

УДК 616.37.001.5-002.4

<https://doi.org/10.52420/umj.23.2.89><https://elibrary.ru/OQZFLO>

Гемокоагуляционные нарушения и интоксикация при тяжелом течении острого постманипуляционного панкреатита в эксперименте

Михаил Иосифович Прудков¹, Максим Анатольевич Ранцев^{2✉},
Пётр Алексеевич Сарапульцев³, Олег Николаевич Чупахин⁴

¹ Уральский институт управления здравоохранением имени А. Б. Блохина, Екатеринбург, Россия

² Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

³ Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург, Россия

⁴ Институт органического синтеза имени И. Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург, Россия

✉ r-ma@bk.ru

Аннотация

Введение. Острый постманипуляционный панкреатит (ОПМП) — частое осложнение после вмешательств на большом дуоденальном сосочке двенадцатиперстной кишки. Частота развития ОПМП может достигать 15%, из них тяжелым течением характеризуется 5–10% случаев.

Цель работы — определение возможности коррекции гемокоагуляционных нарушений и снижения выраженности синдрома эндогенной токсемии при тяжелом течении ОПМП.

Материалы и методы. Выполнено сравнительное исследование выраженности гемокоагуляционных нарушений и токсемии на 40 животных (нелинейные крысы-альбиносы) с тяжелым течением острого панкреатита на экспериментальной модели ОПМП. В целях уменьшения выраженности гемокоагуляционных нарушений и уровня токсемии в исследовании использовано соединение L-17 из новой группы органических соединений замещенных тиadiaзинов в суточной дозе 40 мг/кг.

Результаты. Показано развитие гиперкоагуляции (повышение концентрации D-димеров (это правильное обозначение) и изменение показателей тромбоэластограммы) и выраженной токсемии (повышение концентрации веществ средней и низкой молекулярной массы (ВНСММ) и коэффициента распределения К (соотношение ВНСММ плазмы и эритроцитов), снижение связывающей способности альбумина (ССА)) у животных с экспериментальной моделью ОПМП. Введение крысам с ОПМП соединения L-17 приводит к нормализации показателей тромбоэластограммы, снижению концентрации D-димеров, а также уменьшению уровня токсемии (снижение концентрации ВНСММ и коэффициента К, повышение ССА).

Обсуждение. Течение ОПМП в эксперименте сопровождается развитием тяжелых гемокоагуляционных нарушений и выраженной токсемией. Эффективными показателями, отражающими тяжесть течения ОПМП, являются D-димеры (гемокоагуляция) и связывающая способность альбумина (токсемия).

Заключение. Применение соединения L-17 из группы тиadiaзинов при экспериментальном ОПМП тяжелой степени снижает выраженность гемокоагуляционных нарушений и уменьшает тяжесть течения полиорганной дисфункции.

Ключевые слова: острый панкреатит, острый постманипуляционный панкреатит, моделирование острого панкреатита, гемокоагуляция, токсемия

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке программы Президиума Уральского отделения Российской академии наук (№ 09-П-4-3001) и гранта регионального конкурса «Урал» Российского фонда фундаментальных исследований (№ 07-04-96122).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено Этическим комитетом Института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук (протокол № 02/21 от 1 декабря 2021 г.).

Для цитирования: Гемокоагуляционные нарушения и интоксикация при тяжелом течении острого пост-манипуляционного панкреатита в эксперименте / М. И. Прудков, М. А. Ранцев, П. А. Сарapultsev, О. Н. Чупахин // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 2. С. 89–97. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.2.89>. EDN: <https://elibrary.ru/OQZFLO>.

Hemocoagulation Disorders and Intoxication in Severe Acute Post-Manipulation Pancreatitis in the Experiment

Mikhail I. Prudkov¹, Maksim A. Rantsev^{2✉}, Petr A. Sarapultsev³, Oleg N. Chupakhin⁴

¹ Ural Institute of Health Care Management named after A. B. Blokhin, Ekaterinburg, Russia

² Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

³ Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia

⁴ I. Ya. Postovsky Insitute of Organic Synthesis, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia

✉ r-ma@bk.ru

Abstract

Introduction. Acute post-manipulation pancreatitis (APMP) is a frequent complication after interventions on the major duodenal papilla. The APMP incidence reaches 15 %, of which 5–10 % are severe. The goal of the research is to determine the possibility of correcting hemocoagulation disorders and reducing endogenous toxemia syndrome severity in APMP.

Materials and methods. A comparative study was performed in 40 animals (nonlinear albino rats) with severe acute pancreatitis on APMP experimental model. L-17 compound from a new group of organic compounds substituted thiadiazines at a daily dose of 40 mg/kg was used.

Results. The development of hemocoagulation disorders and severe toxemia in animals with an experimental model of APMP has been shown. The indicators of the severity of hemocoagulation disorders and toxemia were studied in experimental APMP against the background of the introduction of the compound L-17 from the group of substituted thiadiazines.

Discussion. The course of APMP in the experiment is accompanied by the development of severe hemocoagulation disorders and severe toxemia. Effective indicators reflecting the severity of APLP are D-dimers (hemocoagulation) and albumin binding capacity (toxemia).

Conclusion. The course of experimental severe APMP is accompanied by pronounced hemocoagulation disorders development involved in the pathogenesis and progression of multiple organ dysfunction, that is characterized by a high level of endogenous toxemia. The course of experimental APMP against the background of the introduction of the compound L-17 is marked by a decrease in the severity of hemocoagulation disorders and the level of endogenous toxemia.

Keywords: acute severe pancreatitis, acute post-manipulation pancreatitis, modeling of acute pancreatitis, hemocoagulation, endotoxycosis syndrome

Funding. This work was supported by the program of the Presidium of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (No. 09-P-4-3001) and a grant from the regional competition “Ural” of the Russian Foundation for Basic Research (No. 07-04-96122).

Conflicts of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest.

Conformity with the principles of ethics. This study was approved by the Ethics Committee of the Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (protocol No. 02/21 dated 1 December 2021).

For citation: Prudkov MI, Rantsev MA, Sarapultsev PA, Chupakhin ON. Hemocoagulation Disorders and Intoxication in Severe Acute Post-Manipulation Pancreatitis in the Experiment. *Ural Medical Journal*. 2024;23(2):89–97. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.2.89>. EDN: <https://elibrary.ru/OQZFLO>.

Введение

Острый постманипуляционный панкреатит (ОПМП) является одним из частых осложнений после диагностических и лечебных вмешательств на большом дуоденальном сосочке двенадцатиперстной кишки [1–8]. Частота развития ОПМП может достигать 15 % [3, 9–13], из них на тяжелое течение приходится около 5–10 % [3, 12–14]. Неотъемлемым атрибутом тяжелого течения острого панкреатита является развитие полиорганной дисфункции и воспалительной реакции. В основе патогенеза формирования и дальнейшего прогрессирования как органной дисфункции, так и воспалительной реакции лежат выраженные гемокоагуляционные нарушения, которые сопровождаются нарушением микроциркуляции с гипоперфузией тканей и органов [15–22]. Некробиотические последствия тканевой гипоперфузии ведут к формированию синдрома эндогенной токсемии [23]. Известно, что воспалительная реакция на любое повреждение или некроз представляет собой единый воспалительно-коагуляционный ответ [24, 25]. Уменьшение гемокоагуляционных нарушений при тяжелом течении ОПМП несомненно скажется на улучшении микроциркуляции и перфузии органов и тканей. В Институте органического синтеза имени И. Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук (УрО РАН) под руководством академика РАН О. Н. Чупахина синтезировано соединение L-17 — 2-морфолино-5-фенил-6 Н-1,3,4-тиадиазин гидробромид из новой группы органических соединений 5-фенилзамещенных-6Н-1,3,4-тиадиазин-2-аминов. При исследованиях *in vitro* соединение L-17 показало наличие биологического эффекта заключающегося в дезагрегантном и некотором антикоагуляционном действии¹.

Цель работы — определение возможности коррекции гемокоагуляционных нарушений и снижения выраженности синдрома эндогенной токсемии при тяжелом течении ОПМП.

Материалы и методы

В исследование включено 40 лабораторных животных — нелинейные крысы-альбиносы (самцы), у которых была воспроизведена обтурационная модель ОПМП. Операция по моделированию ОПМП проведена крысам в возрасте 4–6 месяцев средней массой 250–300 г. Во всех случаях развился острый панкреатит, соответствовавший критериям тяжелого течения согласно последним утвержденным клиническим рекомендациям Минздрава России (2020)². Развитие острого панкреатита установлено макроскопически и гистоморфологическими данными. Все животные были здоровы и содержались в стандартных условиях вивария Института иммунологии и физиологии (ИИФ) УрО РАН. Проведение экспериментальных процедур одобрено Этическим комитетом ИИФ УрО РАН (протокол № 02/21 от 1 декабря 2021 г.), процедуры проводились в соответствии с руководством по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований, рекомендованным коллегией Евразийской экономической комиссии³. Соединение L-17 вводилось ежедневно в дозировке 40 мг/кг.

Дизайн эксперимента

Все животные, участвовавшие в эксперименте, были разделены на четыре группы. В группы 1 и 3 вошли по 10 животных с моделированным ОПМП тяжелой степени тяжести без медикаментозного воздействия в 1 и 7 сутки соответственно. В группы 2 и 4 включены по 10 животных с воспроизведенным ОПМП тяжелой степени тяжести с введением соединения L-17 в 1 и 7 сутки соответственно. Отдельную группу «интактные» составляли 10 здоровых не оперированных крыс. Выведение из эксперимента осуществляли гуманным способом в 1 и 7 сутки эксперимента с проведением исследования показателей гемокоагуляции и выраженности синдрома эндогенной токсемии. Кровь для исследования собирали путем катетеризации брюшной аорты для получения корректных результатов гемостазиограммы.

¹ Замещенные 5R1, 6R2 1,3,4-тиадиазин-2 амины и фармацевтические композиции в качестве фармакологически активных средств, обладающих антикоагулянтным и антиагрегантным действием : пат. 2259371 РФ. № 2003113145/04 ; заявл. 05.05.2003 ; опубл. 27.08.2009. 20 с. URL: <https://clck.ru/39yBra> (дата обращения: 21.08.2023).

² Острый панкреатит : клинические рекомендации М-ва здравоохранения РФ / Рос о-во хирургов ; Ассоц. гепатопанкреатобилиар. хирургов стран СНГ ; Ассоц. анестезиологов-реаниматологов ; Северо-Запад. ассоц. парентер. и энтер. питания ; Рос. о-во рентгенологов и радиологов ; Санкт-Петербург. радиолог. о-во. М., 2020. URL: <https://clck.ru/39yCmP> (дата обращения: 15.07.2023).

³ О Руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований : рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14 ноября 2023 г. № 33. Доступ из справ.-правовой системы «Гарант.Ру». URL: <https://clck.ru/3A8J3y> (дата обращения: 19.12.2023).

Исследованы следующие показатели гемостазиограммы: концентрация фибриногена, антитромбина-III, D-димеров, количество тромбоцитов, данные тромбозаграммы (R — время реакции (образование тромбокиназы); K — время образования сгустка (скорость образования тромбина); MA — максимальная амплитуда (образование фибрина)). Проанализированы данные эндотоксикограммы: концентрация креатинина, связывающая способность альбумина (ССА), концентрация веществ средней и низкой молекулярной массы (ВНСММ) в эритроцитах и плазме, а также их соотношение — коэффициент распределения K.

Статистическая обработка результатов

Данные представлены в формате $M \pm m$, где M — среднее арифметическое (*англ.* Mean); m — ошибка среднего арифметического. Проверка на нормальность данных выполнена тестом Шапиро — Уилка, результат его выполнения указал на нормальность распределения большинства показателей (p -value > 0,05). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. При сравнении лабораторных данных в 1 и 7 сутки использован U -тест Манна — Уитни, позволяющий сравнивать независимые выборки относительно выборочного распределения, т.к. тест Левена на гомогенность дисперсий указал на разнородность сравниваемых данных (p -value < 0,05).

Результаты

Результаты исследования гемокоагуляционных нарушений представлены в табл. 1.

Таблица 1

Динамика показателей гемостазиограммы, $M \pm m$

Группы животных	Фибриноген, г/л	Антитромбин-III, %	D-димеры, нг/мл	Количество тромбоцитов, $\times 10^9$ /л
Интактные	2,8 \pm 0,3	95,6 \pm 8,3	11,5 \pm 5,4*	856,7 \pm 98,0*
Группа 1 (ОПМП, 1 сут.)	7,9 \pm 1,6*	132,0 \pm 6,5*	918,6 \pm 535,7*	689,2 \pm 29,0*
Группа 2 (ОПМП + L-17, 1 сут.)	6,1 \pm 0,7*†	124,0 \pm 5,4*	175,6 \pm 80,1*†	819,2 \pm 65,0†
Группа 3 (ОПМП, 7 сут.)	3,7 \pm 0,6	124,7 \pm 21,1	716,1 \pm 392,5*	1067,5 \pm 318,0
Группа 4 (ОПМП + L-17, 7 сут.)	3,2 \pm 0,7	127,4 \pm 12,3*	60,7 \pm 14,4*†	1097,0 \pm 51,0*

Примечание. Различия имеют достоверную разницу при $p < 0,05$: * — между интактными и группами 1–4; † — между группами 1 и 2, 3 и 4.

В 1 сутки формирования ОПМП отмечено статистически значимое повышение концентрации фибриногена в группах 1 ((7,9 \pm 1,6) г/л) и 2 ((6,1 \pm 0,7) г/л) по сравнению с интактными животными — ((2,8 \pm 0,3) г/л). В группе 2 концентрация фибриногена, в сравнении с группой 1, была меньше, но без статистически значимой разницы.

Аналогичным образом мы наблюдали повышение антитромбина-III в группах 1 ((132,0 \pm 6,5) %) и 2 ((124,0 \pm 5,4) %) по сравнению с интактными животными ($p < 0,05$), однако с несколько меньшей концентрацией в группе 2 ($p > 0,05$).

В 1 сутки в группах 1 и 2 отмечено значительное снижение количества тромбоцитов. В группе 1 ((689,2 \pm 29,0) $\times 10^9$ /л) уменьшение количества тромбоцитов было значительным в сравнении с интактными животными ((856,7 \pm 98,0) $\times 10^9$ /л) и группой 2 ((819,2 \pm 65,0) $\times 10^9$ /л) ($p < 0,05$).

Максимальные отличия в исследованных показателях гемокоагуляции между группами 1, 2 и интактными животными выявлены по показателю концентрации D-димеров. В 1 сутки в группе 1 ((918,6 \pm 535,7) нг/мл) концентрация D-димеров в 80 раз превышала значения у интактных животных ((11,5 \pm 5,4) нг/мл), и только в 5 раз — в группе 2 (175,6 \pm 80,1) нг/мл). Показатель концентрации D-димеров и количества тромбоцитов, как известно, имеют прямую зависимость с выраженностью воспалительной реакции [26].

К 7 суткам в группах 3 ((3,7 \pm 0,6) г/л) и 4 ((3,2 \pm 0,7) г/л) концентрация фибриногена имела значимое снижение в сравнении с 1 сутками, но была практически на одном уровне, приближаясь к значениям у интактных животных — ((2,8 \pm 0,3) г/л) ($p > 0,05$).

Концентрация антитромбина-III в группах 3 ((124,7±21,1) %) и 4 ((127,4±12,3) %) к 7 суткам не имела значимых отличий, хотя и превышала показатели у интактных животных — ((95,6±8,3) %).

Количество тромбоцитов в группах 3 ((1 067,5±318,0)×10⁹/л) и 4 ((1 097,0±51,0)×10⁹/л) к 7 суткам восстанавливалось и даже немного превышало значения у интактных животных — ((856,7±98,0)×10⁹/л) ($p > 0,05$), что может быть расценено как вероятное явление реактивного тромбоцитоза при воспалительном или инфекционном процессах [27, 28].

Концентрация D-димеров к 7 суткам снижалась в группе 4 ((60,7±14,4) нг/мл) в сравнении с группой 3 ((716,1±392,5) нг/мл), где этот показатель сохранялся на высоком уровне.

В дополнение к описанным параметрам гемостазиограммы выполнена тромбоэластография (табл. 2).

Таблица 2

Динамика показателей тромбоэластограммы, M±m

Группы животных	R, мин.	K, мин.	МА, мм
Интактные	2,33±0,20*	1,24±0,10*	57,30±1,10*
Группа 1 (ОПМП, 1 сут.)	3,38±0,40*	0,70±0,40*	76,00±2,80*
Группа 2 (ОПМП + L-17, 1 сут.)	4,78±0,20*†	1,31±0,40*†	67,80±3,10*†
Группа 3 (ОПМП, 7 сут.)	4,21±0,60*	1,10±0,10	67,20±2,10*
Группа 4 (ОПМП + L-17, 7 сут.)	2,20±0,10†	1,24±0,10	61,80±0,60*†

Примечание. Различия имеют достоверную разницу при $p < 0,05$: * — между интактными и группами 1–4; † — между группами 1 и 2, группами 3 и 4.

При анализе показателей тромбоэластограммы в 1 сутки эксперимента в группе 1 отмечено удлинение 1 фазы свертывания (R — (3,38±0,40) мин.) и укорочение 2 фазы свертывания (K — (0,70±0,40) мин.), а также увеличение времени образования фибрина (МА — (76,0±2,8) мм).

В группе 2 в 1 сутки при введении соединения L-17 выявлено удлинение 1 фазы — времени реакции (R — (4,78±0,20) мин.) — и 2 фазы — времени образования сгустка (K — (1,31±0,40) мин.), — а также увеличение образования фибрина (МА — (67,80±3,10) мм).

К 7 суткам показатели тромбоэластограммы претерпели следующие изменения. В группе 3 к 7 суткам выявлено удлинение времени реакции и времени образования сгустка (R — (4,21±0,60) мин.; K — (1,10±0,10) мин.), а также уменьшение образования фибрина (МА — до 67,20±2,10 мм).

В группе 4 на фоне введения соединения L-17 к 7 суткам отмечена нормализация времени реакции и времени образования сгустка (R — (2,20±0,10) мин.; K — (1,24±0,10) мин.) при тенденции образования фибрина к нормализации (МА — (61,80±0,60) мм).

Тяжелое течение острого панкреатита сопровождается развитием персистирующей органной дисфункции, которая проявляется нарастающей токсемией способствующей поддержанию и усугублению органной дисфункции. Исследованные при экспериментальном ОПМП параметры синдрома эндогенной токсемии представлены в табл. 3.

Таблица 3

Показатели синдрома эндогенной токсемии, M±m

Группы животных	Креатинин, мкмоль/л	ССА, %	ВНСММ в эритроцитах, у. е. оптической плотности	ВНСММ в плазме, у. е. оптической плотности	Коэффициент распределения К
Интактные	28,30±5,73	97,43±1,00	6,8402±0,2500	2,7631±0,2400	0,40±0,04
Группа 1 (ОПМП, 1 сут.)	49,20±7,78*	88,00±3,09*	8,0150±0,1400*	3,5894±0,1800*	0,45±0,04*
Группа 2 (ОПМП + L-17, 1 сут.)	28,30±5,71†	96,00±2,01†	7,9461±0,2600*	3,3149±0,2100*	0,41±0,07
Группа 3 (ОПМП, 7 сут.)	30,00±1,42	86,00±4,39*	9,2094±0,0500*	4,9611±1,1000*	0,54±0,01*
Группа 4 (ОПМП + L-17, 7 сут.)	29,20±6,30	98,00±2,41†	8,4373±0,1700*†	3,7520±0,1400*†	0,45±0,02*†

Примечание. Различия имеют достоверную разницу при $p < 0,05$: * — между интактными и группами 1–4; † — между группами 1 и 1, группами 3 и 4.

В 1 сутки концентрация креатинина сыворотки в группе 1 ($(49,20 \pm 7,78)$ мкмоль/л) значительно превышала значения в группе 2 ($(28,30 \pm 5,71)$ мкмоль/л). ССА в группе 1 была снижена в сравнении с интактными животными и 2 группой. Концентрация ВНСММ в плазме и сыворотке животных с ОПМП в группах 1 и 2, а следовательно, и коэффициент распределения К (соотношение ВНСММ плазмы и эритроцитов) не имели статистически значимых различий.

К 7 суткам отмечено прогрессирование синдрома эндогенной токсемии по всем исследованным показателям в группе 3 (ВНСММ в эритроцитах — $(9,2094 \pm 0,0500)$ у. е., ВНСММ в плазме — $(4,9611 \pm 1,1000)$ у. е.), по сравнению с группой 4 отмечена более низкая концентрация ВНСММ в эритроцитах и плазме (ВНСММ в эритроцитах — $(8,4373 \pm 0,1700)$ у. е.; ВНСММ в плазме — $(3,7520 \pm 0,1400)$ у. е.). Наиболее информативным оказался показатель ССА, который в группе 3 ($(86,00 \pm 4,39)$ %) значительно снизился в сравнении с группой 4, где имелась нормализация уровня ССА ($(98,00 \pm 2,41)$ %) ($p < 0,05$). Исключением составила концентрация креатинина сыворотки, которая в группах 3 ($(30,00 \pm 1,42)$ мкмоль/л) и 4 ($(29,20 \pm 6,30)$ мкмоль/л) находилась на одном уровне.

Обсуждение

Использованная в исследовании модель ОПМП отличается тяжелым течением заболевания, в соответствии с критериями тяжести, изложенными в российских национальных клинических рекомендациях и данных литературы [3, 12–14]. Тяжелое течение ОПМП отмечается у 5–10 % больных после вмешательства на большом дуоденальном сосочке. В настоящем исследовании рассмотрены два основных аспекта тяжести течения постманипуляционного панкреатита: гемокоагуляционные нарушения и выраженность синдрома эндогенной токсемии. Гемокоагуляционные нарушения характеризуются явлениями гиперкоагуляции, нередко приводящими к развитию венозных тромбозов крупных вен (портальной, селезеночной и т. д.). Явления гиперкоагуляции приводят к состоянию органной гипоперфузии с развитием эндогенной токсемии вследствие полиорганной дисфункции, что согласуется с данными литературы [15–22].

Исследование животных с экспериментальным ОПМП показало развитие выраженных гемокоагуляционных изменений, характерных для тяжелого течения острого панкреатита, что соответствует данным многочисленных публикаций, посвященных этой проблеме [15–22]. Наиболее информативным показателем в исследованных данных гемостазиограммы, отражающих состояние системы гемокоагуляции, оказалась концентрация D-димеров. Концентрация D-димеров в настоящее время рассматривается как интегративный показатель тяжести гемокоагуляционных нарушений имеющий тесную взаимосвязь с выраженностью воспалительного процесса [25]. Выявлено, что повышение концентрации D-димеров имеет корреляцию и с изменениями в тромбоэластограмме, где также отмечено развитие изменений, характеризующих повышенное тромбообразование, что подтверждается данными литературы [29]. Положительная динамика D-димеров может рассматриваться как индикатор эффективности воздействия соединения L-17 на течение ОПМП в эксперименте и рекомендована для мониторинга состояния больных с тяжелым течением острого панкреатита.

Выраженность эндогенной токсемии при остром панкреатите является неотъемлемой характеристикой тяжести течения заболевания и отражает прогрессирование органной дисфункции [23]. Результаты проведенного исследования показали, что ССА является наиболее информативным показателем отражающим течение токсемии при ОПМП в эксперименте. Простота методики измерения ССА и его информативность по данным нашего исследования позволяют использовать этот показатель для оценки выраженности эндогенной токсемии при ОПМП в эксперименте.

Заключение

Течение экспериментального тяжелого ОПМП сопровождается развитием выраженных гемокоагуляционных нарушений, участвующих в патогенезе развития и прогрессирования полиорганной дисфункции. Гемокоагуляционные нарушения при ОПМП характеризуются развитием явлений гиперкоагуляции, что несет в себе опасность гипоперфузии органов и тромбоза вен органов брюшной полости. Введение соединения L-17 позволяет в эксперименте добиться снижения явлений гиперкоагуляции. Органная дисфункция, развивающаяся при ОПМП, характеризуется высоким уровнем эндогенной

токсемии, что нашло отражение в повышении концентрации ВНСММ в эритроцитах и плазме крови, ССА. Введение соединения L-17 при экспериментальном ОПМП снижает уровень токсемии, что сопровождается снижением концентрации ВНСММ и значительным повышением ССА.

Таким образом, показана возможность снижения гиперкоагуляции и уменьшения выраженности синдрома эндогенной токсемии при тяжелом течении ОПМП в эксперименте на фоне введения соединения L-17.

Список источников | References

1. Akshintala VS, Goenka MK, Kamal A, Rai VK, Ghosh S, Talukdar R, et al. Sa1386 risk factors for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) pancreatitis in high-risk patients: Secondary analysis of a randomized controlled study. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2017;85(5 Suppl):AB219–AB220. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2017.03.489>.
2. Arslan U, Cayci H M, Doğan G, Erdogdu UE, Tardu A, Yiğit D, et al. Post-ERCP complications, risk factors and management of complications. *Laparoscopic Endoscopic Surgical Science*. 2021;28(2):93–98. DOI: <https://doi.org/10.14744/less.2021.58966>.
3. Cahyadi O, Tehami N, de-Madaria E, Siau K. Post-ERCP pancreatitis: Prevention, diagnosis and management. *Medicina*. 2022;58(9):1261. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina58091261>.
4. Morales SJ, Sampath K, Gardner TB. A review of prevention of post-ERCP pancreatitis. *Gastroenterology & Hepatology*. 2018;14(5):286–292. PMID: 29991936.
5. Devière J. Post-ERCP pancreatitis: Still a major issue despite all efforts. *Endoscopy*. 2021;53(04):367. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1369-9031>.
6. Buxbaum JL, Freeman M, Amateau SK, Chalhoub JM, Coelho-Prabhu N, Desai M, et al. American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on post-ERCP pancreatitis prevention strategies: Summary and recommendations. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2023;97:153. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2022.10.005>.
7. Tse F, Liu J, Yuan Y, Moayyedi P, Leontiadis GI. Guidewire-assisted cannulation of the common bile duct for the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) pancreatitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022;3:CD009662. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009662.pub3>.
8. Park CH, Park SW, Yang MJ, Moon SH, Park DH. Preand post-procedure risk prediction models for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Surgical Endoscopy*. 2022;36(3):2052–2061. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00464-021-08491-1>.
9. Karyampudi A, Nabi Z, Reddy DN. Risk factors and prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: An update. *EMJ*. 2021;6(4):96–108. Available from: <https://clck.ru/389pRq> [Accessed 10 April 2024].
10. Lin Y, Liu X, Cao DQ, Tang JH, Wen JJ, Li TE, et al. Analysis of risk factors and prevention strategies of post-ERCP pancreatitis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2017;21(22):5185–5190. DOI: https://doi.org/10.26355/eurrev_201711_13838.
11. Dubravcsik Z, Hritz I, Szepes A, et al. Risk factors of post-ERCP pancreatitis in high-risk patients despite prevention with prophylactic pancreatic stents. *Scand J Gastroenterol*. 2020;55(1):95–99. DOI: <https://doi.org/10.1080/00365521.2019.1701069>.
12. Mohammed AO, Ahmed EA, Omar AS, El-Amin H. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: A prospective multicenter study in Upper Egypt. *The Egyptian Journal of Surgery*. 2015;34(1):1–10. DOI: <https://doi.org/10.4103/1110-1121.153364>.
13. Perdigoto DN, Gomes D, Almeida N, Mendes S, Alves AR, Camacho E, et al. Risk factors for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in the indomethacin era — A prospective study. *GE — Portuguese Journal of Gastroenterology*. 2019;26(3):176–183. DOI: <https://doi.org/10.1159/000492313>.
14. Ribeiro IB, do Monte Junior ES, Miranda Neto AA, Proença IM, de Moura DTH, Minata MK, et al. Pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: A narrative review. *World Journal of Gastroenterology*. 2021;27(20):2495–2506. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i20.2495>.
15. Komara NL, Paragomi P, Greer PJ, Wilson AS, Breze C, Papachristou GI, et al. Severe acute pancreatitis: Capillary permeability model linking systemic inflammation to multiorgan failure. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2020;319(5): G573–G583. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00285.2020>.
16. Shah BN, Lapshin VR, Teplov VM. Mechanisms of development of multiple organ failure during shockogenic trauma: A clinical approach to the problem. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2011;170(6):93–97. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/oklifv>.
17. Alimova HP, Alikbekova MB. Multiple organ failure: Problems and modern methods of treatment. *The Bulletin of Emergency Medicine*. 2019;12(1):75–80. (In Russ.). Available from: <https://clck.ru/39yBDV> [accessed 10 April 2024].
18. Asim M, Amin F, El-Menyar A. Multiple organ dysfunction syndrome: Contemporary insights on the clinicopathological spectrum. *Qatar Medical Journal*. 2020;2020(1):22. DOI: <https://doi.org/10.5339/qmj.2020.22>.

19. Sakorafas GN, Tsiotos GG, Sarr MG. Ischemia/Reperfusion-induced pancreatitis. *Digestive Surgery*. 2000;17(1):3–14. DOI: <https://doi.org/10.1159/000018793>.
20. Chaari A, Abdel Hakim K, Bousselmi K, Etman M, El Bahr M, El Saka A, et al. Pancreatic injury in patients with septic shock: A literature review. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2016;8(7):526–531. DOI: <https://doi.org/10.4251/wjgo.v8.i7.526>.
21. Gui M, Zhao B, Huang J, Chen E, Qu H, Mao E. Pathogenesis and therapy of coagulation disorders in severe acute pancreatitis. *Journal of Inflammation Research*. 2023;16:57–67. DOI: <https://doi.org/10.2147/JIR.S388216>.
22. Greer SE, Burchard KW. Acute pancreatitis and critical illness: A pancreatic tale of hypoperfusion and inflammation. *Chest*. 2009;136(5):1413–1419. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.08-2616>.
23. Garg PK, Singh VP. Organ failure due to systemic injury in acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2019;156(7):2008–2023. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.041>.
24. Lopatin AF, Redkin IV, Samoylenko VV, Petrovskaya EL, Molchanov IV. The role of antithrombin in diagnosis and treatment of sepsis. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2018;(3):19–24. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201803119>.
25. Dumnicka P, Maduzia D, Ceranowicz P, Olszanecki R, Drożdż R, Kuśnierz-Cabala B. The Interplay between inflammation, coagulation and endothelial injury in the early phase of acute pancreatitis: Clinical implications. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(2):354. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms18020354>.
26. Borowiec A, Dąbrowski R, Kowalik I, Rusinowicz T, Hadzik-Błaszczak M, Krupa R, et al. Elevated levels of D-dimer are associated with inflammation and disease activity rather than risk of venous thromboembolism in patients with granulomatosis with polyangiitis in long term observation. *Advances in Medical Sciences*. 2020;65(1):97–101. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.advms.2019.12.007>.
27. Chikaev VF, Aydarov AR, Zinkevich OD, Petukhov DM, Galyautdinov FS, Safina NA. Features of platelet reaction in acute pancreatitis. *Kazan Medical Journal*. 2017;98(2):172–175. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17750/KMJ2017-172>.
28. Chiba N, Sugita A, Mizuochi M, Sato J, Saito T, Sakurai A, et al. Clinical significance of reactive thrombocytosis in the course of acute pancreatitis. *BMC Gastroenterology*. 2023;23(1):206. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12876-023-02837-w>.
29. Thachil J. Usefulness of combining D-dimers with thromboelastography. *Journal of the American College of Surgeons*. 2020;231(5):608. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2020.07.004>.

Информация об авторах

Михаил Иосифович Прудков — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии, колопроктологии и эндоскопии, Уральский институт управления здравоохранением имени А. Б. Блохина, Екатеринбург, Россия.
E-mail: miprudkov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2512-2760>

Максим Анатольевич Ранцев — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры хирургических болезней, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.
E-mail: r-ma@bk.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6515-7231>

Пётр Алексеевич Сарапульцев — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммунопатофизиологии, Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург, Россия.
E-mail: p.sarapultsev@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4093-4380>

Олег Николаевич Чупахин — доктор химических наук, академик Российской академии наук, научный руководитель, Институт органического синтеза имени И. Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург, Россия.
E-mail: chupakhin@ios.uran.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1672-2476>

Information about the authors

Mikhail I. Prudkov — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Surgery, Coloproctology and Endoscopy, Ural Institute of Health Care Management named after A. B. Blokhin, Ekaterinburg, Russia.
E-mail: miprudkov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2512-2760>

Maksim A. Rantsev[✉] — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Surgical Diseases, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: r-ma@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6515-7231>

Petr A. Sarapultsev — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chief Researcher of the Laboratory of Immunopathophysiology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: p.sarapultsev@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4093-4380>

Oleg N. Chupakhin — Doctor of Sciences (Chemistry), Full Member (Academician) of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director, I. Ya. Postovsky Institute of Organic Synthesis, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: chupakhin@ios.uran.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1672-2476>

Рукопись получена: 4 сентября 2023. Одобрена после рецензирования: 14 марта 2024. Принята к публикации: 9 апреля 2024.

Received: 4 September 2023. Revised: 14 March 2024. Accepted: 9 April 2024.