) у пациентов с острым панкреатитом при поступлении превышали референсные значения на 85,2 % ($p<0,05$).

Таблица 4.1 – Уровень водорастворимых токсинов у больных острым тяжелым панкреатитом

Показатель	Референсные значения	Группа	Этапы наблюдения		
			Поступление	Период лечения (сутки)	
				4-5	8-9
MSM ₂₈₀ у. е. ($\times 10^{-3}$)	330,1 $\pm 25,7$	I	611,3 \pm 30,5	625,8 \pm 37,7	532,8 \pm 29,3
			pn<0,05	pn<0,05	pn<0,05
		II	629,5 \pm 29,3	726,5 \pm 36,1	699,2 \pm 34,7
			pn<0,05 pI>0,05	pn<0,05 pI<0,05	pn<0,05 pI<0,05
		III	632,6 \pm 33,5	706,3 \pm 40,1	601,0 \pm 32,1
			pn<0,05 pI>0,05 pII>0,05	pn<0,05 pI>0,05 pII>0,05	pn<0,05 pI<0,05 pII<0,05
MSM ₂₅₄ у. е. ($\times 10^{-3}$)	301,4 $\pm 19,7$	I	563,7 \pm 20,8	578,3 \pm 22,3	471,6 \pm 21,6
			pn<0,05	pn<0,05	pn<0,05
		II	587,9 \pm 23,9	652,9 \pm 23,1	681,3 \pm 30,7
			pn<0,05 pI>0,05	pn<0,05 pI<0,05	pn<0,05 pI<0,05
III	567,1 \pm 23,9	617,4 \pm 25,0	596,1 \pm 27,5		
	pn<0,05 pI>0,05 pII>0,05	pn<0,05 pI>0,05 pII>0,05	pn<0,05 pI<0,05 pII<0,05		

Примечание здесь и далее: MSM – молекулы средней массы; pn – достоверность изменений по отношению к норме при $p<0,05$; pI – достоверность изменений по отношению к I группе при $p<0,05$; pII – достоверность изменений по отношению к II группе при $p<0,05$

На 4-5-е сутки наблюдения их уровень был на 89,6 % ($p<0,05$) выше

нормы. К 8-9-м суткам их уровень снизился, но был по-прежнему выше нормального на 61,4 % ($p < 0,05$) (Рисунок 4.1).

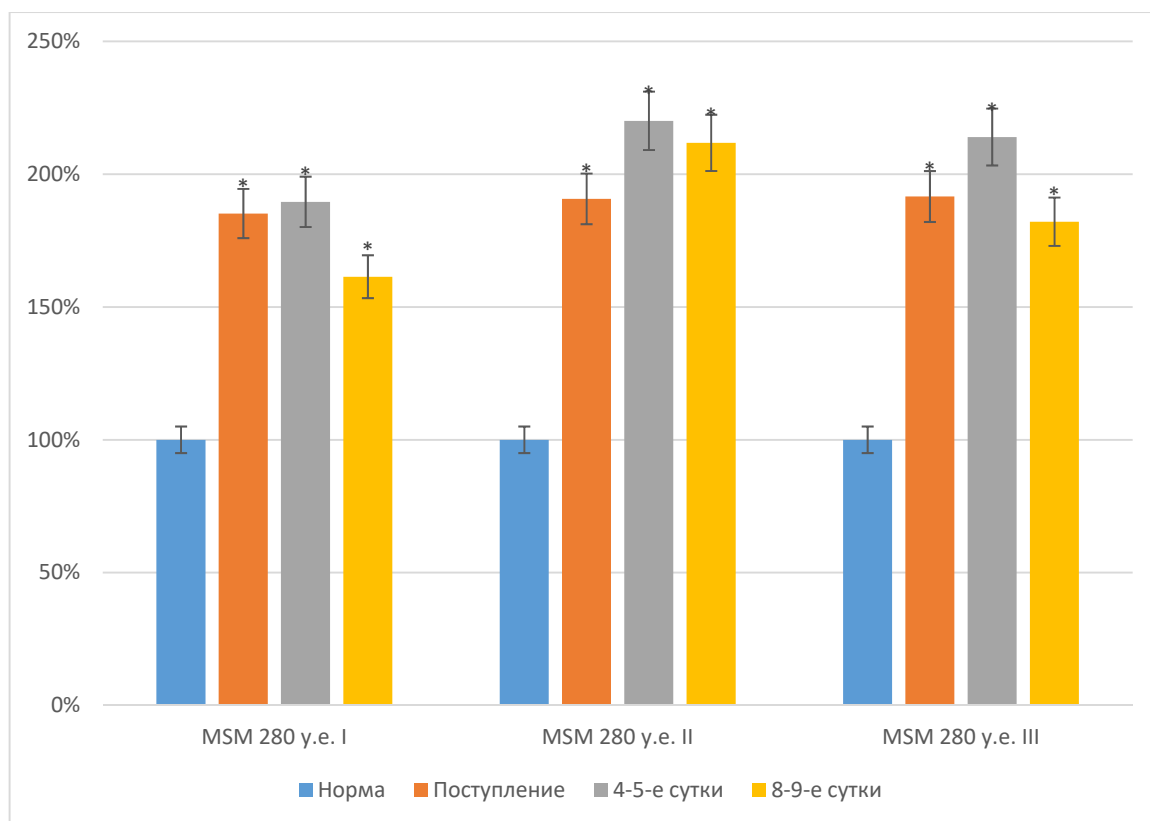


Рисунок 4.1 – Уровень молекул средней массы ($\lambda=280$ нм) у больных острым панкреатитом. (Примечание: здесь и далее * - достоверность изменений по отношению к норме при $p < 0,05$).

В группе пациентов, страдающих острым панкреатитом и коронавирусной инфекцией наблюдалась та же тенденция. Так, уровень молекул средней массы ($\lambda=280$ нм) был повышен по сравнению с нормой на всех этапах наблюдения на 90,7 % ($p < 0,05$), 120,1 % ($p < 0,05$) и 111,8 % ($p < 0,05$) соответственно. При сравнении этих показателей с результатами больных первой группы, зафиксировано, что достоверное увеличение продуктов эндотоксикоза наблюдалось на 4-5-е и 8-9-е сутки на 16,1 % ($p < 0,05$) и 31,2 % ($p < 0,05$) соответственно (Рисунок 4.2).

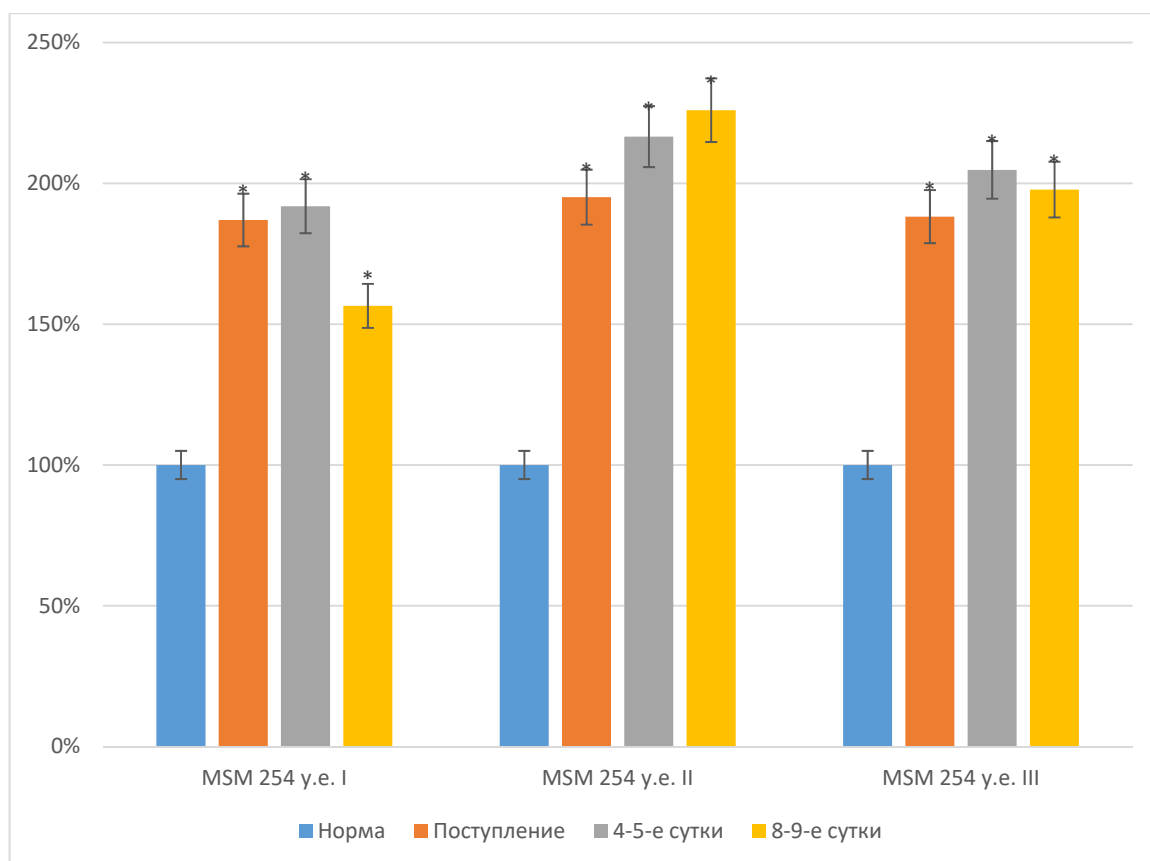


Рисунок 4.2 – Уровень молекул средней массы ($\lambda=254$ нм) у больных острым панкреатитом

У больных третьей группы на фоне терапии с использованием ремаксола так же наблюдалось повышение количества молекул средней массы ($\lambda=280$ нм) при поступлении на 91,6 % ($p<0,05$), на 4-5-е сутки – на 114,0 % ($p<0,05$) и на 8-9-е сутки – на 82,1 % ($p<0,05$). В сравнении с показателями пациентов первой группы значения достоверно отличались только на 8-9-е сутки. Уровень MSM ($\lambda=280$ нм) был выше на 12,8 % ($p<0,05$). Но по сравнению с данными второй группы за этот же период наблюдалось достоверное снижение его на 14,0 % ($p<0,05$).

Аналогичная картина наблюдалась при измерении уровня MSM ($\lambda=254$ нм). Так, у больных первой группы наблюдалось превышение нормы на всех сроках наблюдения на 87,0 % ($p<0,05$), 91,9 % ($p<0,05$), 56,5 % ($p<0,05$) соответственно.

Во второй группе при поступлении содержание MSM ($\lambda=254$ нм) было

повышено относительно нормы на 95,1 % ($p < 0,05$), на 4-5-е сутки – на 116,6 % ($p < 0,05$), а на 8-9-е сутки – на 126,0 % ($p < 0,05$). В сравнении с первой группой было установлено, что данный показатель был выше при поступлении на 4,3 % ($p < 0,05$), на 4-5-е сутки – на 12,9 % ($p < 0,05$), на 8-9-е сутки – на 44,5 % ($p < 0,05$).

У больных третьей группы уровень MSM ($\lambda = 254$ нм) превышал норму при поступлении на 88,2 % ($p < 0,05$), на 4-5-е сутки – на 104,8 % ($p < 0,05$), на 8-9-е сутки – на 97,8 % ($p < 0,05$). По сравнению со значениями пациентов первой группы на 8-9-е сутки уровень данного показателя был выше на 26,4 % ($p < 0,05$). Относительно же второй группы зафиксировано уменьшение показателя на 12,5 % ($p < 0,05$).

При оценке уровня водонерастворимых токсинов (Таблица 4.2) у больных острым панкреатитом наблюдалось снижение общей концентрации альбумина (ОСА) при поступлении на 20,3 % ($p < 0,05$), на 4-5-е сутки – на 36,3 % ($p < 0,05$), на 8-9-е сутки – на 31,2 % ($p < 0,05$) (Рисунок 4.3).

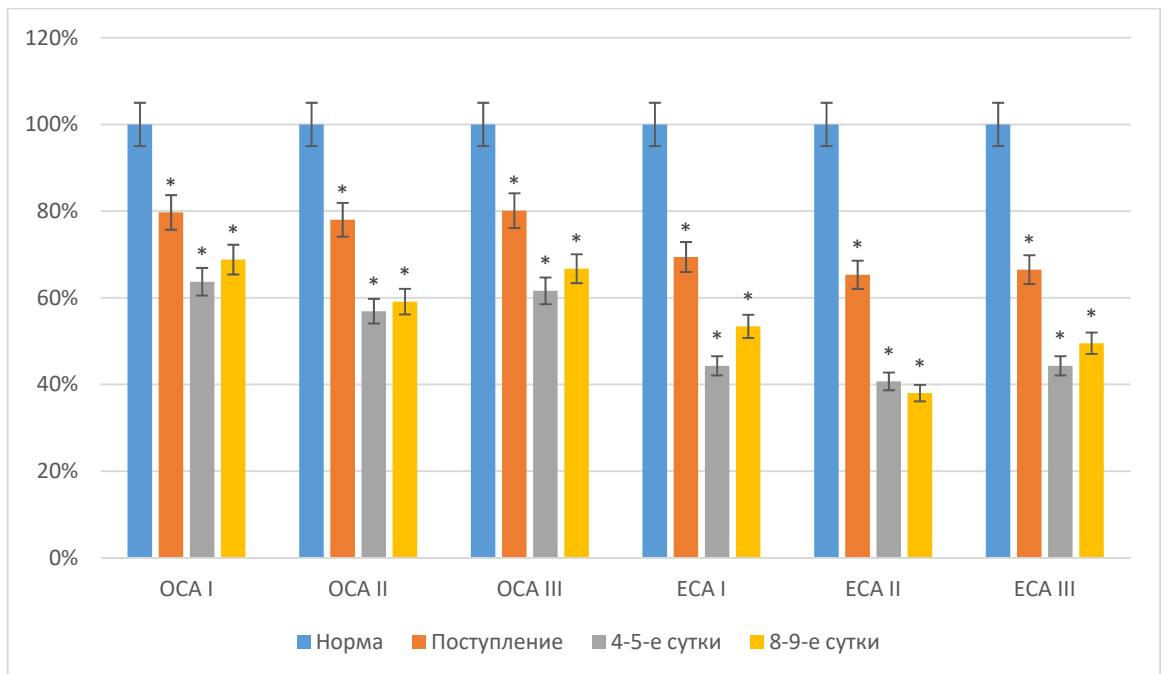


Рисунок 4.3 – Уровень общей и эффективной концентрации альбумина у больных острым панкреатитом

Таблица 4.2 – Уровень общей и эффективной концентрации альбумина и расчетных оценочных данных водонерастворимых токсинов по альбумину

Показатель	Референсные значения	Группа	Этапы наблюдения		
			Поступление	Период лечения (сутки)	
				4-5	8-9
ОСА (общая концентрация альбумина), г/л	51,3±1,8	I	40,9±1,8	32,7±1,9	35,3±2,1
			pn<0,05	pn<0,05	pn<0,05
		II	40,0±1,7	29,2±1,7	30,3±1,9
			pn<0,05 pI>0,05	pn<0,05 pI>0,05	pn<0,05 pI<0,05
		III	41,1±1,9	31,6±2,0	34,2±1,8
			pn<0,05 pI>0,05 pII>0,05	pn<0,05 pI>0,05 pII>0,05	pn<0,05 pI>0,05 pII<0,05
ЕСА (эффективная концентрация альбумина), г/л	48,1±1,7	I	33,4±2,1	21,3±1,9	25,7±2,2
			pn<0,05	pn<0,05	pn<0,05
		II	31,4±1,9	19,6±1,5	18,3±1,9
			pn<0,05 pI>0,05	pn<0,05 pI<0,05	pn<0,05 pI<0,05
		III	32,0±2,1	21,3±1,8	23,8±2,0
			pn<0,05 pI>0,05 pII>0,05	pn<0,05 pI>0,05 pII>0,05	pn<0,05 pI>0,05 pII<0,05
RSA (резерв связывания альбумина)	0,91±0,05	I	0,83±0,04	0,64±0,03	0,71±0,04
			pn<0,05	pn<0,05	pn<0,05
		II	0,78±0,05	0,53±0,04	0,60±0,03
			pn<0,05 pI>0,05	pn<0,05 pI<0,05	pn<0,05 pI<0,05
		III	0,82±0,05	0,81±0,03	0,79±0,06
			pn<0,05 pI>0,05 pII>0,05	pn<0,05 pI>0,05 pII>0,05	pn<0,05 pI>0,05 pII<0,05
IT (индекс токсичности)	0,11±0,02	I	0,22±0,04	0,50±0,05	0,38±0,03
			pn<0,05	pn<0,05	pn<0,05
		II	0,29±0,03	0,52±0,04	0,66±0,04
			pn<0,05 pI>0,05	pn<0,05 pI<0,05	pn<0,05 pI<0,05
		III	0,28±0,04	0,48±0,03	0,47±0,04
			pn<0,05 pI>0,05 pII>0,05	pn<0,05 pI>0,05 pII>0,05	pn<0,05 pI<0,05 pII<0,05

Примечание: pn – достоверность изменений по отношению к норме при p<0,05; pI – достоверность изменений по отношению к I группе при p<0,05; pII – достоверность изменений по отношению к II группе при p<0,05

Во второй группе пациентов наблюдалась та же картина, при поступлении общая концентрация альбумина была снижена относительно нормы на 22,0 % ($p < 0,05$), на 4-5-е сутки терапии – на 43,1 % ($p < 0,05$), на 8-9-е сутки – на 40,9 % ($p < 0,05$). При сравнении с данными больных первой группы зафиксировано, что ОСА на 8-9-е сутки была достоверно ниже на 14,2 % ($p < 0,05$).

У пациентов третьей группы ОСА была понижена по сравнению с нормой на всех этапах наблюдения на 19,9 % ($p < 0,05$), 38,4 % ($p < 0,05$) и 33,3 % ($p < 0,05$) соответственно. Относительно первой группы достоверных отличий не наблюдалось. Но на 8-9-е сутки было зарегистрировано увеличение данного показателя относительно второй группы на 12,9 % ($p < 0,05$).

У пациентов первой и второй групп уровень эффективной концентрации альбумина (ЕСА) был ниже нормы при поступлении на 30,6 % ($p < 0,05$) и 34,7 % ($p < 0,05$) соответственно, на 4-5-е сутки – на 55,7 % ($p < 0,05$) и 59,3 % ($p < 0,05$) соответственно. На 8-9-е сутки – на 46,6 % ($p < 0,05$) и 62,0 % ($p < 0,05$) соответственно. При сравнении данных второй группы относительно первой было установлено, что на 4-5-е и 8-9-е сутки во второй группе ЕСА была ниже на 8,0 % ($p < 0,05$) и 28,8 % ($p < 0,05$) соответственно.

У больных, которым проводилась терапия с применением ремаксола показатель ЕСА был ниже нормы на 33,5 % ($p < 0,05$), 55,7 % ($p < 0,05$) и 50,5 % ($p < 0,05$) при поступлении, на 4-5-е и на 8-9-е сутки соответственно. По сравнению с данными первой группы достоверных отличий так же не зафиксировано, но по сравнению со второй группой на 8-9-е сутки ЕСА в третьей группе был на 30,0 % ($p < 0,05$) выше.

Резерв связывания альбумина (RSA) у больных острым панкреатитом был на 8,8 % ($p < 0,05$) ниже референсных значений при поступлении. На 4-5-е и 8-9-е сутки – на 29,7 % ($p < 0,05$) и 22,0 % ($p < 0,05$). У пациентов с острым панкреатитом и коронавирусной инфекцией он был снижен относительно нормы на 14,3 % ($p < 0,05$), 41,8 % ($p < 0,05$) и 34,1 % ($p < 0,05$) соответственно.

на всех этапах наблюдения. При сравнении с первой группой он был ниже на 4-5-е и 8-9-е сутки на 17,2 % ($p<0,05$) и 15,5 % ($p<0,05$) соответственно.

У больных третьей группы RSA был снижен по сравнению с нормой на всех сроках наблюдения на 9,9 % ($p<0,05$), 11,0 % ($p<0,05$) и 13,2 % ($p<0,05$) соответственно. По сравнению с данными второй группы к концу исследования RSA был выше на 31,7 % ($p<0,05$) (Рисунок 4.4).

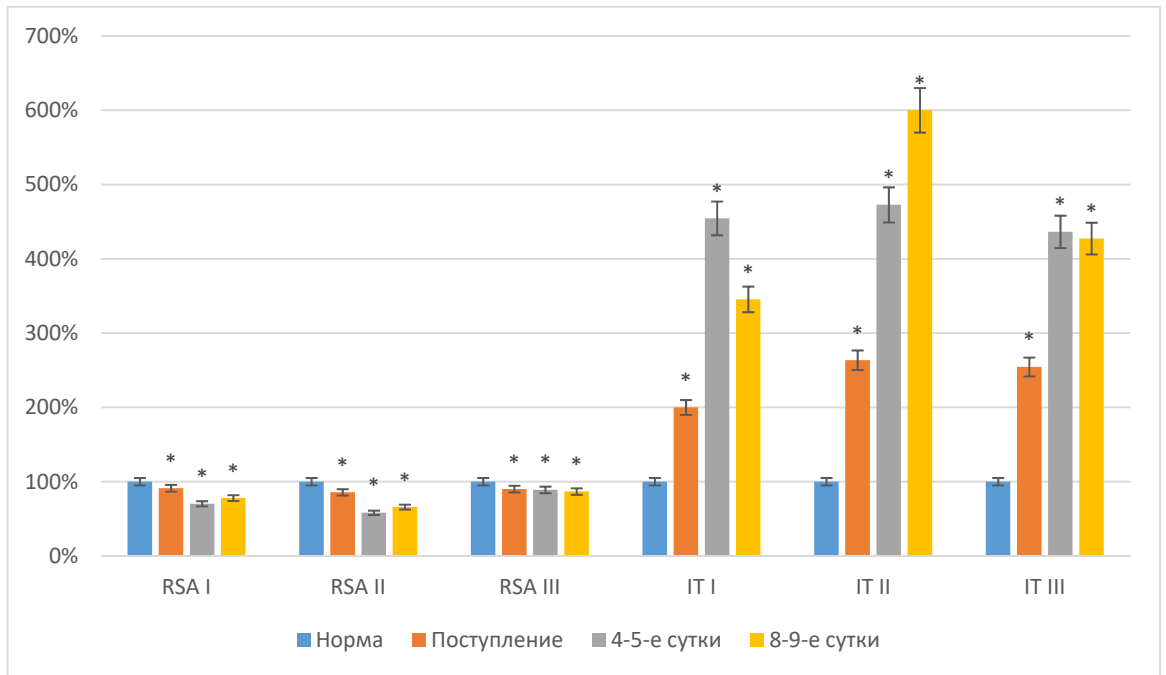


Рисунок 4.4 – Уровень резерва связывания альбумина и индекса токсичности у больных острым панкреатитом

Индекс токсичности (IT) у пациентов первой группы в начале наблюдения превышал норму на 100,0 % ($p<0,05$). На 4-5-е сутки он был выше нормы на 354,5 % ($p<0,05$). На последнем этапе наблюдения он начал снижаться и был повышен относительно референсных значений на 245,5 % ($p<0,05$). Во второй группе тот же показатель при поступлении был больше на 163,6 % ($p<0,05$). На 4-5-е сутки – на 372,7 % ($p<0,05$). На 8-9-е сутки лечения – на 500,0 % ($p<0,05$). При сравнении с данными контрольной группы нами установлено, что несмотря на проводимую терапию, данный показатель был выше на 4-5-е и 8-9-е сутки на 4,0 % ($p<0,05$) и 73,7 % ($p<0,05$) соответственно.

В третьей группе пациентов IT при поступлении превышал норму на 154,5 % ($p < 0,05$). На 4-5-е сутки – на 336,4 % ($p < 0,05$). На 8-9-е сутки – на 327,3 % ($p < 0,05$). В сравнении с данными первой группы на 8-9-е сутки индекс токсичности был выше на 23,7 % ($p < 0,05$). Относительно же второй группы было зарегистрировано достоверное снижение его на 28,8 % ($p < 0,05$).

Таким образом, полученные сведения по степени выраженности синдрома эндогенной интоксикации у больных острым панкреатитом указывают, что наличие COVID-19 существенно его утяжеляет. Это подтверждено достоверными различиями показателей эндотоксикоза первой группы относительно второй. Отметим и другое. При комплексной терапии с ремаксолом же к 8-9-м суткам у пациентов третьей группы, судя по уровню токсинов в крови, отмечено существенное снижение выраженности синдрома эндогенной интоксикации.

4.2. Выраженность оксидативного стресса и фосфолипазная активность больных острым панкреатитом

Последний данные показывают, что важнейшее значение в развитии и прогрессировании острого панкреатита являются процессы перекисного окисления мембранных липидов и активизация фосфолипаз.

Оказалось, что у обследованных пациентов зарегистрированы значительные явления оксидативного стресса и повышение активности фосфолипазных систем.

Анализируя данные содержания продуктов липопероксидации (Таблица 4.3), нами установлено, что уровень диеновых конъюгат (ДК) у больных острым панкреатитом при поступлении превышал норму на 136,0 % ($p < 0,05$), на 4-5-е сутки – на 144,0 % ($p < 0,05$), на 8-9-е сутки – на 88,0 % ($p < 0,05$ выше на 21,3 % ($p < 0,05$) и 44,7 % ($p < 0,05$) соответственно.

Таблица 4.3– Концентрация продуктов липопероксидации, активность фосфолипазы A₂ и супероксиддисмутазы у больных острым панкреатитом

Показатель	Референсные значения	Группа	Этапы наблюдения				
			Поступление	Период лечения (сутки)			
				4-5	8-9		
DK (диеновые конъюгаты), у.е./мг липидов	0,25± 0,017	I	0,59±0,027	0,61±0,036	0,47±0,028		
			pn<0,05	pn<0,05	pn<0,05		
		II	0,55±0,023	0,74±0,033	0,68±0,027		
			pn<0,05 pI>0,05	pn<0,05 pI<0,05	pn<0,05 pI<0,05		
		III	0,61±0,027	0,66±0,041	0,60±0,022		
			pn<0,05 pI>0,05 pII>0,05	pn<0,05 pI>0,05 pII>0,05	pn<0,05 pI<0,05 pII<0,05		
		MDA (малоновый диальдегид), нМоль/г белка	2,23± 0,20	I	4,16±0,27	4,02±0,30	3,21±0,25
					pn<0,05	pn<0,05	pn<0,05
II	4,19±0,23			4,26±0,24	4,77±0,19		
	pn<0,05 pI>0,05			pn<0,05 pI<0,05	pn<0,05 pI<0,05		
III	4,33±0,25			4,12±0,29	3,98±0,22		
	pn<0,05 pI>0,05 pII>0,05			pn<0,05 pI>0,05 pII>0,05	pn<0,05 pI<0,05 pII<0,05		
FA2 (фосфолипаза A ₂), мкМоль/с/г белка	0,063± 0,004			I	0,64±0,09	0,69±0,03	0,41±0,03
					pn<0,05	pn<0,05	pn<0,05
		II	0,69±0,11	0,77±0,04	0,69±0,05		
			pn<0,05 pI>0,05	pn<0,05 pI<0,05	pn<0,05 pI<0,05		
		III	0,73±0,09	0,73±0,07	0,51±0,06		
			pn<0,05 pI>0,05 pII>0,05	pn<0,05 pI>0,05 pII>0,05	pn<0,05 pI>0,05 pII<0,05		
		SOD (супероксиддисмутаза), у.е.	6,08± 0,31	I	4,13±0,27	3,71±0,24	4,33±0,30
					pn<0,05	pn<0,05	pn<0,05
II	3,97±0,31			3,47±0,27	3,22±0,26		
	pn<0,05 pI>0,05			pn<0,05 pI<0,05	pn<0,05 pI<0,05		
III	4,07±0,33			3,88±0,33	3,61±0,21		
	pn<0,05 pI>0,05 pII>0,05			pn<0,05 pI>0,05 pII>0,05	pn<0,05 pI<0,05 pII<0,05		

Примечание: pn – достоверность изменений по отношению к норме при p<0,05; pI – достоверность изменений по отношению к I группе при p<0,05; pII – достоверность изменений по отношению к II группе при p<0,05

У больных второй группы на 120,0 % ($p<0,05$), 196,0 % ($p<0,05$) и 172,0 % ($p<0,05$) соответственно. При сравнении со значениями первой группы оказалось, что на 4-5-е и 8-9-е сутки уровень ДК во второй группе был достоверно

В третьей группе содержание ДК на всех этапах наблюдения было повышено по сравнению с референсными значениями на 144,0 % ($p<0,05$), 164,0 % ($p<0,05$) и 140,0 % ($p<0,05$) соответственно. На 8-9-е сутки показатель был достоверно выше такового в первой группе на 27,7 % ($p<0,05$), и ниже, чем во второй на 11,8 % ($p<0,05$) (Рисунок 4.5).

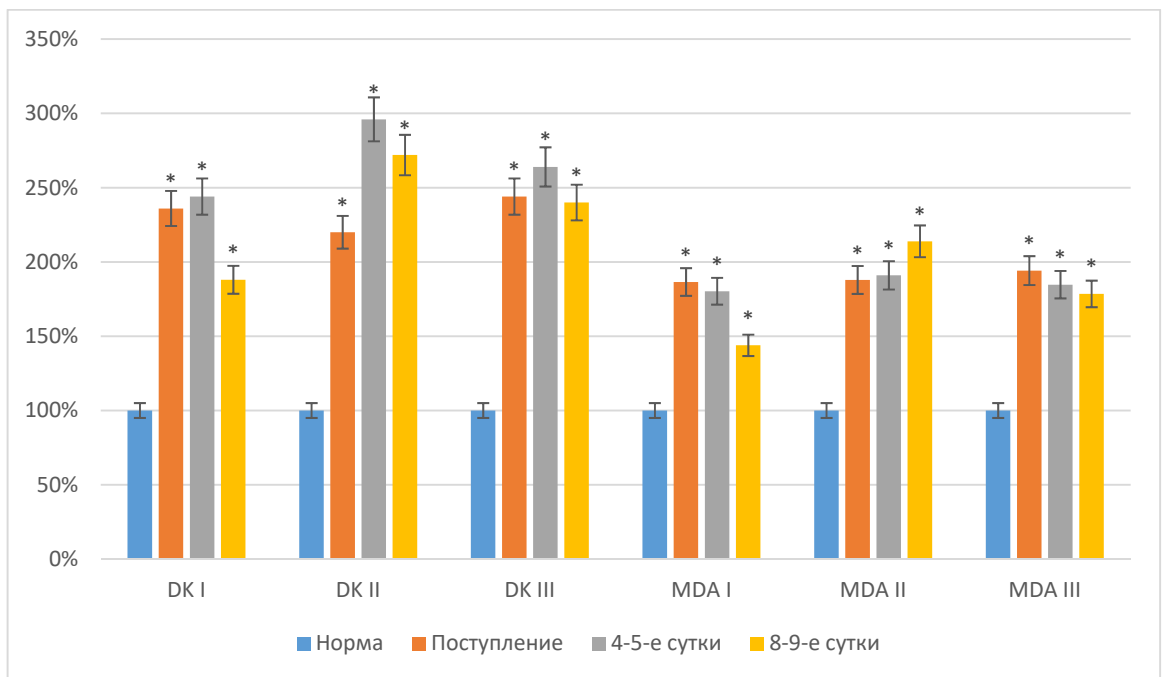


Рисунок 4.5 – Уровень продуктов липопероксидации у больных острым панкреатитом

Уровень малонового диальдегида (MDA) у больных первой группы был выше нормы в начале наблюдения на 86,5 % ($p<0,05$), на 4-5-е сутки – на 80,3 % ($p<0,05$), к концу наблюдения – на 43,9 % ($p<0,05$). Во второй группе данный показатель так же превышал норму на всех этапах наблюдения на 87,9 % ($p<0,05$), 91,0 % ($p<0,05$) и 113,9 % ($p<0,05$) соответственно. В сравне-

нии с данными контрольной группы на 4-5-е и 8-9-е сутки уровень MDA был выше на 5,8 % ($p < 0,05$) и 48,6 % ($p < 0,05$) соответственно.

У больных в третьей группе малоновый диальдегид был повышен по сравнению с нормой на 94,2 % ($p < 0,05$), 84,8 % ($p < 0,05$) и 78,5 % ($p < 0,05$) соответственно всем этапам наблюдения.

Сравнив данные с показателями первой группы, мы зафиксировали, что к концу наблюдения содержание MDA было выше на 24,0 % ($p < 0,05$). Относительно второй группы мы наблюдали уменьшение уровня MDA на 16,6 % ($p < 0,05$) на том же этапе.

Фосфолипазная активность (FA2) при остром панкреатите у пациентов первой группы превышала норму при поступлении на 915,9 % ($p < 0,05$), на 4-5-е сутки – на 995,2 % ($p < 0,05$), на 8-9-е сутки она начала снижаться и была на 550,8 % ($p < 0,05$) выше нормы. Во второй группе сохранялась та же тенденция. Так, значения активности фермента были повышены по сравнению с референсными значениями на всех этапах наблюдения на 995,2 % ($p < 0,05$), 1122,2 % ($p < 0,05$) и 995,2 % ($p < 0,05$) соответственно.

По сравнению с данными контроля на 4-5-е сутки и 8-9-е сутки во второй группе наблюдалась большая активность, чем в первой группе на 11,6 % ($p < 0,05$) и 68,3 % ($p < 0,05$) соответственно.

Больным, которым применялась терапия с ремаксолом при поступлении уровень фосфолипазной активности был повышен относительно нормы на 1058,7 % ($p < 0,05$), на 4-5-е сутки – на 1058,7 % ($p < 0,05$), а на 8-9-е сутки – на 709,5 % ($p < 0,05$).

Сравнив эти данные с показателями второй группы, мы зафиксировали, что в конце наблюдения в третьей группе активность фермента была заметно ниже, чем во второй – на 26,1 % ($p < 0,05$) (Рисунок 4.6).

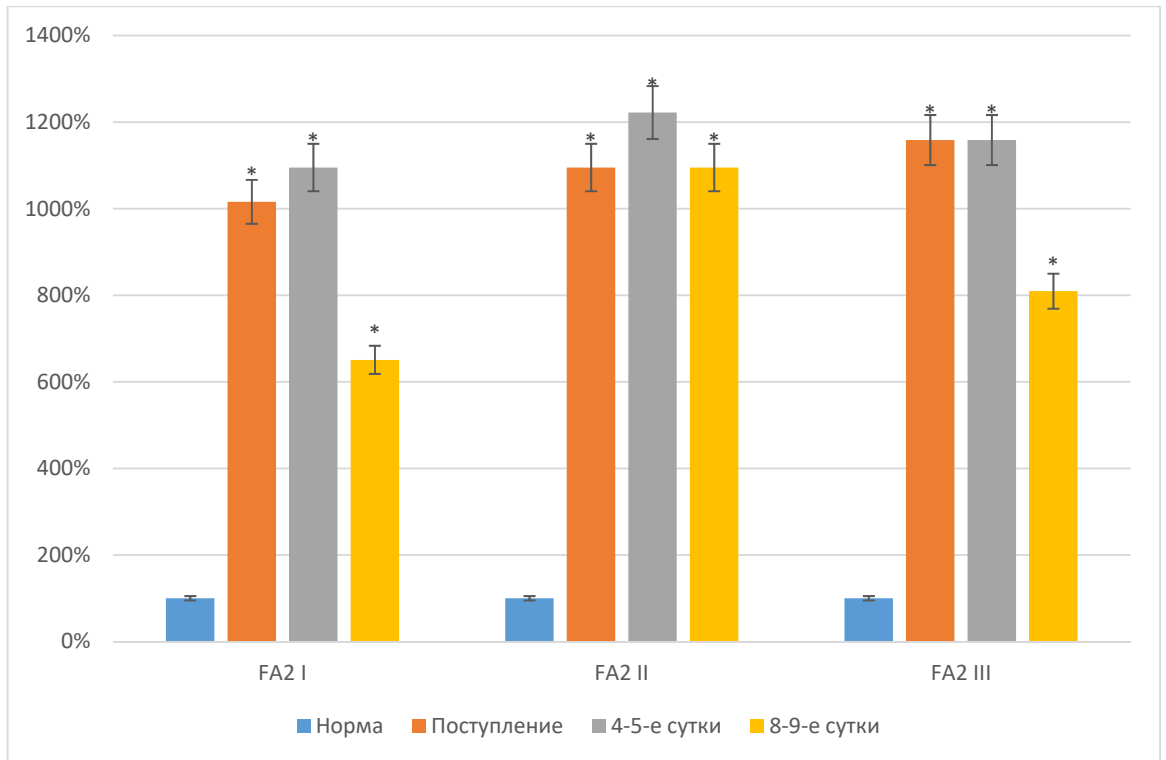


Рисунок 4.6 – Фосфолипазная активность у больных острым панкреатитом

Активность супероксиддисмутазы (SOD) у больных первой и второй групп была снижена на всем протяжении наблюдения на 32,1 % ($p < 0,05$), 39,0 % ($p < 0,05$), 28,8 % ($p < 0,05$) и 34,7 % ($p < 0,05$), 42,9 % ($p < 0,05$), 47,0 % ($p < 0,05$) соответственно. Сравнивая данные относительно друг друга, мы пришли к выводу, что после начала терапии активность фермента во второй группе оказалась ниже, чем в первой на 6,5 % ($p < 0,05$) и 25,6 % ($p < 0,05$) соответственно.

В третьей группе пациентов наблюдалось снижение активности супероксиддисмутазы при поступлении на 33,1 % ($p < 0,05$), на 4-5-е сутки – на 36,2 % ($p < 0,05$), на 8-9-е сутки – на 40,6 % ($p < 0,05$). На 8-9-е сутки отмечалось достоверное снижение данного показателя относительно первой группы на 16,6 % ($p < 0,05$) и повышение относительно второй группы на 12,1 % ($p < 0,05$) (Рисунок 4.7).

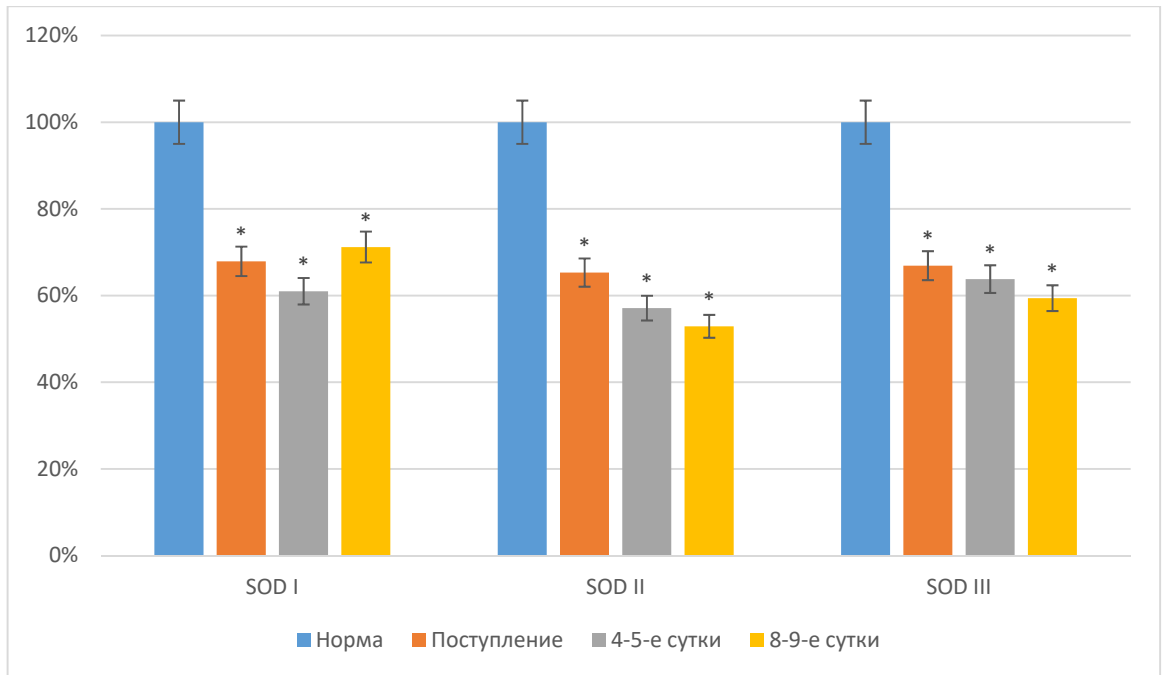


Рисунок 4.7 – Активность супероксиддисмутазы у больных острым панкреатитом

Таким образом, при поступлении в хирургическое отделение у больных острым панкреатитом регистрировалась активация перекисного окисления липидов и ферментов фосфолипазной системы, что подтверждено увеличением молекулярных уровней продуктов липоперекисления и активизацией фосфолипазы A_2 .

На фоне терапии динамика состояния этих процессов менялась по-разному. У пациентов первой группы уровень молекулярных продуктов липоперекиссации в период интенсивной терапии существенно уменьшался. Такого рода динамика прослеживалась и по отношению фосфолипазной активности.

У пациентов второй группы интенсивность липоперекисления на фоне комплексной терапии сохранялась выраженной. Отмечено сохранение за отчетный период и высокой фосфолипазной активности.

Итак, в период консервативной терапии выраженность синдрома эндогенной интоксикации, оксидативного стресса, фосфолипазной активности, являющихся одними из основных патогенетических компонентов острого

панкреатита, регистрировались в разной степени. Наиболее выраженными они оказались у больных, имеющих коронавирусную инфекцию, свидетельствуя о ее значимости в утяжелении течения патологии.

Полученные фактические данные убеждают, что включение ремаксола в комплекс лечения больных острым тяжелым панкреатитом приводит к существенному уменьшению показателей одних из основных триггерных агентов мембранодестабилизирующих явлений – интенсивность свободно-радикальных процессов перекисного окисления мембранных липидов и активность фосфолипаз (на примере основного фермента – фосфолипазы А₂). Указанное положительное действие комплексной терапии проявляется повышением активности энзимой антиоксидантной системы (на примере одного из важнейших ферментов супероксиддисмутазы). Нами установлено, что существенное влияние этой терапии на исследованный спектр патофизиологических процессов в основном отмечается уже после первого ее применения.

4.3. Изменения микроциркуляции больных острым панкреатитом

При анализе данных лазерной доплеровской флоуметрии (Таблица 4.4), отмечено, что у больных острым панкреатитом показатель микроциркуляции (М) при поступлении был снижен относительно нормы на 41,7 % ($p < 0,05$), а 4-5-е сутки – на 31,7 % ($p < 0,05$), а на 8-9-е сутки – на 21,0 % ($p < 0,05$). Во второй группе пациентов наблюдалась похожая картина. Так, при поступлении показатель микроциркуляции был ниже нормы на 41,0 % ($p < 0,05$), на 4-5-е сутки – на 38,5 % ($p < 0,05$), на 8-9-е сутки – на 36,3 % ($p < 0,05$). Сравнивая данные с показателями первой группы, установлено, что на 4-5-е и 8-9-е сутки показатель микроциркуляции был ниже на 10,0 % ($p < 0,05$) и 19,4 % ($p < 0,05$) соответственно.

У пациентов третьей группы с применением ремаксола показатель микроциркуляции был снижен по сравнению с нормой всех этапах наблюде-

ния на 43,6 % ($p < 0,05$), 34,3 % ($p < 0,05$) и 24,4 % ($p < 0,05$) соответственно. Причём в конце наблюдения отмечено достоверное повышение показателя относительно данных второй группы на 18,7 % ($p < 0,05$) (Рисунок 4.8).

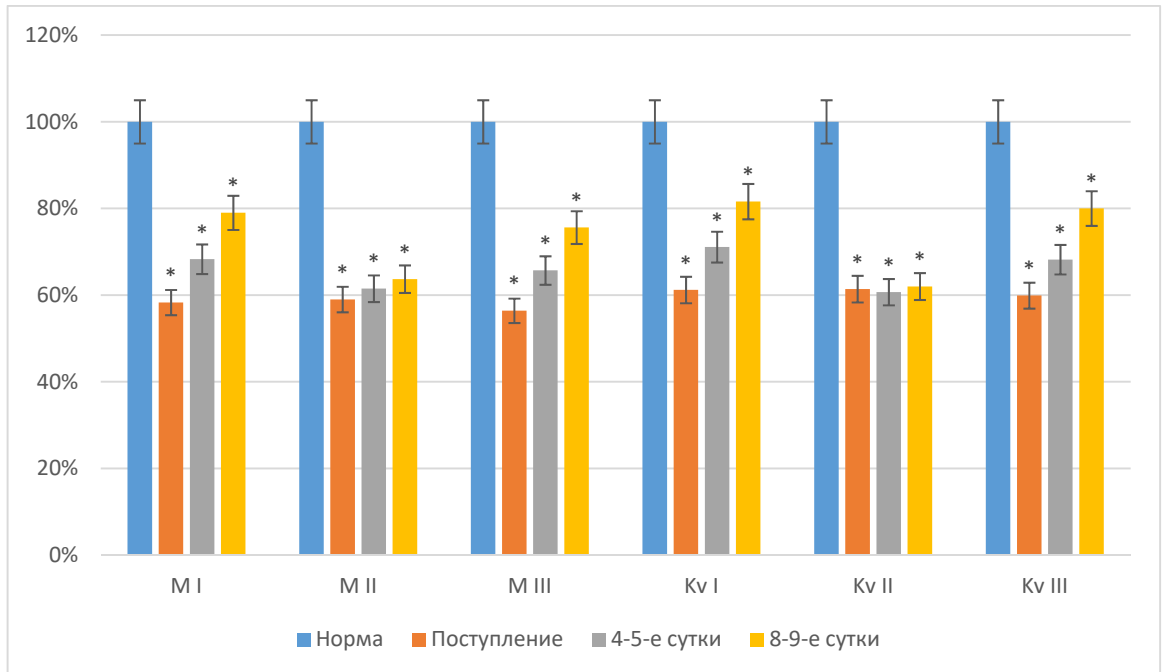


Рисунок 4.8 – Показатель микроциркуляции и коэффициент вариации у больных острым панкреатитом

Коэффициент вариации (Kv) у пациентов первой группы при поступлении был снижен относительно нормы на 38,8 % ($p < 0,05$), на 4-5-е сутки – на 29,0 % ($p < 0,05$), к концу наблюдения – на 18,4 % ($p < 0,05$). Во второй группе он был так же понижен на 38,6 % ($p < 0,05$), 39,3% ($p < 0,05$) и 38,0 % ($p < 0,05$) соответственно. Причем к 8-9-м суткам наблюдалось достоверное его уменьшение относительно первой группы на 24,1 % ($p < 0,05$).

В группе пациентов, которые получали ремаксол коэффициент вариации так же был низким. При поступлении он был на 40,0 % ($p < 0,05$) ниже нормального, на 4-5-е сутки – на 31,8 % ($p < 0,05$), на 8-9-е сутки – на 20,0 % ($p < 0,05$). Достоверных отличий в отношении первой группы не наблюдалось. Но в отношении второй группы на последнем этапе было отмечено повышение значения показателя на 29,1 % ($p < 0,05$).

Индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ) у больных острым

панкреатитом при поступлении был снижен относительно референсных значений на 54,6 % ($p<0,05$). На 4-5-е сутки наблюдения его уровень был на 47,6 % ($p<0,05$) ниже нормы. К 8-9-м суткам он продолжал возрастать, но был по-прежнему ниже нормального на 39,6 % ($p<0,05$). В группе пациентов, страдающих острым панкреатитом и коронавирусной инфекцией, при поступлении наблюдалось уменьшение индекса эффективности микроциркуляции относительно нормы на 61,2 % ($p<0,05$), на 4-5-е сутки – на 65,2 % ($p<0,05$), а на 8-9-е сутки – на 62,1 % ($p<0,05$). При сравнении этих показателей с результатами больных первой группы, зафиксировано, что достоверное ухудшение состояния микроциркуляции наблюдалось на 4-5-е и 8-9-е сутки на 33,6 % ($p<0,05$) и 37,2 % ($p<0,05$) соответственно (Рисунок 4.9).

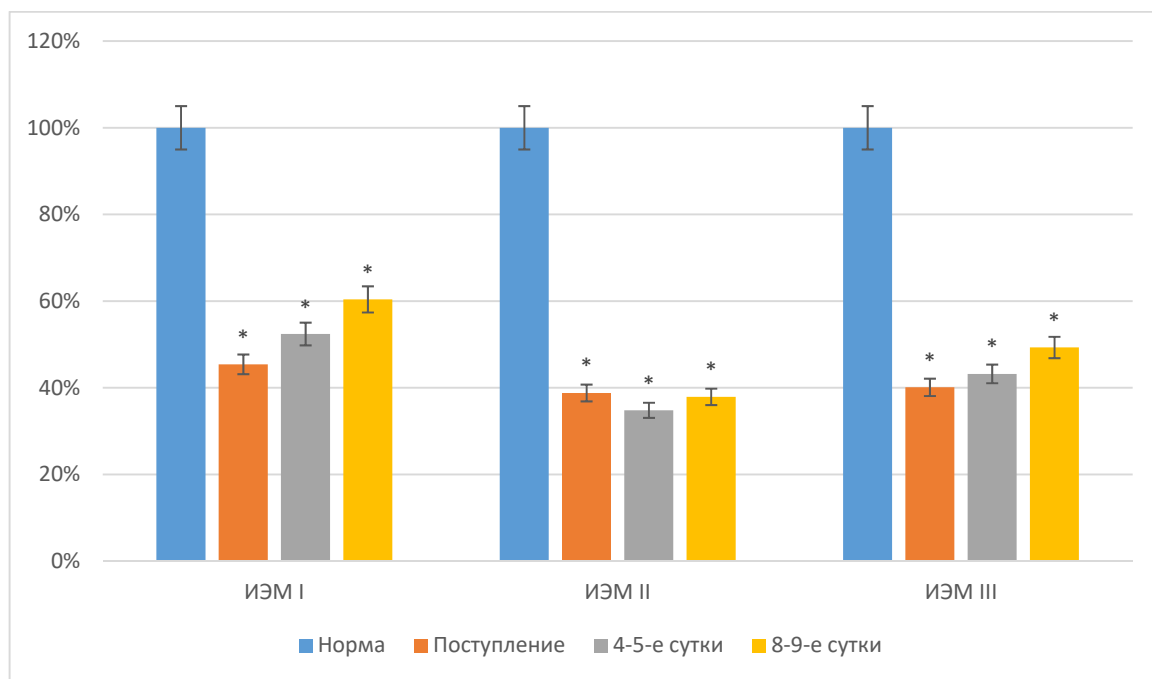


Рисунок 4.9 – Индекс эффективности микроциркуляции у больных острым панкреатитом

У больных третьей группы на фоне терапии с использованием ремаксола так же наблюдалось уменьшение значений показателя при поступлении на 60,0 % ($p<0,05$), на 4-5-е сутки – на 56,8 % ($p<0,05$) и на 8-9-е сутки – на 50,7 % ($p<0,05$). В сравнении с показателями пациентов первой группы значения достоверно отличались на 4-5-е и 8-9-е сутки. Уровень ИЭМ был ниже

на 17,6 % ($p < 0,05$) и 18,2 % ($p < 0,05$) соответственно. Но по сравнению с данными второй группы за этот же период наблюдалось достоверное увеличение его на 24,1 % ($p < 0,05$) и 30,2 % ($p < 0,05$) соответственно.

Таблица 4.4 – Состояние микроциркуляции при остром панкреатите

Показатель	Референсные значения	Группа	Этапы наблюдения				
			Поступление	Период лечения (сутки)			
				4-5	8-9		
М (показатель микроциркуляции), пф. ед.	6,47 ±0,39	I	3,77±0,23	4,42±0,28	5,11±0,21		
			pn<0,05	pn<0,05	pn<0,05		
		II	3,82±0,27	3,98±0,23	4,12±0,18		
			pn<0,05 pI>0,05	pn<0,05 pI<0,05	pn<0,05 pI<0,05		
		III	3,65±0,31	4,25±0,24	4,89±0,23		
			pn<0,05 pI>0,05 pII>0,05	pn<0,05 pI>0,05 pII>0,05	pn<0,05 pI>0,05 pII<0,05		
		Kv (коэффициент вариации), %	14,80 ±1,55	I	9,06±0,63	10,52±0,72	12,08±0,81
					pn<0,05	pn<0,05	pn<0,05
II	9,09±0,55			8,98±0,67	9,17±0,70		
	pn<0,05 pI>0,05			pn<0,05 pI>0,05	pn<0,05 pI<0,05		
III	8,87±0,61			10,09±0,62	11,84±0,73		
	pn<0,05 pI>0,05 pII>0,05			pn<0,05 pI>0,05 pII>0,05	pn<0,05 pI>0,05 pII<0,05		
ИЭМ (индекс эффективности микроциркуляции)	2,27 ±0,21			I	1,03±0,07	1,19±0,08	1,37±0,11
					pn<0,05	pn<0,05	pn<0,05
		II	0,88±0,06	0,79±0,06	0,86±0,07		
			pn<0,05 pI>0,05	pn<0,05 pI<0,05	pn<0,05 pI<0,05		
		III	0,91±0,07	0,98±0,07	1,12±0,08		
			pn<0,05 pI>0,05 pII>0,05	pn<0,05 pI<0,05 pII<0,05	pn<0,05 pI<0,05 pII<0,05		

Таким образом, при анализе данных лазерной доплеровской флоуметрии установлено, что наличие новой коронавирусной инфекции приводит к заметным увеличениям нарушений микроциркуляции. Важно акцентировать внимание на факте устойчивости дисмикроциркуляторных явлений при проведении комплексной терапии у больных острым панкреатитом. Включение ремаксолола в комплексную терапию пациентов острым панкреатитом, имею-

щих коронавирусную инфекцию, приводит к существенному снижению выраженности нарушений микроциркуляции.

4.4. Модификация системы гемостаза больных острым панкреатитом

Данные современных исследований указывают о важной роли нарушений в системе гемостаза у пациентов ургентного профиля. Безусловно, в их ряду находится и острый панкреатит.

С учетом того, что при новой коронавирусной инфекции такого рода изменения особенно выражены и им отводится значимая роль в танатогенезе, становится очевидной необходимостью изучения и этого патогенетического компонента у пациентов различных групп.

Исследованиями зарегистрированы значимые отклонения основных показателей гемокоагуляционной системы.

При сопоставлении данных тромбоэластографии (Таблица 4.5), оказалось, что в ранний период острый панкреатит характеризуется ухудшением показателей состояния гемостаза. Так, время реакции (R) – определяющее период свертывания крови и характеризует 1–2 фазу свертывания – у больных острым панкреатитом при поступлении укорачивалось на 42,0 % ($p < 0,05$). На следующем этапе (4-5-е сутки) наблюдения уровень R сохранялся сниженным на 38,9 % ($p < 0,05$). К концу наблюдения значения показателя оставались пониженными на 15,7 % ($p < 0,05$).

Во второй группе при поступлении значение параметра R статистически значимо уменьшалось по отношению к норме на 17,0 % ($p < 0,05$). На 4-5-е сутки время реакции удлинялось на 19,9 % выше нормального. На 8-9-е сутки оно было повышено на 10,3 % ($p < 0,05$) выше референсных значений. По отношению к первой группе значения параметра были достоверно выше на 43,1 % ($p < 0,05$), 96,3 % ($p < 0,05$) и 30,8 % ($p < 0,05$) соответственно всем срокам наблюдения.

Таблица 4.5 – Состояние гемостаза при остром панкреатите по данным тромбоэластографии (ТЭГ)

Показатель	Референсные значения	Группа	Этапы наблюдения		
			Поступление	Период лечения (сутки)	
				4-5	8-9
R (время реакции), мин	6,12 ±0,19	I	3,55±0,12	3,74±0,15	5,16±0,27
			pn<0,05	pn<0,05	pn<0,05
		II	5,08±0,21	7,34±0,27	6,75±0,31
			pn<0,05 pI<0,05	pn<0,05 pI<0,05	pn<0,05 pI<0,05
		III	5,12±0,28	6,51±0,31	5,83±0,22
			pn<0,05 pI<0,05 pII>0,05	pn<0,05 pI<0,05 pII<0,05	pn<0,05 pI<0,05 pII<0,05
α-угол (прочность сгустка крови), deg	52,41 ±1,17	I	63,22±2,12	64,12±2,25	61,87±1,67
			pn<0,05	pn<0,05	pn<0,05
		II	75,03±3,08	71,08±2,85	67,72±1,86
			pn<0,05 pI<0,05	pn<0,05 pI<0,05	pn<0,05 pI<0,05
		III	73,27±2,67	69,12±2,11	63,13±1,73
			pn<0,05 pI<0,05 pII>0,05	pn<0,05 pI<0,05 pII>0,05	pn<0,05 pI>0,05 pII<0,05
ПЛС (показатель лизиса сгустка)	1,43 ±0,25	I	1,76±0,13	1,90±0,13	1,56±0,12
			pn<0,05	pn<0,05	pn>0,05
		II	2,07±0,12	2,28±0,11	1,98±0,14
			pn<0,05 pI<0,05	pn<0,05 pI<0,05	pn<0,05 pI<0,05
		III	2,11±0,14	2,17±0,13	1,63±0,12
			pn<0,05 pI<0,05 pII>0,05	pn<0,05 pI<0,05 pII>0,05	pn>0,05 pI>0,05 pII<0,05

В третьей группе пациентов время реакции при поступлении было укорочено на 16,3 % (p<0,05). На 4-5-е сутки оно удлинилось на 6,4 % (p<0,05) выше референсных значений. Отмечено, что на 8-9-е сутки оно снова укоротилось на 4,7 % (p<0,05) ниже нормы. При сравнении с показателями первой группы установлено, что значения времени реакции достоверно были выше на 44,2 % (p<0,05), 74,1 % (p<0,05) и 13,0 % (p<0,05) соответственно

всем срокам наблюдения. Относительно второй группы отмечено уменьшение значений параметра на 4-5-е и 8-9-е сутки на 11,3 – 13,6 % ($p < 0,05$) (Рисунок 4.10).

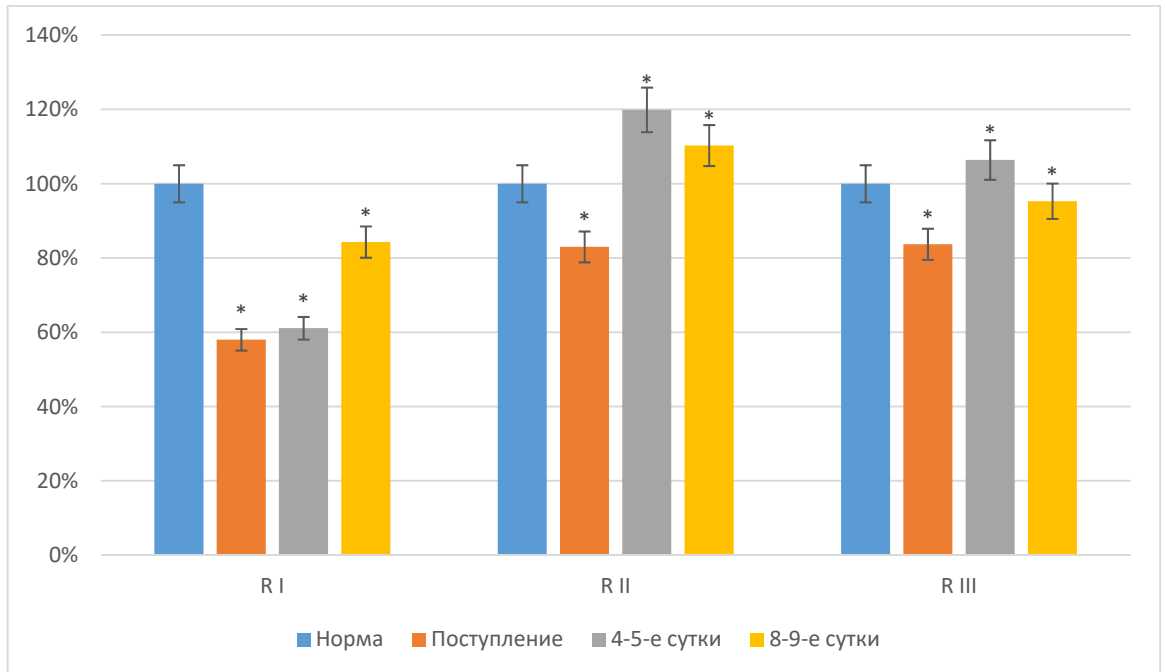


Рисунок 4.10 – Показатель времени реакции у больных острым панкреатитом

Обращает на себя внимание увеличение прочности сгустка крови (α – угол), представленного параметром α –угол, у больных острым панкреатитом при поступлении на 20,6 % ($p < 0,05$), на 4-5-е сутки – на 22,3 % ($p < 0,05$), на 8-9-е сутки – на 18,1 % ($p < 0,05$). Аналогичная ситуация наблюдалась и у больных второй группы. Значения показателя были выше на 43,2 % ($p < 0,05$), 35,6 % ($p < 0,05$) и 29,2 % ($p < 0,05$) соответственно. По сравнению с данными первой группы зафиксировано увеличение прочности сгустка на 18,7 % ($p < 0,05$), 10,9 % ($p < 0,05$) и 9,5 % ($p < 0,05$) соответственно.

У больных, получавших стандартную терапию и ремаксол зарегистрировано увеличение значений параметра на 39,8 % ($p < 0,05$), 31,9 % ($p < 0,05$) и 20,5 % ($p < 0,05$) соответственно. В отношении данных первой группы отмечено незначительное повышение прочности сгустка при поступлении на 15,9

% ($p < 0,05$), а на 4-5-е сутки – на 7,8 % ($p < 0,05$). В отношении же второй группы было достоверное уменьшение значений на 8-9-е сутки на 6,8 % ($p < 0,05$).

Процесс лизиса сгустка (ПЛС) у больных первой группы на первых двух этапах наблюдения превышал норму на 23,1 % ($p < 0,05$) и 32,9 % ($p < 0,05$) соответственно. Во второй группе при поступлении наблюдалось повышение значений параметра относительно нормы на 44,8 % ($p < 0,05$), на 4-5-е сутки – на 59,4 % ($p < 0,05$), а на 8-9-е сутки – на 38,5 % ($p < 0,05$). В отношении данных первой группы отмечено увеличение выраженности процесса на 17,6 % ($p < 0,05$), 20,0 % ($p < 0,05$) и 26,9 % ($p < 0,05$) соответственно (Рисунок 4.11).

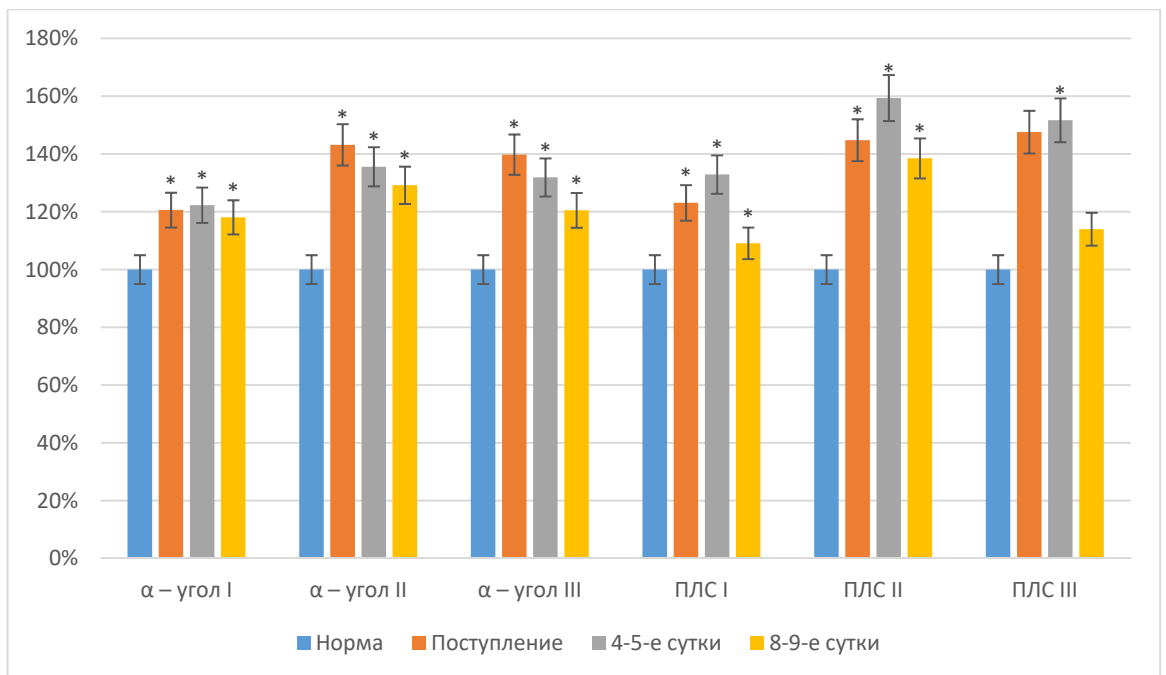


Рисунок 4.11 – Показатели прочности сгустка и лизиса сгустка у больных острым панкреатитом

У больных в третьей группе, которым применялась терапия с ремаксом при поступлении показатель ПЛС превышал норму на 47,6 % ($p < 0,05$), на 4-5-е сутки – на 51,8 % ($p < 0,05$). В отношении данных первой группы ус-

тановлено, что в те же сроки он был выше на 19,9 % ($p < 0,05$) и 14,2 % ($p < 0,05$). На 8-9-е сутки достоверных отличий от нормы и от первой группы выявлено не было, но по отношению ко второй группе наблюдалось уменьшение показателя на 17,7 % ($p < 0,05$).

Таким образом, исследования подтвердили, что при остром панкреатите уже в самые ранние сроки развиваются выраженные изменения состояния системы гемостаза. Показано, что у пациентов острым панкреатитом, имеющих коронавирусную инфекцию, гемостатические расстройства были более выражены и на фоне проводимой терапии их коррекция происходила замедленным темпом. Результаты показали, что включение ремаксола в комплексную терапию приводит к заметным влияниям на систему гемостаза пациентов острым панкреатитом с коронавирусной инфекцией.

Анализ исследованных показателей гомеостаза у больных острым панкреатитом на ранних стадиях (ранняя фаза) показывает, что при наличии у больных коронавирусной инфекции течение заболевания существенно утяжеляется. У пациентов регистрируются признаки системного поражения исследованных органов и систем, что обуславливает выраженные нарушения компонентов гомеостаза.

Установлено, что включение ремаксола в комплексную терапию больных острым панкреатитом, имеющих коронавирусную инфекцию, приводило к заметной коррекции нарушений гомеостаза и улучшением микроциркуляции.

4.5. Применение разработанного способа прогнозирование развития осложнений у больных острым панкреатитом

Важнейшим итогом представленных материалов является то, что доказана отягощающая роль коронавирусной инфекции на течение острого панкреатита.

Действительно, наличие коронавирусной инфекции существенным образом отягощает течение болезни. Клинически это проявлялось увеличением развития осложнений, в том числе нуждающихся в хирургических вмешательствах, удлинением срока пребывания больных в стационаре. Лабораторно-инструментальными проявлениями наличия отягощающего фона при наличии коронавирусной инфекции явились более значимые нарушения показателей гомеостаза, а также структурные изменения тканевых структур поджелудочной железы и окружающих тканей (по данным ультразвукового исследования (УЗИ) и компьютерной томографии (КТ)).

Несомненно, у пациентов острым панкреатитом, имеющих и коронавирусную инфекцию, возникает еще большая необходимость прогнозирования течения заболевания. Это определено еще и тем, что само по себе наличие COVID 19 является тяжелой патологией, при которой происходит поражение различных органов и систем и прежде всего легких. При такого рода заболевании высока летальность. Поэтому при такого рода ассоциации двух болезней важна своевременная информация по течению острого панкреатита и вероятности развития осложнений, что является основой для быстрой, соответствующей корректировке лечебных схем, в том числе и обоснования применения хирургических операций.

Должны подчеркнуть, что на настоящем этапе развития хирургии, который в целом одной из важнейших целей имеет углубленное изучение молекулярных механизмов болезни, позволяющей совершенствовать патогенетические схемы лечения, доказывает необходимость шире внедрять в работу хирурга персонализированные подходы в лечении.

Основываясь указанным, нами предложен и успешно применен в хирургии оригинальный способ прогнозирования развития осложнений, базирующийся и на персонализированных особенностях пациентов острым панкреатитом.

Коротко отметим, что в основу способа положены данные, полученные нами и имеющиеся в хирургии, о важности триггерных агентов в поражении

панкреоцитов – основы поражения поджелудочной железы – перекисного окисления мембранных липидов и фосфолипазной активности. Несомненно, в процессе мембранодестабилизации (мембранодеструкции) определенную роль отводится эндогенной интоксикации. Поэтому в разработанный способ включена оценка и течения явлений эндотоксемии.

Возвращаясь к самой идее персонифицированного подхода в прогнозировании острого панкреатита, отметим, что нами за основу взяты не только индивидуальные данные указанных компонентов гомеостаза, но более специфические данные. Речь идет о генетических особенностях организма пациентов. У больных острым панкреатитом нами исследован полиморфизм генов антиоксидантной системы.

Антиоксидантная система в качестве объекта нами выбрана из-за высочайшей значимости оксидативных процессов в пато- и танатогенезе острого панкреатита. В нашей лаборатории многочисленными исследованиями показано, что высокой значимостью одним из многочисленных генов антиоксидантной системы в этих процессах обладает митохондриальная супероксиддисмутаза.

Анализируя и синтезируя указанное, подытожим, что в разработанном способе рассматриваются показатели, которые во многом определяют патогенетические события у каждого конкретного пациента с учетом его генетического профиля. Это индекс токсичности плазмы по альбумину, уровень триеновых конъюгатов, активность фосфолипазы A_2 , наличие полиморфизма гена митохондриальной супероксиддисмутазы.

Индекс прогнозирования рассчитывается по следующей формуле:

$$IPRO = \frac{IT_2}{IT_1} + \frac{TK_2}{TK_1} + \frac{FA_2}{FA_1} + GSOD,$$

где IPRO – индекс прогнозирования развития осложнений,

IT_2 – индекс токсичности в текущий момент,

IT_1 – индекс токсичности в предыдущий момент,
 TK_2 – уровень триеновых конъюгатов в текущий момент,
 TK_1 – уровень триеновых конъюгатов в предыдущий момент,
 $FA2_2$ – активность фосфолипазы A_2 в текущий момент,
 $FA2_1$ – активность фосфолипазы A_2 в предыдущий момент,
 $GSOD$ – наличие/отсутствие (1/0) полиморфизма гена митохондриальной супероксиддисмутазы.

Применение такого рода расчета и анализа исследованных показателей у пациентов острым панкреатитом, в том числе больных, которые не включены в настоящее исследование, а их более 140, показало, что при значении показателя индекса прогнозирования развития осложнений менее 2,0 вероятность развития осложнений отсутствует, его повышение от 2,1 до 3,4 показывает низкую вероятность развития осложнений, увеличение значения показателя от 3,5 и более соответствует высокой степени вероятности развития осложнений (Таблица 4.6).

Таблица 4.6 – Значения индекса прогнозирования развития осложнений у пациентов острым панкреатитом

	Отсутствие вероятности развития осложнений	Низкая степень вероятности развития осложнений	Высокая степень вероятности развития осложнений
Индекс прогнозирования развития осложнений (IPRO)	2,0 и ниже	2,1 – 3,4	3,5 и выше

Результаты применения разработанного способа показали высокую его информативность. Ниже представим результаты значений индекса прогнозирования развития осложнений по исследованным группам в динамике наблюдения с выделением двух этапов (Таблица 4.7).

Таблица 4.7 – Значение индекса прогнозирования развития осложнений у больных острым панкреатитом

	Этапы	Группа		
		Первая	Вторая	Третья
2,0 и ниже	I	21 (46,7 %)	4 (22,2 %)	3 (18,8 %)
	II	33 (73,3 %)	3 (16,7 %)	5 (31,3 %)
2,1 – 3,4	I	14 (31,1 %)	6 (33,3 %)	6 (37,5 %)
	II	7 (15,6 %)	5 (27,8 %)	6 (37,5 %)
3,5 и выше	I	10 (22,2 %)	8 (50,0 %)	7 (43,8 %)
	II	5 (11,1 %)	10 (55,6 %)	5 (31,3 %)

Примечание: I – этап наблюдения 4-5 суток; II – этап наблюдения 8-9 суток.

В первой группе пациентов на первом этапе у большинства (46,7 %) пациентов индекс был ниже 2 ($1,34 \pm 0,31$), что свидетельствовало об отсутствии вероятности прогрессирования болезни и развития осложнений. Такого рода уровень индекса на втором этапе наблюдения был уже у 73,3 % пациентов.

У 14 (31,1 %) пациентов этой группы на первом этапе периода наблюдения индекс был на уровне $2,83 \pm 0,41$, что говорило о низкой степени вероятности прогрессирования болезни и развития осложнений. На втором же этапе значения такого рода уровня было только у 7 (15,6 %) больных.

Отметим, что высокий ($3,81 \pm 0,52$) уровень индекса, свидетельствующий о высокой степени вероятности прогрессирования болезни и развития

осложнений. В этой группе пациентов на первом контрольном этапе отмечен только у 10 (22,2 %). На второй контрольной точке аналогичные значения показателя выявлены еще реже – у 5 (11,1 %) больных.

Во второй группе пациентов, у которых острый панкреатит протекал на фоне новой коронавирусной инфекции на первом этапе только у 4 (22,2 %) пациентов индекс был ниже 2 ($1,43 \pm 0,28$), что свидетельствовало об отсутствии вероятности прогрессирования болезни и развития осложнений. Такого рода уровень индекса на втором этапе наблюдения был только у 3 (16,7 %) пациентов.

У 6 (33,3 %) пациентов второй группы на первом этапе периода наблюдения индекс был на уровне $2,923 \pm 0,44$, что говорило о низкой степени вероятности прогрессирования болезни и развития осложнений. На втором контрольном этапе значения такого рода уровня установлено у 5 (27,8 %) больных.

Отметим, что высокий уровень индекса (более 3,5), свидетельствующий о высокой степени вероятности прогрессирования болезни и развития осложнений, в этой группе пациентов на первом контрольном этапе отмечен только у 8 (50,0 %). На второй контрольной точке аналогичные значения показателя выявлены еще чаще – у 10 (55,6 %) больных.

В третьей группе пациентов, у которых острый панкреатит протекал на фоне новой коронавирусной инфекции, а комплексная терапия включала и ремаксол, на первом этапе у 3 (18,8 %) больных индекс был ниже 2 ($1,40 \pm 0,39$), что свидетельствовало об отсутствии вероятности прогрессирования болезни и развития осложнений. Такого рода уровень индекса на втором этапе наблюдения был уже у 5 (31,3 %) пациентов.

У 6 (37,5 %) больных этой группы на первом этапе периода наблюдения индекс был на уровне $2,91 \pm 0,38$, что соответствовала низкой степени вероятности прогрессирования болезни и развития осложнений. На втором этапе значения такого рода уровень также установлен у 6 больных.

Отметим, что высокий уровень индекса (более 3,5 - $3,88 \pm 0,40$), свидетельствующий о высокой степени вероятности прогрессирования болезни и развития осложнений, в этой группе пациентов на первом контрольном этапе отмечен у 7 (43,8 %) пациентов. На второй этапе аналогичные значения показателя выявлены реже – у 5 (31,3 %) больных.

Таким образом, применение способа оценки индекса прогнозирования развития осложнений у больных острым панкреатитом позволяет с высокой степенью достоверности определить направленность и характер течения заболевания.

С другой стороны, прикладная эффективность применения разработанного способа позволяет заключить о значимости исследованных показателей ряда патогенетических процессов на течение заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Весомой проблемой для современной медицины явилась пандемия из-за новой коронавирусной инфекции. Это особенно значимо для современной хирургии. Несомненно, содружественные состояния хирургических болезней и COVID-19 отличаются особенной тяжестью. В их ряду особенно проблематичны те патологии, которые сами протекают тяжело и приводят к высокой летальности. Нами проанализированы результаты лечения больных острым панкреатитом.

В качестве примера эта патология принята неслучайно. Острый панкреатит до настоящего времени сам по себе нуждается в совершенствовании лечебных схем. Разработанные оригинальные схемы лечения, которые основываются на оригинальных подходах и новейших технологиях далеко не всегда оказываются эффективными. Поэтому улучшение результатов лечения пациентов, имеющих острый панкреатит и новую коронавирусную инфекцию, является значимым, своевременным и должно базироваться на знаниях особенностей патогенеза. Это определило не только вектор, но и широту исследований, представленных в нашем научном труде.

Нам предстояло оценить не только особенности клинического течения острого панкреатита у пациентов, имеющих коронавирусную инфекцию, но и специфику нарушений гомеостаза.

При рассмотрении возможного спектра исследований компонентов гомеостаза, руководствовались значимостью их не только в патогенезе острого панкреатита, но и новой коронавирусной инфекции. Поэтому выбор остановили на изучении синдрома эндогенной интоксикации, липидного метаболизма, состояния системы гемостаза и микроциркуляции. Такого рода спектр исследований является основополагающим в определении направленности и тяжести болезни, в данном случае коморбидного состояния.

Исследования показали, что состояние пациентов острым панкреатитом первых двух групп (первая – пациенты не имели, вторая – имела COVID-

19) при поступлении было во многом аналогичным. Тяжесть панкреатита в группах, оцененная по APACHE II, составила от 6 до 9 баллов, по Renson – от 3 до 4 баллов, по Balthazar – от 7 до 10 баллов, что соответствовало средне-тяжелой форме.

Несомненно, это явилось неотъемлемой отправной точкой для исследований по особенностям течения болезни у пациентов, имеющих новую коронавирусную инфекцию, на фоне стандартизированной терапии.

С этой целью оценка тяжести пациентов острым перитонитом нами произведена в динамике, что позволило установить значимость новой коронавирусной инфекции на течение болезни.

При оценке тяжести острого панкреатита по шкале APACHE II оказалось, что в первой группе пациентов в процессе лечения при применении стандартизированной терапии оказалось, что к концу периода наблюдения (8-9 суток) до $3,14 \pm 0,42$ ($p < 0,05$).

Во второй же группе пациентов, напротив, течение болезни при наличие новой коронавирусной инфекции на фоне терапии сохранялось стабильно тяжелым. При оценке тяжести острого панкреатита по шкале APACHE II при применении стандартизированной терапии оказалось, что на первом контрольном этапе (4-5 суток) индекс повышался и был более 8 ($p < 0,05$) баллов, а на втором этапе – сохранялся высоким $7,41 \pm 0,51$ ($p < 0,05$).

Во многом аналогичная картина выявлена при оценке тяжести острого панкреатита в исследованных группах с использованием шкалы Renson. Так, в первой группе пациентов в процессе лечения количество баллов снижалось и на втором этапе составило только $2,01 \pm 0,30$ ($p < 0,05$). Во второй группе на фоне лечения уровень баллов сохранялся высоким: на первом этапе $3,89 \pm 0,27$, на втором – $3,66 \pm 0,34$ ($p < 0,05$).

При анализе эффективности терапии больных острым панкреатитом первой группы установлено, что на ее фоне течение болезни в большинстве случаев не прогрессировало. Оказалось, что в большинстве случаев у 80,0 %

пациентов консервативная терапия приводила к улучшению состояния больных.

Клиническая картина больных острым панкреатитом, которым не потребовались хирургические вмешательства, была типичной для такого рода болезни. На фоне консервативной стандартной терапии состояние больных улучшалось. Эффективность комплексной терапии определялась не только клинически, но и по данным лабораторно-инструментальных исследований.

Только у 9 (20,0 %) пациентов этой группы отмечено прогрессирование болезни, развитие разного рода осложнений, что потребовало корректировки схем лечения и включение в них хирургических вмешательств. У такого рода пациентов на фоне консервативной терапии в первые трое-пять суток пребывания больных в стационаре клиническая картина была типичной. Затем состояние пациентов заметно ухудшалось. Температура тела повышалась. Возникали перитонеальные явления. В брюшной полости диагностировано увеличение количества свободной жидкости. При инструментальной оценке установлены и увеличение явлений воспаления в поджелудочной железе и прилежащих к ней тканевых структурах, в том числе забрюшинного пространства. У больных определялась гипертензия желчевыводящих путей. Лабораторно в крови и моче выявлены значительное повышения активности исследованных панкреатито-зависимых ферментов.

Таким образом, у этих больных определялись показания к хирургическим вмешательствам. Пациентам проведены разного рода операции. В начале (у многих первый этап) произведены миниинвазивные вмешательства: санация и дренирование брюшной полости (лапароскопическая или под контролем УЗИ), у двух пациентов – и транспеченочное наружное дренирование желчного пузыря. У пяти больных такого рода хирургических вмешательств было достаточно для купирования прогрессирования острого панкреатита. Эти пациенты выздоровели и выписаны из стационара.

У четырех больных диагностировано прогрессирование поражения поджелудочной железы. У них выявлялись явления оментобурсита, забрю-

шинной флегмоны, очагов панкреонекроза (у трех пациентов). Им потребовалось проведение других хирургических вмешательств, в том числе и открытых: оментобурсостомии, некрсеквестрэктомии и др. Утяжеление состояния пациентов, прогрессирование эндотоксемии, возникновение полиорганной недостаточности приводили к смерти 2 (22,2 %) пациентов.

Во второй группе больных острым панкреатитом, имеющих и коронавирусную инфекцию, эффективность консервативной терапии была значительно ниже. Так, в этой группе больных она оказалась результативной только у 5 (27,8 %) пациентов из 18. Хирургические вмешательства применены у 13 (72,2 %) больных ($\chi=6,555$, $p=0,0114$).

Объем и характер вмешательств во многом соответствовал таковому, примененному в первой группе. У 9 пациентов в начале произведены миниинвазивные вмешательства: санация и дренирование брюшной полости (лапароскопическая или под контролем УЗИ), у трех пациентов – и транспеченочное наружное дренирование желчного пузыря. У пяти пациентов такого рода хирургических вмешательств было достаточно для купирования прогрессирования острого панкреатита. Больные выздоровели и выписаны из стационара.

У 8 пациентов выявлено прогрессирование острого панкреатита и развитие осложнений: оментобурсит, забрюшинная флегмона, очагов панкреонекроза (у 3-х пациентов). Этим больным проведен ряд хирургических вмешательств: оментобурсостомии, некрсеквестрэктомии и др. В этой группе летальность зарегистрирована в 4-х (30,7 %) случаях.

Таким образом, у больных острым панкреатитом, имеющих коронавирусную инфекцию, существенно отягощается течение заболевания. Фактически все исследованные клинико-лабораторные показатели течения болезни у такого рода больных отличались. Несомненно, важнейшим подтверждением была значительно меньшая эффективность традиционной (стандартизированной) консервативной терапии и большее (на 166,7 %, $\chi^2=4,305$; $p=0,038$) развитие осложнений.

Что лежит в основе отягощения течения острого панкреатита у больных, имеющих новую коронавирусную инфекцию?

Ответ на этот вопрос, который заключен во второй задачи работы, нам предстояло определить в дальнейших исследованиях. С этой целью применен ряд исследований, который позволил установить состояние одних из ведущих патогенетических механизмов патологии. Оценены эндогенная интоксикация, липидный метаболизм, состояние системы гемостаза. Кроме того, определена и микроциркуляция. В купе применение указанных способов представило возможным углубленно определить состояние патофизиологических процессов, от которых напрямую зависит течение острого панкреатита.

Отметим, что исследования нарушений гомеостаза и микроциркуляции при поступлении пациентов существенных различий в первой и второй группах не установлено. Этот важнейший факт также явился основанием для корректного сравнения течения болезни при наличии новой коронавирусной инфекции.

Оказалось, что на фоне проведения консервативной терапии, основанной на стандартизированных схемах, коррекция нарушений гомеостаза при остром панкреатите происходила по-разному.

Отличие относились ко всем исследованным компонентам.

В начале отметим, что выраженность синдрома эндогенной интоксикации во многом зависела от наличия COVID-19. Оказалось, что у пациентов острым панкреатитом второй группы с коронавирусной инфекцией явления токсемии были более выражены и продолжительны. Уровень гидрофильных токсинов в крови гидрофильного характера существенно возросло (на первом этапе более чем на 90 %, а на втором – более чем на 110 % ($p < 0,05$)). Зарегистрировано значительное повышение уровня и токсинов из гидрофильной группы. Проявлением прогрессирования синдрома эндогенной интоксикации при остром панкреатите на фоне коронавирусной инфекции был значительный рост индекса токсичности. В целом, при статистическом анализе

нами установлены достоверные различия показателей эндотоксикоза в первой и второй группах.

Таким образом, наличие COVID-19 сопровождается более значимыми явлениями эндогенной интоксикации.

По данным литературы, известно, что при одним из важнейших патогенетических механизмов, приводящих к поражению органов и систем, влияния на гомеостаз в целом, является оксидативный стресс. Важнейшую роль в поражении тканевых структур поджелудочной железы играет и фосфолипазная активность. В работе нами детально в динамике исследованы эти патогенетические агенты.

При поступлении в хирургическое отделение у больных острым панкреатитом регистрировалась активация перекисного окисления липидов и ферментов фосфолипазной системы, что подтверждено увеличением молекулярных уровня продуктов липоперекисления и активизацией фосфолипазы A_2 .

На фоне терапии динамика состояния этих процессов менялась по-разному. У пациентов первой группы уровень молекулярных продуктов липоперекисления в период интенсивной терапии существенно уменьшался. Такого рода динамика прослеживалась и по отношению фосфолипазной активности.

У пациентов второй группы интенсивность липоперекисления на фоне комплексной терапии сохранялась выраженной. Отмечено сохранение за отчетный период и высокой фосфолипазной активности.

Итак, в период консервативной терапии выраженность синдрома эндогенной интоксикации, оксидативного стресса, фосфолипазной активности, являющихся одними из основных патогенетических компонентов острого панкреатита, регистрировались в разной степени. Наиболее выраженными они оказались у больных, имеющих коронавирусную инфекцию, свидетельствуя о ее значимости в утяжелении течения патологии.

Весьма интересные данные по определению участия других патогенетических компонентов в прогрессировании острого панкреатита на фоне новой коронавирусной инфекции нами получены при изучении состояния системы гемостаза и микроциркуляции.

Исследования подтвердили, что при остром панкреатите уже в самые ранние сроки развиваются выраженные изменения состояния системы гемостаза. Показано, что у пациентов острым панкреатитом, имеющих коронавирусную инфекцию, гемостатические расстройства были более выражены и на фоне проводимой терапии их коррекция происходила замедленным темпом. Несомненно, такого рода изменения не могли не сказаться на состоянии микроциркуляции.

При анализе данных лазерной доплеровской флоуметрии установлено, что наличие новой коронавирусной инфекции приводит к заметным увеличениям нарушений микроциркуляции. Важно акцентировать внимание на факте устойчивости дисмикроциркуляторных явлений при проведении комплексной терапии у больных острым панкреатитом.

Таким образом, у больных острым панкреатитом, имеющих новую коронавирусную инфекцию, нарушения гомеостаза более выражены, что вносит определенный негативный вклад в течение болезни. Важное значение в патогенезе утяжеления коморбидной патологии играют триггерные агенты повреждения тканей – оксидативный стресс и активизация фосфолипаз, которые во многом лежат в основе эндогенной интоксикации, гемостатических расстройств и нарушений микроциркуляции.

Установление значимости указанных триггерных агентов в утяжелении острого панкреатита при новой коронавирусной инфекции определяет возможные векторы патогенетической терапии.

Наш выбор пал на ремаксол, который обладает антигипоксантным, антиоксидантным и гепатопротекторным действием.

Итак, в соответствие с задачами исследования, нами у пациентов острым панкреатитом, имеющих коронавирусную инфекцию, изучена эффективность комплексной терапии с ремаксолом.

На фоне комплексной терапии с ремаксолом отмечено улучшение состояния больных этой группы. Оказалось, что по шкале APACHE II на втором этапе установлено снижение значения индекса до $6,03 \pm 0,47$, что было достоверно меньше, чем во второй группе ($7,41 \pm 0,51$). Применение шкалы Renson в третьей группе показало, что у пациентов на фоне комплексной терапии индекс снижался на первом этапе до $3,45 \pm 0,36$, на втором этапе – до $2,71 \pm 0,21$ ($p < 0,05$), что было меньше по сравнению с таковым второй группы.

Во многом аналогичные результаты нами получены и при оценке тяжести острого панкреатита по шкале Balthazar. Так, через 8-9 суток применения комплексного лечения индекс уменьшался с $8,82 \pm 0,59$ (вторая группа) до $6,29 \pm 0,57$ ($p < 0,05$) (третья группа).

На фоне включения ремаксолола в комплексную терапию больных острым панкреатитом, имеющих коронавирусную инфекцию, течение болезни менялось. В большинстве случаев зарегистрирована эффективность терапии, что проявлялось в снижении количества разного рода осложнений (по сравнению со второй группой на 153,2 %, $\chi^2 = 3,915$; $p = 0,048$), что уменьшало количество хирургических пособий. Так, эффективность терапии зарегистрирована у 9 (56,3 %) из 16 пациентов. Прогрессирование болезни и развитие осложнений в этой группе больных диагностированы у 7 (43,7 %) пациентов. У пяти больных диагностировано прогрессирование поражения поджелудочной железы. У них возникали тяжелые осложнения (оментобурсит, забрюшинная флегмона, очаги панкреонекроза), что вынудило проведение других хирургических вмешательств, в том числе и открытых. В целом, включение ремаксолола в комплексную лечебную терапию такого рода больных приводит к изменению течения острого панкреатита. У пациентов этой группы течение болезни во многом соответствует таковому первой группы.

Включение в схему комплексной терапии инфузий ремаксолола приводит к существенному изменению гомеостаза больных острым панкреатитом.

Такого рода способность препарата проявлялась в действии на ключевые механизмы токсиногенеза, в частности на уменьшение выраженности катболических явлений не только в очаге повреждения, но и на организменном уровне. Несомненно, указанное положительное влияние было и по отношению органов детоксикационной системы. В целом при комплексной терапии с ремаксололом к 8-9-м суткам у пациентов третьей группы, судя по уровню токсинов в крови, отмечено существенное снижение выраженности синдрома эндогенной интоксикации.

Включение ремаксолола в комплекс лечения больных острым панкреатитом и новой коронавирусной инфекции приводит к заметному снижению оксидативного стресса и фосфолипазной активности – основных триггерных факторов мембранодестабилизирующих явлений – основы патогенеза острого панкреатита. Доказано, что существенное действие комплексной терапии на эти компоненты гомеостаза проявляется уже в ранние сроки, что имеет важное значение на течение болезни.

Установлено, что включение ремаксолола в комплексную терапию приводит к заметным влияниям на систему гемостаза. Статистически значимый эффект такого рода лечения отмечен на первом контрольном этапе (4-5 суток).

Представленные эффекты апробированной комплексной терапии у больных острым тяжелым панкреатитом, имеющих коронавирусную инфекцию, не могли не отразиться на состоянии микроциркуляции. У пациентов третьей группы такого рода лечение приводило к существенному снижению выраженности нарушений микроциркуляции, что проявлялось уменьшением свертывающей способности и активизацией фибринолиза.

Таким образом доказано, что включение ремаксолола в комплексную терапию больных острым панкреатитом, имеющих коронавирусную инфекцию, приводило к заметной коррекции нарушений гомеостаза и улучшением мик-

роциркуляции. Весьма значимо то, что такого рода лечение проявляет положительное действие в ранние сроки от начала заболевания, что и явилось основой предупреждения его прогрессирования и развития осложнений.

Важнейшим итогом представленных материалов является то, что доказана отягощающая роль коронавирусной инфекции на течение острого панкреатита.

Несомненно, у пациентов острым панкреатитом, имеющих и коронавирусную инфекцию, возникает еще большая необходимость прогнозирования течения заболевания. Это определено еще и тем, что само по себе наличие COVID 19 является тяжелой патологией, при которой происходит поражение различных органов и систем и прежде всего легких. Поэтому при такого рода ассоциации двух болезней важна своевременная информация по течению острого панкреатита и вероятности развития осложнений, что явится основой для быстрой, соответствующей корректировке лечебных схем, в том числе и обоснования применения хирургических операций.

На настоящем этапе развития хирургии, который в целом одной из важнейших целей имеет углубленное изучение молекулярных механизмов болезни, позволяющей совершенствовать патогенетические схемы лечения, доказывает необходимость шире внедрять в работу хирурга персонализированные подходы в лечении.

Основываясь указанным, нами предложен и успешно применен в хирургии оригинальный способ прогнозирования развития осложнений, базирующийся и на персонализированных особенностях пациентов острым панкреатитом.

В основу способа положены данные, полученные нами и имеющиеся в хирургии, о важности триггерных агентов в поражении панкреоцитов – основы поражения поджелудочной железы – перекисного окисления мембранных липидов и фосфолипазной активности. Несомненно, в процессе мембранодестабилизации (мембранодеструкции) определенную роль отводится эндоген-

ной интоксикации. Поэтому в разработанный способ включена оценка и течения явлений эндотоксемии.

Возвращаясь к самой идеи персонализированного подхода в прогнозировании острого панкреатита, отметим, что нами за основу взяты не только индивидуальные данные указанных компонентов гомеостаза, но более специфические данные. Речь идет о генетических особенностях организма пациентов. У больных острым панкреатитом нами исследован полиморфизм генов антиоксидантной системы.

Таким образом, результаты исследования, на наш взгляд, имеют важнейшее значение для хирургической панкреатологии. Это определено не только тем, что они указывают на важнейшие причины прогрессирования и развития осложнений у больных острым панкреатитом, имеющих новую коронавирусную инфекцию, но и определяют основные направления по их предупреждению. В целом, указанное вносит определенный вклад в лечение этой тяжелой коморбидной патологии и определяет вектор дальнейшего совершенствования.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Полученные результаты работы, определяя значимость новой коронавирусной инфекции на течение острого панкреатита и развитие осложнений, устанавливают важность нарушений гомеостаза на течение заболевания в самые ранние сроки болезни, когда формируется патогенетическая программа по возникновению некротических явлений со стороны тканевых структур поджелудочной железы. В эти сроки вектор терапии должен быть направлен на основные триггерные агенты повреждения. Разработанная схема лечения позволила уменьшить выраженность воспалительных явлений в поджелудочной железе, сократить вероятность прогрессирования болезни и развитие осложнений. В силу того, что в патогенезе острого панкреатита определенное значение имеют и другие патологические агенты. Поэтому имеются веские основания для установления их роли при остром панкреатите в ранней фазе, что позволит еще в большей степени оптимизировать лечебные программы и

уменьшить вероятность прогрессирования болезни. Несомненную научно-практическую ценность будут иметь исследования по персонифицированному установлению течения исследованной коморбидной патологии.

ВЫВОДЫ

1. При сочетании острого среднетяжелого панкреатита и коронавирусной инфекции происходит утяжеление болезни (по шкале APACHE II количество оценочных баллов за период ранней фазы увеличивается на у 47,3 %, по Имре-Рэнсона – на 16,2 %, по Balthazar – на 17,3 %, $p < 0,05$) и увеличение разного рода осложнений (на 166,7 %, $\chi^2 = 4,305$; $p = 0,038$).

2. Утяжеление острого панкреатита при коронавирусной инфекции сопряжено с большими нарушениями гомеостаза в начальные сроки: явления эндотоксемии возрастали на 16,3-37,2 %, оксидативного стресса – на 24,3-45,1 %, фосфолипазная активность – на 34,3-46,8 %. При этом сохраняются выраженные явления гиперкоагулемии, угнетения фибринолитической активности и дисмикроциркуляторные явления.

3. Включение в комплексную терапию ремаксолола приводит к улучшению результатов комплексного лечения больных острым панкреатитом с новой коронавирусной инфекцией (по шкале APACHE II количество оценочных баллов за период ранней фазы уменьшается на у 18,6 %, по шкале Имре-Рэнсона – на 26,0 %, по шкале Balthazar – на 28,7 %, $p < 0,05$), снижению количества разного рода осложнений (по сравнению со второй группой на 153,2 %, $\chi^2 = 3,915$; $p = 0,048$) и сокращению времени пребывания больных в стационаре (по сравнению со второй группой на 16,0 %, $p < 0,05$).

4. В основе улучшения результатов лечения указанной коморбидной патологии на фоне комплексной терапии лежит ее способность восстанавливать ряд компонентов гомеостаза: существенно уменьшать выраженность синдрома эндогенной интоксикации, фосфолипазной активности, оксидативного стресса, гемокоагуляционных расстройств и корректировать микроциркуляторные явления (восстановление показателей варьируют от 13,4 до 28,3 %).

5. Разработанный способ, основанный на оценке в динамике показателей патогенетически значимых компонентах гомеостаза, позволяет с высокой информативностью прогнозировать течение острого панкреатита и развитие осложнений у больных с коронавирусной инфекцией (средняя чувствительность способа – 92,4 %, специфичность – 82,3 %).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для оптимизации течения острого панкреатита и развития осложнений у больных, имеющих новую коронавирусную инфекцию, при поступлении пациентов в стационар в комплексную терапию рекомендуется включение ремаксола – внутривенные введения 800,0 мл препарата в течение 3-х суток, а затем 400,0 мл в течение 3-5-и суток.

С целью прогнозирования течения острого панкреатита и развития осложнений в ранней фазе рекомендуется использовать разработанный способ. Способ позволяют персонафицировано прогнозировать течение болезни. При значении показателя индекса прогнозирования развития осложнений менее 2,0 вероятность развития осложнений отсутствует, его повышение от 2,1 до 3,4 показывает низкую вероятность развития осложнений, увеличение значения показателя более 3,5 соответствует высокой степени вероятности развития осложнений. Данные, полученные при использовании разработанного способа, являются основой для своевременной корректировки схем лечения, в том числе применения хирургических вмешательств.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- DK – диеновые конъюгаты;
- GSOD – полиморфизм гена митохондриальной супероксиддисмутазы;
- IT – индекс токсичности;
- IT₂ – индекс токсичности в текущий момент;
- IT₁ – индекс токсичности в предыдущий момент;
- α – угол – прочность сгустка крови;
- M – показатель микроциркуляции;
- MDA – малоновый диальдегид;
- MSM – молекулы средней массы;
- OCA – общая концентрация альбумина;
- ПОЛ – перекисное окисление липидов;
- RSA – резерв связывания альбумина;
- SOD – супероксиддисмутаза;
- ТБК – тиобарбитуровая кислота;
- FA2 – фосфолипаза A₂;
- ИЭМ - индекс эффективности микроциркуляции;
- K_v - коэффициент вариации;
- R – время реакции;
- ПЛС – показатель лизиса сгустка;
- IPRO – индекс прогнозирования развития осложнений;
- TK₂ – уровень триеновых конъюгатов в текущий момент;
- TK₁ – уровень триеновых конъюгатов в предыдущий момент;
- FA2₂ – активность фосфолипазы A₂ в текущий момент;
- FA2₁ – активность фосфолипазы A₂ в предыдущий момент;
- ТЭГ – тромбоэластограмма;
- ЭСА – эффективная концентрация альбумина

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. COVID-19: первый опыт. 2020 / Коллективная монография. Под редакцией проф. П.Б. Зотова. – Тюмень: Вектор-Бук, 2021. – 463 с.
2. Абдоминальное перфузионное давление как предиктор развития острого панкреатита у пациентов с тяжелой сочетанной травмой / А.В. Смолькина, Р.М. Евсеев, А.А. Гончарова [и др.]. // Современные проблемы науки и образования. - 2019. - № 6. - С. 162.
3. Андреева, С.Д. Цитохимическая характеристика содержания сукцинатдегидрогеназы в клетках крови при экспериментальном остром деструктивном панкреатите / С.Д. Андреева, Д.Г. Мухаматшина // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2011. – № 1. – С. 24-26.
4. Антиоксидантная и магнито-лазерная терапия в комплексном лечении больных панкреонекрозом / А.Е. Климов, А.Ю. Корольков, А.В. Рыков [и др.]. // Российский медицинский журнал. – 2007. – № 5. – С. 18-20.
5. Багненко, С.Ф. Малоинвазивные технологии в лечении тяжелых форм острого панкреатита в различные периоды заболевания / С.Ф. Багненко, А.Д. Толстой, Н.В. Рухляда // Вестн. хирургии. – 2002. – № 6. – С. 30-34.
6. Балныков, С.И. Прогнозирование исхода заболевания у больных некротическим панкреатитом / С.И. Балныков, Т.Ф. Петренко // Хирургия. – 2010. – № 3. – С. 37-40.
7. Белоцерковская, Ю.Г. Covid-19: респираторная инфекция, вызванная новым коронавирусом: новые данные об эпидемиологии, клиническом течении, ведении пациентов / Ю.Г. Белоцерковская, А.Г. Романовских, И.П. Смирнов // Consilium Medicum. – 2020. – № 3. – С. 12–20.
8. Беляков, Н.А. Коронавирусная инфекция COVID 19. Природа вируса, патогенез, клинические проявления / Н.А. Беляков, В.В. Рассохин, Е.Б. Ястребова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2020. – № 1. – С. 7-21.

9. Березкина, С.Ю. Пути улучшения диагностики, прогноза и хирургической тактики при остром панкреатите: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С. Ю. Березкина. – М., 2006. – 19 с.
10. Биличенко, Т.Н. Эпидемиология новой коронавирусной инфекции (Covid-19) / Т.Н. Биличенко // Академия медицины и спорта. – 2020. – № 1. – С. 14-20.
11. Бисенков, Л.Н. Неотложная хирургия груди и живота: руководство для врачей / Л.Н. Бисенков, П.Н. Зубарев, В.М. Трофимов. – М.: СпецЛит, 2015. – 574 с.
12. Болезни органов пищеварения в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19): времен. метод. рек. / О.М. Драпкина, И.В. Маев, И.Г. Бакулин [и др.]. // Профилактич. медицина. – 2020. – № 23. – С. 2120-2152.
13. Болезни органов пищеварения. В 3 ч. Часть 1 / Н.Н. Николаева, Е.Г. Грищенко, Л.В. Николаева, О.А. Байкова, П.В. Одинцов. – Красноярск: Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, 2019. – 29 с.
14. Борисова, С.Ю. Повреждения и заболевания брюшной стенки и органов брюшной полости / С.Ю. Борисова. – СПб.: Лань, 2018. – 144 с.
15. Будкевич, Е. В. Биомедицинские нанотехнологии / Е.В. Будкевич, Р.О. Будкевич. – СПб.: Лань, 2022. – 176 с.
16. Бунятян, Н.Д. Функционально-системные реакции организма при эндотоксикозе и их коррекция / Н.Д. Бунятян, А.П. Власов // Фармация. – 2011. – № 6. – С. 43-46.
17. Бурневич, С.З. Диагностическая и лечебная тактика при стерильном и инфицированном панкреонекрозе: автореф. дис. ... док. мед. наук / С.З. Бурневич. – М., 2005. – 215 с.
18. Бухаров, С. В. Химия и технология антиоксидантов химических и биологических систем / С.В. Бухаров. – Казань: Казанский национальный исследовательский технологический университет, 2018. – 152 с.

19. Варианты течения COVID-19 / Е.З. Голухова, М.М. Рыбка, И.В. Ключников [и др.]// Креативная кардиология. – 2021. – № 1. – С. 2-8.
20. Вахрушев, Я.М. Лечение билиарнозависимого панкреатита после холецистэктомии у больных желчнокаменной болезнью / Я.М. Вахрушев, Н.С. Кропачева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – № 8. – С. 42-45.
21. Вашетко, Р. В. Острый панкреатит и травмы поджелудочной железы: руководство для врачей / Р. В. Вашетко, А. Д. Толстой, А. А. Курыгин. – СПб.: Питер, 2000. – 320 с.
22. Верхулецкий, И.Е. Комплексное лечение острых кровоточащих эрозивноязвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки при остром деструктивном панкреатите / И.Е. Верхулецкий, Ю.Г. Луценко // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2006. – № 3. – С. 369-372.
23. Вечорко, В. И. Диагностика и лечение острых хирургических заболеваний у пациентов с COVID-19 / В.И. Вечорко, В.Д. Аносов, Б.В. Силаев // Вестн. РГМУ. – 2020. – № 3. – С. 71–76.
24. Влияние стентирования главного панкреатического протока на результаты лечения больных с острым панкреатитом / В.В. Можаровский, А.Г. Мутных, И.Н. Жуков, К.В. Можаровский // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2019. – № 9. – С. 13-17.
25. Внутренние болезни / В.П. Царев, И.И. Гончарик. – М.: Новое знание, 2013. – 439 с.
26. Вопросы безопасности лекарственной терапии COVID-19 / Д.Г. Левитова, С.А. Грачева, А.С. Самойлов [и др.]// Архивъ внутренней медицины. – 2020. – № 3. – С. 21-26.
27. Восстановление детоксикационной способности организма при эндотоксикозе под действием антиоксидантной терапии / А. П. Власов, Н. Д. Бунятян, О. Н. Быханова [и др.]// Клиническая фармакология и терапия. – 2013. – № 1. – С. 51-54.

28. Восстановление репаративной способности тканей при остром панкреатите / А.П. Власов, П.П. Зайцев, Т.И. Власова [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2019. – № 3. – С. 73-79.
29. Горбунов, Ю.В. Оптимизация хирургической тактики при остром панкреатите : автореф. дис....канд. мед. наук / Ю.В. Горбунов. – Самара, 2003. – 24 с.
30. Гордиенко, А.В. Госпитальная терапия / А.В. Гордиенко. – СПб.: Спецлит, 2020. – 638 с.
31. Горский, В. Синдром системной воспалительной реакции и возможный путь коррекции при остром панкреатите / В. Горский, М. Агапов, М. Хорева // Врач. – 2014. – № 7. – С. 46-49.
32. Гришин, А.В. Неотложные состояния и клинические маски острого панкреатита: основные принципы диагностики и лечения / А.В. Гришин // Доказательная гастроэнтерология, – 2013. – № 1. – С. 28-35.
33. Дадали, В.А. Значение активных форм кислорода для функционирования клетки. Биохимические механизмы действия природных антиоксидантов / В.А. Дадали, Ю.В. Дадали, Л.Б. Гайковская. – СПб.: Северо-западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 2019. – 60 с.
34. Демин, Д.Б. О патогенетическом подходе к лечению острого панкреатита / Д.Б. Демин, М.С. Фуныгин, А.А. Чегодаева // Оренбургский медицинский вестник. – 2013. – № 1. – С. 72-75.
- 35.
36. Джумабеков, А.Т. Прогнозирование развития осложнений и летального исхода при остром деструктивном панкреатите / А.Т. Джумабеков, С.М. Абуов, С.М. Жарменов // Вестник АГИУВ. – 2014. – № 3. – С. 12-16.
37. Диагностика и лечение больных с панкреонекрозом легкой степени тяжести / А.В. Трубачева, В.В. Анищенко, В.Т. Долгих, Ю.В. Кузнецов // Медицина в Кузбассе. – 2014. – № 2. – С. 25-29.

38. Диагностика и лечение острого панкреатита / А.С. Ермолов, П.А. Иванов, Д.А. Благовестнов [и др.]. – М.: ВИДР, 2013. – 382 с.
39. Диагностика и хирургическое лечение панкреонекроза / Э.И. Гальперин, Т.Г. Дюжева, К.В. Докучаев [и др.]. // Хирургия. – 2003. – № 3. – С. 55-59.
40. Динамика провоспалительных цитокинов при панкреатогенном ферментативном перитоните / С.Л. Лобанов, Н.Н. Цыбиков, Ю.С. Ханина [и др.].// Забайкальский медицинский вестник. – 2012. – № 1. – С. 12-18.
41. Дополнение мексидола к препаратам для профилактики послеоперационного панкреатита на основе современных знаний патогенеза его ранней фазы / С.З. Каджаева, У.С. Беслекоев, Э.А. Перисаева, А.С. Асатрян // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – № 1. – С. 25-27.
42. Дугиева, М.З. Клиническая эффективность антиоксидантной терапии в хирургической практике / М.З. Дугиева, З.З. Багдасарова // Анестезиология и реаниматология. – 2004. – № 2. – С. 73-76.
43. Дьякова, Н.А. Гигиена и экология человека / Н.А. Дьякова, С.П. Гапонов, А.И. Сливкин. – СПб.: Лань, 2023. – 300 с.
44. Ермолов, А.С. Патогенетические подходы к диагностике и лечению острого панкреатита / А.С. Ермолов, П.А. Иванов, А.В. Гришин // Хирургия. Журнал имени Н. И. Пирогова. – 2007. – № 5. – С. 4-8.
45. Значение исследования продуктов глубокого окисления белков в клинике внутренних болезней / О.С. Полунина, М.О. Филиппова, Л.П. Воронина [и др.]. – Астрахань: АГМУ, 2021. – 27 с.
46. Зурнаджьянц, В.А. Диагностическая и прогностическая роль белков острой фазы при остром панкреатите / В.А. Зурнаджьянц, Э.А. Кчибеков // Инфекции в хирургии. – 2009. – № 2. – С. 45-47.
47. Иванов, Ю.В. Эффективность мексидола при остром панкреатите / Ю.В. Иванов, С.М. Чудных, А.Г. Мозгалин // Клиническая медицина. – 2002. – Т. 80, № 9. – С. 44-46.

48. Ильченко, Л.Ю. Ремаксол: механизмы действия и применение в клинической практике. Часть 1 / Л.Ю. Ильченко, С.В. Оковитый // Архивъ внутренней медицины. – 2016. – № 2. – С. 16-21.
49. Ильченко, Л.Ю. Ремаксол: механизмы действия и применение в клинической практике. Часть 2 / Л.Ю. Ильченко, С.В. Оковитый // Архивъ внутренней медицины. – 2016. – № 3. – С. 8-18.
50. Интенсивная терапия тяжелого острого панкреатита / А.В. Александрова, М.Е. Ильинский, С.И. Рей [и др.]. // Журнал им. Н.В. Склифосовского. Неотложная медицинская помощь. – 2012. – № 4. – С. 34-43.
51. Инфекция COVID-19 и органы пищеварения / Д.С. Бордин, М.А. Кирюкова, М.И. Шенгелия, С.В. Колбасников // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – № 15. – С. 12–16.
52. Инфицированный панкреонекроз, осложненный свищом пищеварительных путей / А.А. Калиев, Б.С. Жакиев, Ж.О. Абди, М.Т. Кенжебаев // Оренбургский медицинский вестник. – 2013. – № 4. – С. 19-23.
53. К вопросу о применении детоксикационной терапии у пациентов с инфицированными формами панкреонекроза / Р.З. Макушин, Э.Х. Байчоров, Б.Б. Хациев [и др.]. // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2010. – № 2. – С. 23-25.
54. Калягин, А.Н. Алкоголь и печень: монография / А.Н. Калягин. – Иркутск: ИГМУ, 2015. – 51 с.
55. Каримов, Ш.И. Современные проблемы диагностики острого панкреатита и разработка клинической системы его диагностики / Ш.И. Каримов, В.Л. Ким, М.Ш. Хакимов // Медицинский журнал Узбекистана. – 2005. – № 2. – С. 14-18.
56. Классификация острого панкреатита: современное состояние проблемы / С.Ф. Багненко, В.Р. Гольцов, В.Е. Савелло, Р.В. Вашетко // Вестник хирургии. – 2015. – № 5. – С. 86-92.
57. Клигуненко, Е.Н. Клиническая эффективность ремаксола в объемной инфузионной терапии острого панкреатита / Е.Н. Клигуненко, Б.Ю.

- Мурызина // Медицина неотложных состояний. – 2018. – № 7. – С. 90-100.
58. Клинический случай: острый панкреатит с клинической картиной острого аппендицита / А.Ю. Михайлов, Р.Б. Рахматов, Э.Р. Гиззатуллин, С.Н. Стяжкина // Modern Science. – 2022. – № 4-3. – С. 96-98.
59. Козлова, Н.М. Хронический панкреатит / Н.М. Козлова. – Иркутск: Иркутский государственный медицинский университет, 2020. – 78 с.
60. Комбинированное этапное лечение панкреонекроза / Д.Б. Демин, Ю.Ю. Солодов, Ю.А. Соболев [и др.]. // Оренбургский медицинский вестник. – 2019. – № 2. – С. 32-37.
61. Кондратюк, А.П. Цитологическая и микробиологическая характеристики острого некротизирующего панкреатита / А.П. Кондратюк // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2015. – № 1. – С. 17-19.
62. Концепция «обрыва» панкреонекроза – ключ к решению проблемы деструктивного панкреатита / А.Д. Толстой, В.Б. Краснорогов, В.Р. Гольцов, В.Г. Двойнов // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2001. – Т. 160, № 6. – С. 26-30.
63. Коробка, В.Л. Профилактика послеоперационного деструктивного панкреатита и несостоятельности панкреатодигестивных анастомозов после резекции поджелудочной железы / В.Л. Коробка, О.И. Глушкова, Р.Е. Громыко // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2012. – № 3. – С. 7-13.
64. Костюченко, А.Л. Неотложная панкреатология / А.Л. Костюченко, В.И. Филин. – СПб.: Изд-во «Деан», 2000. – 480 с.
65. Кукош, М.В. Диагностика острой хирургической патологии / М.В. Кукош, В.И. Демченко. – Казань: Приволжский исследовательский медицинский университет, 2018. – 68 с.

66. Кчибеков, Э.А. Клинико-диагностическое значение белков острой фазы воспаления при остром панкреатите и холецистите : дисс. ... канд. мед. наук / Э.А. Кчибеков. – Астрахань, 2005. – 198 с.
67. Лобанов, С. Л. Современные подходы к лечению острого панкреатита / С. Л. Лобанов, А. В. Степанов, Л. С. Лобанов. – Чита: ИИЦ ЧГМА, 2008. – 160 с.
68. Лобанов, С.Л. Значение изменений микроциркуляции при панкреонекрозе в первые сутки заболевания для прогноза исхода болезни / С.Л. Лобанов, Н.И. Троицкая // Забайкальский медицинский вестник. – 2013. – № 2. – С. 12-19.
69. Лобанов, С.Л. Нарушение микроциркуляции при различных вариантах течения панкреонекроза / С.Л. Лобанов, Н.И. Троицкая // Вестник Бурятского государственного университета. – 2013. – № 12. – С. 25-31.
70. Малоинвазивные технологии в лечении острого панкреатита / Н.П. Володченко, П.И. Иванощук, О.Н. Денискин, С.А. Полянский // Амурский медицинский журнал. – 2017. – № 2. – С. 47-49.
71. Маль, С.В. Преимущество антиоксидантов над ингибиторами протеаз в лечении острого панкреатита и профилактике его осложнений (экспериментально-клиническое исследование) : автореф. дис. докт... мед. наук / С.В. Маль. – Ростов-на-Дону, 2007. – 42 с.
72. Мартов, Ю.Б. Острый деструктивный панкреатит: монография / Ю.Б. Мартов, В.В. Кирковский, В.Ю. Мартов. – М.: Медицинская литература, 2021. – 80 с.
73. Марухов, А.В. Предупреждение острого респираторного дистресс-синдрома при тяжелом остром панкреатите: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.В. Марухов. – М., 2016. – 25 с.
74. Микробный пейзаж больных с распространенным стерильным панкреонекрозом в динамике комплексного лечения / В.П. Саганов, Н.В. Фаткуллин, С.Б. Бутуханов [и др.]. // Acta biomedica scientifica. – 2015. – № 2. – С. 2-8.

75. Молекулярные основы патогенеза COVID-19 / Ф.Н. Новиков, В.С. Стройлов, И.В. Свитанько, В.Е. Небольсин // Успехи химии. – 2020. – № 8. – С. 15-19.
76. Мустафина, И.Г. Основы патологии / И.Г. Мустафина. – СПб.: Лань, 2023. – 436 с.
77. Мухин, А.С. Особенности антибиотикотерапии при лечении инфицированного панкреонекроза полуоткрытым методом с активным проточно-промывным дренированием / А.С. Мухин, О.А. Мокеев, М.Н. Киселев // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2016. – № 4. – С. 8-16.
78. Недашковский, Э.В. Принципы интенсивной терапии острого панкреатита в стадии острой токсемии / Э.В. Недашковский, С.В. Бобовник // Вестник интенсивной терапии. – 2003. – № 5. – С. 32-34.
79. Нестеренко, Ю.А. Гнойно-некротические осложнения острого панкреатита / Ю.А. Нестеренко, А.Н. Мищенко, С.В. Михайлусов. – М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 1998. – 179 с.
80. Новая коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) в Москве на примере клинических случаев / М.А. Макарова, Л.Р. Шакурова, О.Н. Новоселова [и др.] // Практическая пульмонология. – 2020. – № 1. – С. 29–36.
81. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения / В.Т. Ивашкин, А.А. Шептулин, О.Ю. Зольникова [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2020. – № 7. – С. 25-28.
82. Новые возможности лечения острого панкреатита / К.Л. Гройзик, А.В. Костырной, Е.С. Алексеева [и др.]. // Таврический медико-биологический вестник. – 2022. – № 2. – С. 38-43.
83. О необходимости переосмысления лечебной тактики при остром панкреатите в массовом хирургическом сознании / Д.Б. Демин, Ю.Ю. Солодов, М.С. Фуныгин [и др.]. // Альманах молодой науки. – 2016. – № 3. – С. 15-19.

84. Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания / Е. Б. Меньщикова, Н. К. Зенков, В. З. Ланкин [и др.]. – Новосибирск, 2008. – 120 с.
85. Опыт лечения больных с острым панкреатитом тяжелой степени / С.Н. Завгородний, А.И. Рылов, М.А. Кубрак [и др.]// Вестник проблем биологии и медицины. – 2017. – № 4. – С. 126-132.
86. Опыт хирургического лечения больных в условиях новой коронавирусной инфекции / А.Г. Хасанов, И.Ф. Суфияров, А.М. Меньшиков [и др.]// Медицинский вестник Башкортостана. – 2021. – № 1. – С. 13-17.
87. Особенности ведения больных с гастроэнтерологической патологией в условиях пандемии COVID-19 / В.Б. Гриневич, Ю.А. Кравчук, Е.И. Ткаченко [и др.]. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – № 4. – С. 3-18.
88. Особенности воздействия факторов риска на развитие панкреатита и профилактическая роль физической культуры / В.А. Лазаренко, А.Е. Антонов, Ю.П. Новомлинец, А.А. Степченко // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура. – 2017. – № 4. – С.1-8.
89. Особенности дренажных систем при лечении местных гнойных осложнений деструктивного панкреатита / В.В. Бесчастнов, М.Г. Рябков, А.С. Мухин [и др.]// Забайкальский медицинский вестник. – 2017. – № 2. – С. 14-19.
90. Особенности хирургического лечения острого панкреатита / А. И. Имамов, К. К. Холматов, И. Х. Атабоев, Б.А. Туйчиев // Вестник экстренной медицины. – 2011. – № 4. – С. 21-24.
91. Остроумова, О.Д. Лекарственно-индуцированный острый панкреатит: патогенетические механизмы / О.Д. Остроумова, Е.С. Акимова, А.И. Кочетков // Сибирское медицинское обозрение. – 2021. – № 3. – С. 15-18.
92. Острый деструктивный панкреатит: диагностика и лечение / С.Н. Стяжкина, В.А. Ситников, А.В. Леднева, В.И. Коробейников // Международ-

- ный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2011. – № 5. – С. 110-112.
93. Острый панкреатит в молодом возрасте / А.А. Акимов, С.Н. Стяжкина, А.А. Валинуров [и др.]// Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2018. – № 4. – С. 18-21.
94. Острый панкреатит после кардиохирургических вмешательств в условиях искусственного кровообращения / Д.В. Гарбузенко, Д.В. Белов, А.А. Фокин, Е.Б. Милюевская // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2019. – № 5. – С. 23-27.
95. Отдаленные результаты хирургического лечения хронического кистозного панкреатита / Н.Ю. След, Д.В. Черданцев, А.Е. Попов [и др.]// Сибирское медицинское обозрение. – 2015. – № 4. – С. 15-18.
96. Панкреонекроз: актуальные вопросы классификации, диагностики и лечения (результаты анкетирования хирургических клиник Российской Федерации) / В. С. Савельев, М. И. Филимонов, Б. Р. Гельфанд [и др.]. // Consilium Medicum – 2000. – Т. 2, № 7. – С. 34-39.
97. Патогенетические подходы в лечении больных острым тяжелым панкреатитом / Е.А. Цеймах, В.А. Бомбизо, П.Н. Булдаков, А.А. Аверкина // Сибирское медицинское обозрение. – 2019. – № 3. – С. 12-18.
98. Патологическая анатомия инфекции, вызванной SARS-CoV-2 / Е.А. Коган, Ю.С. Березовский, Д.Д. Проценко, Т.Р. Багдасарян [и др.]// Судебная медицина. – 2020. – № 6. – С. 8-30.
99. Питание больных с острым панкреатитом / Е.Е. Ачкасов, Н.М. Федоровский, А.В. Пугаев, С.В. Калачев // Общая реаниматология. – 2008. – № 2. – С. 48-51.
100. Подолужный, В.И. Острый панкреатит: современные представления об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении / В.И. Подолужный // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2017. – № 4. – С. 29-34.

101. Пожилова, Е.В. Влияние антигипоксантов на развитие каррагинин-индуцированного воспаления / Е.В. Пожилова // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П.Павлова. – 2014. – № 4. – С. 25-28.
102. Полянцев, А.А. Прогнозирование и профилактика эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных острым панкреатитом / А.А. Полянцев, В.А. Иевлев, И.В. Трухань // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2012. – № 1. – С. 60-63.
103. Попов, А.Е. Острый панкреатит. Современные принципы диагностики и лечения / А.Е. Попов. – Красноярск: Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, 2018. – 46 с.
104. Потупчик, Т.В. Лекарственные средства, влияющие на функции органов пищеварения / Т.В. Потупчик, О.Ф. Веселова, Е.Н. Бочанова. – Красноярск: Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, 2019. – 152 с.
105. Применение антигипоксантов в комплексном лечении острого панкреатита / Д.А. Ключко, В.Е. Корик, С.А. Жидко, П.В. Ходосов // Медицинские новости. – 2011. – № 9. – С. 15-18.
106. Применение регионарной аналгезии в лечении острого панкреатита у больных пожилого и старческого возраста / В.И. Мидленко, С.К. Лонская, А.В. Зайцев, Д.Х. Маракаев // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2012. – № 1. – С. 23-29.
107. Ремаксол в коррекции функциональных расстройств печени при остром билиарном панкреатите / А.П. Власов, Т.А. Муратова, О.Ю. Рубцов [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2015. – № 5-6. – С. 12-15.

108. Рогожин, В.В. Практикум по биохимии / В.В. Рогожин. – СПб.: Лань, 2022. – 544 с.
109. Рязанов, Д.Ю. Антибактериальная терапия инфицированного острого панкреатита / Д.Ю. Рязанов, С.А. Поталов, Б.М. Голдовский // Медицина неотложных состояний. – 2012. – № 2. – С. 38-40.
110. Сабгайда, Т.П. Изменение структуры летальности от болезней органов пищеварения в условиях пандемии COVID-19 в Москве / Т.П. Сагайда, А.Н. Эделева // Социальные аспекты здоровья населения. – 2022. – № 4. – С. 1.
111. Сабиров, И.С. Гепатобилиарная система и новая коронавирусная инфекция (COVID-19) / И.С. Сабиров, И.Т. Муркамилов, В.В. Фомин // The Scientific Heritage. – 2020. – № 49-2. – С. 49-58.
112. Сабиров, И.С. Функциональное состояние печени и поджелудочной железы при COVID-19: взгляд терапевта / И.С. Сабиров, И.Т. Муркамилов, В.В. Фомин // The Scientific Heritage. – 2020. – № 50-2. – С. 35-41.
113. Сахно, В.Д. Некротический панкреатит, протоколы лечения / В.Д. Сахно, А.М. Майнулов, Н.В. Власова // Анналы хирургической гепатологии. – 2005. – № 1. – С. 107–112.
114. Сизова, Е.Н. Экология SARS-CoV-2: монография / Е.Н. Сизова. – Киров: Кировский государственный медицинский университет, 2020. – 51 с.
115. Слободяк, В.И. Препараты различных фармакологических групп. Механизм действия / В.И. Слободяк, В.А. Степанов, Н.В. Мельникова. – СПб.: Лань, 2022. – 368 с.
116. Случай успешного консервативного лечения наружного панкреатобронхиального свища, как осложнения панкреонекроза / П.П. Курлаев, О.М. Абрамзон, А.С. Жирнова [и др.] // Оренбургский медицинский вестник. – 2017. – № 1. – С. 20-23.
117. Соколов, В.Д. Фармакология / В.Д. Соколов. – СПб.: Лань, 2022.

- 576 с.
118. Стяжкина, С.Н. Клинический случай асептического панкреонекроза в результате рецидива панкреатита / С.Н. Стяжкина, А.А. Асоскова, Е.М. Плотникова // Научный журнал. – 2016. – № 11. – С. 78–79.
119. Стяжкина, С.Н. Панкреонекроз, как осложнение острого панкреатита / С.Н. Стяжкина, С.Д. Лунина, А.Р. Камышова // Проблемы науки. – 2016. – № 11. – С. 46-48.
120. Тарасенко, В.С. Лечение острого панкреатита / В.С. Тарасенко, Д.Б. Демин, Д.В. Волков // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2013. – № 1. – С. 11-16.
121. Тарасенко, В.С. Современные подходы в лечении острого панкреатита / В.С. Тарасенко, Д.Б. Демин, Д.В. Волков // Оренбургский медицинский вестник. – 2013. – № 1. – С. 75-78.
122. Тимофеев, М.Е. Применение эндоскопических технологий при острой странгуляционной спаечной тонкокишечной непроходимости, протекавшей под маской острого панкреатита / М.Е. Тимофеев, В.С. Осипова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. – № 4. – С. 88-92.
123. Трухан, Д.И. Болезни печени / Д.И. Трухан. – СПб.: СпецЛит, 2019. – 239 с.
124. Усовершенствование технических средств для малоинвазивного хирургического лечения инфицированного панкреонекроза, осложненного забрюшинной флегмоной / В.Н. Бордуновский, А.Г. Бухвалов, Ю.В. Лебедева, Н.М. Грекова // Сибирское медицинское обозрение. – 2017. – № 3. – С. 25-29.
125. Фармакологическая коррекция иммунных и метаболических нарушений при остром билиарном панкреатите различной степени тяжести / П.К. Микаелян, А.Л. Локтионов, Н.А. Быстрова, П.М. Назаренко // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2019. – № 1. – С. 47-49.

126. Феофанова, Т.Б. Оценка метаболического статуса пациентов с коморбидной патологией, перенесших COVID-19 / Т.Б. Феофанова, Т.С. Залетова, З.М. Зайнудинов // *Juvenis scientia*. – 2022. – № 3. – С. 12-15.
127. Филипенко, П.С. Свободнорадикальные процессы у больных острым панкреатитом / П.С. Филипенков, С. Ивченко, В. Потапов // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. – 2006. – № 3. – С. 33-35.
128. Фирсова, В.Г. Тяжелый острый панкреатит: современные возможности консервативного лечения / В.Г. Фирсова, В.В. Паршиков // *Современные технологии в медицине*. – 2012. – № 3. – С. 23-29.
129. Хакимов, М.Ш. К вопросу о классификации острого панкреатита / М.Ш. Хакимов, Б.Б. Файзуллаев, Ж.Р. Асатуллаев // *Вестник экстренной медицины*. – 2021. – № 6. – С. 89-92.
130. Халидов, О.Х. Острое повреждение почек при тяжелом остром панкреатите / О.Х. Халидов, Д.А. Гудков, В.С. Фомин // *Хирургическая практика*. – 2018. – № 1. – С. 57-64.
131. Химия биологически активных веществ и жизненных процессов / Е.В. Антина, М.А. Волкова, К.В. Дамрина [и др.]. – Иваново: Ивановский государственный химико-технологический университет, 2015. – 303 с.
132. Хирургическая тактика в острой стадии билиарного панкреатита / В.П. Глабай, О.В. Гриднев, Б.Н. Башанкаев [и др.]. // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. – 2019. – № 11. – С. 37-41.
133. Хирургические инфекции груди и живота: руководство для врачей / под ред. проф. Б. Н. Котива и проф. Л. Н. Бисенкова. – СПб.: СпецЛит, 2016. – 671 с.
134. Хирургия острого панкреатита / В.П. Саганов, В.Е. Хитрихеев, Е.Н. Цыбиков, Д. Гунзынов // *Acta Biomedica Scientifica*. – 2010. – № 2. – С. 88-91.

135. Хирургия панкреонекроза. 80 лекций по хирургии / М.И. Филимонов, Э.З. Бурневич. Под ред. В.С. Савельева. – М.: Литтерра, 2008. – 520 с.
136. Холов, Х.А. Оптимизация диагностики острого панкреатита / Х.А. Хохлов, Ф.Г. Бобошарипов, Ю.И. Надилова // Биология и интегративная медицина. – 2016. – № 6. – С. 150-159.
137. Хорошилов, С.Е. Предупреждение развития острого повреждения легких в ферментативной фазе тяжелого острого панкреатита / С.Е. Хорошилов, А.В. Марухов // Трудный пациент. – 2013. – № 10. – С. 33-37.
138. Шабунин, А.В. Экстренная хирургическая помощь в условиях COVID-19: практические рекомендации / А.В. Шабунин, Д.Ю. Пушкарь, Р. Касян. – М., 2020. – 320 с.
139. Шарова, Е.И. Антиоксиданты растений / Е.И. Шарова. – СПб.: Санкт-Петербургский государственный университет, 2016. – 140 с.
140. Шкарбанова, Т.Д. Особенности структурных изменений в поджелудочной железе и в других органах вследствие сочетанного воздействия триггерных факторов при остром панкреатите / Т.Д. Шкарбанова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2016. – № 5. – С. 707.
141. Эндотелиальная дисфункция при остром панкреатите / С.Н. Стяжкина, В.А. Протопопов, А.А. Даровских, А.А. Акимов // Проблемы науки. – 2017. – № 5. – С. 91-92.
142. Эндотоксикоз в хирургии (современные представления о диагностике и лечении) / В.А. Гольдбрах, С.С. Маскин, В.В. Матюхин, А.Г. Арутюнян. – Волгоград: Волгоградский государственный медицинский университет, 2021. – 80 с.
143. Эпидемиология, характеристика и влияние COVID-19 на детей, подростков и беременных женщин / О. Ирфан, К. Танг, М. Арии, З.А. Бхутта // Педиатрическая фармакология. – 2020. – № 4. – С. 352-359.
144. Эпидемический потенциал COVID-19 в Омской области и оценка возможного влияния противоэпидемических мероприятий / А.И.

- Блох, Н.А. Пенъевская, Н.В. Рудаков, И.И. Лазарев // *Фундаментальная и клиническая медицина*. – 2020. – № 5. – С. 8-17.
145. Этапный хирургический подход и антиоксидантная терапия в лечении панкреонекроза / М.С. Фуныгин, Д.Б. Демин, А.А. Анисимова [и др.]. // *Альманах молодой науки*. – 2016. – № 3. – С. 4-8.
146. Эффективность антиоксидантного препарата мексидол в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / Н. Н. Гаража, Я. Н. Гарус, А. В. Ивашова, А.А. Сакуро // *Стоматология*. – 2006. – № 6. – С. 19-21.
147. Эффективность различных режимов гепаринотерапии и антиоксидантов у больных деструктивным панкреатитом / И. Н. Пасечник, В. Ю. Рыбинцев, Е.И. Скобелев, А.В. Сычев // *Вестник интенсивной терапии*. – 2009. – № 2. – С. 76-81.
148. ACE2 Expression in Pancreas May Cause Pancreatic Damage After SARS-CoV-2 Infection / F. Liu, X. Long, B. Zhang [et al.]. // *Clin Gastroenterol Hepatol*. – 2020. - № 18. – P. 2128–2130.
149. ACE2 in the era of SARS-CoV-2: controversies and novel perspectives / F. Saponaro, G. Rutigliano, S. Sestito [et al.]. // *Front. Mol. Biosci*. – 2020. – № 7. - P. 588-618.
150. Acute pancreatitis / L. Boxhoorn, R.P. Voermans, S.A. Bouwense [et al.]. // *Lancet*. – 2020. - № 396. – P. 726–734.
151. Acute Pancreatitis and COVID-19: A Single-Center Experience / A. Annunziata, A. Coppola, P. Andreozzi [et al.]. // *J. Multidiscip Healthc*. – 2021. - № 14. – P. 2857–2861.
152. Acute Pancreatitis as the Initial Manifestation in 2 Cases of COVID-19 in Wuhan, China / K. Wang, J. Luo, F. Tan [et al.]. // *Open Forum Infect Dis.* - 2020. – № 7. – P. 324.
153. Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis -2012: revision of the Atlanta classification and definitions

- by international consensus / P.A. Banks, T.L. Bollen, C. Dervenis [et al.]. / *Gut*. – 2013. - № 62. - P. 102–111.
154. Acute pancreatitis in COVID-19 patients: true risk? / M.C. Bulthuis, L. Boxhoorn, M. Beudel [et al.]. // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2021. – № 56. – P. 585–587.
155. Aktas, B. Gut-lung axis and dysbiosis in COVID-19 / B. Aktas, B. Aslim // *Turk. J. Biol.* – 2020. - № 44. – P. 265–272.
156. Albillos, A. The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy / A. Albillos, A. de Gottardi, M. Rescigno // *J. Hepatol.* – 2020. - № 72. – P. 558–577.
157. American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis / S.D. Crockett, S. Wani, T.B. Gardner [et al.]. // *Gastroenterology*. – 2018. - № 154(4). – P. 1096–1101.
158. Antioxidant therapy for recurrent pancreatitis: Placebo-controlled trial / S. Uden, D. Bilton, L. Nathan [et al.].// *Aliment Pharmacol Ther.* – 1990. - № 4. – P. 357–371.
159. Antioxidant therapy in the management of acute, chronic and post-ERCP pancreatitis: A systematic review / S.S. Monfared, H. Vahidi, A.H. Abdolghaffari [et al.]. // *World J. Gastroenterol.* – 2009. – № 15. – P. 4481–4490.
160. Association between Acute Pancreatitis and COVID-19: Could Pancreatitis Be the Missing Piece of the Puzzle about Increased Mortality Rates? / C. Akarsu, M. Karabulut, H. Aydin [et al.]. // *J. Invest. Surg.* – 2022. - № 35. – P. 119–125.
161. Boxhoorn, L. Dutch Pancreatitis Study Group. Immediate versus Postponed Intervention for Infected Necrotizing Pancreatitis / L. Boxhoorn, S.M. van Dijk, J. van Grinsven // *N. Engl. J. Med.* – 2021. - № 385. – P. 1372–1381.

162. Brisinda, G. Classification of the severity of acute pancreatitis: how much is really needed for a new classification? / G. Brisinda, A. Crocco, P. Giustacchini // *Ann Surg.* – 2015. - № 261. – P. 101–102.
163. Calcium and Reactive Oxygen Species in Acute Pancreatitis: Friend or Foe? / D.M. Booth, R. Mukherjee, R. Sutton, D.N. Criddle // *Antioxid. Redox Signal.* – 2011. - № 15. – P. 2683–2698.
164. Ceranowicz, D. Role of hormonal axis, growth hormone-IGF-1, in the therapeutic effect of ghrelin in the course of cerulein-induced acute pancreatitis / D. Ceranowicz, Z. Warzecha, A. Dembinski // *J. Physiol. Pharmacol. Off. J. Pol. Physiol. Soc.* – 2010. – № 61. – P. 599–606.
165. Combined Antioxidant Therapy Reduces Pain and Improves Quality of Life in Chronic Pancreatitis / G.R. Kirk, J.S. White, L. McKie [et al.]. // *J. Gastrointest. Surg.* – 2006. - № 10. – P. 499–503.
166. Correlation of nitric oxide and other free radicals with the severity of acute pancreatitis and complicated systemic inflammatory response syndrome / R.S. Que, L.P. Cao, G.P. Ding [et al.]// *Pancreas.* – 2010. – № 39. – P. 536–540.
167. COVID-19: discovery, diagnostics and drug development / T. Asselah, D. Durantel, E. Pasmant [et al.]// *J. Hepatol.* – 2021. - № 74(1). – P. 168-84.
168. Critical thresholds: Key to unlocking the door to the prevention and specific treatments for acute pancreatitis / S.G. Barreto, A. Habtezion, A. Gukovskaya [et al.]. // *Gut.* – 2021. – № 70. – P. 194–203.
169. Deleterious Effects of SARS-CoV-2 Infection on Human Pancreatic Cells / S.H. Shaharuddin, V. Wang, R.S. Santos [et al.]// *Front. Cell. Infect. Microbiol.* – 2021. - № 11. P. 6782-6784.
170. Dutch Pancreatitis Study Group. Acute pancreatitis: recent advances through randomised trials / S.M. Dijk, N.D.L. Hallensleben, H.C. van Santvoort [et al.]// *Gut.* – 2017. - № 66. – P. 2024-2032.

171. Early management of acute pancreatitis: A review of the best evidence / S. Stigliano, H. Sternby, E. de Madaria [et al.]// *Dig. Liver. Dis.* – 2017. - № 49(6). – P. 585-594.
172. Effect of Gastrointestinal Symptoms in Patients With COVID-19 / Z. Whou, N. Zhao, Y. Shu [et al.]// *Gastroenterology.* – 2020. - № 158. – P. 2294–2297.
173. Elevated Pancreatic Enzymes in ICU Patients With COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Study / P. Ding, B. Song, X. Liu [et al.]// *Front. Med. (Lausanne).* - 2021. – № 8. – P. 663-646.
174. ESPEN guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis / M. Arvanitakis, J. Ockenga, M. Bezmarevic [et al.]// *Clin. Nutr.* – 2020. – № 39. – P. 612–631.
175. Executive summary: WSES Guidelines for the management of severe acute pancreatitis / A. Leppäniemi, M. Tolonen, A. Tarasconi [et al.] // *J. Trauma Acute Care Surg.* – 2020. - № 88. – P. 888–890.
176. Finkel, T. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing / T. Finkel, N. Holbrook // *J. Nature.* – 2000. - № 408. – P. 239–247.
177. Gardner, T.B. Fluid Resuscitation in Acute Pancreatitis - Going over the WATERFALL / T.V. Gardner // *N. Engl. J. Med.* – 2022. – Vol 15, № 387(11). – P. 1038-1039.
178. Guideline Committee. Pancreatitis: summary of NICE guidance / E. Samarasekera, S. Mahammed, S. Carlisle, R. Charnley // *BMJ.* – 2018. – № 5. – P. 362-363.
179. Guidelines for the provision of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: The American Society for Parenteral and Enteral Nutrition / C. Compher, A.L. Bingham, M. McCall [et al.] // *JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr.* – 2022. - № 46. – P. 12–41.
180. Halliwell, B. Antioxidants: the basics--what they are and how to evaluate them / B. Halliwell // *Adv. Pharmacol.* – 1997. – № 38. – P. 3–20.

181. Hollemans, R.A. Dutch Pancreatitis Study Group. Superiority of Step-up Approach vs Open Necrosectomy in Long-term Follow-up of Patients With Necrotizing Pancreatitis / R.A. Hollemans, O.J. Bakker, M.A. Boermeester // *Gastroenterology*. – 2019. – № 156. – P. 1016–1026.
182. Impact of alanyl-glutamine dipeptide on severe acute pancreatitis in early stage / P. Xue, L.-H. Deng, Y. Xiao-Nan [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – № 14. – P. 474–478.
183. Incidence of individual organ dysfunction in fatal acute pancreatitis: Analysis of 1024 death records / D.J. Mole, B. Olabi, V. Robinson [et al.] // *HPB*. – 2009. – № 11. – P. 166–170.
184. l-Alanyl-l-glutamine-supplemented parenteral nutrition improves infectious morbidity in secondary peritonitis / C. Fuentes-Orozco, R. Anaya-Prado, A. González-Ojeda [et al.] // *Clin. Nutr.* – 2004. – № 23. – P. 13–21.
185. McKay, S.C. COVIDSurg Collaborative. Outcomes of patients undergoing elective liver and pancreas cancer surgery during the SARS-CoV-2 pandemic: an international, multicentre, prospective cohort study / S.C. McKay // *HPB (Oxford)*. – 2022. – Vol. 21. – P. 3245-3247.
186. Miao, Y. First case of acute pancreatitis related to SARS-CoV-2 infection / Y. Miao, O. Lidove, W. Mauhin // *Br. J. Surg.* – 2020. – № 107(8). – P. 270.
187. Mis-use of antibiotics in acute pancreatitis: Insights from the United Kingdom's National Confidential Enquiry into patient outcome and death (NCEPOD) survey of acute pancreatitis / J. Barrie, S. Jamdar, N. Smith [et al.] // *Pancreatology*. 2018. – № 18(7). – P. 721-726.
188. Muller, W.A. Getting Leukocytes to the Site of Inflammation / W.A. Muller // *Vet. Pathol.* – 2013. – № 50. – P. 7–22.
189. New tools for optimizing fluid resuscitation in acute pancreatitis / P. Bortolotti, F. Saulnier, D. Colling [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – № 20. – P. 16113–16122.

190. Northwell COVID-19 Research Consortium. Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 Presenting as Acute Pancreatitis / S. Inamdar, P.C. Benias, Y. Liu [et al.]. // *Gastroenterology*. – 2020. - № 159. – P. 2226–2228.
191. Oxidative and nitrosative stress in acute pancreatitis. Modulation by pentoxifylline and oxypurinol / J. Escobar, J. Pereda, A. Arduini [et al.]. // *Biochem Pharmacol*. – 2012. – № 83. – P. 122–130
192. Pain Management in Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials / W. Cai, F. Liu, Y. Wen [et al.]. // *Front Med (Lausanne)*. – 2021. – № 8. – P. 782-795.
193. Pancreatic fistula and biliary fistula after laparoscopic pancreatoduodenectomy: 500 patients at a single institution / R. Wang, P. Jiang, Q. Chen [et al.]. // *J. Minim. Access. Surg* . - 2022. – № 3. - P. 203-205.
194. Pandanaboyana, S. COVID PAN collaborative group. SARS-CoV-2 infection in acute pancreatitis increases disease severity and 30-day mortality: COVID PAN collaborative study / S. Pandanaboyana, J. Moir, J.S. Leeds // *Gut*. – 2021. - № 70. – P. 1061–1069.
195. Petrov, M.S. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis / M.S. Petrov, D. Yadav // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. – 2019. - № 16(3). – P. 175-184.
196. Postoperative Pancreatic Fistula: Is Minimally Invasive Surgery Better than Open? / N. Petrucciani, A. Crovetto, F. DE Felice [et al.]. // *Anti-cancer Res*. – 2022. – № 42. – P. 3285–3298.
197. Raised serum amylase in patients with COVID-19 may not be associated with pancreatitis / J.R. Stephens, J.L.C. Wong, R. Broomhead [et al.]. // *Br. J. Surg*. – 2021. – № 108. – P. 152–153.
198. Randomised, double blind, placebo controlled trial of intravenous antioxidant (n-acetylcysteine, selenium, vitamin C) therapy in severe acute

- pancreatitis / A.K. Siriwardena, J.M. Mason, S. Balachandra [et al.]// Gut. – 2007. - № 56. – P. 1439–1444.
199. Rawla, P. Review of Infectious Etiology of Acute Pancreatitis / P. Rawla, S.S. Bandaru, A.R. Vellipuram // Gastroenterology Res. – 2017. - № 10. – P. 153–158.
200. Regulation of antioxidant enzymes: A significant role for melatonin / C. Rodriguez, J.C. Mayo, R.M. Sainz [et al.]// J. Pineal. Res. – 2004. – № 36. – P. 1–9.
201. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission / Y. Tian, L. Rong, W. Nian, Y. He // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2020. - № 51(9). – P. 843-851.
202. Reynolds, P.T. The utility of early cross-sectional imaging to evaluate suspected acute mild pancreatitis / P.T. Reynolds, E.K. Brady, S. Chawla // Ann Gastroenterol. – 2018. - № 31(5).- P. 628-632.
203. Role of Early Enteral Nutrition in Mechanically Ventilated COVID-19 Patients / K. Haines, V. Parker, T. Ohnuma [et al.]// Crit Care Explor. – 2022. - № 4. – P. 683.
204. Salim, A.S. Role of Oxygen-Derived Free Radical Scavengers in the Treatment of Recurrent Pain Produced by Chronic Pancreatitis / A.S. Salim // Arch. Surg. – 1991. - № 126. – P. 1109–1114.
205. Sarr, M.G. Early fluid "resuscitation/therapy" in acute pancreatitis: which fluid? / M.G. Sarr // Ann. Surg. - 2013. – № 257. – P. 189–190.
206. Seppänen, H. Classification, Severity Assessment, and Prevention of Recurrences in Acute Pancreatitis / H. Seppänen, P. Puolakkainen // Scand. J. Surg. – 2020. № 109. P. 53–58.
207. Severe acute pancreatitis: advances and insights in assessment of severity and management / G. Brisinda, S. Vanella, A. Crocco [et al.]// Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2011. - № 23. – P. 541–551.
208. The ACE-2 in COVID-19: Foe or Friend? / R. Dalan, S.R. Bornstein, A. El-Armouche [et al.]// Horm. Metab. Res. – 2020. - № 52. – P. 257–263.

209. The Interplay between Inflammation, Coagulation and Endothelial Injury in the Early Phase of Acute Pancreatitis: Clinical Implications / P. Dumnicka, D. Maduzia, P. Ceranowicz [et al.]// *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – № 18. – P. 354.
210. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection / S. Pons, S. Fodil, E. Azoulay, L. Zafrani // *Crit. Care.* – 2020. - № 24. – P. 353.
211. Therapeutic effect of caffeic acid phenethyl ester on cerulein-induced acute pancreatitis / M. Buyukberber, M.C. Savaş, C. Bagci [et al.]// *World J. Gastroenterol.* – 2009. – № 15. – P. 5181–5185.
212. Therapeutic Effect of Ghrelin in the Course of Ischemia/Reperfusion-Induced Acute Pancreatitis / J. Bukowczan, Z. Warzecha, P. Ceranowicz [et al.]// *Curr. Pharm. Des.* – 2015. – № 21. – P. 2284–2290.
213. Therapeutic efficacy of high-dose vitamin C on acute pancreatitis and its potential mechanisms / W.-D. Du, Z.-R. Yuan, J. Sun, [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2003. – № 9. – P. 2565–2569.
214. Watanabe, T. Immunopathogenesis of pancreatitis / T. Watanabe, M. Kudo, W. Strober // *Mucosal Immunol.* – 2017. – № 10. – P. 283–298.