

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.37-002-036.11-071-089

НЕВЕРОВ
Павел Сергеевич

**ОБОСНОВАНИЕ СПОСОБА ПОВЫШЕНИЯ
ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ
ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА
(экспериментально-клиническое исследование)**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.17 – хирургия

Минск 2013

Работа выполнена в УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Научный руководитель: **Кондратенко Геннадий Георгиевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий 1-й кафедрой хирургических болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Официальные оппоненты: **Прохоров Александр Викторович**, доктор медицинских наук, профессор, лауреат Государственной премии Республики Беларусь, заведующий кафедрой онкологии УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Гарелик Петр Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Республики Беларусь, заведующий кафедрой общей хирургии УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Оппонирующая организация: ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Защита состоится 11 июня 2013 г. в 15.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.05 при УО «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, телефон ученого секретаря (017) 272-55-98, e-mail: rector@bsmu.by.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «___» мая 2013 г.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций Д 03.18.05
доктор медицинских наук



А.С. Ластовка

SUMMARY

Neverov Pavel Sergeevich

The basis of the method of increasing the effectiveness of the complex treatment of acute pancreatitis (experimental and clinical research)

Key words: acute pancreatitis, modeling, pentoxyphilline, ethylmethylhydroxypyridine, ethylmethylhydroxypyridine succines, hydroxyethyl starch, compatibility, treatment.

The aim of the research: to improve the results of the complex treatment of patients with acute pancreatitis increasing the systematic anti-cytokine and anti-oxidative influence due to the usage of new highly effective medicinal mixtures.

The methods of research: experimental, clinical, histological, laboratory, statistical.

The results and their novelty: it has been ascertained that the combination of ethylmethylhydroxypyridine, ethylmethylhydroxypyridine succines, pentoxyphilline with 6% solution of hydroxyethyl starch (HES) doesn't cause physical and chemical interaction of the remedies and the increase of toxic effects caused by the infusion of such medicinal mixtures is not observed. The model of a heavy form of acute pancreatitis affected large animals (dogs) has been worked out. The experimental model revealed the phenomenon of potentiation anti-cytokine and anti-oxidative effect of pentoxyphilline, ethylmethylhydroxypyridine and ethylmethylhydroxypyridine succinatis when mixed with the solution of HES, as well as the ability to arrest effectively haemoconcentration disturbances when treating acute pancreatitis. The method increasing effectiveness of the complex treatment of acute pancreatitis has been grounded, whose clinical usage enables to improve the effectiveness of the medical aid to the patients with this disease.

Practical recommendations: the elaborated model of acute pancreatitis is recommended to be used in experimental practice. The method of increasing effectiveness of the complex treatment of acute pancreatitis can be used in surgical and intensive therapy wards of medical establishments.

The sphere of the usage: experimental medicine, clinical surgery.

ВВЕДЕНИЕ

Острый панкреатит (ОП) до настоящего времени остается потенциально смертельным и одним из самых тяжелых заболеваний органов брюшной полости. Лечение этой патологии представляет собой сложный аспект абдоминальной хирургии [Третьяк С.И., Баранов Е.В., 2000; Dambrauskas Z., 2007]. За последние 20 лет заболеваемость ОП выросла более чем в 40 раз [Федорук А.М. и соавт., 2006; Леонович С.И., Кондратенко Г.Г., 2007], из года в год увеличивается частота развития его деструктивных форм (30–60%). Летальность при данной патологии не имеет тенденции к снижению и в зависимости от формы ОП колеблется от 2 до 85%, достигая 100% при молниеносном течении заболевания [Иванов Ю.В., 1999; Багненко С.Ф., 2006]. Высокая распространенность и неудовлетворительные общие результаты лечения ОП требуют поиска новых и более эффективных методов лечения данного заболевания.

Абсолютное большинство пациентов с ОП подлежат консервативному лечению, основными задачами которого являются купирование эндогенной интоксикации, предотвращение развития некротизирующих форм, хирургических осложнений и функциональной недостаточности органов и систем [Окольков А.Н., 2000; Маев И.В. и соавт., 2003;].

По современным представлениям основу патогенеза ОП составляет не столько системное воздействие панкреатических ферментов, сколько активированных провоспалительных цитокинов (α -ФНО, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8), которые формируют синдром системного воспалительного ответа [Muzino et al., 2000; Шабанов В.В., 2003], а также ассоциированные с ним гемоконцентрационные расстройства, снижение уровня антиоксидантной защиты и активация перекисного окисления липидов. Способностью уменьшать цитокиновый каскад обладает ряд общеизвестных лекарственных средств, таких как пентоксифиллин и лидокаин [Третьяк С.И., Федорук, А.М., 2006]. Применение этих препаратов в обычной форме улучшило результаты лечения ОП, однако не принесло решающего значения, вероятно потому, что они имеют короткий период полувыведения и недостаточно проникают в ткани из-за микроциркуляторного блока.

Плазмозамещающие растворы нового поколения – гидроксипроксиэтилкрахмалы (ГЭК) – способны улучшать микроциркуляцию и усиливать тканевую кровоток [Толстой А.Д., 2005]. Согласно работам академика Е.И. Чазова, адсорбция лекарственных средств на макромолекулах полимера за счет образования водородных связей может увеличивать длительность их нахождения в крови и повышать биодоступность [Чазов Е.И. с соавт., 1987]. Несмотря на целесообразность и патогенетическую обоснованность совместного применения антицитокиновых и антиоксидантных средств в виде новых смесевых лекарственных композиций, данная возможность улучшить результаты лечения ОП до сих пор

не использована. В то же время, сочетание различных препаратов может привести к образованию новых соединений, потенцированию токсичности и другим нежелательным эффектам, что требует предварительных физико-химических исследований, детального экспериментального и клинического изучения.

Применяемые экспериментальные модели ОП хорошо разработаны для мелких лабораторных животных, однако у них невозможно проводить длительное и многократное внутривенное введение различных инфузионных сред. В этой связи для повышения достоверности результатов эксперимента потребовалась разработка новой патогенетически приемлемой модели ОП у крупных лабораторных животных.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами и темами. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научных исследований УО «Белорусский государственный медицинский университет» в рамках государственной программы «Разработка новых методов диагностики и хирургического лечения заболеваний и повреждений мягких тканей, органов грудной клетки и брюшной полости», № государственной регистрации в ГУ «БелИСА» 2009414 от 12.03.09 г.

Цель исследования: улучшить результаты комплексного лечения пациентов с ОП путем повышения системного антицитокинового и антиоксидантного воздействия за счет применения новых высокоэффективных лечебных составов, разработанных на основании экспериментальных и клинических исследований.

Задачи исследования:

1. Оценить возможность образования продуктов химического взаимодействия и изменения физико-химических свойств при совмещении средств антицитокинового и антиоксидантного действия с раствором ГЭК, а также определить в эксперименте острую и подострую токсичность таких смесевых лекарственных композиций.

2. Разработать и внедрить в экспериментальную практику патогенетически обоснованную модель тяжелой формы ОП, позволяющую в асептическую фазу процесса исследовать эффективность многократного внутривенного введения различных лечебных составов.

3. Выявить в эксперименте антицитокиновую, антиоксидантную активность и дать сравнительную оценку результатов лечения тяжелой формы ОП при применении различных антицитокиновых и антиоксидантных препаратов в сочетании с новым высокомолекулярным плазмозамещающим раствором.

4. Определить клиническую эффективность комплексного лечения пациентов с ОП при использовании новых антицитокиновых и антиоксидантных смесевых композиций.

Положения, выносимые на защиту:

1. Совмещение пентоксифиллина, этилметилгидроксипиридина, этилметилгидроксипиридина сукцината с 6% раствором ГЭК не приводит к ухудшению физико-химических свойств составов и не вызывает увеличения острой и подострой токсичности по сравнению с чистыми субстанциями этих средств.

2. Введение аутожелчи в главный проток поджелудочной железы (ПЖ) с последующей его блокадой без вскрытия просвета двенадцатиперстной кишки приводит к развитию у экспериментальных животных (собак) тяжелой формы острого некротизирующего панкреатита.

3. Внутривенное введение пентоксифиллина, этилметилгидроксипиридина, этилметилгидроксипиридина сукцината в 6% растворе ГЭК при лечении тяжелой формы острого экспериментального панкреатита обеспечивает потенцирование их антицитокиновых и антиоксидантных свойств, а также быстро купирует развившиеся гемоконцентрационные расстройства.

4. Применение разработанных лекарственных составов с антицитокиновой и антиоксидантной активностью в комплексном лечении пациентов способно улучшить результаты лечения острого панкреатита.

Личный вклад соискателя. Исследование физико-химической совместности препаратов и определение реологических свойств полученных составов проведено в НИИ физико-химических проблем УО «БГУ» при непосредственном участии автора (участие – 50%). Автором самостоятельно выполнены экспериментальные исследования, изучение острой и подострой токсичности, разработка, моделирование тяжелой формы ОП и его лечение с применением новых лечебных составов (участие – 90%). Патогистологические исследования проводилось автором при содействии доцента кафедры патологической анатомии УО «БГМУ» П.И. Киселева (участие – 40%). Биохимические и иммуноферментные исследования выполнялись в ЦНИЛ УО «БГМУ» и в отделении лабораторной диагностики УЗ «10-я ГКБ» при непосредственном участии автора (участие – 40%).

Клиническое обследование и лечение всех пациентов с ОП проводилось при прямом участии автора (участие – 70%). Обработка и систематизация полученных данных, их анализ осуществлены автором самостоятельно (участие – 100%). Статистическая обработка цифровых показателей, анализ результатов исследования, подготовка публикаций по материалам исследований, написание глав и разделов диссертации выполнены лично автором (участие – 95%). Выводы и основные положения диссертации сформулированы при содействии научного руководителя. Клиническая часть работы выполнена на клинической базе 1-й кафедры хирургических болезней УО «БГМУ» в УЗ «10-я ГКБ» г. Минска.

Апробация результатов диссертации. Результаты исследований доложены и обсуждены: на XXV пленуме Правления Ассоциации белорусских хирургов

гов «Актуальные вопросы хирургии» (Борисов, 25–26 сентября 2008 г.); научно-практической конференции, посвященной 100-летию УЗ «2-я городская клиническая больница» (Минск, 22 мая 2009 г.); научно-практической конференции, посвященной 25-летию УЗ «10-я городская клиническая больница» (Минск, 27 мая 2010 г.); заседании общества хирургов г. Минска (18 марта 2010 г.); научной сессии молодых ученых БГМУ (март 2011 г.), VII Республиканском съезде гематологов и трансфузиологов (24–25 мая 2012 г.).

Опубликованность результатов диссертации. По теме диссертации опубликовано 17 работ: 4 статьи в рецензируемых научных изданиях, соответствующих пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, объемом 1,8 авторских листа; 3 статьи в сборниках научных трудов; 7 работ опубликовано в материалах съездов и научно-практических конференций; опубликован 1 патент Республики Беларусь на полезную модель «Способ моделирования острого панкреатита у собаки в эксперименте» № 14027 от 26.10.2010, опубликована 1 инструкция № 078-0610 «Метод комплексного лечения пациентов при остром панкреатите с применением лекарственных препаратов в сочетании с раствором гидроксипентоксифиллина»; 1 учебно-методическое пособие «Острый панкреатит».

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа написана на русском языке и состоит из «Перечня условных обозначений», «Введения», «Общей характеристики работы», 7 глав, «Заключения», «Библиографического списка», «Приложений». Объем диссертации – 115 страниц компьютерного текста. Диссертационная работа иллюстрирована 28 рисунками, содержит 21 таблицу, 16 формул. Объем, занимаемый таблицами и иллюстрациями – 6 страниц, приложениями – 3 страницы. Библиографический список представлен 258 источниками, из них 94 русскоязычных, 147 зарубежных и 17 публикаций автора.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальный раздел

Методики исследования физико-химической совместимости средств антицитокинового и антиоксидантного действия в растворе гидроксипентоксифиллина. Исследована физико-химическая совместимость следующего сочетания препаратов белорусского производства: 1) 200 мл 6% раствора ГЭК + 10 мл 3% раствора этилметилгидроксипиридина; 2) 200 мл 6% раствора ГЭК + 10 мл 2% раствора пентоксифиллина; 3) 200 мл 6% раствора ГЭК + 4 мл 5% раствора этилметилгидроксипиридина сукцината; 4) 200 мл 6% раствора ГЭК + 3 мл 0,01% раствора октреотида (государственная регистрация в Республике Беларусь № 7620/06/12 от 26.06.2012, производитель ЗАО «Фарм-Синтез», РФ). Объем раствора ГЭК взят из расчета половинной суточной дозы, достаточной

для получения гемореологического эффекта, дозы лекарственных средств рассчитаны из средней суточной дозы. Смеси готовились *ex tempore* и инкубировались в термостате в течение 30 минут при t 36°C.

Возможное образование продуктов химического взаимодействия исследовано методом высокоэффективной жидкостной и обращенно-фазовой адсорбционной хроматографии с использованием хроматографа Agilent 1100 (США). Разрушение или модификация макромолекул ГЭК исследовалось методом гельпроникающей хроматографии с использованием хроматографа Agilent 1200 (США). Устойчивость смесевых лекарственных композиций к термической стерилизации (120°C в течение 20 минут) измеряли поляриметрически и спектрофотометрически. Реологические свойства полученных смесей изучали на ротационном вискозиметре Rheotest 2 (Германия). Динамическую вязкость η (Па·с, паскаль-секунда, пуаз) вычисляли по формуле $\eta = \tau / \gamma$, где τ – касательное напряжение (Па), γ – скорость деформации сдвига (с^{-1}) при течении исследуемой среды.

Методика исследования токсичности средств с антицитокиновой и антиоксидантной активностью при совместном введении с раствором ГЭК. Токсичность изучалась при внутривенном введении композиций 192 белым мышам обоих полов массой 15–24 г и 192 белым крысам обоих полов массой 180–300 г. Контролем служили показатели токсичности после введения животным чистых субстанций препаратов. Доза препаратов рассчитывалась по логарифмической шкале, по специальным параметрам в баллах оценивали общее состояние и вегетативный статус в течение первых 6 часов после введения (острая токсичность) и ежедневно в течение последующих двух недель (подострая токсичность). После снятия с эксперимента определяли макроскопические изменения в органах и органно-массовые коэффициенты. Летальный эффект, выраженный в пробитах, определяли путем линеаризации S-образной дозовой кривой гибели животных. Для расчета летального эффекта в зависимости от дозы препарата был применен метод наименьших квадратов. Основываясь на полученных данных, рассчитаны уравнения регрессии и величины доз, характеризующих минимальный эффект гибели животных (пороговая доза – DL_{10}), летальный эффект у большинства животных (DL_{90}), минимальную абсолютно смертельную дозу (DL_{99}), среднелетальную дозу (критерий DL_{50}) и отношение DL_{99}/DL_{10} – индекс летальности (IL), характеризующий степень токсичности.

Моделирование тяжелой формы ОП и методика экспериментальных исследований эффективности применения новых лечебных составов. Моделирование тяжелой формы ОП осуществлялось по разработанной нами методике (Патент на изобретение № 14027 от 26.10.2010 «Способ моделирования острого панкреатита у собаки в эксперименте»). На 1, 3, 7 сутки изучались макроскопические изменения в ПЖ и брюшной полости, производился забор ткани

ПЖ, печени, почек. Биопсийный материал окрашивался гематоксилином и эозином по стандартной методике. Изучение микропрепаратов проводилось на микроскопе Leica DMLB (Германия) с увеличением $\times 50$, $\times 100$, $\times 200$, микрофотографии выполнялись цифровой камерой Leica DC200. Концентрацию провоспалительных цитокинов α -фактора некроза опухолей (α ФНО), интерлейкина 1 (ИЛ1), интерлейкина 6 (ИЛ6) определяли на основе «сэндвич»-метода твердофазного иммуноферментного анализа с моноклональными антителами. Для изучения выраженности оксидативного стресса определяли уровень супероксиддисмутазы (СОД) и малонового диальдегида (МДА) по реакции взаимодействия тиобарбитуровой кислоты (ТБК) с плазмой и последующим добавлением *N*-бутанола для экстракции окрашенного ТБК-продукта, оптическую плотность которого измеряли спектрофотометрически. Гемоконцентрационные расстройства выявляли значениями гемоглобина (Hb) и гематокрита (Ht). На основании комплекса полученных данных оценивали степень тяжести моделируемого ОП.

После получения доказательств о том, что у животных развивается тяжелая форма некротизирующего ОП, такие же показатели изучались в динамике при лечении с применением новых лечебных композиций. Лечение начинали через 24 часа после создания модели ОП. Животные (собаки, $n=15$) были разделены на три группы. В первой контрольной группе ($n=5$) применялся 0,9% раствор NaCl в дозе 40 мл/кг и овомин 300 ЕД/кг. Во второй контрольной группе ($n=5$) 0,9% раствор NaCl в дозе 40 мл/кг + пентоксифиллин в дозе 5 мг/кг/сут и этилметилгидроксипиридин в дозе 4 мг/кг/сут. В основной группе ($n=5$) пентоксифиллин в дозе 5 мг/кг/сут и этилметилгидроксипиридина сукцинат в дозе 4 мг/кг/сут вводились в разных флаконах совместно с 200 мл 6% раствора ГЭЖ. Смеси готовились *ex tempore* и инкубировались в термостате в течение 30 минут при $t 25^\circ$.

Клинический раздел

Общая характеристика пациентов и методы обследования. Клинические исследования носили проспективный характер, рандомизацию проводили сплошным методом по принципу «чет-нечет». Пациенты с ОП госпитализировались по четным числам месяца в 1-е хирургическое отделение, где лечение проводилось согласно действующим протоколам, по нечетным – в 7-е хирургическое отделение, в котором комплексное лечение дополняли согласно разработанной нами и утвержденной МЗ Беларуси инструкции (№ 078-0610 от 27.09.2010 г.). Основная группа составила 50 пациентов, контрольная группа – 46 пациентов. Группы были относительно однородны по основным демографическим показателям (возрасту и полу), а также по срокам развития и тяжести заболевания согласно критериям Рэнсона и шкале Balthazar. Женщин было 27 (28,1%), мужчин – 69. Средний возраст составил $47,8 \pm 14,1$ лет.

Характеристика исследуемых параметров. Учитывали Hb, Ht, содержание амилазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, уровень СОД, МДА, каталазы, а также наличие и характер осложнений, виды оперативных вмешательств, летальность и длительность стационарного лечения.

Статистическая обработка полученных данных выполнена на компьютере Dell Vostro 1500 с использованием программ Biostat, Microsoft Excel 2007 и программным комплексом Statistica 6.1. Для количественных переменных проводили тест на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро–Вилка (W). Полученные результаты оценивали методом статистического анализа: t-критерием Стьюдента, r-критерием корреляции Пирсона. Для анализа количественных признаков, не подчиняющихся законам нормального распределения, использовался непараметрический критерий Манна–Уитни (U). Непараметрической альтернативой t-критерию для зависимых выборок являлся критерий Вилкоксона (Z). Статистически достоверным считали различия сравниваемых величин при уровне ошибки $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Исследование физико-химической совместимости средств антицитокинового и антиоксидантного действия с 6% раствором ГЭК. На хроматограммах выявлено два чётких обособленных пиков, характеризующих выход этилметилгидроксипиридина и пентоксифиллина, что свидетельствовало об отсутствии химической реакции между ними, которая могла бы привести к образованию новых химических соединений или их разрушению.

При исследовании реологических свойств рассчитанные уравнения регрессии для динамической вязкости нативного 6% раствора ГЭК ($\eta = 11,28 - 2,21 \cdot \lg \dot{\gamma}$ ($r = -0,99$; $p = 0,002$)), вязкости 6% раствора ГЭК + пентоксифиллин ($\eta = 6,66 - 0,99 \cdot \lg \dot{\gamma}$ ($r = -0,84$; $p = 0,037$)) и 6% раствора ГЭК + этилметилгидроксипиридин ($\eta = 4,94 - 0,33 \cdot \lg \dot{\gamma}$ ($r = -0,84$; $p = 0,034$)) выявили тенденцию к снижению динамической вязкости смесевых лекарственных композиций по отношению к нативному раствору ГЭК. Диапазон скорости деформации сдвига ($\dot{\gamma}$) был выбран от 300 до 1290 с^{-1} , что примерно соответствует условиям кровотока в организме человека. Отсюда следует, что при замедлении кровотока в микроциркуляторном русле разработанные составы будут улучшать вязкостные характеристики крови.

Изменений pH в лекарственных смесевых композициях непосредственно после их приготовления по сравнению с нативным раствором ГЭК не установлено ($P = 0,144$), а после температурной обработки выявлено достоверное ($P = 0,043$) увеличение pH ближе к нейтральной, что указывает на получение более физиологичных по кислотно-щелочным свойствам инфузионных сред. Сра-

зу после термической обработки отмечено некоторое снижение средне-весовой молекулярной массы всех композиций в пределах 3,3 кДа (1,81%), однако без достоверных отличий по сравнению с 6% раствором ГЭК ($t = -1,39$; $Z = 1,095$; $P = 0,22$). Эти данные свидетельствуют о том, что после совмещения изучаемых средств с высокомолекулярным плазмозамещающим раствором не происходит значимой деполимеризации его макромолекул.

При гель-проникающей хроматографии нативного 6% раствора ГЭК и указанных композиций после термической обработки получены однотипные кривые, что указывает на отсутствие разрушения молекул полимера и отсутствие их прочной химической связи с низкомолекулярными соединениями, поэтому при совмещении не будут снижаться их исходные лечебные свойства.

Изучение токсичности при совместном введении средств с антицитокиновой и антиоксидантной активностью в 6% растворе ГЭК. Установлена прямая пропорциональная зависимость летального эффекта, выраженного в пробитах, от введенной дозы этилметилгидроксипиридина сукцината в растворе ГЭК и пентоксифиллина в растворе ГЭК с очень высокой корреляционной связью ($r > 0,91$). Рассчитанные по уравнениям регрессии значения летального эффекта демонстрировали вероятность безошибочного прогноза более 95% ($p < 0,05$). Коэффициент наклона прямой «доза – эффект» для этих композиций составил 1,28 и 1,19 соответственно, а индекс летальности (IL) оказался равен 2,46 и 1,89 соответственно. Расчетные значения DL_{50} при совмещении с 6% раствором ГЭК по сравнению с чистыми субстанциями не уменьшились. Это указывает на отсутствие потенцирования острой токсичности при совместном введении исследуемых лекарственных средств.

Сравнительный анализ органно-массовых коэффициентов для мозга, легких, сердца, почек животных основных и контрольных групп показал, что они не имели достоверных отличий ($P > 0,05$). Таким образом, установлено, что изученные смесевые лекарственные композиции относятся к IV и V классу токсичности веществ, являются «малотоксичными» и/или «практически нетоксичными».

Обоснование и особенности техники моделирования тяжелой формы ОП. Поскольку наиболее серьезную проблему, стоящую перед хирургией, представляет собой лечение тяжелых форм ОП, а новые смесевые лекарственные композиции предназначены для многократного внутривенного введения, в качестве модели была выбрана тяжелая форма ОП, экспериментальными животными – собаки. Эксперимент выполнен на 26 беспородных собаках массой 9–25 кг. За прототип принята модель острого деструктивного панкреатита у собаки, описанная Н.Е. Филиповичем (1986). Однако она требует вскрытия просвета кишки, при этом нарушается асептичность операционного поля и формирующийся процесс в ПЖ изначально течет по септическому варианту, что не соответствует начальным стадиям патогенеза ОП.

Особенности техники моделирования заключались в следующем. Выполняли срединную лапаротомию, пунктировали дно желчного пузыря и забирали 10–15 мл желчи, точку пункции ушивали. Производили частичную краевую мобилизацию двенадцатиперстной кишки, при этом дифференцировался главный панкреатический проток. Его надсекали на расстоянии 2–3 мм от места впадения в двенадцатиперстную кишку, без выполнения дуоденотомии в проток проводили венозный катетер в дистальном направлении не далее 4 мм и медленно вводили аутожелчь из расчета 0,5–0,7 мл/кг массы животного. При этом наблюдался отёк ПЖ и пропитывание её паренхимы желчью. Место впадения протока в кишку ушивали нитью полигликамида 3/0 для профилактики соскальзывания лигатуры с короткой культей. Лапаротомная рана ушивалась послойно наглухо.

В 1-е сутки у опытных животных наблюдалось резкое ограничение подвижности, многократная рвота с примесью желчи, они не принимали пищу, появлялось вздутие живота и резкая реакция на пальпацию, задержка стула, чего не наблюдалось в контрольной группе (лапаротомия без моделирования острого панкреатита, n=3). В сроки до 3 суток 9 животных, у которых была применена вышеуказанная модель ОП, погибли. При аутопсии обнаруживалось скопление значительного геморрагического выпота в брюшной полости, множественные очаги стеатонекроза, при разделении инфильтрата становилась видна резко отёчная ПЖ серо-чёрного цвета с участками размягчения.

Патогистологические изменения в результате моделирования ОП. При гистологическом исследовании ткани ПЖ на 3 сутки выявлены выраженные признаки некротизирующего ОП (рисунок 1).

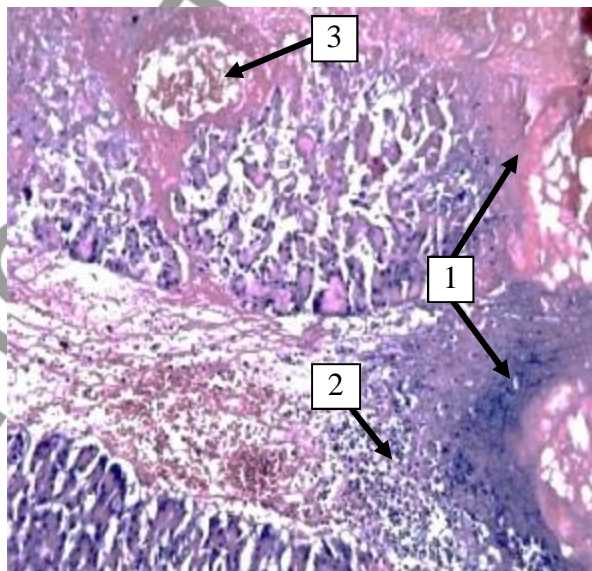


Рисунок 1 – Микропрепарат ткани поджелудочной железы на 3-и сутки после моделирования (окраска гематоксилин и эозин, ×200), пояснения в тексте

В ПЖ и прилежащей жировой клетчатке имелись массивные очаги некрозов (1), выраженная лейкоцитарная инфильтрация (2), сосудистые стазы (3).

Гепатоциты находились в состоянии тяжелой дистрофии с единичными некрозами, отмечалась выраженная дисконкомплексация печеночных балок с переполнением центральных вен кровью. В капиллярах почечных клубочков выявлялись стазы эритроцитов, эпителий проксимальных извитых канальцев был в состоянии тяжелой дистрофии, определялись участки некроза.

Изменения концентрации провоспалительных цитокинов, активности ПОЛ и гемоконцентрационные расстройства в результате моделирования ОП. У всех опытных животных ($n=15$) в плазме крови через 1 сутки после моделирования отмечен выраженный системный воспалительный ответ с достоверным ростом ($P<0,001$) концентрации α -ФНО с $85\pm 23,05$ до $260,3\pm 39,53$ пкг/мл, концентрации ИЛ-1 с $59,83\pm 2,86$ до $106,7\pm 2,76$ пкг/мл и ИЛ-6 с $1,33\pm 0,15$ до $4,5\pm 0,14$ пкг/мл. Наблюдались выраженные гемоконцентрационные нарушения с ростом Hb со $147,5\pm 2,99$ до $206,7\pm 4,93$ г/л ($P<0,001$). О развитии выраженного оксидативного стресса свидетельствовало накопление в плазме МДА, концентрация которого возросла с $11,3\pm 2,33$ до $28,54\pm 5,47$ мкмоль/л ($P=0,0001$), а также депрессия активности СОД (с $1193,467\pm 56,3$ до $1052,267\pm 87,43$ Ед/л, $P=0,192$). Вышеуказанные изменения патогенетически характерны для тяжелой формы ОП.

Лечебная эффективность новых смесевых лекарственных композиций при тяжелой форме ОП в эксперименте. Все инфузионные составы вводились внутривенно капельно. Животные были разделены на три группы. В первой контрольной группе (К1) применялись инфузии 0,9% раствора NaCl с антиферментным средством овомин. Во второй контрольной группе (К2) применяли 0,9% раствор NaCl с 2% раствором пентоксифиллина и 5% раствором этилметилгидроксипиридина сукцината. В основной группе (О) лечение проводили смесевыми лекарственными композициями в составе 2% раствора пентоксифиллина совместно с 6% раствором ГЭК, а также 5% раствором этилметилгидроксипиридина сукцината в смеси с 6% раствором ГЭК. Лечение начинали через 1 сутки после создания модели ОП. До начала лечения, а также на 3 и 7 сутки исследовали динамику показателей цитокинового каскада, маркеров ПОЛ, гемоконцентрационных расстройств.

В контрольных группах в ходе лечения экспериментальных животных динамика снижения уровня α -ФНО была менее выраженной, а в группе К2 на 3 сутки даже наблюдался достоверный рост концентрации α -ФНО (с $260,0\pm 7,62$ до $295,7\pm 6,44$ пкг/мл, $P_1=0,019$). В основной группе уровень α -ФНО достоверно ($P<0,05$) снизился на 3 сутки (с $251,6\pm 18,91$ до $173,6\pm 15,17$ пкг/мл, $P_1=0,012$), и на 7 сутки приблизился к показателям концентрации до создания модели ($115,6\pm 6,62$ и $81,6\pm 8,34$ пкг/мл, $P_3=0,09$).

В группе К1 наблюдалась высокая концентрация ИЛ1 на 3 сутки (до $130,5 \pm 14,5$ пкг/мл), уровень ИЛ1 в этой группе на 7 сутки в 2 раза превышал исходные значения. В группе К2 концентрация ИЛ1 на 3 сутки начала снижаться ($91,3 \pm 14,68$ пкг/мл), но без достоверных различий по сравнению с первыми сутками ($P_1=0,109$). К окончанию курса лечения концентрация ИЛ1 в этой группе снизилась незначительно. В основной группе уже на 3 сутки этот показатель снизился с $105,4 \pm 2,8$ до $60,8 \pm 6,06$ пкг/мл ($P_1=0,001$) и на 7 сутки не отличался от исходных значений ($P_3=0,195$).

Уровень ИЛ6 на 3 сутки в группе К1 оставался высоким, несмотря на тенденцию снижению, к 7 суткам лечения ИЛ6 в 2,3 раза превышал исходное значение ($3,85 \pm 0,45$ и $1,70 \pm 0,33$ пкг/мл, $P < 0,05$). В группе К2 на 3 сутки концентрация ИЛ6 снизилась до $3,23 \pm 0,44$ пкг/мл, но достоверных различий по сравнению с 1 сутками не наблюдалось ($P=0,074$). К 7 суткам лечения концентрация ИЛ6 в этой группе составила $2,0 \pm 0,21$ пкг/мл. В основной группе уже на 3 сутки достигнуто достоверное снижение концентрации ИЛ6 ($4,10 \pm 0,25$ и $1,76 \pm 0,18$ пкг/мл, $P_1=0,002$). К 7 суткам под воздействием лечения произошла полная нормализация этого показателя ($1,10 \pm 0,11$ и $1,04 \pm 0,15$ пкг/мл, $P=0,62$). Из приведенных данных следует, что антицитокиновый эффект после внутривенного введения смесевых лекарственных композиций на основе 6% раствора ГЭК в отношении α ФНО, ИЛ1, ИЛ6 достоверно и существенно выше, чем у тех же средств, вводимых на физиологическом растворе. Эти сведения дают основание утверждать о наличии феномена потенцирования антицитокинового действия средств при их внутривенном совместном введении в составе 6% раствора ГЭК при ОП.

Исследовано влияние внутривенных инфузий новых смесевых лекарственных композиций на выраженность гемоконцентрационных расстройств. К 3 суткам от начала лечения в группе К1 наблюдалось незначительное снижение уровня Hb – с $195,4 \pm 9,22$ до $183,5 \pm 3,50$ г/л (на 6,1%), на 7 сутки этот показатель снизился до $164,5 \pm 3,5$ г/л, однако не достиг исходных значений. В группе К2 на 3 сутки отмечалась более выраженная тенденция к уменьшению гемоконцентрации (Hb снизился на 16,9%), однако достоверных отличий этого показателя по сравнению с 1 сутками не наблюдалось ($P=0,11$). Лишь на 7 сутки в этой группе концентрация Hb была достоверно снижена ($155,0 \pm 5,5$ г/л, $t=6,39$, $P_2=0,024$). В основной группе уже на 3 сутки наблюдалось полное отсутствие явлений сгущения крови: концентрация Hb составила $147,6 \pm 7,07$ г/л по сравнению с 1 сутками – $213,6 \pm 5,22$ г/л ($P=0,0001$). К 7-м суткам на фоне проводимого лечения наблюдались явления умеренной гемодилюции, концентрация Hb снизилась до уровня $119,8 \pm 4,55$ г/л ($P=0,025$). Полученные данные свидетельствуют о более выраженном положительном влиянии исследуемых смесевых лекарственных композиций на гемоконцентрационные расстройства по сравнению с контролем при тяжелом ОП в эксперименте.

При ОП происходит увеличение продукции свободных радикалов, приводящее к накоплению конечных продуктов перекисного окисления липидов (в частности, МДА). Данные процессы сопровождаются депрессией естественных антиоксидантных систем – снижением активности ферментов антиоксидантной защиты: СОД, каталазы (Баранов Е.В., 2006). Нами исследовано влияние изучаемых смесевых лекарственных композиций на это важное звено патогенеза ОП. В группе К1 не наблюдалось устойчивого роста активности СОД на протяжении всего курса лечения, а на 7 сутки отмечена дополнительная её депрессия (снижение до $841,5 \pm 42$ ЕД/л – на 22,97%). В группе К2 также не наблюдалось заметного роста активности СОД, и к 7 суткам значения этого показателя достоверно не отличались от исходных ($P_3=0,26$). В основной группе уже к 3 суткам отмечалось заметное повышение уровня антиоксидантной защиты, характеризующееся существенным увеличением активности СОД с $1046,4 \pm 127,42$ до $1506 \pm 176,57$ ЕД/л ($P_1=0,04$), а к 7 суткам активность СОД достоверно превысила исходные значения ($2056,8 \pm 144,17$ ЕД/л, $P_3=0,0037$). В группе К1 наблюдалась незначительная тенденция к снижению концентрации МДА, только к 7 суткам этот показатель приблизился к верхней границе нормы и составил $23,15 \pm 0,64$ мкмоль/л (нормальные значения для собак – до 20 мкмоль/л). В группе К2 отмечено более выраженное снижение концентрации МДА с ее нормализацией к 7 суткам ($18,8 \pm 1,15$ мкмоль/л). Концентрация МДА в основной группе уже на 3 сутки была в пределах нормальных значений ($16,66 \pm 2,07$ мкмоль/л), отмечено достоверно более выраженное снижение концентрации МДА по сравнению с группой К2 ($P=0,008$). К 7 суткам содержание МДА в основной группе не отличалось от исходных значений ($12,78 \pm 1,47$ мкмоль/л, $P_3=0,45$).

Экспериментальные исследования показали, что определенные антицитокиновые и антиоксидантные средства в смеси с 6% раствором ГЭК при внутривенном введении быстро ликвидируют гемоконцентрационные расстройства и обладают значительно более выраженными свойствами устранения оксидативного стресса при тяжелой форме ОП. Принимая во внимание тот факт, что при ОП оксидативный стресс во многом определяет выраженность эндотоксического синдрома, есть основания полагать, что более высокие лечебные свойства являются в то же время новой возможностью по предупреждению развития системных проявлений данного заболевания.

Клиническая эффективность применения антицитокиновых и антиоксидантных средств в 6% растворе ГЭК при ОП изучена по результатам комплексного лечения 96 пациентов с ОП. В основной группе (50 пациентов), где комплексное лечение проводилось с использованием новой инструкции на метод (№ 078-0610 от 27.09.2010 г.), уже через 1 сутки наблюдалось повышение уровня антиоксидантной защиты: активность СОД возросла с $930,9 \pm 54,66$ до $1136,4 \pm 48,12$ ЕД/л. На 3 сутки активность этого фермента достоверно увеличи-

лась (до $1672,7 \pm 50,32$ Ед/л, $P=0,0007$) и оставалось высоким до 7 суток ($1723,1 \pm 43,17$ Ед/л). В контрольной группе ($n=46$) наблюдалась менее отчетливая динамика, достоверные различия показателя СОД наступили лишь к 7 суткам ($1237,73 \pm 52,53$ и $984,13 \pm 59,79$ Ед/л, $P=0,001$), при этом в основной группе активность СОД была значительно выше ($U=6$, $P<0,0001$). Активность другого фермента антиоксидантной защиты – каталазы – до начала лечения была низкой и не имела достоверных различий ($1,9 \pm 0,16$ и $1,8 \pm 0,17$ мкмоль/(мл·мин), $P=0,74$). На 3 сутки у пациентов обеих групп выявлен значительный ($P<0,05$) рост активности каталазы, при этом интенсивность нарастания активности была более выражена в основной группе ($7,77 \pm 0,42$ против $6,14 \pm 0,31$ мкмоль/(мл·мин); $P=0,004$). Активность каталазы у пациентов обеих групп на протяжении 7 суток продолжала нарастать и к концу этого периода наблюдения стала достоверно выше исходной ($P<0,0001$). Однако у пациентов основной группы активность каталазы достигла больших значений ($12,3 \pm 0,59$ мкмоль/(мл·мин)), чем у пациентов контрольной группы ($9,92 \pm 0,31$ мкмоль/(мл·мин); $t=-3,57$, $P=0,001$).

У всех пациентов основной и контрольной групп до начала лечения наблюдалось накопление в плазме крови МДА, что также указывало на развитие у них оксидативного стресса и перекисного окисления липидов. Исходный уровень МДА в обеих группах достоверно не отличался ($11,23 \pm 0,59$ и $11,17 \pm 0,57$ мкмоль/л, $P=0,84$). На 3 сутки в контрольной группе наблюдалась тенденция к снижению концентрации МДА (снижение с $11,23 \pm 0,59$ до $10,98 \pm 0,58$ мкмоль/л; $P=0,78$). В эти же сроки в периферической крови пациентов основной группы наблюдалось более выраженное и статистически значимое снижение концентрации МДА (с $11,17 \pm 0,57$ до $9,93 \pm 0,41$ мкмоль/л; $P_1=0,0002$). К 7 суткам у пациентов обеих групп удалось достичь нормализации уровня МДА ($7,56 \pm 0,21$ и $7,32 \pm 0,18$ мкмоль/л), однако в основной группе он был несколько ниже. Таким образом, включение в комплекс консервативного лечения новых смесевых лекарственных композиций сопровождалось более ранним и достоверным ($P<0,05$) снижением уровня МДА, чем при применении стандартной методики лечения. У пациентов основной группы также раньше и более эффективно восстанавливалась система антиоксидантной защиты, препятствующая развитию цитотоксических эффектов свободно-радикального окисления.

Снижение цитотоксического воздействия было подтверждено достоверным снижением активности фермента цитолиза – АЛТ, который в основной группе пациентов к 3 суткам снизился со $103,6 \pm 3,26$ до $52,9 \pm 1,93$ Ед/мл ($P<0,05$). В контрольной группе достоверное снижение этого показателя произошло к 7 суткам лечения (с $98,4 \pm 3,93$ до $57,6 \pm 2,79$ Ед/мл, $P<0,05$).

Важным показателем лечебной эффективности при ОП является способность методики устранять имеющиеся гемоконцентрационные изменения. На 1 сутки от начала лечения в контрольной группе не отмечено тенденции к

уменьшению гемоконцентрационных расстройств. На 3 сутки достоверных различий в этом показателе также не наблюдалось ($H_t=0,57\pm 0,13$ и $H_t=0,59\pm 0,11$; $P>0,05$). В основной группе пациентов уже в 1 сутки лечения гемоконцентрационные расстройства заметно уменьшились, а на 3 сутки явления гемоконцентрации были устранены: H_t с $0,55\pm 0,16$ снизился до $0,41\pm 0,14$ ($P=0,031$). К 7 суткам удалось достичь умеренной гемодилюции: $H_t<0,35$ ($P<0,05$).

На фоне комплексного лечения, включающего разработанные лекарственные композиции, отмечено более значительное снижение уровня амилазы в крови пациентов. Уже к 3 суткам лечения этот показатель снизился с $1259,2\pm 46,92$ до $834,3\pm 31,02$ Ед/мл ($P<0,05$). В контрольной группе наблюдалась тенденция к снижению активности амилазы, однако достоверных изменений в эти сроки не выявлено (с $1225,2\pm 47,93$ до $1209,9\pm 45,42$ Ед/мл, $P>0,05$).

Динамика других лабораторных показателей в периферической крови пациентов обеих групп на протяжении всего периода наблюдения не имела своих особенностей и не отличалась от общеизвестной при данной патологии.

Общие результаты лечения ОП в основной и контрольной группах выглядели следующим образом. Из 96 включенных в исследование пациентов с ОП оперативное вмешательство потребовалось выполнить у 18 больных (лапароскопия, дренирование брюшной полости и сальниковой сумки – 12, РХПГ + ПСТ – 4, диагностическая лапароскопия – 2). При этом в основной группе гнойно-септические осложнения развились у 5 (10%) пациентов, в контрольной группе – у 7 (16,28%) пациентов. Данные осложнения потребовали выполнения открытых вмешательств – вскрытие и дренирование сальниковой сумки, некр-секвестрэктомия, дренирование брюшной полости. В контрольной группе умерло 3 пациента (летальность 6,52%), в основной – один (летальность 2%). Причиной смерти у 3 пациентов основной группы стала поздняя полиорганная недостаточность, у одного пациента основной группы смерть наступила от острой сердечно-сосудистой недостаточности на фоне острого коронарного синдрома. Применение разработанной схемы лечения позволило сократить длительность пребывания в стационаре на $2,2\pm 1,3$ койко-дней в пересчете на 1 пациента ($16,6\pm 3,3$ койко-дня в контрольной группе и $14,2\pm 0,9$ койко-дня в основной группе).

Таким образом, клинические наблюдения подтвердили данные, полученные при выполнении экспериментальных исследований, а именно более высокую лечебную эффективность комплексного консервативного лечения острого панкреатита с применением смесевых лекарственных композиций антицитокриновых и антиоксидантных средств в 6% растворе ГЭК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Совмещение этилметилгидроксипиридина, этилметилгидроксипиридина сукцината, пентоксифиллина с 6% раствором ГЭК не приводит к изменению его кислотно-щелочных характеристик и не ухудшает исходных реологических свойств данного высокомолекулярного плазмозаменителя. Показатели рН нативного раствора ГЭК и смесевых лекарственных композиций колебались в пределах 5,77–5,68 ($P=0,144$), наибольшая динамическая вязкость наблюдалась у 6% раствора ГЭК ($\eta=11,28 - 2,21 \cdot \lg \gamma$ ($r=-0,99$; $p=0,002$)). Гельпроникающая и жидкостная хроматография показала однотипные пики выхода компонентов изучаемых смесей и идентичность их оптической плотности, что свидетельствует об отсутствии признаков физико-химического взаимодействия совмещаемых средств, приводящего к образованию побочных продуктов. После приготовления смесей и их термической обработки в режиме стерилизации средневесовая молекулярная масса ГЭК достоверно не снижалась ($-3,3$ кДа, $P=0,22$), что доказывает отсутствие значимой деполимеризации макромолекул плазмозаменителя и прочных химических связей между ним и низкомолекулярными соединениями [1, 2, 7, 8].

2. При инфузии лекарственных композиций «6% раствор ГЭК + этилметилгидроксипиридина сукцинат», а также «6% раствор ГЭК + пентоксифиллин» установлено, что по индексу летальности (2,46 и 1,89 соответственно) и коэффициенту наклона прямой «доза – эффект» (1,28 и 1,19 соответственно) составы относятся к IV и V классам токсичности; уменьшения среднелетальной дозы (353 и 239 мг/кг соответственно) по сравнению с чистыми субстанциями не наблюдалось, что указывает на отсутствие эффекта потенцирования токсичности при совместном введении этих средств [4, 13].

3. После введения аутожелчи в главный проток ПЖ с последующей его блокадой без вскрытия просвета ДПК при лучшей асептичности у экспериментальных животных (собак) развиваются патоморфологические изменения, характерные для тяжелой формы ОП. При этом у животных наблюдается существенное повышение в периферической крови провоспалительных цитокинов – α ФНО (с $85,0 \pm 4,58$ до $260,3 \pm 7,99$ пкг/мл, $P < 0,001$), ИЛ1 (с $59,83 \pm 2,86$ до $106,7 \pm 2,76$ пкг/мл, $P=0,0007$) и ИЛ6 (с $1,33 \pm 0,15$ до $4,11 \pm 0,14$ пкг/мл, $P=0,0006$) и развитие гемоконцентрационных расстройств (рост Hb со $147,5 \pm 2,29$ до $206,7 \pm 4,93$ г/л; $P < 0,0001$). О формировании выраженного оксидативного стресса свидетельствует депрессия активности СОД (с $1193,467 \pm 56,3$ до $1052,267 \pm 87,43$ Ед/л, $P=0,192$) и накопление МДА (с $11,3 \pm 2,33$ до $28,54 \pm 5,47$ мкмоль/л, $P=0,0001$) [3, 5, 6, 15].

4. При тяжелой форме экспериментального ОП внутривенное введение этилметилгидроксипиридина сукцината и пентоксифиллина в смеси с высоко-

молекулярным плазмозамещающим раствором ГЭК оказывает более выраженный антицитокиновый эффект (на 3 сутки достоверное снижение α ФНО, ИЛ1, ИЛ6; $P < 0,05$) по сравнению с внутривенным применением этих средств в кристаллоидном растворе, что свидетельствует о феномене потенцирования их антицитокинового действия. Новые смесевые лекарственные композиции в эксперименте способны эффективно устранять гемоконцентрационные расстройства (к 3 суткам Нв снизился с $213,6 \pm 5,22$ до $147,6 \pm 7,07$ г/л, $P = 0,0001$) раньше ликвидировать оксидативный стресс, чем внутривенное применение этих же средств в физиологическом растворе, что проявляется быстрым снижением накопления МДА ($P = 0,001$) и ростом активности ферментов антиоксидантной защиты (достоверный рост СОД на 3 сутки – $P < 0,05$) [2, 3, 9, 10, 11].

5. Применение антицитокиновых и антигипоксантных средств в смеси с 6% раствором ГЭК улучшает результаты лечения ОП за счет потенцирования антиоксидантного эффекта (интенсивное увеличение активности СОД и каталазы – $P < 0,05$; выраженное снижение концентрации МДА – $P = 0,0002$), более раннего устранения цитотоксического воздействия (к 3 суткам снижение фермента цитолиза АЛТ – $P < 0,05$) и гемоконцентрационных расстройств ($P = 0,031$). Разработанная и внедренная усовершенствованная методика комплексного лечения ОП приводит к уменьшению количества гнойно-септических осложнений на 4,19%, снижению летальности на 4,54%, сокращению продолжительности стационарного лечения на $2,2 \pm 1,3$ койко-дня, что в совокупности позволяет улучшить результаты оказания помощи пациентам при данном заболевании [4, 12, 14].

Рекомендации по практическому использованию результатов.

1. Для создания модели тяжелой формы экспериментального ОП у крупных животных (собак) рекомендуется вводить аутожелчь в главный проток поджелудочной железы и блокировать его без вскрытия просвета двенадцатиперстной кишки, что при лучшей асептичности обеспечивает развитие данной патологии по механизму, близкому к естественному билиарному.

2. Разработанную модель ОП рекомендуется использовать в экспериментальной практике для изучения лечебной эффективности новых лекарственных средств, апробации усовершенствованных лечебных схем и обоснования использования в клинических условиях новых хирургических методик.

3. В комплексном лечении ОП для потенцирования антицитокинового и антиоксидантного эффекта целесообразно использовать внутривенные инфузии пентоксифиллина, этилметилгидроксипиридина, этилметилгидроксипиридина сукцината в смеси с высокомолекулярным плазмозамещающим раствором – 6% раствором ГЭК согласно утвержденной МЗ Республики Беларусь инструкции № 078-0610 от 27.09.2010 г.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

Статьи в научных журналах

1. Неверов, П.С. Теоретическое обоснование и исследование возможностей совершенствования патогенетического лечения острого панкреатита / П.С. Неверов, Г.Г. Кондратенко, В.С. Кипель // Мед. журн. – 2008. – № 2. – С. 12–15.

2. Неверов, П.С. Совершенствование патогенетического лечения острого панкреатита / П.С. Неверов, Г.Г. Кондратенко // Мед. журн. – 2009. – № 2. – С. 44–47.

3. Применение макромолекулярных плазмозамещающих растворов в лечении острого панкреатита / П.С. Неверов, Г.Г. Кондратенко, С.И. Леонович, В.С. Кипель // Мед. панорама. – 2009. – № 10. – С. 33–36.

4. Неверов, П.С. Исследование токсичности препаратов антицитокинового и антигипоксантажного действия в смеси с гидроксипроксиэтилкрахмалом и применение их в лечении острого панкреатита / П.С. Неверов // Рецепт. – 2011. – № 6. – С. 142–150.

Статьи в научных сборниках и материалах конференций

5. Неверов, П.С. Вариант моделирования острого панкреатита / П.С. Неверов // Актуальные вопросы хирургии : материалы XXV пленума Правления Асоц. белорус. хирургов и Респ. науч.-практ. конф., Борисов, 25–26 сент. 2008 г. – Борисов, 2008. – С. 40–41.

6. Неверов, П.С. К вопросу о моделировании острого панкреатита / П.С. Неверов // Труды молодых ученых : сб. науч. работ. – Минск, 2008. – С. 123–126.

7. Неверов, П.С. Применение ладпулина в комплексной терапии острого экспериментального панкреатита / П.С. Неверов // Актуальные вопросы хирургии : материалы XXV пленума Правления Асоц. белорус. хирургов и Респ. науч.-практ. конф., Борисов, 25–26 сент. 2008 г. – Борисов, 2008. – С. 39–40.

8. Неверов, П.С. Исследование совместимости лекарственных средств в растворе гидроксипроксиэтилкрахмала для лечения острого панкреатита / П.С. Неверов // Труды молодых ученых 2009. – Минск, 2009. – С. 122–126.

9. Неверов, П.С. Купирование синдрома системного воспалительного ответа при лечении тяжелого острого панкреатита / П.С. Неверов, Г.Г. Кондратенко, Л.В. Бутько // Актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов : материалы науч.-практ. конф., посвящ. 210-летию УЗ «2-я городская клиническая больница». – Минск, 2009. – С. 224–225.

10. Неверов, П.С. Применение коллоидных растворов нового поколения в комплексной терапии острого экспериментального панкреатита / П.С. Неверов, Г.Г. Кондратенко, Л.В. Бутько // Актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов : материалы науч.-практ. конф., посвящ. 210-летию УЗ «2-я городская клиническая больница». – Минск, 2009. – С. 226–227.

11. Неверов, П.С. Усиление антицитокинового эффекта при лечении тяжелого острого панкреатита / П.С. Неверов, Г.Г. Кондратенко, Л.В. Бутько // Актуальные проблемы хирургической гепатологии : материалы XVI Междунар. конгр. хирургов-гепатологов стран СНГ. – Екатеринбург, 2009. – С. 208–209.

12. Лечение острого панкреатита с применением растворов гидроксиэтилкрахмала / П.С. Неверов, Г.Г. Кондратенко, С.И. Леонович, В.С. Кипель // Актуальные проблемы медицины : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. и 19-й итог. науч. сессии Гомел. гос. мед. ун-та, Гомель, 23–24 февр. 2010 г. – Гомель, 2010. – Т. 3. – С. 130–133.

13. Иванютин, В.А. Токсичность мексибела и пентоксифиллина в смеси с гидроксиэтилкрахмалом / В.А. Иванютин, П. С. Неверов // БГМУ: 90 лет в авангарде медицинской науки и практики : сб. науч. тр. / ред. А.В. Сикорский. – Минск, 2011. – Т. 1. – С. 154–155.

14. Неверов, П.С. Применение антицитокиновых и антигипоксантных препаратов в сочетании с раствором гидроксиэтилкрахмала при лечении острого панкреатита / П.С. Неверов, Г.Г. Кондратенко, С.В.Тараненко // Актуальные вопросы гнойно-септической хирургии : материалы конф., г. Бобруйск, сент. 2012 г. [опубл. в журн.] Хирургия. Восточная Европа. – 2012. – № 3. – С. 96–98.

Патент

15. Способ моделирования острого панкреатита у собаки в эксперименте : пат. 14027 Респ. Беларусь, МПК (2009) G 09В 23/00 / П.С. Неверов, Г.Г. Кондратенко, С.И. Леонович, Л.В. Бутько ; заявитель : УО «Белорусский государственный медицинский университет». – № а 20090282 ; заявл. 03.02.2009 ; опубл. 10.30.2010 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2011. – № 1. – С. 143.

Инструкция

16. Метод комплексного лечения пациентов при остром панкреатите с применением лекарственных препаратов в сочетании с раствором гидроксиэтилкрахмала : инструкция по применению № 078-0610 : утв. МЗ Респ. Беларусь 27.09.2010 г. / УО «Белорус. гос. мед. ун-т» ; сост. П.С. Неверов, Г.Г. Кондратенко, С.И. Леонович, А.И. Протасевич. – Минск, 2010. – 6 с.

Учебно-методическое пособие

17. Острый панкреатит : учеб.-метод пособие / С.И. Леонович, Г.Г. Кондратенко, А.И. Протасевич, П.С. Неверов ; Белорус. гос. мед. ун-т, 1-я каф. хирург. болезней. – Минск : БГМУ, 2011. – 30 с.

РЭЗІЮМЭ

Нявераў Павел Сяргеевіч

Абгрунтаванне спосабу павышэння эфектыўнасці комплекснага лячэння вострага панкреатыту (эксперыментальна-клінічнае даследаванне)

Ключавыя словы: востры панкреатыт, мадэліраванне, пентаксіфілін, этылметылгідроксіпірыдын, этылметылгідроксіпірыдыну сукцынат, гідроксиэтылкрухмал, сумяшчальнасць, лячэнне.

Мэта работы: палепшыць вынікі комплекснага лячэння пацыентаў з вострым панкреатытам шляхам павышэння сістэмнага антыцытакінавага і антыаксідантнага ўздзеяння за кошт прымянення новых высокаэфектыўных лячэбных саставаў.

Метады даследавання: эксперыментальны, клінічны, гісталагічны, лабараторны, статыстычны.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: устаноўлена, што сумяшчэнне этылметылгідроксіпірыдыну, этылметылгідроксіпірыдыну сукцынату, пентаксіфіліну з 6% раствором гідроксиэтылкрухмалу (ГЭК) не прыводзіць да фізіка-хімічнага ўзаемадзеяння прэпаратаў і пры інфузіі такіх лекавых кампазіцый нарастання таксічных эфектаў не назіраецца. Распрацавана мадэль цяжкай формы вострага эксперыментальнага панкреатыту ў буйных жывёл (сабак). На эксперыментальнай мадэлі выяўлен феномен патэнцыравання антыцытакінавага і антыаксідантнага ўздзеяння пентаксіфіліну, этылметылгідроксіпірыдыну, этылметылгідроксіпірыдыну сукцынату пры сумяшчэнні з раствором ГЭК, а таксама здольнасць эфектыўна купіраваць гемаканцэтрацыйныя расстройствы пры вострым панкреатыце. Абгрунтаваны спосаб павышэння эфектыўнасці комплекснага лячэння вострага панкреатыту, клінічнае выкарыстанне якога дазваляе палепшыць вынікі аказання дапамогі пацыентам пры дадзеным захворванні.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: распрацаваную мадэль вострага панкреатыту рэкамендуецца выкарыстоўваць у эксперыментальнай практыцы. Спосаб павышэння эфектыўнасці комплекснага лячэння вострага панкреатыту можа быць выкарыстаны ў рабоце хірургічных аддзяленняў і аддзяленняў інтэнсіўнай тэрапіі лячэбных устаноў.

Вобласць прымянення: эксперыментальная медыцына, клінічная хірургія.

РЕЗЮМЕ

Неверов Павел Сергеевич

Обоснование способа повышения эффективности комплексного лечения острого панкреатита (экспериментально-клиническое исследование)

Ключевые слова: острый панкреатит, моделирование, пентоксифиллин, этилметилгидроксипиридин, этилметилгидроксипиридина сукцинат, гидроксиэтилкрахмал, совместимость, лечение.

Цель работы: улучшить результаты комплексного лечения пациентов с острым панкреатитом путем повышения системного антицитокинового и антиоксидантного воздействия за счет применения новых высокоэффективных лечебных составов.

Методы исследования: экспериментальный, клинический, гистологический, лабораторный, статистический.

Полученные результаты и их новизна: установлено, что совмещение этилметилгидроксипиридина, этилметилгидроксипиридина сукцината, пентоксифиллина с 6% раствором гидроксиэтилкрахмала (ГЭК) не приводит к физико-химическому взаимодействию препаратов и при инфузии таких лекарственных композиций нарастания токсических эффектов не наблюдается. Разработана модель тяжелой формы острого экспериментального панкреатита у крупных животных (собак). На экспериментальной модели выявлен феномен потенцирования антицитокинового и антиоксидантного действия пентоксифиллина, этилметилгидроксипиридина и этилметилгидроксипиридина сукцината при совмещении с раствором ГЭК, а также способность эффективно купировать гемоконцентрационные расстройства при остром панкреатите. Обоснован способ повышения эффективности комплексного лечения острого панкреатита, клиническое применение которого позволяет улучшить результаты оказания помощи пациентам при данном заболевании.

Рекомендации по использованию: разработанную модель острого панкреатита рекомендуется использовать в экспериментальной практике. Способ повышения эффективности комплексного лечения острого панкреатита может быть использован в работе хирургических отделений и отделений интенсивной терапии лечебных учреждений.

Область применения: экспериментальная медицина; клиническая хирургия.

Подписано в печать 24.04.13. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 1,16. Уч.-изд. л. 1,37. Тираж 60 экз. Заказ 244.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».

ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.